

Memoria de trabajo en mujeres con esclerosis múltiple durante el ciclo menstrual

Working memory in women with multiple sclerosis during the menstrual cycle

Silva-Vera Marisol,* Solís-Ortiz Silvia,** Pérez-Luque Elva**

* División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Universidad de Guanajuato. Campus Celaya-Salvatierra; Celaya, Guanajuato.

** Departamento de Investigaciones Médicas, Universidad de Guanajuato. Campus León; León, Guanajuato.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La esclerosis múltiple (EM) se presenta con más frecuencia en mujeres, lo cual sugiere que las hormonas sexuales parecen modular la manifestación de la sintomatología. Se ha observado un aumento de los síntomas antes de la menstruación, y del número de las lesiones asociado con la proporción de progesterona/17-beta estradiol durante la fase lútea.

OBJETIVO: Evaluar la memoria de trabajo (MT) en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual en mujeres con EM.

MÉTODOS: Se evaluaron mujeres con EM de entre 20 y 40 años de edad, ciclos menstruales regulares, y tiempo de evolución de cinco a diez años. Se les comparó con un grupo de mujeres sanas. Los registros se realizaron en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual y se correlacionaron con los niveles hormonales.

RESULTADOS: La tarea de MT en las mujeres con EM mostró una ejecución significativamente deficiente comparada con la ejecución del grupo control. Cuando se comparó la ejecución de la tarea entre ellas mismas, las mujeres con EM en la fase lútea mostraron una ejecución significativamente mejor con un mayor número de categorías alcanzadas ($p < 0.004$), un menor número de errores perseverativos ($p < 0.003$) y un mayor número de ensayos para alcanzar una categoría ($p < 0.011$). Esta ejecución se correlacionó positivamente con progesterona y LH.

CONCLUSIONES: Los resultados indican que la MT mejora en la fase lútea del ciclo menstrual, sugiriendo que la progesterona parece facilitar este dominio cognitivo.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, fase lútea, memoria de trabajo, México, progesterona.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multiple sclerosis (MS) occurs more often in women, suggesting that sex hormones appear to modulate the expression of symptoms. There has been an increase in symptoms before menstruation, and the number of injuries associated with the proportion of progesterone/17-beta estradiol during the luteal phase.

OBJECTIVE: To assess the working memory (WM) function in follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women with MS.

METHODS: We evaluated women with MS aged 20-40 years, regular menstrual cycles, and disease duration of 5-10 years. They were compared with a group of healthy women. The recordings were made in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle and correlated with hormone levels.

RESULTS: The task of WM in women with MS showed a significantly poor performance compared to the performance of the control group. When comparing the performance of the task among themselves, women with MS in the luteal phase showed a significantly better performance with a larger number of categories achieved ($p < 0.004$), fewer perseverative errors ($p < 0.003$) and a greater number of tests to achieve a category ($p < 0.011$). This performance was positively correlated with progesterone and LH.

CONCLUSIONS: The results indicate that WM improves in the luteal phase of the menstrual cycle, suggesting that progesterone seems to facilitate this cognitive domain.

Key words: Luteal phase, multiple sclerosis, Mexico, progesterone, working memory.

Correspondencia: Marisol Silva Vera.

Ing. Javier Barros Sierra No. 201; Ejido Santa María del Refugio; Celaya, Gto. Tel. 01 461 598 59 22. Universidad de Guanajuato.

Correo electrónico: msol78@gmail.com

Artículo recibido: Febrero 12, 2013.

Artículo aceptado: Marzo 22, 2013.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante con neurodegeneración progresiva causada por una respuesta autoinmune, lo que produce deterioro en la transmisión de los potenciales de acción lo que da por resultado diversos déficits cognoscitivos,¹ los cuales se presentan en una prevalencia de aproximadamente entre 40 y 65%; presentando más comúnmente una alteración en la memoria de trabajo (MT).² Una disfunción en este nivel lleva a una distorsión en la planeación, ejecución y velocidad de procesamiento de tareas, así como a un comportamiento rígido y perseverativo.³

Se ha sugerido una posible modulación por las hormonas sexuales, ya que algunas evidencias clínicas indican que existe una influencia de estas sobre la actividad del sistema inmune en la enfermedad.⁴ Tanto la progesterona como el estradiol actúan en la disminución de la respuesta inmune y el sistema nervioso central, regulando de manera local el factor de crecimiento en oligodendrocitos y astrocitos.⁵ Los receptores de estrógenos se encuentran localizados en la corteza cerebral, la amígdala y en el hipocampo, la cual es una estructura importante para el aprendizaje, la memoria,⁶ el estado de ánimo y la emoción. Mientras que los receptores a progestinas, se encuentran en la corteza frontal, en la región CA1 del hipocampo y en la corteza cerebral.⁷ La acción de las hormonas gonadales sobre la cognición en pacientes con EM no se conoce con exactitud, particularmente en mujeres con esta enfermedad, y hasta el momento no se han realizado estudios donde se evalúe la memoria de trabajo en mujeres con EM considerando la influencia del ciclo hormonal.

Es por ello que en este estudio las pacientes con EM ejecutarán una tarea que demanda memoria de trabajo y se correlacionará con los niveles de las hormonas esteroideas ováricas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo transversal y comparativo. Se evaluaron pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple según los criterios estandarizados de Mc Donald de la Consulta Externa de la especialidad de Neurología del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), pacientes de la Asociación de Esclerosis Múltiple de la Ciudad de León, Guanajuato, y voluntarias con la enfermedad que decidieron participar en el estudio, durante un periodo de seis meses. A las pacientes se les comparó con un grupo control de mujeres aparentemente sanas, pareadas por edad y escolaridad.

Se incluyó a pacientes del sexo femenino, de 20-40 años de edad, con diagnóstico de EM recaída remitente acorde a los criterios de Mc Donald, con ciclos menstruales regulares, con un tiempo de diagnóstico de cinco a diez años, escala de EDSS de 1-6. A las pacientes se les comparó con un grupo control de mujeres aparentemente sanas, pareadas por edad y escolaridad. Se determinó la fase folicular y lútea, así como las características de los ciclos menstruales con la finalidad de identificar un patrón durante un mes previo al estudio. La fase de inicio, ya

sea folicular o lútea fue asignada al azar. Las participantes fueron informadas de los procedimientos, beneficios y riesgos potenciales de los estudios a efectuar, en consonancia con la Declaración de Helsinki sobre investigación en humanos. Se realizó con las mujeres que decidieron participar obteniendo el consentimiento informado por escrito, otorgado libremente.

A todas las mujeres se les tomó 10 mL de sangre venosa periférica, las muestras sanguíneas se obtuvieron 24 horas después de la administración del β -interferón. Posteriormente desarrollaron la tarea utilizando la prueba "Wisconsin Card Sorting Test" (WCST) para evaluar la memoria de trabajo en la fase folicular y lútea del ciclo menstrual, 24 horas después de la administración del beta interferón. WCST consiste en clasificar cartas que varían en color, figuras y números. El criterio de clasificación cambia aleatoriamente, el procedimiento de repetición de criterios, continúa hasta que la paciente complete seis categorías correctas o hasta que se hayan presentado 128 cartas, y mide las variables de número de categorías alcanzadas, número de errores perseverativos, número de errores para mantener un criterio y número de ensayos para completar cada categoría. La tarea se aplicó a todas las mujeres en una versión computarizada y modificada para controlar la variabilidad.

Se usó el paquete estadístico SPSS en la versión 10.0 (Windows 98, SPSS México S.A. de C.V.), se utilizó la estadística descriptiva para representar las características demográficas de las mujeres con EM y sanas. Se realizó una prueba de t de Student para grupos dependientes e independientes y comparar la ejecución de la tarea en las dos fases del ciclo, en los dos grupos de mujeres y posteriormente entre ellas mismas. Además se efectuó un análisis de regresión múltiple paso a paso hacia atrás, utilizando como variable dependiente el número de ensayos para completar una categoría y como variables independientes, las variables hormonales. En todos los casos el valor de p que se aceptó como significativo fue de < 0.05 .

RESULTADOS

Las pacientes con EM y las mujeres sanas no difirieron significativamente en sus características demográficas y clínicas como la edad, índice de masa corporal, número de embarazos y escolaridad, únicamente mostraron diferencias en los puntos de incapacidad en la escala de Barthel comparadas con las mujeres sanas como era de esperarse. Todas las mujeres con esclerosis múltiple mostraron un índice de discapacidad menor de 6 en la escala de EDSS, que les permitió acudir a las citas y llevar a cabo la ejecución de la tarea (*Tabla 1*).

Las mujeres con EM tuvieron niveles de FSH significativamente menores en las fases folicular ($p < 0.024$) y lútea ($p < 0.000$), así como niveles significativamente más altos de LH ($p < 0.028$) en la fase folicular comparadas con las mujeres sanas.

Ejecución de la prueba WCST con respecto a un grupo normativo

El número total de errores de las mujeres con EM durante la fase folicular del ciclo menstrual con respecto a un grupo nor-

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las pacientes.

Características	Pacientes (n = 13)	Mujeres sanas (n = 13)	p
Edad (años)	33.86 ± 5.82	34.51 ± 6.14	0.190
IMC (kg/m^2)	25.60 ± 1.10	24.10 ± 0.93	0.180
Número de embarazos	1.30 ± .39	0.70 ± .026	0.097
Escolaridad (años)	11.08 ± 3.5	12.03 ± 3.5	0.440
Puntos Barthel (incapacidad)	83.56 ± 15.41	100 ± 0.50	0.0009
Evolución de la enfermedad (años)	7.24 ± 1.85		
Puntos EDSS (discapacidad)	4.27 ± 1.27		

Los datos son expresados como media ± desviación estándar. *p < 0.05. **EDSS:** Expanded Disability Status Scale. **IMC:** Índice de Masa Corporal.

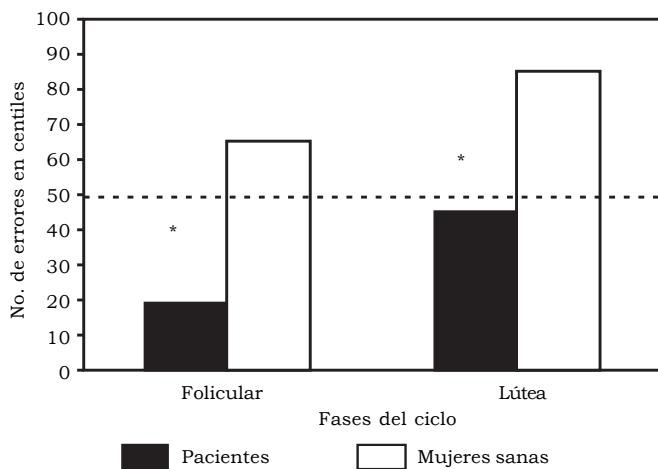


Figura 1. Ciclo menstrual. Se muestran las puntuaciones en centiles para el número de errores obtenidos por las mujeres con EM y las mujeres control con respecto a un grupo normativo de la prueba WCST.

mativo de la prueba WCST, se ubicó en el centil 19 y en el centil 45 la fase lútea. Aunque se observa una mejor posición en la fase lútea, ésta se situó por debajo del centil 50 (*Figura 1*).

Comparación de la ejecución de la tarea entre pacientes con esclerosis múltiple y mujeres sanas

Durante la ejecución de la tarea WCST el número de categorías alcanzadas de las pacientes con EM fue significativamente menor en la fase folicular ($t = -3.067$; $p < 0.006$) y lútea ($t = -3.630$; $p < .001$) del ciclo menstrual como se muestra en la *figura 2*.

El número de errores perseverativos obtenidos por las mujeres con EM fue significativamente mayor en la fase folicular ($t = 3.321$; $p < 0.003$) y en la fase lútea ($t = 3.637$; $p < 0.001$) del ciclo menstrual (*Figura 3*).

El número de errores para mantener un criterio no mostró diferencias significativas en la fase folicular mientras que en la fase lútea se observó un número significativamente mayor ($t = 2.647$; $p < 0.015$) (*Figura 4*).

Las mujeres con EM obtuvieron un número significativamente mayor de ensayos para completar una categoría en la fase folicular ($t = 7.637$; $p < 0.000$) y en la

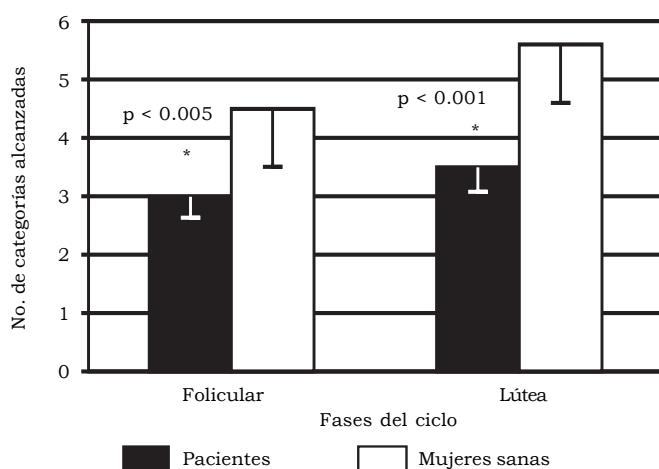


Figura 2. Memoria de trabajo. Las barras muestran la media ± error estándar del número de categorías alcanzadas en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual en ambos grupos de mujeres.

fase lútea ($t = 4.658$; $p < 0.000$) del ciclo menstrual comparada con la mismas fases del ciclo de las mujeres sanas (*Figura 5*).

La comparación de la ejecución de la tarea entre las mujeres con EM y las mujeres sanas mostró siempre un desempeño deficiente.

Comparación de la ejecución de la tarea de memoria de trabajo entre las fases folicular y lútea de las pacientes con esclerosis múltiple

Cuando se comparó la fase folicular y lútea entre las mujeres con EM se observó una ejecución significativamente mejor durante la fase lútea del ciclo, con un mayor número de categorías alcanzadas ($t = 3.39$; $p < 0.004$), un menor número de errores perseverativos ($t = 3.85$; $p < 0.003$) y con un menor número de ensayos para completar una categoría ($t = 3.045$; $p < 0.011$) (*Tabla 2*).

Los resultados del análisis de regresión múltiple paso a paso hacia atrás realizado con los datos de las pacientes considerando los parámetros de la tarea del WCST como variable dependiente y como variables independientes de los niveles hormonales y los puntajes de la escala de discapacidad

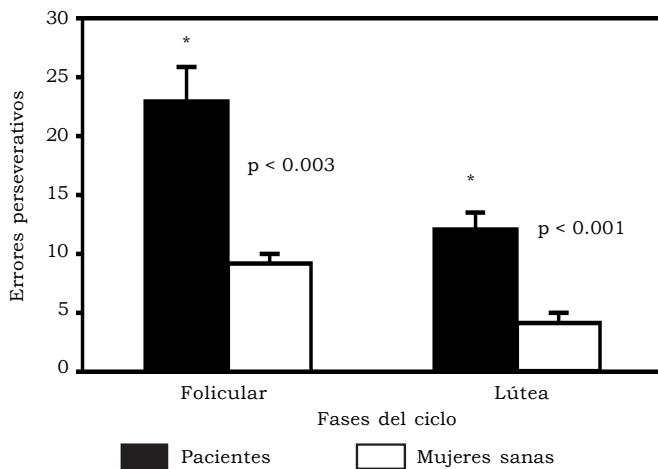


Figura 3. Memoria de trabajo. Las barras muestran la media ± estándar del número de errores perseverativos en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual en ambos grupos de mujeres.

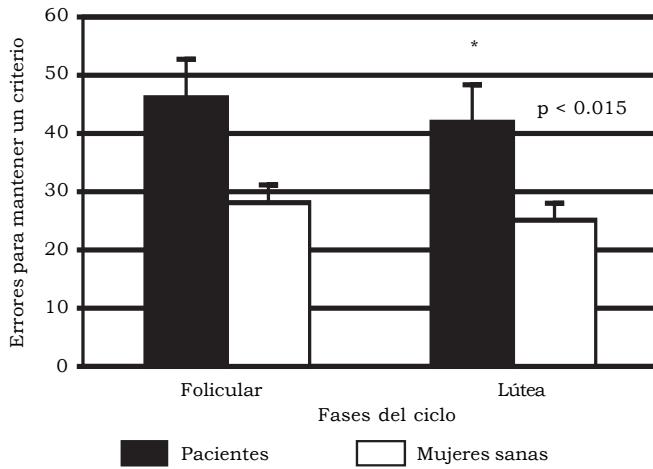


Figura 4. Memoria de trabajo. Las barras muestran la media ± estándar del número de errores para mantener un criterio en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual en ambos grupos.

para las fases folicular y lútea del ciclo menstrual se muestran en la **tabla 3**.

Número de ensayos de la tarea como variable

Tabla 2. Ejecución de la tarea de memoria de trabajo de las mujeres con esclerosis múltiple.

Variables	Fases del ciclo menstrual de las mujeres con esclerosis múltiple		
	Folicular	Lútea	p
Número de categorías alcanzadas	2.40 ± 1.65	4.02 ± 1.70	0.004
Número de errores perseverativos	23.16 ± 14.23	11.25 ± 7.42	0.003
Número de errores para mantener un criterio	45.91 ± 21.52	42.08 ± 19.39	0.423
Número de ensayos para completar cada categoría	76.50 ± 26.87	55.33 ± 33.34	0.011

Los datos son expresados como media ± desviación estándar. *p < 0.05.

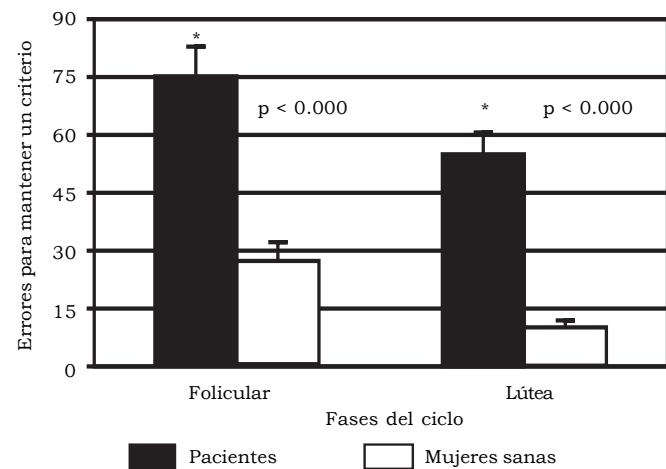


Figura 5. Las barras muestran la media ± estándar del número de ensayos para alcanzar una categoría, en ambos grupos de mujeres.

dependiente

- Fase folicular.** Los resultados de este análisis mostraron que 92% de la variabilidad en el número de ensayos necesitados para alcanzar el éxito ($R^2 = .966$, $p < 0.001$) fue explicada por los niveles hormonales de LH y estrona durante la fase folicular. El número de ensayos se asoció positivamente con estrona ($p < 0.001$), y negativamente con LH ($p < 0.003$).
- Fase lútea.** El 90% de la variabilidad en el número de ensayos necesitados para alcanzar el éxito ($R^2 = .953$, $p < 0.002$) durante la fase lútea, también fue explicada los niveles hormonales de progesterona, estradiol y LH. El número de ensayos durante esta etapa se asoció positivamente con progesterona ($p < 0.011$) y LH ($p < 0.000$), mientras que los niveles de estradiol se asociaron negativamente ($p < 0.000$), ($p < 0.015$).

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio confirman la hipótesis de que el estado hormonal de las mujeres con EM parece influir sobre la memoria de trabajo. La memoria de trabajo en las mujeres con

Tabla 3. Modelo de regresión para la fase lútea.

Variable dependiente: Número de ensayos para completar una categoría de la tarea fase lútea R2 ajustada: .953 p < 0.002	β	t	p
Log progesterona	.490	4.45	0.011
Log estradiol	- .452	- 4.05	0.015
Log hormona luteinizante	.440	4.55	0.000

* p < 0.05.

EM fue deficiente durante ambas fases del ciclo menstrual en comparación con las mujeres sanas. Los resultados sugieren una posible modulación de las hormonas sexuales sobre la memoria de trabajo en las mujeres con EM durante las fases folicular y lútea del ciclo menstrual.

Las concentraciones séricas de hormonas de FSH, LH, progesterona, estrona y estradiol obtenidos de las pacientes y de las mujeres sanas, mostraron los rangos normales esperados para las fases folicular y lútea del ciclo menstrual de acuerdo con los valores normales que se han descrito para la etapa y edad. Los niveles altos de progesterona en la fase lútea y la regularidad con la que se presentó el sangrado menstrual, permiten inferir que las mujeres que participaron en el estudio tuvieron ciclos ovulatorios.⁸ Por lo tanto, se pueden establecer relaciones e inferencias confiables con la ejecución de la tarea de memoria de trabajo.

Los resultados muestran que las pacientes con EM tienen una ejecución deficiente de la tarea de MT, durante la fase folicular del ciclo menstrual, cuando los niveles de estrógenos, LH, FSH son altos, y una notable mejoría en la fase lútea, cuando los niveles de progesterona son altos. La deficiencia de la MT observada en estas mujeres coincide con otros estudios donde evaluaron la MT en pacientes con EM, mostrando un procesamiento lento de información,⁹ sin embargo, no tomaron en cuenta las variables hormonales. Schulz, *et al.* encontraron que de 45 a 65% de los pacientes mostraron déficit en las funciones ejecutivas de planeación en pruebas de memoria no verbal, tiempos de reacción largos en pruebas de atención y deterioro en pruebas de reconocimiento de patrones.¹⁰ Sin embargo, la ejecución fue similar a la de los controles, lo cual no ocurrió en nuestro estudio.¹¹ Nosotras encontramos una diferencia muy significativa entre las pacientes y las mujeres sanas en la ejecución de la prueba de memoria de trabajo, lo cual indica un deterioro en las funciones ejecutivas del lóbulo frontal.

Se ha estimado que 39.3% de pacientes con recaídas remitentes mostraron algún grado de déficit cognitivo donde predominó la deficiencia en la velocidad de procesamiento de información.¹² Morgen, *et al.* correlacionaron la atrofia cerebral con pruebas neuropsicológicas encontrando deficiencias en la memoria de trabajo y funciones ejecutivas asociadas con una reducción en el volumen de la corteza prefrontal y lóbulo temporal izquierdo.¹³ Sin embargo, los autores de estos trabajos no distinguieron entre hombres y mujeres a pesar de que se conoce que las hormonas sexuales influyen en los procesos cognitivos y que pueden modular la manifestación de los síntomas de la enfermedad.

Las mujeres con EM tendieron a mostrar una ejecución deficiente en la fase folicular y una mejoría en la fase lútea similar a la que mostraron las pacientes. Estos resultados confirman los

hallazgos reportados previamente en un estudio con mujeres jóvenes sanas durante el ciclo menstrual,¹⁴ lo que sugiere que los estrógenos y de la progesterona parecen modular la memoria de trabajo en las mujeres.

En el presente estudio fue interesante observar que tanto las mujeres con EM como las sanas mostraron mejor ejecución en la fase lútea del ciclo, cuando los niveles fisiológicos de progesterona son altos. Los metabolitos de la progesterona se unen al receptor de GABA potenciando mecanismos inhibitorios gabaérgicos.¹⁵ Además, la progesterona tiene implicaciones en la actividad cognitiva,¹⁶ sensorial, mecanismos para evitar el daño neuronal, así como importantes efectos neuroprotectores, ya que induce la síntesis de mielina lo cual facilita la conducción nerviosa, sugiriendo que la progesterona juega un papel importante en el cerebro.¹⁷ En el caso de las mujeres con EM, se observó que 95% de la variabilidad en el número de ensayos para completar una categoría de la prueba WCST, una medida de ejecución, fue explicada por la combinación de las hormonas progesterona, hormona luteinizante (LH) y estradiol en la fase lútea del ciclo. La progesterona y la LH se correlacionaron negativamente con estradiol. Estos resultados indican que la progesterona y la LH contribuyeron para facilitar la mejor ejecución de la tarea de memoria en la fase lútea,¹⁸ mientras que el estradiol no.

Se observó, por primera vez, una correlación positiva de la LH con los parámetros de la prueba de WCST utilizada para evaluar la memoria de trabajo. Se ha descrito que la LH, es capaz de provocar efectos múltiples en el Sistema Nervioso Central. Receptores específicos para LH se han identificado en la corteza, hipocampo, giro dentado, hipotálamo, área postrema, cerebelo, células gliales, retina neural, glándula pituitaria y neuronas del cordón espinal. La LH, además de sus efectos fisiológicos en el embarazo y en la restauración del cordón espinal seccionado en la rata, se le ha implicado en la conducta y en otros cambios asociados con el hipocampo, el cual contiene alta densidad de receptores a LH. La influencia de la LH sobre estructuras cerebrales involucradas en la memoria, sugiere que esta hormona, junto con la progesterona, facilita la memoria de trabajo durante la fase lútea del ciclo.¹⁹

En la fase folicular 96% de la variabilidad en el número de ensayos para completar una categoría de la prueba WCST fue explicada por la combinación de las hormonas LH y estrona. Se observó que la tarea de memoria de trabajo se asoció positivamente con la estrona, en una etapa en que ocurrió la peor ejecución de las mujeres con EM, lo que sugiere que la estrona modula los cambios en la memoria de trabajo; los estrógenos se han relacionado con memoria de trabajo y con

activación cerebral.²⁰ En el caso de pacientes con EM, se ha descrito una correlación positiva entre concentraciones de estradiol y daño cerebral medido por imágenes de resonancia magnética en hombres y altos niveles de testosterona en las mujeres se asociaron con daño cerebral durante la fase folicular, pero no se encontraron relaciones significativas con el estradiol.²¹

Los resultados indican que los niveles de progesterona y de LH en la fase lútea del ciclo favorecen tareas que demandan memoria de trabajo en las mujeres con EM, mientras que la estrona no, sugiriendo que estas hormonas podrían tener importantes implicaciones en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.²² Los resultados obtenidos contribuyen a conocer un poco más acerca de la relación de las hormonas sexuales en los procesos de memoria de trabajo en mujeres con una enfermedad neurodegenerativa del Sistema Nervioso Central y el desarrollo de una propuesta de evaluar la MT con técnicas de neuroimagen.²³

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores, en este tema particular.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

REFERENCIAS

1. Nylander a, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012; 122: 1180-8.
2. Gmeindl L, Courtney SM. Deconstructing Spatial Working Memory and Attention Deficits in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology* 2012; 26: 57-70.
3. Chiaravalloti ND, Stojanovic-Radic J, Deluca J. The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013; 35: 180-91.
4. Gomez FP, Steelman AJ, Young CR, Welsh CJ. Hormone and immune system interactions in demyelinating disease. *Horm Behav* 2013; 63: 315-21.
5. Arístimulo C, Teijeiro R, Valor L, Alonso B, Tejera-Alhambra M, de Andrés C, Miñarro DO, et al. Sex-hormone receptors pattern on regulatory T-cells: clinical implications for multiple sclerosis. *Clin Exp Med* 2012; 12: 247-55.
6. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33: 105-15.
7. Sanchez AM, Flamini MI, Genazzani AR, Simoncini T. Effects of Progesterone and Medroxyprogesterone on Actin Remodeling and Neuronal Spine Formation. *Mol Endocrinol* 2013; 27: 693-702.
8. Bonnar J, Flynn A, Freud G. Personal hormone monitoring for contraception. *Br J Fam Plann* 1999; 4: 128-34.
9. Lubrini G, Periáñez JA, Ríos-Lago M, Frank A. Velocidad de procesamiento en la esclerosis múltiple remitente recurrente: el papel de los síntomas depresivos. *Rev Neurol* 2012; 55: 585-92.
10. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 11: 981-6.
11. Nocentini U, Pasqualetti P, Bonacita S, Buccafusca M, De Caro MF, Farina D, Girlanda P. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 77-87.
12. Jensen O, Tesche CD. Frontal theta activity in human increases with memory load in a working memory task. *Eur Neurosci* 2002; 8: 1395-9.
13. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, Oschmann P. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimag* 2006; 3: 891-8.
14. Solís-Ortiz S, Guevara MA, Corsi-Cabrera M. Performance in a test demanding prefrontal functions is favored by early luteal phase progesterone: an electroencephalographic study. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 32: 9-11.
15. Melcangi RC, Panzica G, Garcia-Segura LM. Neuroactive steroids: focus on human brain. *Neuroscience* 2011; 15: 191: 1-5.
16. Stein DG. The case for progesterone. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1052: 152-60.
17. Ishihara Y, Kawami T, Ishida A, Yamazaki T. Allopregnanolone-mediated protective effects of progesterone on tributyltin-induced neuronal injury in rat hippocampal slices. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 135: 1-6.
18. Baudry M, Bi X, Aguirre C. Progesterone-estrogen interactions in synaptic plasticity and neuroprotection. *Neuroscience*. 2013; 239: 280-94.
19. Lei ZM, Rao CV. Neural actions of luteinizing hormone and human chorionic. *Semin Reprod Med* 2001; 19: 103-9.
20. McClure RE, Barha CK, Galea LA. 17 α -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. *Horm Behav* 2013; 63: 144-57.
21. Tomassini V, Onesti E, Mainero C, Giugni E, Paolillo A, Salvetti M. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 272-5.
22. Pluchino N, Russo M, Santoro AN, Litta P, Cela V, Genazzani AR. Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience* 2013; 239: 271-9.
23. Cruz-Gómez J, Belenguer-Benavides A, González-Rosa JJ, Simón-Gozalbo A, Forn C. Análisis crítico de los estudios de neuroimagen en relación con el rendimiento cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2011; 53: 337-50.