

Menopausa e sistema nervoso centrale

A.R. GENAZZANI, S. BEGLIUOMINI, E. LENZI, F. BERNARDI

La qualità di vita della donna in postmenopausa è il risultato di una serie di trasformazioni psicobiologiche, che vedono nell'esaurimento funzionale dell'ovaio, e nella conseguente riduzione di steroidi sessuali, il momento eziopatogenetico determinante (12).

Tuttavia assumono notevole rilievo anche fattori di ordine sociale e culturale, come pure la contemporanea presenza di patologie organiche o funzionali, che possono condizionare l'intensità e la percezione della sintomatologia climaterica.

La sindrome climaterica può manifestarsi con un'ampia gamma di sintomi e disturbi di varia rilevanza clinica.

Oltre ad i sintomi che coinvolgono prevalentemente il versante somatico (sanguinamenti vaginali irregolari, disturbi dell'apparato uro-genitale, osteopenia ed osteoporosi con aumento del rischio di fratture, incremento dell'incidenza di patologie cardiovascolari), si osserva tipicamente nella donna in età postmenopausale la comparsa di sintomatologia a carico del sistema nervoso centrale (SNC).

Modificazioni dei sistemi neuroendocrini e neurotrasmettitoriali, correlate alla diminuzione degli estrogeni, sembrano infatti influire negativamente sul benessere psico-fisico della donna e potrebbero spiegare, almeno in parte, l'aumentata incidenza di disturbi psichici e neurologici in epoca postmenopausale, rispetto a quella osservata nelle donne in età fertile.

In questo gruppo di manifestazioni rientrano alterazioni dell'equilibrio psico-emotivo rappresentate soprattutto da irritabilità, instabilità emotiva con crisi di pianto improvvise, insonnia, affaticabilità, apatia. In pazienti particolarmente predisposte, tali squilibri possono esitare in vere e proprie patologie psichiatriche, ovvero disturbi d'ansia e sindrome depressiva (12, 13).

Inoltre, la carenza estrogenica postmenopausale può dar luogo ad alterazioni dell'omeostasi termoregolatoria ipotalamica, contribuendo all'insorgenza di vampate di calore e sudorazioni.

Per quanto riguarda il versante neurologico, attualmente di grande interesse in campo scientifico è la relazione esistente tra menopausa e patologie degenerative del SNC. I dati epidemiologici attestano che la donna in età postmenopausale è sottoposta ad un maggior rischio di patologia neurologica degenerativa (demenza di Alzheimer, morbo di Parkinson) e che comunque, anche in assenza di tali malattie, si assiste ad un progressivo declino della memoria e delle performances cognitive, che sembra correlato almeno in parte alla situazione di carenza ormonale, oltre che ai fisiologici processi di invecchiamento che coinvolgono i circuiti neuronali (15).

Un altro aspetto da tenere in considerazione è quello della modificazione della vita sessuale della paziente. L'ingresso della donna in età menopausale si accompagna spesso a disturbi della sfera sessuale, quali calo del desiderio e del piacere, diminuzione della frequenza e della soddisfazione nei rapporti, disturbi che riconoscono un substrato sia psicologico che organico. La diminuzione dei livelli di androgeni che si osserva in postmenopausa sembra rappresentare la base biologica del calo del desiderio. Dai dati di alcuni studi emerge che la somministrazione androgenica in questa tipologia di pazienti può indurre un aumento dell'interesse e della soddisfazione sessuale (6).

L'approccio alla paziente in perimenopausa non può quindi limitarsi alla prevenzione e alla cura delle patologie organiche menopausa-correlate, ma deve necessariamente tener conto della donna nella sua totalità, corpo e psiche, per aiutarla a vivere serenamente e in buona salute un periodo tanto delicato ed importante della propria vita.

Ormoni e cervello: implicazioni cliniche in menopausa

Le modificazioni neuroendocrine e neurotrasmettitoriali osservate in climaterio costituiscono il presupposto fisiopatologico che sta alla base dei disturbi del tono dell'umore e dell'alterazione delle funzioni mnestiche e cognitive che caratterizzano questo periodo (13).

La menopausa si associa ad una drastica riduzione dei livelli estrogenici che si ripercuote a livello centrale sulle concentrazioni di neurotrasmettitori (soprattutto noradrenalina, dopamina e serotonina), neuropeptidi (in particolare gli oppioidi) e neurosteroidi (15) (Tab. 1).

Oggi è noto che il sistema nervoso rappresenta un organo bersaglio dell'azione degli steroidi gonadici, a livello del quale estrogeni, progestinici ed androgeni, agendo su specifici recettori, inducono diversi effetti nelle diverse aree cerebrali.

L'identificazione e la localizzazione di recettori per gli ormoni sessuali in diverse aree cerebrali e non soltanto a livello ipotalamico ed ipofisario, giustifica il ruolo di questi steroidi nella modulazione di svariate funzioni cerebrali. In particolare sono stati evidenziati specifici recettori per gli steroidi gonadici in amigdala, ippocampo, corteccia cerebrale, cervelletto, locus coeruleus, cellule gliali, rafe mediano e sostanza grigia, confermando un possibile ruolo modulatore steroideo sullo stato di benessere psico-fisico e sulle funzioni cognitive e mnestiche, sia in condizioni fisiologiche che patologiche (11). Il meccanismo di azione di questi steroidi gonadici sul SNC è lo stesso descritto per i tessuti periferici, e comprende effetti di tipo sia genomico che non-genomico. L'attivazione di specifici recettori intracellulari (ER α e ER β) modula la trascrizione genica e la sintesi proteica neuronale regolando la sintesi ed il rilascio di numerosi neurotrasmettitori, neuropeptidi e dei relativi recettori. Per quanto riguarda gli effetti rapidi (non-genomici) sulla funzione neuronale, essi sono in grado di indurre una modulazione dell'eccitabilità cellulare. Vi sono inoltre tutta una serie di effetti cellulari, che comprendono l'aumento dei sinaptosomi e della densità delle spine dendritiche, nonché la modulazione della plasticità neuronale. Infine, l'interazione sinergica di effetti genomici, non genomici e cellulari costituisce un elemento essenziale per le diverse azioni modulatorie degli steroidi sessuali sulla funzione cerebrale (1).

Tabella 1 - LIVELLI DI NEUROTRASMETTITORI, NEUROPEPTIDI E NEUROSTEROIDI NELLE DONNE IN POSTMENOPAUSA, PRIMA E DOPO TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA.

	Postmenopausa	Dopo TOS
Serotonina	↓	↑
Acetilcolina	↓	↑
Dopamina	↓	↑
Catecolamine	↑	↓
β -endorfina	↓	↑
Neurosteroidi	↓	↑

Ad oggi, la terapia ormonale sostitutiva (TOS) estroprogestinica è in grado di influire positivamente sulla sintomatologia climaterica a carico del SNC, tramite il ripristino di un adeguato tono adrenergico, serotoninergico e oppioidergico, riequilibrando tutto il complesso delle modificazioni neuroendocrine indotte dalla menopausa (13) (Tab. 1).

Vampate di calore e disturbi del sonno

La sindrome vasomotoria, caratterizzata dalla comparsa di vampate di calore e di sudorazioni prevalentemente notturne, è espressione clinica di alterazioni dell'omeostasi termoregolatoria che ha sede nell'ipotalamo. Tale disregolazione è indotta dal deficit estrogenico, attraverso modificazioni dell'attività di alcuni neurotrasmettitori e neuromodulatori (dopamina, noradrenalina, oppioidi) (13, 21).

Sebbene il meccanismo fisiopatologico responsabile dell'insorgenza dei sintomi vasomotori non sia ad oggi del tutto chiaro, si è recentemente ipotizzato che la vampata possa essere scatenata da un rapido, improvviso riassetto verso il basso del termostato ipotalamico; si è osservato, infatti, che non si verifica un significativo aumento della temperatura corporea nelle donne che presentano tali disturbi. Lievi variazioni della temperatura esterna possono rappresentare il fattore trigger per l'insorgenza della vampata, poiché tali pazienti presentano una zona termoneutrale estremamente ridotta. Molto probabilmente la carenza estrogenica gioca un ruolo determinante in questo fenomeno (8).

Dal punto di vista clinico è di grande rilevanza il senso di disagio provocato dalle vampate durante la normale vita di relazione, portando ad un notevole disconfort nella vita sociale e professionale della donna in stato menopausale. Inoltre, l'insorgenza notturna delle vampate può provocare risvegli frequenti, alterando il normale ritmo sonno-veglia, con conseguente stanchezza ed irritabilità. Si viene a creare, in questo senso un circolo vizioso tra disturbi vasomotori, alterazioni del sonno e comparsa di una vaga, sfumata, ma a volte intensa sintomatologia psichica, caratterizzata da stanchezza, ansia e depressione.

La terapia ormonale sostitutiva con estrogeni influenza positivamente la sintomatologia legata all'instabilità vasomotoria, riducendo di numero e di intensità gli episodi di vampate e le sudorazioni notturne (27).

Inoltre, è stato recentemente dimostrato che l'aggiunta di basse dosi di progesterone naturale micronizzato, nell'ambito di un regime terapeutico combinato continuo, sembra essere più efficace nel ridurre gli episodi vasomotori rispetto alla terapia con soli estrogeni, influenzando positivamente sulla qualità del sonno che da essi è spesso compromessa. Questo effetto positivo è

dovuto verosimilmente all'azione che il progesterone, ma soprattutto alcuni suoi metaboliti quali pregnanolone e allopregnanolone, esercitano a livello del SNC. Tramite la modulazione del recettore di tipo A dell'acido γ -aminobutirrico (GABA_A), i metaboliti del progesterone esplicano infatti una potente azione sedativo-ipnotica ed ansiolitica. Questo potrebbe spiegare il miglioramento della qualità del sonno nelle donne che fanno uso di terapia estro-progestinica (9).

La TOS, infine, induce un miglioramento della qualità del riposo anche in modo diretto, inducendo un incremento della quantità totale della fase REM ed una diminuzione nella latenza nell'induzione del sonno, con un significativo miglioramento della qualità della vita.

Menopausa e disturbi dell'umore

In postmenopausa le variazioni dei livelli dei neuropeptidi e dei neurotrasmettitori sono implicate nella patogenesi dei disturbi del tono dell'umore caratteristici di questa fase della vita. In particolare sembrano essere coinvolti la noradrenalina, la serotonina, il CRF, i peptidi oppioidi ed i neurosteroidi (24).

È stato ipotizzato che esista una relazione tra livelli circolanti di estradiolo e tono dell'umore sia in pazienti sane che affette da disturbi depressivi (32). Numerosi studi a tal proposito hanno dimostrato che la TOS ha effetti sorprendentemente positivi nel migliorare il tono dell'umore delle donne in menopausa (20, 22, 24).

Gli effetti benefici della somministrazione di estrogeni sul tono dell'umore nelle donne in postmenopausa, dipendono dall'azione diretta degli steroidi gonadici sull'attività neuronale ed in particolare sul sistema serotoninergico. Gli estrogeni modificano infatti la concentrazione della serotonina incrementando il tasso di degradazione della monoamino ossidasi (MAO), enzima deputato al catabolismo della serotonina; inoltre spiazzano il triptofano, precursore della serotonina, dal sito di legame dell'albumina (5).

Non è da escludere che gli effetti esercitati dagli estrogeni sul tono dell'umore possano anche essere in parte legati ad un effetto diretto sull'attività neuronale, dato che tali steroidi sarebbero in grado di modulare il flusso ematico cerebrale, l'utilizzazione del glucosio, così come la crescita neuronale e l'attività sinaptica (20).

Gli estrogeni modulano inoltre l'attività oppioide endogena e stimolano direttamente l'espressione dei recettori per gli oppioidi. Dati sperimentali dimostrano che, in menopausa, si verifica una riduzione dei livelli di β -endorfina (β -EP), il principale peptide oppioide endogeno che esercita attività comportamentali, analgesiche, termoregulatorie e neuroendocrine, ed è stato suggerito che tale fenomeno svolga un ruolo nell'insorgenza delle vampate di calore e nei disturbi

dell'umore (10).

Un ruolo positivo della terapia ormonale sostitutiva sulla sintomatologia vasomotoria e sui sintomi psico-comportamentali potrebbe essere mediato proprio dalla modulazione positiva sul sistema opiatergico; infatti la TOS si associa ad un incremento significativo nei livelli circolanti di β -EP nelle donne in età postmenopausale (10), e ad un ripristino della risposta della β -EP allo stimolo con naloxone (30).

La funzione psicologica e diversi sintomi quali depressione, ansia ed irritabilità possono essere inoltre correlati al fluttuare della sintesi e del rilascio di neurosteroidi ed in particolare dell'allopregnanolone.

Il termine neurosteroidi è utilizzato per gli steroidi che sono, almeno in parte, formati ed accumulati nel SNC a partire dal colesterolo, indipendentemente dalla secrezione delle ghiandole periferiche steroidogeniche (17). L'allopregnanolone è un metabolita 3- α ,5- α ridotto del progesterone i cui principali siti di produzione sono, oltre al SNC (glia, oligodendrociti), le gonadi e la corteccia surrenalica. L'allopregnanolone agisce come agonista del recettore dell'acido γ -aminobutirrico A (GABA_A), modulando così lo stress, l'umore e i tratti caratteriali, esplicando proprietà ansiolitiche e sedativo-ipnotiche (16, 17).

Gli effetti dell'allopregnanolone sui recettori GABA_A sembrano essere influenzati dagli ormoni ovarici: gli estrogeni ed il progesterone regolerebbero la sintesi ed il turnover dei recettori GABA_A, e quindi le risposte GABAergiche, attraverso un'azione genomica a lungo termine (28).

Nostri dati recenti mostrano come la TOS sia capace di modificare i livelli di neurosteroidi nelle donne in postmenopausa, determinando un aumento dei livelli di allopregnanolone ed una riduzione di quelli di DHEA (3).

Questi dati indicano che gli estrogeni hanno un ruolo fondamentale nella modulazione del milieu neuroendocrino. L'aumento di allopregnanolone che si osserva in seguito a TOS potrebbe essere responsabile degli effetti ansiolitici e sedativi della TOS sulle donne in menopausa (3).

L'evidenza che gli steroidi gonadici modulano i livelli di neurosteroidi apre nuove prospettive nello studio delle modificazioni neuroendocrinologiche nelle donne in età postmenopausale.

Infine, recenti studi hanno descritto che la somministrazione di raloxifene cloridrato (60 mg/die), un SERM (modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni), è in grado di aumentare i livelli plasmatici di allopregnanolone, come pure la terapia con DHEA (2, 4, 14, 31).

Il deidroepiandrosterone (DHEA) ed il suo estere solfato (DHEA-S) sono i Δ 5-steroidi di origine surrenalica maggiormente rappresentati nel circolo periferico. Tuttavia, una quota di DHEA viene sintetizzata,

quale neurosteroidi, dal SNC e sembra agire a livello centrale tramite un'azione antagonista sul recettore GABA_A, con conseguente incremento dell'eccitabilità neuronale (16).

I livelli di DHEA subiscono un decremento a partire dalla terza decade di vita indipendentemente dall'"evento menopausa", e all'età di 70 anni la concentrazione plasmatica di tale steroidi è ridotta al 20% del picco massimo osservato tra i 18 e i 25 anni (6).

Recenti dati epidemiologici mettono in luce il legame esistente tra la riduzione dei livelli circolanti di DHEA e il declino delle performances cognitive e della funzione immunitaria. D'altro canto si è osservato che la somministrazione di DHEA in donne in postmenopausa migliora la qualità della vita, sia sul piano del benessere fisico che di quello psicologico, esercita inoltre un effetto positivo sulla sfera sessuale di tali pazienti e ne migliora infine le performances cognitive e mnesiche (4, 14, 31).

Si rendono comunque necessari ulteriori studi in merito all'individuazione di terapie alternative selettive capaci di apportare beneficio, in termini di qualità di vita, alla donna in menopausa.

Menopausa e disturbi neurologici

Le donne sono più frequentemente colpite da malattie croniche e degenerative come la riduzione della memoria a breve termine e l'aumento di incidenza di AD, rispetto agli uomini di pari età (19). Recentemente è stato evidenziato lo stretto legame tra estrogeni e funzioni cognitive e mnesiche. Sembra che un lungo periodo della vita trascorso con una deprivazione estrogenica, eserciti un ruolo chiave nei meccanismi fisiopatologici delle malattie degenerative del SNC. Sebbene l'eziologia dei deficit mnemonici associati all'AD sia multifattoriale, è stato descritto che gli estrogeni prolungano il tempo di latenza d'insorgenza della sintomatologia mnesica e ritardano il deterioramento cognitivo caratteristico di questa malattia (29).

Alcuni dati epidemiologici hanno avvalorato l'ipotesi che la terapia ormonale sostitutiva (TOS) possa ridurre l'incidenza di AD nelle donne (19, 33).

Esiste infatti una relazione dose-risposta tra terapia estrogenica e incidenza di AD, come dimostrato dalla riduzione del rischio relativo di AD con l'aumento della dose estrogenica e la durata della terapia. Il rischio di ammalarsi di AD risulta infatti ridotto di circa il 50% nelle pazienti che hanno fatto uso di estrogeni, se la terapia è stata intrapresa in era precoce (19).

Recentemente nuovi dati a tal proposito sono emersi dal *Cache County Study*, uno studio prospettico sull'incidenza della demenza. I risultati di questo studio ribadiscono che il precedente uso di TOS riduce il rischio di AD, ed in particolare dimostrano che se l'uso

di TOS data da più di 10 anni, si ha la scomparsa del rischio specifico che le donne hanno, in più rispetto agli uomini (33) (Fig. 1).

La riduzione delle performances cognitive, osservata nei pazienti affetti da morbo di Alzheimer (AD) riconosce quale difetto neurochimico l'alterazione del sistema neurotrasmettitoriale colinergico. È noto che i pazienti con morbo di Alzheimer mostrano una riduzione dei neuroni ad acetilcolina a livello del nucleo del Meynert e che la terapia con colinomimetici ed inibitori dell'acetilcolinesterasi esercita un ruolo benefico sulla sintomatologia cognitiva. Varie linee di ricerca hanno recentemente suggerito che gli estrogeni sono importanti nella protezione del sistema colinergico centrale, che è intimamente coinvolto nei processi mnesici e dell'apprendimento. Gli estrogeni danno infatti un supporto trofico alle cellule colinergiche, stimolando il rilascio di acetilcolina e di colina acetiltransferasi (ChAT), entrambi markers di funzionamento colinergico; sono inoltre coinvolti nella regolazione della sopravvivenza, rigenerazione e plasticità neuronale ed inoltre esplicano un'azione neuroprotettiva antiossidante e sembrano inibire la formazione di β -amiloide (29).

Nella donna in postmenopausa il trattamento estrogenico, capace di influire sul tono colinergico, si è mostrato efficace nel rallentare il decorso e l'espressione clinica della demenza di Alzheimer (19, 23).

In conclusione, nelle pazienti sane in postmenopausa la TOS migliora significativamente le capacità cognitive modulando positivamente i patterns di attività cerebrale durante i tests psicometrici, facilitando il flusso ematico verso le strutture che modulano la memoria (in particolar modo l'ippocampo e tutto il sistema limbico) e migliorando il tono dell'umore.

Recentemente la ricerca scientifica si è soffermata sul possibile legame esistente tra morbo di Parkinson (PD) e livelli estrogenici. Il background biologico che pone le basi di una possibile relazione tra ormoni sessuali e PD risiede nell'osservazione di carattere epidemiologico che il PD ha un'incidenza maggiore negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto che si aggira intorno a 3:2; infatti vi sono dati in letteratura che attestano un ruolo degli estrogeni quali potenziali agenti neuroprotettivi dei neuroni DA-ergici.

Sawada e coll. hanno dimostrato che l'estradiolo protegge i neuroni DA-ergici mesencefalici dallo stress ossidativo e dall'apoptosi indotta dalla bleomicina (26). Inoltre è stato dimostrato che gli estrogeni inibiscono l'uptake di neurotossine che inducono degenerazione dei neuroni DA-ergici (7).

Studi clinici dimostrano che la terapia estrogenica sostitutiva produce sostanziali benefici, in termini di minore severità dei sintomi, nelle donne con PD agli stadi iniziali, soprattutto se la terapia ormonale viene intrapresa prima dell'inizio della terapia con levodopa (25).

Vi sono tuttavia in letteratura dati ed opinioni con-

trastanti riguardo l'efficacia della TOS nelle pazienti affette da morbo di Parkinson. Sono quindi necessari ulteriori studi sperimentali e clinici per definire quale ruolo rivestano gli steroidi sessuali nella fisiopatologia del morbo di Parkinson.

La comprensione di tale interazione ci potrà in futuro guidare nell'atteggiamento terapeutico mirato delle donne in postmenopausa affette da PD, consentendoci di intervenire positivamente nella qualità di vita di tali pazienti, già ampiamente minata da una patologia neurologica così estremamente debilitante.

Menopausa e sessualità

I disturbi della sfera sessuale sono frequenti in postmenopausa e sono determinati tanto da fattori ormonali quanto da fattori culturali.

La disfunzione sessuale in menopausa coinvolge la secchezza vaginale, la riduzione della libido ed il ridotto piacere nel rapporto sessuale. La carenza ormonale in postmenopausa influenza negativamente la funzione sessuale, in quanto viene meno il supporto estrogenico che mantiene lo spessore e l'elasticità delle pareti vaginali, la congestione vaginale ed il trofismo dell'intero tratto genito-urinario. La ridotta recettività vulvo-vaginale determina a sua volta dispareunia e conseguentemente ridotta libido e deficit di orgasmo.

D'altro lato, non si possono ignorare gli effetti delle alterazioni neuroendocrine sul SNC, che implicano modificazioni del tono dell'umore e delle performance cognitive. Tutti questi fattori sono intimamente intercorrelati e concorrono a determinare, nell'insieme, la disfunzione di una coppia.

La TOS, oltre a migliorare il trofismo genito-urinario, può giocare un ruolo importante sul benessere psichico, anche se non sembra avere effetti primari sulla libido.

La sindrome da carenza di androgeni, conseguenza di una ridotta sintesi androgenica a livello sia surrenalico che ovarico, riconosce quali tratti distintivi la riduzione della libido, del senso di benessere psicologico e della motivazione, nonché la facile affaticabilità (6).

Recenti studi hanno dimostrato che l'aggiunta di testosterone alla terapia estrogenica è in grado di determinare un maggiore senso di energia e benessere, di potenziare gli aspetti motivazionali del comportamento sessuale (desiderio e fantasia) e di aumentare la frequenza dei rapporti sessuali e dell'orgasmo (6, 18).

Infine, anche l'utilizzo di preparati di sintesi dotati di attività estrogenica, progestinica ed androgenica (tibolone), può risultare efficace nel recupero di una serena ed appagante vita sessuale.

Conclusioni

Alla luce di questo excursus "nei meandri del cervello" della donna in menopausa, risulta chiaro che al ginecologo è richiesta, oltre ovviamente alla conoscenza approfondita dei risvolti clinici, delle indagini diagnostiche e delle opportunità terapeutiche, un'estrema sensibilità e capacità di ascolto, comprensione, dialogo.

Il sistema nervoso centrale rappresenta oggi uno dei maggiori target degli steroidi sessuali di cui non si può non tener conto quando si affronta il problema della scelta di un particolare tipo di TOS.

La nuova frontiera della ricerca in ambito endocrino-ginecologico è l'offerta di terapie efficaci e personalizzate che tengano conto da un lato delle esigenze terapeutiche e dall'altro delle preferenze della donna, che oggi è sempre più informata riguardo alle varie opportunità terapeutiche, e cosciente del suo diritto a vivere serenamente ed in completo benessere psicofisico l'era postmenopausale.

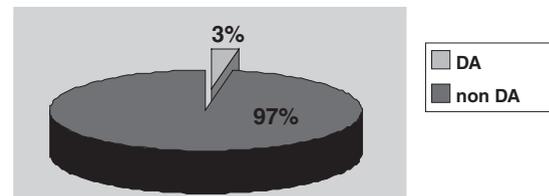
FIGURA 1 - Dati emersi dal Cache County Study (Zandi et al., ref. 33).

A - Incidenza di DA nell'uomo (tot. n. =1357, età media 73.2±6.1).

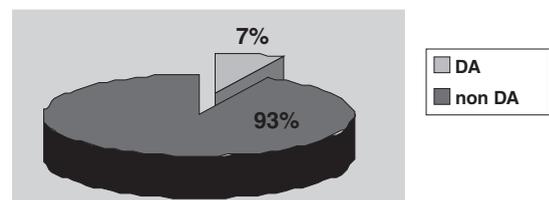
B - Incidenza di DA nella donna che non fa uso di TOS (tot. n. =800, età media 76.2±7.0).

C - Riduzione dell'incidenza di DA nella donna che fa uso di TOS, in relazione alla durata della terapia.

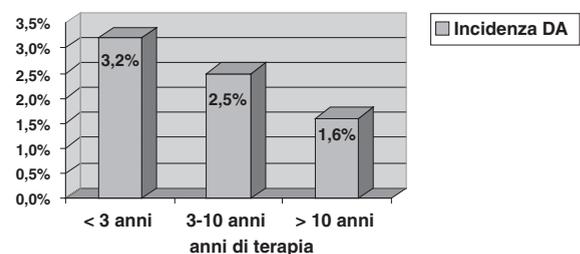
A - UOMINI



B - DONNE senza TOS



C - Incidenza DA nelle donne con TOS



Bibliografia

- ALONSO-SOLEIS R., ABREU P., LEOPEZ-COVIELLA I., HERNANDEZ G., FAJARDO N.: *Gonadal steroid modulation of neuroendocrine transduction: a transynaptic view*. Cell Mol Neurobiol, 3:357-382, 1996.
- BERNARDI F., PLUCHINO N., STOMATI M., PIERI M., GENAZZANI A.R.: *CNS: sex steroids and SERMs*. Ann N Y Acad Sci., 997:378-88, 2003.
- BERNARDI F., PIERI M., STOMATI M., LUISI S., PALUMBO M., PLUCHINO N., CECCARELLI C., GENAZZANI A.R.: *Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women*. Gynecol Endocrinol, 17:65-77, 2003.
- BERNARDI F., CASAROSA E., PLUCHINO N., PALUMBO M., GENAZZANI A.D., LUISI S., GENAZZANI A.R.: *Effect of dehydroepiandrosterone on central and peripheral levels of allopregnanolone and beta-endorphin*. Fertil Steril 83:1161-1168, 2005.
- BETHEA C.L., LU N.Z., GUNDLAH C., STREICHER J.M.: *Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system*. Front Neuroendocrinol, 23:41-100, 2002.
- DAVIS S.R., BURGER H.G.: *Androgens and the postmenopausal woman*. Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab, 81:2759-2763, 1996.
- DLUZEN D.E., MCDERMOTT J.L.: *Gender differences in neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system: implications for Parkinson's disease*. J Gend Specif Med, 3:36-42, 2000.
- FREEDMAN R.R.: *Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes*. Semin Reprod Med, 23:117-125, 2005.
- GAMBACCIANI M., CIAPONI M., CAPPAGLI B., MONTELEONE P., BENUSSI C., BEVILACQUA G., VACCA F., GENAZZANI A.R.: *Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women*. Maturitas, 50(2):91-97, 2005.
- GENAZZANI A.R., PETRAGLIA F., FACCHINETTI F., GRASSO A., ALESSANDRINI G., VOLPE A.: *Steroid replacement increase beta-endorphin and beta-lipotropin plasma levels in postmenopausal women*. Gynecological and Obstetrics Investigation 26:153-159, 1988.
- GENAZZANI A.R., PETRAGLIA F., PURDY R.H.: Eds: *The brain: source and target for sex steroid hormones*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996.
- GENAZZANI A.R., GAMBACCIANI M.: *Hormone replacement therapy: the prospectives for the 21st century*. Maturitas, 32:11-17, 1999.
- GENAZZANI A.R., SPINETTI A., GALLO R., BERNARDI F.: *Menopause and the central nervous system: intervention options*. Maturitas, 3:103-110, 1999.
- GENAZZANI A.D., STOMATI M., BERNARDI F., PIERI M., ROVATI L., GENAZZANI A.R.: *Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids*. Fertil Steril, 80(6):1495-501, 2003.
- GENAZZANI A.R., BERNARDI F., PLUCHINO N., BGLIUOMINI S., LENZI E., CASAROSA E., LUISI M.: *Endocrinology of menopausal transition and its brain implications*. CNS Spectrum, 10: 449-457, 2005.
- MAJEWSKA M.D.: *Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA A receptors. Mechanism of action and physiological significance*. Progress in Neurobiology 38: 379-395, 1992.
- MELLON S.H.: *Neurosteroids: action and clinical relevance*. J Clin Endocrinol Metab, 78:1003-8, 1994.
- MODELSKA K., CUMMINGS S.: *Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials*. Am J Obstet Gynecol, 188(1):286-93, 2003.
- PAGANINI-HILL A., HENDERSON V.: *Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's Disease in women*. American Journal of Epidemiology, 140: 256-261, 1994.
- PAYNE J.L.: *The role of estrogen in mood disorders in women*. Int Rev Psychiatry, 15:280-90, 2003.
- PRIOR J.C.: *Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition*. Endocr Rev, 19:397-428, 1998.
- RASGON N.L., ALTSHULER L.L., FAIRBANKS L.A., DUNKIN J.J., DAVTYAN C., ELMAN S., RAPKIN A.J.: *Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women*. J Clin Psychiatry, 63:45-8, 2002.
- RESNICK S.M., MAKI P.: *Effects of hormone replacement therapy on cognitive and brain aging*. Ann N Y Acad Sci, 949:203-14, 2001.
- ROBINSON G.E.: *Psychotic and mood disorders associated with the perimenopausal period: epidemiology, aetiology and management*. CNS Drugs, 15:175-84, 2001.
- SAUNDERS-PULLMAN R., GORDON-ELLIOTT J., PARIDES M., FAHN S., SAUNDERS H.R., BRESSMAN S.: *The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease*. Neurology, 52(7):1417-21, 1999.
- SAWADA H., IBI M., KIHARA T., URUSHITANI M., AKAIKE A., SHIMOHAMA S.: *Estradiol protects mesencephalic dopaminergic neurons from oxidative stress-induced neuronal death*. J Neurosci Res, 54(5):707-19, 1998.
- SCHARF M.B. et al.: *Effects of estrogen replacement therapy on rates of cyclic alternating patterns and hot-flush events during sleep in postmenopausal women: a pilot study*. Clin Ther, 19:304-11, 1997.
- SCHUMACHER M., COIRINI H., ROBERT F. et al.: *Genomic and membrane actions of progesterone: implications for reproductive physiology and behavior*. Behav Brain Res, 105:37-52, 1999.
- SHERWIN B.B.: *Estrogen effects on cognition in menopausal women*. Neurology, 48:S21-6, 1997.
- STOMATI M., BERSI C., RUBINO S., PALUMBO M., COMITINI G., GENAZZANI A.D., SANTUZZI M., PETRAGLIA F., GENAZZANI A.R.: *Neuroendocrine effects of different estradiol-progestin regimens in postmenopausal women*. Maturitas, 28:127-135, 1997.
- STOMATI M., MONTELEONE P., CASAROSA E., QUIRICI B., PUCETTI S., BERNARDI F., GENAZZANI A.D., ROVATI L., LUISI M., GENAZZANI A.R.: *Six-month oral dehydroepiandrosterone supplementation in early and late postmenopause*. Gynecol Endocrinol, 14:342-363, 2000.
- STUDD J.W.W., SMITH R.N.J.: *Estrogen and depression in women*. Menopause, 1:33-37, 1994.
- ZANDI P.P., CARLSON M.C., PLASSMAN B.L., WELSHBOHMER K.A., MAYER L.S., STEFFENS D.C., BREITNER J.C.: *Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study*. JAMA, 288(17):2123-9, 2002.