



## Reemplazo hormonal en la menopausia

# Reemplazo hormonal, función cognitiva y memoria

Sara Arellano Montaño, Rosario Silva Álvarez

Donald Hebb (1904-1985), el padre de la biopsicología<sup>1</sup> introdujo el concepto de *asambleas celulares* que señala que los estímulos, las entidades psicológicas abstractas como los conceptos, las relaciones contextuales y las ideas, son representados en grupos neuronales del cerebro con actividad simultánea. Éstas son subsistemas de almacenamiento temporal de información dependientes de circuitos reverberantes y otros más perdurables formados con cambios de estructura. Las asambleas neuronales se superponen funcionalmente y una misma neurona puede pertenecer a diferentes asambleas que se "comunican" de manera y con intensidad diferentes (coactivación).

### CLASIFICACIÓN DESCRIPTIVA DE LOS SISTEMAS DE LA MEMORIA

Los sistemas de memoria constan de diferentes unidades que dependen de sustratos neuronales independientes. Un sistema individual de memoria aporta mucha información, pero interacciones complejas de los sistemas durante las tareas mnésicas o de otra área cognitiva le dan mayor capacidad. Los procesos cognitivos, actúan por competición, sinergismo e interdependencia como sistemas dinámicos interactivos.

La memoria consiste en distintas redes de núcleos y vías distribuidas en el encéfalo. Los diversos tipos de memoria involucran diferentes circuitos y procesos bioquímicos cerebrales. Las clasificaciones de los sistemas de memoria se basan en los contenidos y sus relaciones temporales, como las de Squire y Tulving.<sup>2-5</sup>

#### *Taxonomía de Squire*

1. Memoria declarativa o explícita: es el recuerdo y la evocación consciente del estado de alerta. Su contenido se puede declarar y explicar (verbalización) y está en relación directa con la historia personal del individuo. Tiene la capacidad para recordar detalles de sucesos

(tiempo, lugar y circunstancia) de la vida de la persona<sup>6</sup> y se atribuye a la actividad del lóbulo temporal medial (MTL), el circuito del hipocampo, corteza entorrinal, perirrenal y el diencefalo. La memoria declarativa, según Tulvin, se divide en semántica o de referencia y episódica u operativa.<sup>7</sup>

2. La memoria no declarativa o implícita es la memoria del "como" y se refiere a las habilidades y hábitos adquiridos que se consolidan y mantienen con el aprendizaje repetido (Ej. Manejar un vehículo). Se relaciona con lo procedural de manera automática sin esfuerzo de evocación consciente. El acceso a la memoria implícita es inconsciente como las respuestas condicionadas. El sustrato anatómico se relaciona con la activación del cerebelo, ganglios basales (especialmente el cuerpo estriado), complejo amigdalino y corteza asociativa.<sup>8-10</sup>

#### *Taxonomía de Tulving*

1. Memoria episódica: Se debe a los hechos experimentados y eventos conocidos por el individuo, presentados en un contexto temporal y espacial. Es un procesamiento consciente, que como la memoria declarativa, ocurre en el lóbulo temporal medial y la corteza prefrontal, cuyo daño impide adquirir nuevas memorias. La memoria episódica permite recordar eventos del pasado, referida como la conciencia de sí mismo y se conoce también como conciencia autoconsciente.<sup>11</sup>
2. Memoria semántica o genérica: Se refiere a conocimientos generales no relacionados con eventos particulares como fechas o lugares y se adquiere por comprensión. Es una conciencia noética del saber respecto al mundo externo e interno. Depende de activación de estructuras subcorticales del lóbulo temporal medial, con acceso automático y veloz, y se altera en los trastornos de la memoria anterógrada.<sup>12</sup>

## **Working memory**

También llamada erróneamente, memoria de corto plazo (STM), es más un procesamiento inmediato que un verdadero sistema memoria, y como la explícita, se asocia con el estado de alerta y recuerdo conciente.<sup>13</sup> A diferencia de la explícita o declarativa, dura menos de 30 segundos. Mantiene una representación perceptual visual o fonológica,<sup>14</sup> y se utiliza en una conversación, resolución de problemas y razonamiento. Se deteriora con las lesiones de la corteza prefrontal y parietal.<sup>15</sup>

## **Memoria de corto plazo (STM)**

Es la memoria inmediata y requiere sistemas de percepción íntegros. Su duración promedio es de segundos a horas si hay refuerzo de repetición, de lo contrario dura  $20 \pm 5$  segundos con  $7 \pm 2$  contenidos. Es lábil a la interferencia de otros estímulos preceptuales y permite recordar una conversación de escasos minutos o una operación manual simple pues depende del nivel de atención. Es una memoria declarativa o explícita que no requiere síntesis de proteínas o de RNA.<sup>16</sup>

## **Memoria de largo plazo (LTM)**

Se relaciona con nuestra visión del mundo con fuerte influencia de la percepción y atención. Dura de horas a semanas, o de por vida si hay evocación repetida de recuerdos, es decir, ejercitación, o sea consolidación. Requiere de activación de genes y síntesis de proteínas (transcripción y traducción).<sup>17</sup> Su sustrato molecular es el fenómeno de LTP (potenciales a largo plazo) y la activación del receptor ionotrópico NMDA (N-metil-D-aspartato) y estimulantes de expresión genética y remodelación sináptica. Como la memoria declarativa y episódica, es un proceso consciente.<sup>18</sup>

## **MECANISMOS BIOLÓGICOS DE CONSOLIDACIÓN Y EVOCACIÓN**

El estudio de la memoria tiene diferentes vertientes, en disciplinas muy diversas, por tanto no se explica como un fenómeno fisiológico aislado de las funciones cognitivas y el entorno social, cultural y afectivo del individuo.

## **Aspectos neuroanatómicos**

La formación de nuevas memorias depende del lóbulo temporal medial, principalmente el hipocampo y las cortezas entorrinal, perirrinal, parahipocámpica, fórnix, amígdala y área perisilviana izquierda.<sup>19</sup> El hipocampo es im-

portante para la adquisición y consolidación de nueva información más que para evocación de memorias pasadas. Esta última función depende de conexiones del hipocampo con áreas neocorticales que se renuevan por neuroplasticidad al evocar información de memoria episódica. El lóbulo temporal medial, el hipocampo y el fórnix son esenciales para la memoria relacionada con la familiaridad de sujetos, lugares y eventos.<sup>20</sup> El complejo amigdalino es crucial para la consolidación del aprendizaje en la esfera emocional y modula la memoria declarativa o consciente con contenido emocional. El núcleo basolateral de la amígdala modula las influencias de drogas y hormonas en la consolidación de la memoria: la noradrenalina y receptores beta-adrenérgicos que la aumentan y GABA y sus receptores junto a los opiáceos que la disminuyen.<sup>21</sup>

## **Aspectos neurobiológicos**

La memoria a largo plazo se lleva a cabo en dos etapas. La primera durante el periodo de vigilia, codifica rápidamente la información en la región CA3 del hipocampo como representación episódica de mediana duración y facilitación de las células piramidales. La segunda ocurre durante el reposo vigil y el sueño de ondas lentas teta y activación del hipocampo con ondas rápidas y espigas, fortaleciendo las sinapsis excitatorias de CA3 y CA1. Se activan las conexiones del hipocampo con la corteza entorrinal para formar memorias semánticas y episódicas a largo plazo en el neocórtex,<sup>22-24</sup> cambios modulados por acetilcolina. Durante el reposo y el sueño disminuye la acetilcolina del hipocampo (regiones CA1 y CA3) y corteza prefrontal liberando las sinapsis glutamatérgicas de la inhibición colinérgica permitiendo mejor conexión del hipocampo con la corteza entorrinal y asociativa. Para la consolidación es esencial la integridad de la modulación colinérgica en los ciclos sueño-vigilia.<sup>25</sup> La serotonina facilita las sinapsis, con un receptor metabotrópico asociado a Proteína-G, activando la adenilciclase y aumentando AMP cíclico (AMPc) en las neuronas sensoriales.

La vía AMPc-PKA-MAPK-CREB:<sup>26,27</sup> El AMPc activa a la proteína quinasa-A (PKA) necesaria para la exocitosis de transmisores como el glutamato. La activación de receptores GABA<sub>A</sub> impide la acción excitatoria del glutamato sobre los receptores NMDA y AMPA, e inhibe la adquisición y consolidación de la memoria y el aprendizaje. La 5-HT aumenta el diacilglicerol (DAG), que activa a la proteína quinasa-C (PKC), la cual contribuye a la facilitación, independiente de la duración del potencial de acción. El entrenamiento repetido estimula la PKA a través de la 5-HT, para reclutar la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). MAPK es una enzima de la cascada de regulación de las ERK (quinasa regulada por señalización extrace-

lular). Esta es indispensable para la consolidación de la memoria, a través del switch de activación del receptor NMDA y receptores a aminoácidos excitatorios (mGluR) estimulando la expresión de factores neurotróficos. Ambas cinasas se traslocan al núcleo donde activan el factor de transcripción CREB-1 (Proteína ligando del elemento que responde al AMPc) que interviene en la transformación de STM a LTM. Esta señalización se asocia a LTP, que es la estimulación del hipocampo con potenciales de acción despolarizantes repetidos. Sin LTP hay deficiencia severa en el aprendizaje espacial condicionado.<sup>28</sup>

El glutamato produce LTP postsináptico en el receptor ionotrópico NMDA. La actividad de éste y de CREB es esencial para la consolidación, pues si se suprime la subunidad R1 del receptor NMDA del área CA1 del hipocampo, ocurre un importante déficit de memoria espacial. El calcio facilita la LTP y activa 3 proteínas-kinasas: calcio/calmodulina proteína quinasa II (CaMKII), proteína-quinasa-C (PKC), y tirosina quinasa-fyn. Los factores de crecimiento BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro), FGF-18 (Factor de crecimiento derivado de los fibroblastos) y NT-4 (Neurotrofina-4) intervienen en los fenómenos plásticos de fijación de memoria y aprendizaje en amígdala e hipocampo, activando los receptores de superficie de tirosina quinasa (trk y p75) con mayor descarga de potenciales excitatorios postsinápticos y estimulación de la LTP por mayor transmisión glutamatérgica. La depleción de factores neurotróficos como NT-4 produce déficit severo de memoria de largo plazo. Las Interleucinas-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 15 (IL-15) y 2 (IL-2) y sus receptores también tienen un papel fisiológico en la consolidación de la memoria.<sup>29</sup>

Los receptores dopaminérgicos se unen a proteínas G y modulan las señales de receptores NMDA. En la postsinapsis se activa el receptor ionotrópico glutamatérgico AMPA (Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) de conductancia rápida junto al NMDA. Al translocarse CREB1 al núcleo se expresan los genes inmediatos tempranos (IEG) que facilitan la transcripción, especialmente c-fos, c-jun, Jun-B y Zif-268 que inducen genes tardíos para la síntesis de proteínas<sup>30</sup> y forman nuevos circuitos para el neurodesarrollo y neuroplasticidad. La LTP contribuye a la plasticidad sináptica, el cambio en la intensidad y número de conexiones que intervienen en el depósito de memorias y adquisición de nuevos comportamientos (aprendizaje).

## EFFECTO NEUROACTIVO DE LOS ESTEROIDES SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA

Los neuroesteroides (término de Baulieu, 1981) son sintetizados en el sistema nervioso periférico y central, en astrocitos y células gliales (Baulieu and Robel, 1990), a partir de colesterol. El citocromo P450 que rompe la cade-

na lateral (P450scs) convierte colesterol a pregnenolona. Ésta se oxida a progesterona por la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa/isomerasa (3 $\beta$ HSD). El estradiol puede considerarse como neuroesteroide. Se sintetiza de novo en el cerebro o a partir de testosterona por la aromatasa P450. Las células piramidales de las regiones CA1-CA3 del hipocampo y las granulares del giro dentado contienen enzimas para la síntesis de estradiol, P450 17 $\alpha$  y P450 aromatasa. La distribución cerebral de esteroides, varía en las diferentes regiones, según diferentes condiciones, por ejemplo hay un pico después de situaciones de estrés.

Los esteroides ováricos tienen importantes efectos sobre la función cerebral incluyendo la regulación neuroendocrina de la reproducción, el humor y la cognición, así como un efecto de neuroprotección. Las hormonas esteroideas siendo lipofílicas y con bajo peso molecular cruzan la barrera hemato-encefálica y acceden al cerebro, sitio importante del metabolismo de progesterona. La concentración de esteroides en el cerebro varía durante el ciclo menstrual. Algunos efectos de la progesterona están mediados por la alopregnenolona, su producto metabólico por acción de  $\alpha$ 5 reductasa y 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, presentes en neuronas y células gliales principalmente de corteza e hipocampo.<sup>31</sup>

## RECEPTORES CEREBRALES DE HORMONAS ESTEROIDES

Los receptores a estrógenos (ER $\alpha$  y ER $\beta$ ) y progesterona (PRA y PRB) pertenecen a la suprafamilia de receptores nucleares. Los receptores son dímeros que se unen a DNA, en los elementos de respuesta hormonal, región promotora en el gen blanco. Esta unión inicia la translocación, transcripción y síntesis de proteínas. Hay dos tipos importantes de proteínas interactivas: co-activadores y co-represores. Los co-activadores (p. Ej. co-activador 1 receptor esteroide CREB) se une al propio receptor y presumiblemente sirve de puente para el factor de transcripción. Otros co-activadores: activador-proliferador-peroxisoma r-co-activador 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) y el PGC1- $\alpha$  co-activador relacionado a estrógenos (PERC), son importantes en la modulación de la actividad de transcripción de ER $\alpha$ .

Los receptores a estrógenos están distribuidos en útero, ovario, pulmón, riñón hueso y cerebro. En este último se localizan predominantemente en el sistema límbico: amígdala, septo, hipotálamo e intervienen en los procesos de cognición y emoción. Los receptores a progestágenos también están distribuidos en varias áreas del cerebro.

La acción de las hormonas esteroideas puede ser genómica o no genómica. El mecanismo genómico directo, involucra la asociación del dímero estrógeno-ER o con unión a

heterodímeros para activación de proteína 1 (AP1). En el mecanismo indirecto se activan diferentes segundos mensajeros PKA, PKC, MAPK, ERK, CREB, factor nuclear- $\kappa$ B, etc. Un ejemplo de efecto no genómico es la estabilización de la membrana mitocondrial, reduciendo la generación de radicales de  $O_2$  libres con neuroprotección. La progesterona tiene un mecanismo genómico directo vía sus receptores, co-activadores receptores de esteroides (SRC), CREB y un mecanismo no genómico vía proteína G o de receptores GABA. El estradiol tiene efectos excitatorios y moduladores a través del sistema de glutamato, incrementa la excitabilidad cerebral y la densidad de uniones sinápticas en el hipocampo e induce la expresión de receptores NMDA en la región CA1 del hipocampo. Los estrógenos disminuyen el umbral de disparo y su aplicación directa en el cerebro causa epilepsia focal e induce crisis. En contraste, los progestágenos ejercen acción inhibitoria sobre el SNC, a través de la alopregnenolona, que aunque no tiene un receptor, actúa como modulador positivo de receptores GABA, similar a la acción de las benzodiazepinas. El incremento del GABA mediado por CI, tiene efecto inhibitorio de la función neural. La progesterona y alopregnenolona por vía sistémica, inducen efectos anti-convulsivantes, hipnóticos y ansiolíticos.<sup>31</sup>

### **EFFECTO DE LAS HORMONAS ESTEROIDES EN EL APRENDIZAJE**

Se ha demostrado que los estrógenos mejoran la memoria y la habilidad motora. Facilitan los procesos de maduración sináptica y están asociados con el incremento de la memoria dependiente del hipocampo. El estradiol aumenta la densidad de dendritas estimula el sistema glutamato, los receptores NMDA y reduce la neurotransmisión GABA en neuronas del hipocampo. Los estrógenos incrementan la actividad de colina-acetiltransferasa (enzima que sintetiza acetilcolina).

Todas las subregiones del hipocampo son ricas en receptores GABAa y la alopregnenolona inhibe la actividad neural en la región CA1 y en las áreas del Giro dentado del hipocampo. La alopregnenolona mediante la vía de receptores GABAa, produce alteraciones en el aprendizaje y memoria. Los neuroesteroides que tienen efecto modulador GABA (incluyendo alopregnenolona) dañan el aprendizaje y la memoria. En contraste, los esteroides que antagonizan los receptores GABAa incrementan el aprendizaje y la memoria.

### **TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL**

El efecto de los estrógenos solos o combinados con progestágeno sobre la memoria es diferente. El remplazo hormonal, con estrógenos y medroxiprogesterona, incre-

menta el riesgo de enfermedad de Alzheimer en mujeres postmenopáusicas.

Los riesgos y beneficios de la terapia de remplazo hormonal sobre la función cognitiva en la menopausia han sido difíciles de definir. Las acciones fisiológicas de los estrógenos que podría sustentar un efecto sobre la cognición en las mujeres, son el incremento de las dendritas en la región CA1 del hipocampo, el incremento de la concentración de acetilcolinesterasa que sintetiza acetilcolina y sus numerosos efectos neurotróficos.

Los estudios sobre el efecto de TRH sobre la función cognitiva, han examinado la administración de estrógenos solos, andrógenos solos, una combinación de los anteriores o placebo. Entre los primeros, las mujeres que recibieron algunas de las hormonas activas mantuvieron su rendimiento en las pruebas de memoria verbal, en tanto que disminuyó significativamente en quienes recibieron placebo (Sherwin, 1988).<sup>32</sup> Pero, en otros estudios los estrógenos no incrementaron el rendimiento de la memoria visual o las habilidades espaciales.

Varios factores explican las diferencias entre los estudios que encuentran beneficios en las funciones cognitivas con el uso estrógenos en la postmenopausia en comparación con los que no. Primero, todos los estudios positivos administraron  $17\beta$  estradiol intramuscular o transdérmico, en tanto en los que no encontraron beneficio se administró estrógenos equinos conjugados oralmente (ECE). Esto permite dos explicaciones farmacológicas, una es que la eficacia del  $17\beta$ -estradiol sobre ECE sea mayor (ya que su metabolito principal es sulfato de estrona); otra es que la vía de administración no oral tenga mayor efecto a nivel cerebral.

Una segunda diferencia es que la respuesta positiva a estrógenos como TRH fue tanto a nivel de memoria verbal, como de memoria a largo plazo; en tanto que, en los que no encontraron beneficio en la cognición, tampoco se vio mejoría en la memoria verbal.

Un tercer aspecto importante, es que en todos los estudios que han mostrado un efecto protector de los estrógenos sobre la memoria verbal han sido en mujeres con edad promedio de 45 años, a quienes se les realizó ovariectomía, haciendo la administración inmediatamente después de la cirugía.

En algunos estudios se valoró la función cognitiva en modelos de primates, mediante ovariectomía, con y sin remplazo estrogénico, mediante pruebas de evaluación neuropsicológica. El tratamiento hormonal revirtió el daño en la respuesta retardada en memoria espacial, en contraste, en el grupo no tratado la ovariectomía exacerbó los problemas de aprendizaje.<sup>33</sup> En un estudio placebo controlado a través de evaluación de P300 valoró el uso de estrógenos vs placebo, identificando diferencias en la latencia y amplitud de P300, encontrando un acortamien-

to significativo de la latencia de P300 después de TRH con estrógenos.<sup>34</sup> Las diferencias en P300 sugieren que en el grupo de pacientes sin tratamiento los procesos avanzan, mientras que en el grupo que recibió estrógenos hubo una mejoría significativa y normalización de los procesos de información.

También se ha reportado disminución del declive cognitivo al iniciar la terapia estrogénica inmediatamente después de la menopausia, pero no en aquellas que se inició en forma tardía. Además se ha reportado una reducción significativa de riesgo de enfermedad de Alzheimer en mujeres postmenopáusicas en quienes se inició TRH en forma temprana. Todos los estudios, en roedores, primates no humanos y humanos convergen en apoyar la idea de que los estrógenos pueden prevenir los efectos deletéreos sobre la cognición, cuando se administran en una etapa temprana después del cese de la función ovárica.<sup>35,36</sup>

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Las funciones cognitivas y de memoria dependen de un intrincado sistema de módulos cerebrales en los que residen mecanismos neurofisiológicos muy variados, sistemas de transmisión de señales diversos y mecanismos genómicos y no genómicos, que conducen a cambios transitorios y permanentes en la plasticidad neuronal.
2. Los esteroides gonadales y sus metabolitos participan de manera importante en funciones cerebrales tales como el humor y la cognición, a través de efectos directos e indirectos sobre diversos neurotransmisores, receptores y mensajeros neuronales.
3. Los efectos de los esteroides sexuales sobre la función neural es de distinto tipo. Tienen efecto de neuroprotección, y modulación de los receptores y mensajeros, lo que se traduce como efectos fisiológicos y farmacológicos.
4. En los animales de experimentación, los estrógenos muestran efectos claros sobre la densidad de las dendritas y la memoria. En cambio la alopregnenolona, metabolito de la progesterona daña el aprendizaje y la memoria.
5. Los efectos de la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia son controvertidos. Algunos reportes indican un beneficio claro sobre la memoria, y en otros no se encuentra efecto, o incluso se reportan efectos adversos.
6. La discrepancia de los resultados del reemplazo hormonal en la menopausia se explica por varios factores: el uso de estrógenos (efecto benéfico) vs progestágenos (efecto adverso); el mejor efecto de la vía intramuscular o transdérmica respecto al oral; pero principalmente se propone que el uso en la menopausia

temprana ofrece resultados benéficos, y en cambio el uso tardío puede inducir efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hebb DO. *The organization of behavior*. Willwy 1949.
2. Schacter DL, Tulving E. What are the memory systems of 1994. *Memory Systems* MIT Press 1994: 1-38.
3. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 1992; 99: 195-231.
4. Willingham DB. Systems of memory in the human brain. *Neuron* 1997; 18: 5-8.
5. Squire LR, Zola Morgan S. Memory, brain systems and behavior. *TINS* 1988; 4: 170-175.
6. Squire LR, Zola Morgan S. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 13515-13522.
7. Robbins TW. Refining the taxonomy of memory. *Science* 1996; 273: 1354-1355.
8. Kim JJ, Baxter MG. Multiple brain-memory systems: the whole does not equal the sum of the parts. *TINS* 2001; 24: 324-330.
9. Squire LR. *Memory and brain*. Oxford University Press 1987.
10. Tulving E. *Organization of memory*. Academy Press 1972.
11. Wheeler MD, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: the frontal lobe and autonoetic consciousness. *Psychol Bull* 1997; 121(3): 331-354.
12. Tulving E, Shacter DL. Priming and human memory systems. *Science* 1990; 147: 301-306.
13. Baddeley A. Cognitive psychology and human Memory. *TINS* 1988; 11: 176-181.
14. Buckner RL. Function anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J of Neuroscience* 1995; 15: 12-29.
15. Tsien JZ. Linking Hebb's coincidence-detection to memory formation. *Current Opinion in Neurobiology* 2000; 10: 266-273.
16. Crowder RG. The demise of short-term memory. *Act Psychol* 1982; 50: 291-323.
17. Goelet P, Castellucci VF, Schacter S, Kandel ER. The long and the short of long-term memory: a molecular framework. *Nature* 1986; 322: 419-422.
18. Kesner RP, Rolls ET. Role of long-term synaptic modification in short-term memory. *Hippocampus* 2001; 11: 240-250.
19. Dubai Y. The neurobiology of consolidation, or how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 2004; 55: 03.
20. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991; 253: 1380-1386.
21. Packard MG, Cahill L. Affective modulation multiple memory systems. *Current Opinion in Neurobiology* 2001; 11: 752-756.
22. Barley CH, Bartsch D, Kandel ER. Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 13445-13452.
23. Hasselmo ME, Mc Clelland JL. Neural models of memory. *Current Opinion in Neurobiology* 1999; 9: 184-188.

24. Jensen O, Lisman JE. Hippocampal CA3 region predict memory sequences: accounting for the phase advance of place cells. *Learn Mem* 1996; 3: 279-287.
25. Hasselmo ME. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trend in Cognitive Sciences* 1999; 3: 351-359.
26. Adams JP, Sweatt JD. Molecular Psychology: roles for the ERK-MAP kinase cascade in memory. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 135-163.
27. Dudai Y. Molecular bases of long-term memories: a question of persistence. *Current Opinion in Neurobiology* 2002; 12: 211-216.
28. Mc Gaugh JL. Memory: a century of consolidation. *Science* 2000; 287: 248-251.
29. Abel T, Lattal KM. Molecular mechanism of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology* 2001; 11: 180-187.
30. Sforza DM, Smith DJ. Genetic and genomic strategies in learning and memory. *Current Genomics* 2003; 4: 475-485.
31. Birzniece V, Backstrom T, Johansson IM, Lindblad C, Lundgren P, Lofgren M, Olsson T, Ragagnin G, Taube M, Turkmen S, Wahlstrom G, Wang MD, Wihlback AC, Zhu D. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Research Reviews* 2006; 51: 212-239.
32. Sherwin BB. Estrogen and memory in woman: how can we reconcile the findings?. *Hormones and Behavior* 2005; 47: 371-375.
33. Peter RP, John HM, Jeffrey AR. Cyclic estrogen replacement improves cognitive function in aged ovariectomized rhesus monkey. *The J of Neuroscience* 2003; 23: 5708-5714.
34. Peter A, Bernd S, Doris G. Age related cognitive decline in the menopause: effects of hormonal replacement therapy on cognitive event-related potentials. *The European Menopause Journal*. 2005; 51: 254-269.
35. Helen ES, Niel JM. Similarities between actions of estrogen and BDNF in the hippocampus: coincide or clue? *Trends in Neurosciences* 2005: 29-2.
36. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative memory study: a randomized clinical trial. *ACC Current Journal Review* 2003; 12: 30-31.