

# Östrojen ve Hipokampus İlişkisi

## The Relationship Between Estrogen and Hippocampus: Review

Dr. Deniz ÜNAL,<sup>a</sup>  
Dr. Selina AKSAK,<sup>a</sup>  
Adem KARA,<sup>b</sup>  
Dr. Bünyamin ÜNAL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Histoloji ve Embriyoloji AD,  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>b</sup>Histoloji ve Embriyoloji AD,  
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,  
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Deniz ÜNAL  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji AD, Erzurum,  
TÜRKİYE/TURKEY  
deniz2071@gmail.com

**ÖZET** Steroid yapıda bir hormon olan östrojen, gebe olmayan kadında, çok miktarda ovaryumdan daha az miktarda ise adrenal bezden; gebe kadınlarda ise plasentadan salgılanmaktadır. Östrojen dişilerde yalnızca üreme fonksiyonunda ve ikincil cinsiyet karakterlerinin sürdürülmesinde değil, aynı zamanda beyin, kemik, karaciğer, böbrek gibi dokular ve kardiyovasküler sistem üzerinde de önemli rol oynamaktadır. Menopozla gelişen östrojen yoksunluğu birçok önemli sağlık problemlerine neden olabilmektedir. Vazomotor yakınmalar, organik bozukluklar ve psikolojik sorunlar östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen sorunların başında gelmektedir. Östrojenin, santral sinir sistemi (SSS) üzerinde astrosit ve mikrogliaada bulunan reseptörleri vasıtasıyla spesifik bir kısım genleri aktive ederek, sinaps oluşum hızını etkilediği, bununla birlikte SSS'nin vasküler yapısındaki endotel hücrelerinin içinde yerleşik reseptörler yoluyla, bu yapılarda glikoz kullanımını düzenlediği, serebellum ve mezolimbik dopaminerjik sistemin fonksiyonları üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu, hipokampal nöronların normal fonksiyon görmesini sağlamakla kalmadığı, aynı zamanda nöronların yaşam sürelerini de etkilediği ve gerektiğinde nörogenesis oluşumu için vazgeçilmez olduğu gösterilmiştir. Bu derlemeyle; menopoz veya over yaşlanması konusu östrojen hormonu ekseninde değerlendirilerek SSS ve hipokampus üzerindeki etkileri hakkında detaylı bilgiye ulaşılmaya amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Menopoz; östrojenler; santral sinir sistemi; hipokampus; hafıza

**ABSTRACT** Estrogen, which is a steroid hormone secrete from ovary with large amount and less amount from adrenal gland for non-pregnant woman, and from placenta for pregnant woman. Estrogen not only for fertilization and running the secondary consumer profile but also has a major role on the tissues like; brain, bone, liver, kidney and cardiovascular system. Lack of estrogen which is advancing by menopause can cause many important health problems. Vasomotor complains, organic abnormalities and psychological problems are the major problems. It is shown that, estrogen effects the rate of synapse formation by activating specific genes by way of the receptors which are found in astrocyte and microglia in central nervous system (CNS), nevertheless organize the usage of glucose through situated receptors in the endothelium cells of the vascular structure of CNS, not only helps to function the cerebellum and mesolimbic dopaminergic system but also effects the life duration of hippocampal neurons and when it is needed being dispensable for the formation of neurogenesis. By this review; menopause is evaluated by means of estrogen hormone, to reach the detailed information about the effects on CNS and hippocampus.

**Key Words:** Menopause; estrogens; central nervous system; hippocampus; memory

**Türkiye Klinikleri J Neur 2010;5(3):167-71**

**B**elirli bir yaş periyodundan sonra tüm kadınların maruz kaldığı menopoz ve devamında klimakteryum dönemlerinde baş gösteren östrojen yoksunluğu birçok önemli sağlık problemlerine neden olabilmektedir. Bu dönemde görülen problemlerden biri de santral sinir sis-

temi (SSS) üzerindedir ve beraberinde birkaç soruyu getirmektedir. Bu sorulardan ilki östrojen ve SSS özellikle de hipokampus ilişkisi, ikincisi östrojen azalmasının sözü edilen bu yapılar üzerindeki etkisi, üçüncüsü menopoz sonrasında östrojen yokluğunun karşımıza hangi problemleri üreterek çıktığı konularıdır.

## ÖSTROJEN ETKİLERİ

Bilindiği üzere, memeli organizmasındaki östrojen, gebe olmayan kadında çok miktarda ovaryumdan pek az miktarda ise adrenal bezden salgılanır. Hamilelikte ise plasentadan bol miktarda östrojen salgılanmaktadır. Üç önemli östrojen;  $\beta$ -östradiol, östron ve östrioldür. Başlıca  $\beta$ -östradiol salgılanır. Östron; periferel dokularda adrenal androjenlerden ve granüloza hücrelerinde tekal androjenlerden üretilir ve zayıf etkilidir. Östriol, diğerlerinin özellikle karaciğerdeki oksidasyon ürünü olarak ortaya çıkar.  $\beta$ -östradiolün; östronun 12, östriolün ise 80 katı östrojenik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Östrojen memeli dokularının çoğunda; hücrelerin büyümesi, embriyolojik gelişimi ve yaşamın devamlılığı açısından önemli rollere sahiptir.<sup>1-4</sup> Yapılan çalışmalarda;

- Epidermal büyüme faktörü (EGF) yapımı ve salınımının kontrolü<sup>5-7</sup>
- İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) yapımı ve salınımının düzenlenmesi<sup>8-11</sup>
- Anti-apoptotik protein Bcl-xL proteinlerinin (anti-apoptotic protein Bcl-xL) yapımı<sup>12-14</sup>
- NMDA reseptörlerinin oluşturulması ve aktivasyonu<sup>15-17</sup>
- Gonadotropin-salıveren hormon (GnRH) yapımının düzenlenmesi ve salınımı<sup>18</sup>
- CD4+ T, Th1, Th2 ve CD8+ T hücre maturasyonu ve aktivasyonu<sup>19-21</sup>
- Damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) oluşturulması ve aktivasyonu<sup>22,23</sup> ve
- Doğal öldürücü hücre (NK) familyasındaki sitokin ve hücre membran yüzey antijenlerinin (CD34 antijen, defensin 1, IL-13 reseptör 2, IL-8, fosfolipaz A2, selenoprotein P1 ve sialomusin/CD164) maturasyonu ve aktivasyonu gibi fonksiyonları gerçekleştirdiği kaynaklara geçmiştir.<sup>24</sup>

## ÖSTROJEN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İLİŞKİSİ

Literatüre bakıldığı zaman, SSS'de östrojenin etkileriyle ilişkili onbinlerce çalışma olduğu görülecektir. Bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunun hayvan deneyleri üzerinden yürütüldüğü dikkati çekmektedir. Gerçekleştirilen çabaların; ana eksenine ise her ne sebeple (menopoz, demans veya felç vbç) olursa olsun ortaya çıkan östrojen kaybının SSS'nin farklı bölgelerinde ne gibi değişikliklere neden olduğunun araştırılmasına dayanmaktadır.<sup>25</sup>

Yapılan deneysel çalışmalarda hipotalamus konusu üzerinde yoğunlaştığı, post-menopozal periyodun yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan değişikliklerden hipotalamusun etkilendiği kesin olarak ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarla östrojenin hipotalamusun vücut ısısının düzenlenmesi, seksüel davranışlar gibi kritik bir takım fonksiyonlarının düzenlenmesini kontrol ettiği gösterilmiştir.<sup>25</sup> Santoro ve ark. yaptıkları çalışmalarında idiopatik prematüre overyan yetmezlik tanısı konulan ve yaşları 25-40 arasında değişen 9 deney grubuyla, yaşları 51-70 arasında değişen 8 postmenopozal periyottaki kadına, serum konsantrasyonu 100 pg/mL olacak şekilde, transdermal östradiol uygulamasından 10 dakika önce ve sonrasında kan örneklerini toplayarak, deneklerin gonadotropin sekresyonlarını değerlendirmişlerdir. Sonuçta yaşla birlikte azalan gonadotropin sekresyonundaki azalmanın doğrudan hipotalamus orijinli nöronal değişikliklerden kaynaklandığını iddia etmişlerdir.<sup>26</sup>

Son yıllarda konuyla ilgili ortaya konulan araştırmalarda, dişi üreme sistemindeki yaşlanmanın oldukça kompleks bir proses olduğu belirtilmekte, sözü edilen bu karmaşık olaylar dizisinde temel itibarıyla, progresif bir overyan fonksiyon bozukluğunun yer aldığı göze çarpmaktadır. Derinlemesine irdelendiğinde bu durumun, östradiol kontrolünde hipotalamo-pituiter aksta meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı ifade edilmektedir. Bahsedilen durumun bir kısım nöropeptinin, örneğin; kisspeptinin kapasitesiyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir.<sup>27</sup> Anterior hipotalamustaki anteroventral periventriküler nükleusta, östradiolün indüksiyonuyla bir eksitator nöropeptinin mRNA ekspresyonu

nunu uyardığı, bu uyarı sonucunda ortaya çıkan kisspeptinin ise overyan hormonların regülasyonuna katkı sağladığı gösterilmiş, ancak belirtilen bu katkının yaşla birlikte azaldığı iddia edilmiştir.<sup>27</sup> İlave olarak, östradiolün etkisiyle kisspeptinin hipotalamus anteroventral periventriküler nukleustaki GnRH nöronlarının sayısı ve fonksiyonunu düzenlediği, üstelik overektomi sonrasında bu fonksiyonun bozulduğu da belirtilmiştir.<sup>28</sup>

Ayrıca bu noktada östrojenin diğer beyin bölgelerindeki etkileri üzerinde yapılan çalışmalara da değinmek yerinde olacaktır: Östrojenlerin serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerde ortaya koydukları etkilerle kişilerin duyuşsal (affective) durum ve ruh halleri üzerinde etkili olduğunu ortaya çıkaran çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin; normal overyan siklusun bas-kılandığı premenstrüel sendrom ve depresyonlu hastaların normal modlarının aşırı ve hızlı biçimde değişim gösterdikleri (mood swings), bunun da ötesinde östrojenlerin hayvan modelleri üzerinde antidepresan etki gösterdikleri belirlenmiştir.<sup>29,30</sup> Konuya tersinden bakılacak olunursa; her ne sebeple olursa olsun overyan yaşlanma veya normal menopozal periyotta 17 beta-östradiol gibi hormonların azalmasıyla birlikte anksiyete ve depresyonun negatif fizyolojik semptomlarının ortaya çıktığı, bugün itibariyle artık hipotezin ötesinde bir gerçek olarak karşımızda bulunmaktadır.<sup>31,32</sup>

Östrojenin serebellum ve mezolimbik dopaminerjik sistemin fonksiyonları üzerinde düzenleyici etkiye sahip olduğu, yüksek östrojen seviyesinin Parkinson hastalarında gözlenen ve dopaminerjik sistem üzerinden gerçekleşen titreme, hareketlerde yavaşlama, ekstremitelerde sertlik ve koordinasyon bozukluğu gibi semptomları azalttığı, aksine düşük östrojen seviyesinin sözü edilen dopaminerjik semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığı da gösterilmiştir.<sup>33-35</sup>

Östrojenin, astrosit ve mikroglia da bulunan reseptörleri vasıtasıyla spesifik bir kısım genleri aktive ederek, glial fibriler asidik protein ve apolipoprotein E sentezini artırarak normal sinaptik plastisiteyi ve onun da ötesinde lezyonla uyarılan sinaps oluşum hızını etkilediği gösterilmiştir.<sup>36-38</sup> Bununla birlikte östrojen SSS'nin vasküler

yapısındaki endotel hücrelerinin içinde yerleşik reseptörler yoluyla, bu yapılarda glikoz kullanımını düzenlemekte, bu işlemi büyük bir olasılıkla kan beyin bariyeri endotelinde yerleşik GLUT-1 aracılığıyla gerçekleştirmektedir.<sup>39</sup>

Medial temporal lobun parçası olan hipokampus, hafızalama fonksiyonunun oluşumunda ve edinilen bilgilerin depolanmasında vazgeçilmez öneme sahiptir.<sup>40</sup> Sözü edilen yapının fonksiyonel önemi, sahip olduğu bağlantılardan kaynaklanmaktadır. Bilindiği üzere hipokampus, bilinen bütün duyuşsal alanlarla ya doğrudan veya dolaylı bağlantılara sahip olup, alınan informasyonları, ilgili alanlara taşıma yoluyla tüm neokortikal bölgelerle ilişki kurmaktadır.<sup>41</sup>

Burada açıklığa kavuşturulması gereken esas soru; "östrojenin öğrenme ve hafızalama fonksiyonunun gerçekleştiği hipokampus üzerinde etkisi nedir?" sorusudur. Çünkü yaşlılık döneminde östrojenin kronik olarak azalması sonucu; immün fonksiyonlarda bozulma, kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkması, idrak, öğrenme ve hafızalama yetilerinde kayıp ve birçok nörodejeneratif bozukluk önemli bir problem olarak karşımızda bulunmaktadır.<sup>42-51</sup>

## ÖSTROJEN VE HİPOKAMPUS İLİŞKİSİ

Yapılan çalışmalarda östrojenin sadece hipokampal nöronların normal fonksiyon görmesini sağlamakla kalmadığı, aynı zamanda nöronların yaşam sürelerini de etkilediği ve gerektiğinde nörogenesis oluşumu için vazgeçilmez olduğu gösterilmiştir.

Kısaca bu çalışmalardan ve elde edilen bulgulardan bahsedecek olursak. İki gün boyunca östrojen uygulanan ratlarda CA1 piramidal hücrelerinin apikal dendritlerinde dendritik spin sayılarının %30 arttığı, bu artışın ilgili hücrelerdeki eksitator sinaptik bağlantı sayısını artırdığı, bu durumun ise CA1 piramidal hücreleri ile farklı eksitator girişler arasındaki bağlantıları güçlendirdiği, yani hipokampus piramidal hücrelerinin fonksiyonlarını artırdığı şeklinde yorumlanmaktadır.<sup>52,53</sup> Bu söylenenler dışında östrojenin CA1 piramidal hücrelerinde NMDA reseptörlerinin ekspresyonuna sebep olan oldukça önemli bir hormon olduğu, sonuç itibariyle öğrenme ve hafızalama fonksiyo-

nunda kritik rollere sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>54</sup> NMDA reseptörlerinin çeşitli ajanlarla bloklandığı çalışmalarda, deneklerin öğrenme ve hafızalama fonksiyonlarının kaybolması konunun bir başka kanıtı olarak sunulmaktadır.<sup>55</sup>

Yine başka çalışmalarda gösterilmiştir ki östrojen ayrıca total serebral ve serebellar kan akım hızını düzenleyerek serebral glukoz metabolizmasına katkıda bulunur. Östrojen asetil kolin yapımında kullanılan kolin asetil transferaz enziminin sentezi için gereklidir. Asetil kolin kolinerjik tonus gelişiminde, hafıza ve öğrenmede anahtar rol oynar. Endojen ve ekzojen östrojen dalgalanmaları

ile kadınların kognitif fonksiyonları arasında ilişki vardır ve bu ilişki sürecine beyin hayat boyu maruz kalır. Postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliği hafıza bozukluğunun kaynağıdır. Yapılan nörofizyolojik testlerde, östrojenin özellikle verbal hafıza ve akıcılıkla ilişkili olduğu, postmenopozal dönemde yeni materyel öğrenimlerine katkıda bulunduğuna saptanmıştır.<sup>56,57</sup>

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar gösteriyor ki menopoz sonucu gelişen östrojen yoksulu sadece hipotalamusu değil aynı zamanda hipokampal nöronların sayı ve organizasyonunu etkileyerek bilişsel fonksiyon kayıplarına sebep olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Tomikawa J, Homma T, Tajima S, Shibata T, Inamoto Y, Takase K, et al. Molecular characterization and estrogen regulation of hypothalamic KISS1 gene in the pig. *Biol Reprod* 2010;82(2):313-9.
- Fadini GP, Albiero M, Cignarella A, Bolego C, Pinna C, Boscaro E, et al. Effects of androgens on endothelial progenitor cells in vitro and in vivo *Clin Sci (Lond)* 2009;117(10):355-64.
- Parborell F, Irueta G, Vitale A, Gonzalez O, Pecci A, Tesone M. Gonadotropin-releasing hormone antagonist antide inhibits apoptosis of preovulatory follicle cells in rat ovary. *Biol Reprod* 2005;72(3):659-66.
- Kumar DM, Simpkins JW, Agarwal N. Estrogens and neuroprotection in retinal diseases. *Mol Vis* 2008;14:1480-6.
- Henic E, Noskova V, Høyer-Hansen G, Hansson S, Casslén B. Estradiol attenuates EGF-induced rapid uPAR mobilization and cell migration via the G-protein-coupled receptor 30 in ovarian cancer cells. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(2):214-22.
- Salvatori L, Caporuscio F, Coroniti G, Starace G, Frati L, Russo MA, et al. Down-regulation of epidermal growth factor receptor induced by estrogens and phytoestrogens promotes the differentiation of U2OS human osteosarcoma cells. *J Cell Physiol* 2009;220(1):35-44.
- Sobolewska A, Gajewska M, Zarzyńska J, Gajkowska B, Motyl T. IGF-I, EGF, and sex steroids regulate autophagy in bovine mammary epithelial cells via the mTOR pathway. *Eur J Cell Biol* 2009;88(2):117-30.
- Nar A, Demirtas E, Ayhan A, Gurlek A. Effects of bilateral ovariectomy and estrogen replacement therapy on serum leptin, sex hormone binding globulin and insulin like growth factor-I levels. *Gynecol Endocrinol* 2009;1-6.
- Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Wuttke W. Effects of estradiol benzoate, raloxifen and an ethanolic extract of *Cimicifuga racemosa* in nonclassical estrogen regulated organs of ovariectomized rats. *Planta Med* 2009;75(12):1279-85.
- Inoue A, Takeuchi S, Takahashi S. Insulin-like growth factor-I stimulated DNA replication in mouse endometrial stromal cells. *J Reprod Dev* 2005;51(3):305-13.
- Ewton DZ, Coolican SA, Mohan S, Chernausek SD, Florini JR. Modulation of insulin-like growth factor actions in L6A1 myoblasts by insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5: a dual role for IGFBP-5. *J Cell Physiol* 1998;177(1):47-57.
- Florian M, Magder S. Estrogen decreases TNF-alpha and oxidized LDL induced apoptosis in endothelial cells. *Steroids* 2008;73(1):47-58.
- Belcredito S, Vegeto E, Brusadelli A, Ghisletti S, Mussi P, Ciana P. Estrogen neuroprotection: the involvement of the Bcl-2 binding protein BNIP2. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37(1-3):335-42.
- Lim KB, Ng CY, Ong CK, Ong CS, Tran E, Nguyen TT, et al. Induction of apoptosis in mammary gland by a pure anti-estrogen ICI 162780. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68(2):127-38.
- Valdés JJ, Weeks OI. Estradiol and lithium chloride specifically alter NMDA receptor subunit NR1 mRNA and excitotoxicity in primary cultures. *Brain Res* 2009;1268:1-12.
- d'Anglemont de Tassigny X, Campagne C, Steculorum S, Prevot V. Estradiol induces physical association of neuronal nitric oxide synthase with NMDA receptor and promotes nitric oxide formation via estrogen receptor activation in primary neuronal cultures. *J Neurochem* 2009;109(1):214-24.
- Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids* 2007;72(5):381-405.
- Arreguin-Arevalo JA, Nett TM. A nongenomic action of 17beta-estradiol as the mechanism underlying the acute suppression of secretion of luteinizing hormone. *Biol Reprod* 2005;73(1):115-22.
- Matsuzaki J, Tsuji T, Imazeki I, Ikeda H, Nishimura T. Immunosteroid as a regulator for Th1/Th2 balance: its possible role in autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2005;38(5):369-75.
- Offner H, Polanczyk M. A potential role for estrogen in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:343-72.
- Wang F, Sobel ES, Butfiloski EJ, Roberts SM. Comparison of chlordecone and estradiol effects on splenic T-cells in (NZBxNZW)F(1) mice. *Toxicol Lett* 2008;183(1-3):1-9.
- Yu Y, Shen Z, Zhou X, Chen S. Effects of steroid hormones on morphology and vascular endothelial growth factor expression in female bladder. *Urology* 2009;73(6):1210-7.
- Wen L, Chen LH, Li HY, Chang SP, Liao CY, Tsui KH, et al. Roles of estrogen and progesterone in endometrial hemodynamics and vas-

- cular endothelial growth factor production. *J Chin Med Assoc* 2009;72(4):188-93.
24. Ahmed SA, Hissong BD, Verthelyi D, Donner K, Becker K, Karpuzoglu-Sahin E. Gender and risk of autoimmune diseases: possible role of estrogenic compounds. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 5):681-6.
  25. Danilovich N, Javeshghani D, Xing W, Sairam MR. Endocrine alterations and signaling changes associated with declining ovarian function and advanced biological aging in follicle-stimulating hormone receptor haploinsufficient mice. *Biol Reprod* 2002;67(2):370-8.
  26. Lederman MA, Lebesgue D, Gonzalez VV, Shu J, Merhi ZO, Etgen AM, et al. Age-related LH surge dysfunction correlates with reduced responsiveness of hypothalamic anteroventral periventricular nucleus kisspeptin neurons to estradiol positive feedback in middle-aged rats. *Neuropharmacology* 2010;58(1):314-20.
  27. Krajnak K, Rosewell KL, Wise PM. Fos-induction in gonadotropin-releasing hormone neurons receiving vasoactive intestinal polypeptide innervation is reduced in middle-aged female rats. *Biol Reprod* 2001;64(4):1160-4.
  28. Walf AA, Frye CA. Effects of two estradiol regimens on anxiety and depressive behaviors and trophic effects in peripheral tissues in a rodent model. *Gend Med* 2009;6(1):300-11.
  29. Walf AA, Frye CA. ERbeta-selective estrogen receptor modulators produce antianxiety behavior when administered systemically to ovariectomized rats. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(9):1598-609.
  30. Walf AA, Paris JJ, Frye CA. Chronic estradiol replacement to aged female rats reduces anxiety-like and depression-like behavior and enhances cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(6):909-16.
  31. Walf AA, Frye CA. Parity and estrogen administration alter affective behavior of ovariectomized rats. *Physiol Behav* 2008;93(1-2):351-6.
  32. Morissette M, Di Paolo T. Effect of estradiol on striatal dopamine activity of female hemiparkinsonian monkeys. *J Neurosci Res* 2009;87(7):1634-44.
  33. Kenna HA, Rasgon NL, Geist C, Small G, Silverman D. Thalamo-Basal Ganglia connectivity in postmenopausal women receiving estrogen therapy. *Neurochem Res* 2009;34(2):234-7.
  34. Craig MC, Murphy DG. Estrogen: effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):97-104.
  35. Suuronen T, Nuutinen T, Huuskonen J, Ojala J, Thornell A, Salminen A. Anti-inflammatory effect of selective estrogen receptor modulators (SERMs) in microglial cells. *Inflamm Res* 2005;54(5):194-203.
  36. Brinton RD. Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. Review. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(4):212-22.
  37. Carbonaro V, Caraci F, Giuffrida ML, Merlo S, Canonico PL, Drago F, et al. Enhanced expression of ERalpha in astrocytes modifies the response of cortical neurons to beta-amyloid toxicity. *Neurobiol Dis* 2009;33(3):415-21.
  38. Alonso A, Moreno M, Ordóñez P, Fernández R, Pérez C, Díaz F, et al. Chronic estradiol treatment improves brain homeostasis during aging in female rats. *Endocrinology* 2008;149(1):57-72.
  39. Zola-Morgan S, Squire LR. Neuroanatomy of memory. *Annu Rev Neurosci* 1993;16:547-63.
  40. Fries P, Fernández G, Jensen O. When neurons form memories. *Trends Neurosci* 2003;26(3):123-4.
  41. Keller ET, Zhang J, Yao Z, Qi Y. The impact of chronic estrogen deprivation on immunologic parameters in the ovariectomized rhesus monkey (*Macaca mulatta*) model of menopause. *J Reprod Immunol* 2001;50(1):41-55.
  42. Porter VR, Greendale GA, Schocken M, Zhu X, Effros RB. Immune effects of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Exp Gerontol* 2001;36(2):311-26.
  43. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000;151(6):584-93.
  44. Lacreuse A. Effects of ovarian hormones on cognitive function in nonhuman primates. *Neuroscience* 2006;138(3):859-67.
  45. Rapp PR, Morrison JH, Roberts JA. Cyclic estrogen replacement improves cognitive function in aged ovariectomized rhesus monkeys. *J Neurosci* 2003;23(13):5708-14.
  46. Tinkler GP, Voytko ML. Estrogen modulates cognitive and cholinergic processes in surgically menopausal monkeys. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(3):423-31.
  47. Arevalo MA, Santos-Galindo M, Bellini MJ, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Actions of estrogens on glial cells: Implications for neuroprotection. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800(10):1106-12.
  48. Suzuki S, Brown CM, Dela Cruz CD, Yang E, Bridwell DA, Wise PM. Timing of estrogen therapy after ovariectomy dictates the efficacy of its neuroprotective and antiinflammatory actions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(14):6013-8.
  49. Wise PM, Dubal DB, Rau SW, Brown CM, Suzuki S. Are estrogens protective or risk factors in brain injury and neurodegeneration? Reevaluation after the Women's health initiative. *Endocr Rev* 2005;26(3):308-12.
  50. Downs JL, Wise PM. The role of the brain in female reproductive aging. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299(1):32-8.
  51. Danilovich N, Ram Sairam M. Recent female mouse models displaying advanced reproductive aging. *Exp Gerontol* 2006;41(2):117-22.
  52. Yankova M, Hart SA, Woolley CS. Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells: a serial electron-microscopic study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(6):3525-30.
  53. Foy MR, Xu J, Xie X, Brinton RD, Thompson RF, Berger TW. 17beta-estradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation. *J Neurophysiol* 1999;81(2):925-9.
  54. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. Review. *Physiol Rev* 2004;84(1):87-136.
  55. Monteiro SC, Matté C, Delwing D, Wyse AT. Ovariectomy increases Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, acetylcholinesterase and catalase in rat hippocampus. *Mol Cell Endocrinol* 2005;236(1-2):9-16.
  56. Linzmayer L, Semlitsch HV, Saletu B, Böck G, Saletu-Zyhlarz G, Zoghiani A, et al. Double-blind, placebo-controlled psychometric studies on the effects of a combined estrogen-progestin regimen versus estrogen alone on performance, mood and personality of menopausal syndrome patients. *Arzneimittelforschung* 2001;51(3):238-45.
  57. Anderer P, Saletu B, Gruber D, Linzmayer L, Semlitsch HV, Saletu-Zyhlarz G, et al. Age-related cognitive decline in the menopause: effects of hormone replacement therapy on cognitive event-related potentials. *Maturitas* 2005;51(3):254-69.