

## Ανασκόπηση

## Οιστρογόνα και κεντρικό νευρικό σύστημα κατά την εμμηνόπαυση

Π. Πολυχρόνου  
Π.-Α. Κανταρτζή  
Δ.Γ. Γουλής  
Ι. Παπαδήμας  
Ι.Ν. Μπόντης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα οιστρογόνα δρουν στο ΚΝΣ ήδη από την εμβρυϊκή ζωή καθορίζοντας τον φυλετικό διμορφισμό τόσο γενομικά, ρυθμίζοντας τη σύνθεση, απελευθέρωση και το μεταβολισμό νευροπεπτιδίων και νευροορμονών, όσο και με άμεση δράση στον εγκέφαλο, επηρεάζοντας τη λειτουργία των νευρώνων και των συνάψεων. Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η έκπτωση των οιστρογόνων που λαμβάνει χώρα κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση δίνει έναυσμα σε μία σειρά μεταβολών στο θυμικό, στη συμπεριφορά, καθώς και στις γνωστικές λειτουργίες της γυναίκας. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα οιστρογόνα παίζουν προστατευτικό ρόλο έναντι της νόσου Alzheimer, αυξάνοντας την αιματική ροή στον εγκέφαλο, τροποποιώντας τη μετάδοση του νευρικού σήματος και αμβλύνοντας τη νευροτοξική δράση του αμιλοειδούς-β. Ωστόσο, φαίνεται ότι η προστατευτική δράση των οιστρογόνων είναι μάλλον έμμεση ως αποτέλεσμα της λειτουργίας και των μεταβολών με την ηλικία του άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – γονάδες» και ιδιαίτερα της ωχρινोटρόπου ορμόνης.

*Όροι ευρετηρίου: εμμηνόπαυση, γνωστικές λειτουργίες, ΚΝΣ, νόσος Alzheimer, οιστρογόνα, LH.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα οιστρογόνα, εκτός από τη δράση τους στην αναπαραγωγική λειτουργία, επηρεάζουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) με πολλούς τρόπους και ρυθμίζουν ζωτικές λειτουργίες των νευρώνων και των νευρογλοιακών κυττάρων<sup>1</sup>. Παρά την εκτεταμένη έρευνα, τα τελευταία χρόνια όσον αφορά στην επίδραση των οιστρογόνων στη γνωστική λειτουργία δεν έχει προταθεί ως τώρα μια ολοκληρωμένη θεωρία που να βοηθά στην κατανόηση της πολυπόικλης δράσης των οιστρογόνων στο ΚΝΣ. Αναφέρεται ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν τη λεκτική λειτουργία, την προφορική μνήμη, την αντίληψη του χώρου, την επιδεξιότητα των λεπτών κινήσεων, αλλά και τα συμπτώματα τόσο της νόσου του Alzheimer, όσο και της κατάθλιψης<sup>2-9</sup>.

Η φυσιολογική εμμηνόπαυση εμφανίζεται περίπου στην ηλικία των 51 ετών, ενώ η έκπτωση στα επίπεδα των οιστρογόνων εμφανίζεται λίγο νωρίτερα κατά την όψιμη περίοδο της μετάβασης στην εμμηνόπαυση. Η αύξηση του προσδόκιμου ορίου ηλικίας της γυναίκας κατά τον εικοστό αιώνα σημαίνει ότι η γυναίκα θα ζήσει το ένα τρίτο της ζωής της χωρίς την

Μονάδα Ενδοκρινολογίας  
Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και  
Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:  
Δημήτριος Γ. Γουλής  
Α' Μαιευτική και Γυναικολογική  
Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»  
Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία  
54603 Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 693.131  
E-mail: dimitrios.goulis@otenet.gr  
Κατατέθηκε: 25/02/07  
Εγκρίθηκε: 02/09/07

υποστήριξη των οιστρογόνων.

## Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΤΟ ΚΝΣ

Τα στεροειδή του φύλου παίζουν θεμελιώδη ρόλο στην εξέλιξη και στη λειτουργία του ΚΝΣ. Η δράση τους δεν περιορίζεται στη ρύθμιση των ενδοκρινικών λειτουργιών και της σεξουαλικής συμπεριφοράς. Η εύρεση υποδοχέων τόσο των οιστρογόνων, όσο και των ανδρογόνων και της προγεστερόνης στο ΚΝΣ, εκτός του υποθαλάμου και της υπόφυσης, επιβεβαιώνει το ρόλο τους στον έλεγχο διαφορετικών εγκεφαλικών λειτουργιών<sup>10</sup>. Αξιοσημείωτες διαφοροποιήσεις έχουν παρατηρηθεί στη δομή και στη λειτουργία του εγκεφάλου στον άνδρα και τη γυναίκα, όπως για παράδειγμα στον αριθμό των νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές, στη δομή των δενδριτών, στη δομή της μεμβράνης των νευρώνων όπως και στον αριθμό των υποδοχέων των ενδορφινών<sup>11,12</sup>. Η διαφορετική οργάνωση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου ανάμεσα στα δύο φύλα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα στεροειδή του φύλου, όπως φαίνεται από τη διαφορετική έκφραση των υποδοχέων τους σε αυτές τις περιοχές<sup>13</sup>. Η οργάνωση αυτή είναι μόνιμη και λαμβάνει χώρα πιθανόν από διαφορετική έκθεση των ανδρών και των γυναικών στις ορμόνες του φύλου, κυρίως κατά την εμβρυϊκή και τη νεογνική ηλικία, δηλαδή την περίοδο ανάπτυξης των νευρώνων και των συνάψεων<sup>14</sup>.

## ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΝΣ

Παρότι είναι από καιρό γνωστό ότι τα οιστρογόνα παίζουν ζωτικό ρόλο στην εγκεφαλική λειτουργία, οι γνώσεις μας για τη δράση τους σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο είναι ακόμα ασαφείς. Τα οιστρογόνα φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της σύνθεσης, της έκκρισης και του μεταβολισμού νευροπεπτιδίων και νευροστεροειδών, καθώς και στην έκφραση των υποδοχέων τους στους νευρώνες<sup>15</sup>.

Υποδοχείς των οιστρογόνων (Estrogen Receptors – ER) έχουν βρεθεί τόσο στον ιππόκαμπο και στους μετωπιαίους λοβούς του εγκεφάλου, που εξυπηρετούν την προφορική και κινητική μνήμη, όσο και στην αμυγδαλή, την παρεγκεφαλίδα και την νευρολογία<sup>16</sup>. Στον ιππόκαμπο για παράδειγμα και ιδιαίτερα στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου, μια περιοχή που προσβάλλεται συχνά από τη νόσο Alzheimer<sup>17</sup>, τα οιστρογόνα με τη συνεργική δράση της προγεστερόνης αυξάνουν τον αριθμό των απολήξεων των δενδριτών των πυραμιδικών νευρώνων<sup>18</sup>. Έχουν αναγνωρισθεί δύο τύποι πυρηνικών οιστρογονικών υποδοχέων, οι ERα και ERβ, οι οποίοι έχουν παρόμοια δομή αλλά διαφορετική χημική συγγένεια με τα οιστρογόνα<sup>19</sup>. Εκτός όμως από τη μακροπρόθεσμη δράση τους, τα οιστρογόνα ασκούν και

άμεση επίδραση στο ΚΝΣ, που δεν μπορεί να αποδοθεί σε γενομικούς μηχανισμούς<sup>19</sup>. Η μη γενομική αυτή δράση φαίνεται να σχετίζεται τόσο με ενεργοποίηση ενδοκυτταρικών αντιδράσεων μέσω υποδοχέων της μεμβράνης<sup>20,21</sup>, όσο και με τη μετάδοση του νευρικού σήματος<sup>22-26</sup>.

## ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Η ελάττωση στα επίπεδα των οιστρογόνων του ορού κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση ακολουθείται από έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες<sup>27</sup>, όπως στη μνήμη<sup>28</sup>, στην ικανότητα εστίασης της προσοχής<sup>29</sup> και στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών<sup>30</sup>. Ένα θεωρητικό μοντέλο που προσπαθεί να εξηγήσει την έκπτωση αυτών των γνωστικών λειτουργιών προτάθηκε από τους Hasher και Zacks<sup>31</sup>, σύμφωνα με το οποίο οι διαδικασίες απόρριψης των μη σχετικών πληροφοριών επιβραδύνονται, με αποτέλεσμα να αποσπάται η προσοχή και να επηρεάζεται η επικοινωνία εκείνων των περιοχών του εγκεφάλου που αποτελούν όργανα-στόχους των εκάστοτε πληροφοριών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή αναγνώρισης και ανάκλησης των σχετικών πληροφοριών, όπως και την ελάττωση της ταχύτητας επεξεργασίας τους. Αυτές οι διαταραχές, καθώς και η βαρύτητά τους, διαφέρουν ανάμεσα στα δύο φύλα. Οι περισσότερες διαταραχές εντοπίζονται στις περιοχές εκείνες του εγκεφάλου που σχετίζονται με τις γνωστικές λειτουργίες, όπως ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος λοβός<sup>32</sup> και ενοχοποιούνται για νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως η νόσος Alzheimer<sup>33</sup>.

## ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

### • Οιστρογόνα

Η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται από επιλεκτική εκφύλιση νευρώνων, κυρίως στον ιππόκαμπο και σε μικρότερο βαθμό σε περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα προοδευτική απώλεια μνήμης, διαταραχές της συμπεριφοράς και της λεκτικής και οπτικοκινητικής δεξιότητας. Η νόσος Alzheimer είναι πολυπαράγοντική και στην παθογένεσή της φαίνεται να παίζουν ρόλο τόσο η ηλικία και το φύλο, όσο και γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Αν και είναι γνωστό ότι η νόσος εμφανίζεται συχνότερα και με βαρύτερη κλινική εικόνα στις γυναίκες, δεν είναι γνωστό αν αυτό σχετίζεται με τα οιστρογόνα. Το γεγονός ότι η νόσος Alzheimer προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες, οδήγησε τους ερευνητές να εξετάσουν τον πιθανό ρόλο των οιστρογόνων στην παθογένεση της νόσου. Ο ρόλος των οιστρογόνων φάνηκε να στηρίζεται από μελέτες που έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης και της βαρύτητας της νόσου με τα χαμηλά επίπεδα των οιστρογόνων. Αντίθετα, οι γυναίκες που διατηρούσαν φυσιολογικά επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων κατά τη

μετάβαση στην εμμηνόπαυση, προσβάλλονταν σπανιότερα από τη νόσο<sup>34</sup>. Επιπρόσθετα, μελέτες έδειξαν ότι γυναίκες που ελάμβαναν Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ) εμφάνιζαν μειωμένη συχνότητα, αλλά και καθυστέρηση στην εμφάνιση της νόσου<sup>35-37</sup>. Ωστόσο, φαίνεται ότι η ΘΟΥ προστατεύει έναντι της νόσου μόνο όταν χορηγείται κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Αντίθετα, παρατηρήθηκε ότι είναι αναποτελεσματική όταν χορηγείται αργότερα<sup>38,39,40-42</sup>.

#### • Γοναδοτροπίνες

Οι ορμόνες του άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – γονάδες» συμμετέχουν σε έναν πολύπλοκο μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης, ο οποίος κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση<sup>43</sup> διαταράσσεται, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των γοναδοτροπινών, εξαιτίας της απώλειας της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισής τους από τα στεροειδή του φύλου και την ανασταλτική<sup>44</sup>. Είναι λοιπόν πιθανό ότι κατά την περίοδο της μετάβασης στην εμμηνόπαυση, κατά την οποία ο άξονας «υποθάλαμος – υπόφυση – γονάδες» είναι ενεργός, η θεραπεία με οιστρογόνα είναι ακόμα ευεργετική για τη νόσο Alzheimer, ενώ όταν η λειτουργία του άξονα αναστέλλεται, η ΘΟΥ αποδεικνύεται ανεπαρκής<sup>45</sup>. Επιπρόσθετες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με νόσο Alzheimer είχαν αυξημένα επίπεδα LH σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό<sup>46,47</sup>, γεγονός που εξηγεί και την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες<sup>48,49</sup>. Ο ρόλος της LH στην παθογένεση της νόσου άρχισε να στηρίζεται από μελέτες που έδειξαν ότι: α) η LH μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό<sup>50</sup>, β) υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση LH σε νευρώνες ασθενών με νόσο Alzheimer<sup>51</sup>, γ) τα επίπεδα της LH είναι ιδιαίτερα αυξημένα στον υπόκαμπο, την πλέον ευπρόσβλητη περιοχή του εγκεφάλου από τη νόσο<sup>52,53</sup> και δ) η LH παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην εναπόθεση του κυριότερου αμυλοειδούς, του πεπτιδίου Αβ<sup>54</sup>, υπεύθυνου για το σχηματισμό των «γεροντικών πλακών». Όλα τα παραπάνω στοιχεία συνηγορούν ότι είναι πιθανό η LH και όχι τα οιστρογόνα, να παίζει έναν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου Alzheimer.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών με την πάροδο της ηλικίας αποτελούν μια σοβαρή και αναγνωρισμένη κλινική οντότητα, που εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Οι μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου στα δύο φύλα, υποδηλώνοντας ένα ρόλο για τις ορμόνες του άξονα «υποθάλαμος – υπόφυση – γονάδες». Η χρήση ΘΟΥ στις γυναίκες, κατά τις πρώιμες φάσεις της μετάβασης

στην εμμηνόπαυση, δείχνει να προλαμβάνει ή έστω να καθυστερεί τόσο την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, όσο και την εμφάνιση της νόσου Alzheimer. Αντίθετα, δεν φαίνεται να έχει θεραπευτική αξία μετά την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης, όπως αναφέρονται τα αποτελέσματα των μελετών WHI και WHIMS (Women's Health Initiative)<sup>40,55</sup>. Ο αντίκτυπος αυτών των μελετών ήταν μεγάλος τόσο στον ιατρικό, όσο και στον μη ιατρικό κόσμο όσον αφορά στη χρήση ΘΟΥ σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Σε κάθε περίπτωση υπάρχει ανάγκη εκπόνησης προοπτικών κλινικών μελετών σε περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, για να αποσαφηνισθεί η σχέση της εμμηνόπαυσης με τις διαταραχές της λειτουργίας του ΚΝΣ.

#### Summary

*Polychronou P, Kantartzi P-D, Goulis DG, Papadimas J, Bontis JN*

*Estrogens and central nervous system in postmenopausal women*

*Helen Obstet Gynecol 19(3):278-282, 2007*

Estrogens affect CNS from fetal life, determining gender dimorphism, synthesis, release and metabolism of neuropeptides and neurosteroids, as well as neuron and synapse function. Clinical data show that estrogen decrease during transition to menopausal gives rise to alterations in mood, behaviour and cognitive functions. Many reports support the hypothesis that estrogen act protectively against Alzheimer disease by increasing blood flow in the brain, modifying neurotransmission and blunting neurotoxic effects of β-amyloid. Nevertheless, it seems that estrogen's protective effect is indirect, as a result of the alterations of the "hypothalamus – pituitary – gonadal" axis and especially of LH by aging.

**Key words:** *menopause, cognitive functions, CNS, Alzheimer disease, estrogens, LH.*

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, Robert F, Labombarda F, Desarnaud F. Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects. *J Neurocytol* 2000; 29:307-326.
- Hampson E. Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoendocrinology* 1990; 15:97-111.
- Kimura D. Sex differences in the brain. *Sci Am* 1992; 267:119-125.
- Sherwin BB. Estrogenic effects on memory in women. *Ann NY Acad Sci* 1994; 743:213-231.
- Bedard PJ, Langelier P, Villeneuve A. Estrogens and the extrapyramidal system. *Lancet* 1977; 2:1367-

- 1368.
6. Regier DA, Boyd JH, Burke JD, et al. One-month prevalence of mental disorders in the U.S. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 45:977-986.
  7. Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ. The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J Neurosci* 1982; 2:354-360.
  8. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Peterson LG, Snyder B. Relationships of serum estradiol levels, menopausal duration and mood during hormonal replacement therapy. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22:549-558.
  9. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and the response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5:97-106.
  10. Genazzani AR, Petraglia F, Purdy RH. *The Brain: Source and Target for Sex Steroid Hormones*. The Parthenon Publishing Group, Italy 1996.
  11. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2034-2041.
  12. Pfaff DW. *Estrogens and Brain Function*. Springer-Verlag, New York 1980.
  13. Kruijver FP, Fernandez-Guasti A, Fodor M, Kraan EM, Swaab DF. Sex differences in androgen receptors of the human mamillary bodies are related to endocrine status rather than to sexual orientation or transsexuality. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:818-827.
  14. Gorski RA. Sexual differentiation of the endocrine brain and its control. In: Motta M, ed. *Brain endocrinology*. New York: Raven Press 1991; p. 71-104.
  15. Alonso-Soleis R, Abreu P, Leopez-Coviella I, Hernandez G, Fajardo N. Gonadal steroid modulation of neuroendocrine transduction: a transynaptic view. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 3:357-382.
  16. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48:21-26.
  17. Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR, et al. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*. 1984; 225:1168-1170.
  18. Woolley CS, McEwen BS. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol* 1993; 336:293-306.
  19. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346:340-352.
  20. Falkenstein E, Wehling M. Nongenomically initiated steroid actions. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:51-54.
  21. Kuppers E, Ivanova T, Karolczak M, Lazarov N, Fohr K, Beyer C. Classical and nonclassical estrogen action in the developing midbrain *Horm Behav* 2001; 40:196-202.
  22. Wong M, Thompson TL, Moss RL. Nongenomic actions of estrogen in the brain: physiological significance and cellular mechanisms. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10:189-203.
  23. Kelly MJ, Wagner EJ. Estrogen modulation of G-protein-coupled receptors. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10:369-374.
  24. Kelly MJ, Lagrange AH, Wagner EJ, Ronnekleiv OK. Rapid effects of estrogen to modulate G protein-coupled receptors via activation of protein kinase A and protein kinase C pathways. *Steroids* 1999; 64:64-75.
  25. Levin ER. Cellular functions of the plasma membrane estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10:374-377.
  26. McEwen BS, Alves SH. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20:279-307.
  27. Halbreich U. Possible acceleration of age effects on cognition following menopause. *J Psych Res* 1995; 29:153-163.
  28. Craik FIM, Byrd M. Ageing and cognitive deficits: the role of attentional resources. In Craik FIM, S Trehub (eds), *Ageing and cognitive processes*. New York: Plenum Press, 1982; p. 191-211.
  29. Rabbitt P. An age decrement and the ability to ignore irrelevant information. *J Gerontol* 1965; 20:233-236.
  30. Cerella J. Aging and information processing rate. In Birren J, Schaie KW (eds) *Handbook of the Psychology of Aging*, San Diego, CA: Academic Press, 1990.
  31. Hasher L, Zacks R. Working memory, comprehension and aging: A review and a new view. In Bower GK (eds), *The psychology of learning and motivation*. San Diego, CA: Academic Press 1988; p. 193-225.
  32. Murphy DGM. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:585-594.
  33. 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.

34. McGonigal G, Thamas B, McQuade C, et al. Epidemiology of Alzheimer's presenile dementia in Scotland, 1974–88. *BMJ* 1993; 306:680–683.
35. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51:728–733.
36. Manly JJ, Merchant CA, Jacobs DM, et al. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology* 2000; 54:833–837.
37. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, et al. Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51:896–900.
38. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:429–432.
39. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48:1517–1521.
40. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2651–2662.
41. Mulnard RA. Estrogen as a treatment for Alzheimer disease. *JAMA* 2000; 284:307–308.
42. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomised controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000; 283:1007–1015.
43. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996; 23:129–136.
44. Couzinet B, Schaison G. The control of gonadotrophin secretion by ovarian steroids. *Hum. Reprod* 1993; 8:97–101.
45. Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003; 60:1369–1371.
46. Bowen RL, Isley JP, Atkinson RL. An association of elevated serum gonadotropin concentrations and Alzheimer disease? *J Neuroendocrinol* 2000; 12:351–354.
47. Short RA, Bowen RL, O'Brien PC, Graff-Radford NR. Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:906–909.
48. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51:728–733.
49. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980–1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30:381–390.
50. Lukacs H, Hiatt ES, Lei ZM, Rao CV. Peripheral and intracerebroventricular administration of human chorionic gonadotropin alters several hippocampus-associated behaviors in cycling female rats. *Horm Behav* 1995; 29:42–58.
51. Bowen RL, Smith MA, Harris PL, Kubat Z, Martins RN, Castellani RJ. Elevated luteinizing hormone expression colocalizes with neurons vulnerable to Alzheimer's disease pathology. *J Neurosci Res* 2002; 70:514–518.
52. Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, Licht P, Hiatt ES. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology* 1993; 132:2262–2270.
53. Al-Hader AA, Lei ZM, Rao CV. Novel expression of functional luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in cultured glial cells from neonatal rat brains. *Biol Reprod* 1997; 56:501–507.
54. Bowen RL, Verdile G, Liu T, Parlow AF, Perry G, Smith MA. Luteinizing hormone, a reproductive regulator that modulates the processing of amyloid-beta precursor protein and amyloid-beta deposition. *J Biol Chem* 2004; 279:20539–20545.
55. Shumaker SA. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291:2947–2958.