

Şizofreni: Östrojen ve Beyin

Sermin KESEBİR*, Şebnem PARILDAR**

ÖZET

Üreme dönemi boyunca bazal önbeyinde meydana gelen nöroendokrin değişikliklerin şizofreni etiopatogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Böyle bir ilişkinin anatomik, biyokimyasal ve moleküler yönleri az sayıda ancak önemli çalışmalara konu olmuştur. Özellikle şizofreninin başlangıç yaşının, olguların pek çoğunda, üreme işlevlerinin olgunlaştığı döneme rastlaması dikkati çekmiştir. Üreme dönemi boyunca özellikle pubertede beyin östrojen ve testosteron baskımına uğramaktadır. Buna ek olarak gonadotropik ve gonadal hormonlar limbik sistemde ve hipotalamusta oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bazal önbeyinde inhibitör nörotransmitterlerin salınımında ve reseptör sayılarındaki artışın neden olduğu fokal inhibitör mekanizmalardaki dengesizliğin, duyarlı bireylerde şizofreni başlangıcında etkili olacağı öne sürülmüştür. Östrojen yokluğu psikoz için bir risk etkeni olarak öne sürülmüştür. Bu yazının konusu şizofreni ile östrojen arasındaki olası etiopatogenetik ve patofizyolojik ilişkilerin incelenmesidir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, üreme hormonları, östrojen.

KLİNİK PSİKIYATRİ 2003;6:51-55

SUMMARY

Schizophrenia: Estrogen and Brain

The neuroendocrine changes that occur in specific areas of the

basal forebrain during the reproductive period are reviewed in relation to reported anatomic, molecular and biochemical pathologies of schizophrenia. Onset of schizophrenia occurs during the reproductive period in frequent of those affected. There is flood of estrogen and testosterone to the brain and body during puberty and throughout the reproductive period. In addition to this gonadatropic and gonadal hormones in limbic system and hyphothalamus are highly in concentration. Inequilibrium of focal inhibition mechanism due to increase in the release of inhibitory neurotransmitters in basal forebrain or increase in the number of the receptors could be effective in the emergence of the schizophrenia in susceptible individuals. Estrogen withdrawal may be risk factors for the psychosis. Topic of this paper is on possible etiopathogenetic and pathophysiologic relationships between schizophrenia and estrogen.

Key Words: Schizophrenia, reproductive hormones, estrogen.

GİRİŞ

Geçtiğimiz yıllarda şizofrenide üreme hormonlarının hastalıkla nasıl bir ilişkide olduklarına dair ortaya atılan en önemli hipotezlerden biri "zamanlama (timing) etkisi"dir (Lewine 1981). Erkeklerde hastalığın başlangıç yaşını erkene alan ve/veya kadınlarda geciktiren hormonal bir etkiden söz edilmektedir. Bu etkinin kimlik oluşumu ile ilgili süreçler ve yardım arama davranışı gibi psikososyal yönleri olduğu da vurgulanmıştır (Hambrecht 1992). Kültürel ve psikososyal etkenleri kontrol etmek çok zorsa da üreme hormonlarının buradaki etkisi inkar edilemez gibi durmaktadır. Erkeklerde ergenlikteki yüksek testosteron düzeyi, psikozun bu yaşlarda başlamasının tetiğini

* Uz. Dr., Kırıkkale Yüksek İhtisas Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, KIRIKKALE

** Yrd. Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İZMİR

çeken etken olarak ileri sürülmüşse de testosteron düzeyi ile şizofreni başlangıcı arasında bir ilişki gösterilememiştir (Seeman ve Lange 1990). Daha çok üzerinde durulan kadınlarda üreme dönemi boyunca östrojenin potansiyel koruyucu etkisi olmuştur. Östrojenin antidopaminerjik etkisi hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (Riecher ve Hafner 1993). Şizofrenik bozukluklu kadınlarda menstrüel siklusun östrojen düzeyinin azaldığı dönemlerinde psikotik semptomların arttığı ve ardından östrojen düzeyinin yükselmesi ile birlikte azaldığı bildirilmiştir (Kulkarni ve ark. 1996). Şizofreni ikinci pikini 40 yaş civarında yapmaktadır. Bu dönemde menapoz ile birlikte kadınlarda östrojen düzeyi düşmektedir. Bu erkeklerdeki hastalık pikini açıklaması da erkek olgularda bu pik kadınlardan çok daha düşüktür. Ancak erken başlangıçlı olgulardaki erkek cinsiyette olma eğilimi ve geç başlangıçlı olgularda kadın cinsiyette olma eğilimi (Howard ve ark. 1999) bununla açıklanamaz. Zamanlama etkisi ile ilişkili olarak cinsiyet farklılığına dair ailesel yükünlük araştırılmış ve etkilenebilirliği belirleyen genin X kromozomu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüş, ancak böyle bir lokus bulunamamıştır (Goldstein 1995).

Günümüzde şizofreni ile üreme işlevleri arasındaki olası etiyopatogenetik ilişki incelenirken birkaç nokta üzerine durulmaktadır. Bunlardan ilki şizofrenin başlangıç yaşının üreme döneminin başlangıcına denk gelmesi nedeniyle hastalığın ortaya çıkışının hormonal dengede ortaya çıkan değişikliklerle bağlantılandırılmasıdır. İkincisi beyinde üreme işlevlerinden sorumlu merkezlerin aynı zamanda şizofreni patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğudur. Sonuncusu ise dopaminerjik ve serotoninerjik girdilerin hipotalamus ve pitüiter bez endokrinolojisini moleküler ve biokimyasal düzeyde değiştirmesidir ancak bu yazının konusu değildir.

Başlangıç Yaşı:

Şizofreninin başlangıç yaşı, olguların pek çoğunda, üreme işlevlerinin olgunlaştığı döneme denk gelmektedir. Üreme dönemi hipotalamustan GnRH (gonadotropin releasing hormon), pitüiter bezden FSH (foliküler stimulan hormon) ve LH (luteinizan hormon), ovaryum ve testislerden östrojen ve testosteronun düzenli ve aralıklı salınımı ile karakterlidir. Üreme işlevlerindeki değişikliklerin beden yapısı ve ruhsal yapıdaki değişikliklerle birlikte, hızlı bir şekilde geliştiği ergenlik döneminde beyin seks hormonlarının baskınına uğramaktadır. Ergenlik ve genç

erişkinlikte GnRH, FSH ve LH'nun hipotalamus ve pitüiter bezden salınımlarının sıklığı artmaktadır. LH'nun düzenli aralıklarla (pulsatil) salınımı ve LH'nun gonadal growth hormon ve gonadal hormon salınımını uyarması erkeklerde 30 kez, kadınlarda 100 kez artmaktadır. Ergenlikte bu hormonal değişikliklerle birlikte aktive olan bedensel döngü, mizaç özellikleri ve davranışsal değişiklikler, erişkin seksüel ve sosyal davranışın öncülleridir ve genel popülasyonun %0.5-1'inde şizofreninin başlangıç dönemidir. Üreme döneminin başlangıcında ve devamında dolaşımdaki nöroeksitator üreme hormonlarının beyin üzerine etkileri vardır. Buna eşlik eden nörofizyolojik dengeleyici değişiklikler spesifik inhibitör sistemlerin aktivasyonu ya da endokrin eksitator sistemlerin aktivitesinin azalması olacaktır (Janice ve Stevens 2002). Duyarlı bireylerde bu dengedeki bir bozulma şizofreninin başlangıcı ile ilişkili olabilir.

Anatomik lokalizasyon:

Şizofreni ile üreme işlevinden sorumlu yapıların santral sinir sistemindeki lokalizasyonlarının benzer olduğu üzerinde düşünülmüştür (Janice ve Stevens 2002). Hipotalamo-pitüiter-gonadal eksenin merkezi hipotalamus, gonadotropik ve gonadal hormonların (GnRH ve FSH ile LH) beyindeki reseptörlerinin yoğunlaştığı özgül bölge limbik sistemin subkortikal ön beyin çekirdekleridir. Bu çekirdeklerin talamustan kortikal ve subkortikal yapılara uzanan projeksiyonları algı, biliş ve davranışla ilgilidir. Limbik sistemin subkortikal ön beyin çekirdeklerinin şizofrenik olgularda yapısal ve işlevsel olarak farklılaştığı yönünde bugün fazlasıyla kanıt bulunmaktadır (Seeman 1999).

Östrojen ve Psikoz:

Östrojen yokluğu hem kadın hem erkekte psikoz için bir risk etkeni olarak öne sürülmüştür (Howard 1999). Son yıllarda yapılan araştırmalar çoğunlukla geç başlangıçlı psikozlar ile ilgili bulgular sunmaktadır (Seeman 1999).

Üçüncü dekadın başında kadında over işlevlerinin azalması ile birlikte dolaşımda ve beyinde östrojen düzeyi azalmaktadır. Ancak altmışlı yaşların başlarına kadar kadın ve erkekte adrenalde ve deri altı yağ dokusunda steroidlerden östrojen üretilmektedir fakat bu dönemde bir süreksizlik ve yetmezlik başlamaktadır. Merkezi sinir sisteminde en aktif östrojen östradioldür ve testosterondan yerel enzimatik bir reaksiyonla üretilmektedir. Aromataz aktivitesi artan yaşla birlikte azalmaktadır, ancak bunun oranı bilinmemek-

tedir. Glial hücrelerde başka nörosteroidler de kolesterolden enzimatik olarak sentezlenmektedir. Kolesterolün son ürünleri katekol östrojenler ve bunların sülfat konjugatlarıdır. Yerel steroid üretimi de yaşla birlikte azalmaktadır. Endojen östrojen kaynaklarının azalması kadınlarda daha erken olmaktadır (Smith 1994). Östrojen reseptörlerinde down regülasyon etkisiyle östrojene yanıtızlık ve azalan östrojen düzeyleri geç başlangıçlı şizofreni ile ilişkili olabilir.

Şizofreninin en büyük piki ve başlangıç yaşı puberteye denk gelmektedir. İnsidans eğrileri ile östrojenin olası etkisine dikkat çekilmektedir. Pubertede bire bir olan cinsiyet oranı adölesan ve erken erişkinde erkek yönüne kayarken, menapoz ve sonrasında tersine dönmektedir (Castle ve ark. 1991). Menstrüel siklusun östrojenden yüksek döneminde ve gebelikte psikotik semptomlar ve şiddeti azalmakta, östrojenden yoksul dönemde, postpartum ve menapozda artmaktadır (Seeman 1998). Şizofrenik kadın olgulara akut epizod sırasında nöroleptikle birlikte östrojen verildiğinde ilaca yanıt hızlanmaktadır (Kulkarni ve ark. 1996), menapozal dönemde östrojen replasmanı psikotik bulguları iyileştirmektedir (Lindamer ve ark. 1997), premenstrüel östrojen ve/veya progesteron replasmanı psikotik bulguları ve agresyonu azaltmaktadır (Korhonen ve ark. 1995, Lewitte 1997). Erken puberte ile geç başlangıçlı şizofreni arasında kadınlarda önemli bir doğrusal ilişki gösterilmiştir. Erkek olgulara ait bulgular ise bunun tam tersini göstermektedir (Cohen 1998). Erken erişkinlikte östrojenin koruyucu etkisi sadece geç başlangıç ve nöroleptiğe iyi yanıtla sınırlı değildir, özellikle ilk onbeş yıl içinde iyi prognoza işaret etmektedir (Harrison 1996).

Östrojenin dopamin yollarındaki etkinliği azalttığı ve nöroleptiğe bağlı dopamin blokajını arttırdığı ileri sürülmüştür (Hafner ve ark. 1991, Di Paolo 1994). Östrojen ilaç etkisini indüklediğinden kadınlar nöroleptik etkisine daha sık maruz kalmaktadır (Seeman 1997). Hipotalamusta nöroleptik etkinin indüklediği dopamin blokajı prolaktinin fazla salgılanmasına neden olmaktadır, bu da overlerden östrojen salınımını inhibe etmekte ve göreceli bir hipoöstrojenizm ortaya çıkmaktadır (Pinals 1996). Menapoz sonrası tardiv diskinezi riskinin artışı östrojen yokluğu ile ilişkili olabilir (Seeman 1997). Bu etki aynı zamanda nöroleptik yoksunluğunda ya da ilaç dozu azaltıldığında görülen diskinezi insidansındaki artışın bir analogudur. Östrojen menstrüel siklus

boyunca dalgalanmaktadır, bunun anlamı beyindeki reseptörlerin aralıklı dolup boşalmasıdır. Anovuluar sikluslar, gebelik ve laktasyon dönemlerini yorumlamak ise oldukça zordur, ancak tardiv diskinezi konusundaki hassasiyeti ortaya koymaktadır. Eksik bilgiler tamamlandıkça şizofreninin kadınlarda niye sönmediği ve ileri yaşlara dek sessiz kalabildiği konusundaki sorular yanıt bulacaktır.

Son zamanlarda östrojenin bilişsel bozulmanın şiddeti üzerindeki etkisi tartışılmaktadır. Birkaç kontrollü çalışmada postmenapozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda Alzheimer hastalığının almayanlara göre daha az ortaya çıktığı bildirilmiş, doz ve sürenin de etkili olduğu söylenmiştir (Kawas 1997). Hayvan deneylerinde östrojenin asetilkolin sentezi için gerekli olan kolin asetil transferaz düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (Birge 1997). Östrojenin bilişsel işlevler üzerine etkisi şizofrenik olgularla çalışılmamıştır. Östrojenin serebral korteks ve nükleus akkümbeşte 5-HT_{2a} reseptör yoğunluğunu arttırdığı, amigdala, piriform ve peririnal kortekste 5-HT_{1a} -mRNA düzeyini arttırdığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (Hund 1998). Bu bölgeler bilişsel işlevler, duygudurum ve emosyonel bellekle ilişkilidir, ancak şizofrenide serotonin reseptörlerinin durumu çok net değildir.

Östrojen beyinde bir çok düzeyde mesajcı mediatör olarak bulunmaktadır. Östrojen etkisi doku spesifiktir (Hafner ve ark. 1991) ve ikincil östrojen reseptörlerinin (ER beta) beyindeki dağılımı birincil östrojen reseptörlerinden (ER alfa) farklıdır ve yerleşimleri göz önünde bulundurularak şizofreni ile ilişkili oldukları ileri sürülmektedir (Kuiper 1996).

Östrojen aspartat ve glutamati potansiyelize etmektedir ve inhibitör nörotransmisyonu bloke etmektedir. Bunun dopaminerjik sistem üzerinde kompleks ve fazik etkileri olmalıdır. Östrojenin nörotransmitter düzeyindeki etkisi reseptör proteini üzerinde genomik bir etki ve hücrenin ateşleme hızı üzerinde hücre membranı etkisi olmak üzere iki türdür (McEwen 1991, Becker 1998). Membran stabilizasyonu üzerine etkisi ile duyarlı bireylerde nöbet eşliğini düşürürken, nöbet aktivitesinin amplitüdünü arttırmaktadır. Bu etki östrojenin nöroleptik etkiyi potansiyalizasyon araçlarından biridir. Diğer taraftan progesteronun nöbet eşliğini yükseltici etkisi vardır. Bu premenstrüel ya da menstrüel epilepsiler için aranan yanıt olabilir (Smith 1994). Duyma, koku alma, görme ve iki nokta diskriminasyonu gibi duysal algıları arttırmaktadır. Yaşlılıkta duyuları algılama yeteneğinin azalması

Tablo 1. Östrojenin SSS üzerine etkileri

Genomik etki	Nöronal etkiler		İndirekt etkiler (hayvan çalışmalarından)
	Genomik etki ve membran etkisi (nonspesifik etkiler)	Membran etkisi (nonspesifik etkiler)	
Nöronal migrasyon	Glukoz metabolizması	Nörotransmisyon	Dikkat
Nöronal farklılaşma	Kan akımı	(Asetilkolin, serotonin,	Bellek
Apoptozis (yaralanma, inflamasyon, atrofiye bağlı)	Oksidatif stres	dopamin, glutamat,	Algılama
Sinaps yoğunluğu	Glukokortikoidlere bağlı stres	GABA, NMDA)	Aktivite düzeyi
Dentritik büyüme	Progesteron potensiyasyonu		
Myelinizasyon	Membran uyarılabilirliği		
	Amiloid plak oluşumu		

halusasyonların ya da sanrıların ortaya çıkışını kolaylaştırıyor olabilir. Hayvan çalışmalarında dolaşımdaki östrojen düzeyinin yüksekliğinin uyarılabilirliği arttırdığı, distraktibilitiyi azalttığı ve reaksiyon zamanını kısalttığı bulunmuştur. Östrojen beyinde kan akımını arttırmakta, metabolizmayı hızlandırmakta ve nöral ağların etkinliğini arttırmaktadır (Birge 1997). Ancak unutulmaması gereken nokta hayvan deneylerinde gösterildiği üzere hormonal etkilerin durumsal olduğu, gündüz ve gece ritmine, glukoz düzeyine, stres düzeyine ve daha pek çok etkiye bağlı olarak değiştiğidir. Nöronal gelişimden sorumlu genler üzerine östrojenin etkisi vardır. Bu genlerin işlevleri migrasyon, büyüme ve canlı kalma, dendritik sinaps oluşumu ve yoğunluğu, antioksidan aktivite, sinaptik plastisite, nörodejenerasyon, toksik uyarılara apoptozis yanıtı şeklinde sıralanabilir (Xu ve ark. 1998).

Şizofreni ile ilgili genlerin hangileri olduğu henüz bilinmemekle birlikte bu genlerin ekspresyonunun aktivasyonu beyinde bağlantılı oldukları nöronlarla etkileşim içinde hastalığı ortaya çıkarmaktadır. Steroid hormonlar bilinen en önemli epigenetik düzenleyicilerdir. Doku spesifik olarak gen etkisini ve dozunu kontrol etmektedirler. Şizofreni ile ilgili genler olasılıkla nörogelişimi ve nörodejenerasyonu kontrol eden genler olacaktır, GH genleri, hücre içi iletiyi düzenleyen genler ve stres yanıtını belirleyen genler üzerinde durulmaktadır.

Periferik dokulardan dolaşıma gelen steroidler için beyin hedef organdır ve bu hormonların yerel metabolizmaları burada gerçekleşmektedir. Östrojen gen ekspresyonunu düzenleyici etkiyi hücre membranını geçip hücre çekirdeğinde kendi reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirmektedir. Farklı promotorlar kulla-

narak doku spesifik etki sağlamaktadır ki bu da gen ekspresyonunun gelişimsel düzenlemesi için çok önemlidir (Grandien 1996). Aynı hücre içerisinde her iki E reseptörü de bulunmaktadır. Sinir hücrelerinde yapısal ve işlevsel düzenleme gen transkripsyonu ile sağlanmaktadır. Genomik etkinin latensi farklı yerlerde saatler ve yıllar arasında değişmektedir (McEwen 1992).

Östrojenin organizasyonel etkileri fetal yaşamda nöral ağın bütünleşmesinde, yaşamın son dönemlerinde ise aynı halkada dejeneratif süreçlerde koruyucu rolü önemli olabilir. Östrojenin merkezi sinir sistemini koruyucu etkisi şizofreninin başlangıcının ergenlik, genç erişkinlik ve ileri yaşlarda ortaya çıkışını belirliyor olabilir. Östrojen kan akımını ve glukoz kullanımını arttırıcı etkisi ile nörotroftiktir. Dendrit büyümesini sağlamaktadır ve antiapoptotiktir. Amiloid plak oluşumunu azaltmaktadır. Serbest radikaller ve glutamat gibi oksidanların ve strese glukokortikoid yanıtının nörotoksik etkilerine karşı tampon görevi görmektedir. Sinir zedelenmesi ortaya çıktığında yenilenmesini güçlendirmekte ve ikincil atrofiyi önlemektedir. Bu işlevlerden herhangi birindeki bozulmaya neden olan etkenlerden biri psikoza tetikleyici olabilir (Tablo 1).

Bazı hastalıklarda yaşla birlikte ortaya çıkan değişiklikler hastalık genlerinin aktive olmasını sağlamaktadır. Bu model geç başlangıçlı psikozlar için düşünülebilir. Östrojen yokluğu spesifik bazı nöronlarda böyle bir etki doğurabilir. Kan akımının azalması, glukoz ihtiyacının artması, oksidatif stres ya da glukokortikoide bağlı stres sonucu dendritik büyüme ve sinaps yoğunluğu azalabilir, nöronal yaralanma, inflamasyon ve atrofi üzerine koruyucu ve iyileştirici etkinin ortadan kalkması ile ilerleyebilir (Howard 1999).

Gonadal hormonlar merkezi sinir sisteminde bir düzensizlik yaratabilir ya da yaratmayabilir ancak önemli rollerinin olduğuna dair yeterince kanıt vardır. Bunlar arasında psikotik semptomları ortaya çıkarcak olası etkiler bulunmaktadır. Bunun yanında hangi

spesifik genlerin östrojen ile aktive olduğu ya da sessiz kaldığı öğrenilebilirse şizofrenideki olası genlere yaklaşılmış olacaktır. Diğer taraftan seçici östrojen reseptör spesifitesi artırılabilirse psikoz tedavisinde yeni bir antipsikotik grubu ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

- Arato M, Erdos A, Polgar M (1979) Endocrinological changes in patients with sexual dysfunction under long-term neuroleptic treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, 12:426-431.
- Birge SJ (1997) The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 48(Suppl 7):36-41.
- Castle DJ, Wessely S, Der G ve ark. (1991) The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell 1965-1985. *Br J Psychiatry*, 159:790-794.
- Cohen RZ (1998) Puberty and schizophrenia. Master's Thesis, Institute of Medical Science, University of Toronto.
- Di Paolo T (1994) Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci*, 5:27-41.
- Grandien K (1996) Determination and transcription of start-sites in the human estrogen receptor gene and identification of a novel, tissue specific, estrogen receptor mRNA isoform. *Mol Cell Endocrinol*, 116:207-212.
- Hafner H, Behrens S, De Vry J ve ark. (1991) An animal model for the effects of estradiol on dopamine mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 38:125-134.
- Janice R, Stevens MD (2002) Schizophrenia: reproductive hormones and the brain. *Am J Psychiatry*, 159:713-719.
- Korhonen S, Saarijarvi S, Aito M (1995) Successful estradiol treatment of psychotic symptoms in the premenstrual phase. *Acta Psychiatr Scand*, 92:237-238.
- Kuiper GGJM (1996) Cloning of a novel estrogen receptor in rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:5925-5930.
- Kulkarni J, de Castella A, Smith D ve ark. (1996) A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res*, 20:247-252.
- Lewitte SS (1997) Treatment of premenstrual exacerbation of schizophrenia. *Psychosomatics*, 38:582-584.
- Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ ve ark. (1997) Gender, estrogen and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 332: 221-228.
- McEwen BS (1992) Steroid hormones are multifunctional messengers to the brain. *Horm Res*, 37(Suppl 3):1-10.
- Pinals DA (1996) Lack of gender differences in neuroleptic response in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 22:215-222.
- Riecher-Rössler A, Hafner H, Stumbaum (1993) Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull*, 20:203-214.
- Seeman MV, Lang M (1990) The role of estrogen in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull*, 16:185-194.
- Seeman MV (1996) The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 21:123-125.
- Seeman MV (1997) Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatr*, 154:1641-1647.
- Seeman MV (1999) Estrogens and Psychosis. Late Onset Schizophrenia, R Howard, PV Rabins, DJ Castle (Ed), Wrightson Biomedical Publishing Ltd, Philadelphia, USA.
- Xu H, Gouras GK, Greenfield JP (1998) Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta amyloid peptides. *Nat Med*, 4:447-451.