

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ GÖREN MENOPOZ OLGULARINDA GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER*

Hikmet Yılmaz**, Hatice Mavioğlu**, Esin Erkin***, Selman Laçın****

Menopozda over fonksiyonlarında gerilemenin bir sonucu olarak dolaşımdaki östrojen miktarı normal sıklustaki değerinin 1/50'si seviyelerine kadar düşer. Eksitator etkili olan östrojen, voltaja bağlı L tipi kalsiyum kanallarının açılma sıklığını değiştirerek ve glutamatın etkisini potansiyelize ederek santral sinir sisteminde katekolaminlere duyarlılığı artırmakta; ayrıca glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek γ -amino butirik asit (GABA) oluşumunu engellemektedir. Östrojenin bütün bu etkileriyle optik yollarda iletimi artırdığı ve kadınlarda görsel uyarılmış potansiyellerin latans değerlerinin daha kısa, amplitüd değerlerinin ise daha yüksek olmasından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Biz de bu düşünceden hareketle 39-66 yaşları arasında 30 menopoz olgusunda, nörooftalmolojik değerlendirmeyi takiben, tedavi öncesi ve sonrasında, her iki gözde, monooküler pattern reversal görsel uyarılmış potansiyeller (PRGUP) çalıştık. Tedavi sonrası elde edilen PRGUP latans ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma, amplitüd ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözledik ($p<0.001$). Tedavi sonrası PRGUP değerlerinde meydana gelen bu değişiklikleri; replasman tedavisinde kullandığımız "tibolon"un doğal seks steroidleri gibi davranıp, santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan östrojen reseptörleri üzerinden görsel ileti süresini kısaltmasına bağladık. PRGUP'lerin menopoz olgularında hormon replasman tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanış ve objektif bir elektrofizyolojik tetkik yöntemi olabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Östrojen, VEP, Menopoz, Hormon replasmanı

Changes of pattern reversal evoked potentials in estrogen replacement therapy

As a result of regression in the ovarian functions, estrogen level in the circulation drops down to 1/50 of its value in the normal reproductive cycle. The excitatory estrogen increases the sensitivity of the central nervous system to catecholamines by changing the opening frequency of voltage related L type calcium channels and potentialising the effect of glutamate; in addition it inhibits the formation of γ -amino butyric acid (GABA) by the inhibition of glutamate decarboxylase enzyme. It is argued that estrogen increases the transmission in the optic pathways and that estrogen is responsible for the shorter latency values and higher amplitudes of visual evoked potentials in women. Inspired from this knowledge, after neuroophthalmologic examination, we recorded the monocular pattern reversal visual evoked potentials (PRVEP) of both eyes of 30 post-menopausal women before and after replacement therapy with Tibolon. We found a statistically decrease in the mean PRVEP latencies and a statistically significant increase in mean amplitudes after replacement treatment ($p<0.001$). We attributed the changes in PRVEP values after replacement treatment to the action of Tibolon that acted as natural sex steroid which speeded the visual transmission time via the wide spread receptors in the central nervous system. It is concluded that PRVEP is an effective and objective electrophysiologic assesment method in evaluating the efficiency of hormone replacement therapy in postmenopausal women.

Key words: Estrogen, visual evoked potentials, menopause, hormone replacement

*: Bu çalışma 24-28 Ekim 1997 tarihleri arasında Antalya'da yapılan 33. Ulusal Nöroloji kongresi ve 3-7 Haziran 1998 tarihleri arasında Slovenya'nın Ljubljana kentinde yapılan "9 th European Congress of Clinical Neurophysiology" kongresinde poster olarak sunulmuştur.

** Yrd.Doç.Dr. Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

*** Yrd.Doç.Dr. Celal Bayar Üniversitesi Göz Anabilim Dalı

**** Yrd.Doç.Dr. Celal Bayar Üniversitesi Kadın Doğum Anabilim Dalı, Mamisa

Menopozda over fonksiyonlarında meydana gelen gerilemenin bir sonucu olarak dolaşımdaki östrojen miktarı normal sıklustaki değerinin 1/50'si seviyeleri ne kadar düşmektedir (24). Bu dönemde östrojen seviyelerindeki azalmaya bağlı çok değişik nörovejetatif, metabolik ve psişik semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Menopoz süresince meydana gelen bu semptom-

ların şiddeti son yıllarda östrojen replasman tedavisinin etkin olarak rutine girmesi ile azalmıştır. Bu dönemde başlayan östrojen replasman tedavisinin osteoporoz olumlu etkilerine, glukoz ve lipid metabolizmalarına olumlu etkilerine, Alzheimer hastalığı olan olgularda kognitif fonksiyonlara olumlu etkilerine ve daha pek çok olumlu etkilerine değinilmiştir (7,23). Ancak hormon replasman tedavisinin vizüel sistem üzerine etkilerini araştıran çalışmaların eksikliği dikkati çekmektedir. Oysa östrojen azaldıkça vizüel sistemde etkili bir nörotransmitter olan dopamin bundan olumsuz olarak etkilenmekte ve retinadan görme korteksine kadar görme yollarındaki senkron afferent impuls akışında bir gecikme meydana gelmektedir(5). Biz de bu bilgiler ışığında östrojenik etkisi belirgin sentetik bir steroid olan tibolone [(7 α ,17 α) hydroxy-7-methyl-19-norpreg-5(10)-en-20-yn-3-one] ile replasman tedavisi gören menopoz olgularda tedavi öncesi ve sonrasında vizüel fonksiyonu değerlendirmede kullandığımız pattern reversal görsel uyarlama potansiyellerini (PRGUP) çalıştık.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, klinik semptomlarına ek olarak hormon tetkiklerinde östrojenin 40 pikogram/mililitre (pg/ml)'den düşük, folikül stimulan hormon (FSH)'un ve lüteinizan hormon (LH)'un 50 internasyonel ünite/mililitre (IU/ml) 'den yüksek olması ile menopoz tanısı doğrulanmış 30 olguda yapıldı. En az 1 yıldır adet görmeyen ve son 1 yıldır hormon replasman tedavisi görmeyen gönüllü olgulardan bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra nörooftalmolojik değerlendirilmeleri yapıldı. Göz hareketleri, göz dibini ve görme alanı muayeneleri normal olan, görme keskinliği snellen kartları ile değerlendirmede 20/20 olan, retinopati, optik nöropati veya optik nevrit gibi oftalmolojik patolojisi olmayan, herhangi bir topikal göz ilacı kullanmayan olgular çalışmaya alındı. Refraksiyon kusuru olan olgular oftalmolojik değerlendirilmeleri yapılarak bu kusurlarının düzeltilmesi sonrasında ve gözlüklü olarak çalışmaya alındılar. Optik sistemi etkileyen ve PRGUP'lerde değişikliklere neden olabilecek metabolik, endokrin, iskemik, dejeneratif, demiyelinizan patoloji düşünülen, ön kamera veya korneada lezyon düşünülen (glokom, katarakt, lokal göz hastalıkları gibi) kooperasyon kurulamayan ve herhangi bir nedenle tedaviyi tolere edemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan olgularda replasman tedavisine başlanmadan önce ve 2.5 mg/gün dozunda verilen tibolon tedavisinin üçüncü ayı sonunda plazma hormon seviyeleri ile birlikte PRGUP'ler çalışıldı. Çalış-

maya alınan tüm olgulara uygulanacak tetkik yöntemi anlatılarak rahatlamaları sağlandı. Karanlık ve sessiz bir odada rahat bir koltuğa oturtulan olguların saçlı derileri cilt temizleyicisi ve alkol ile iyice temizlendikten sonra uluslararası 10 - 20 elektroensefalografi elektrot bağlama sistemine göre (4) O_Z' ye aktif, F_Z' ye referans, C_Z' ye topraklama için gümüş disk elektrodlar yerleştirildi. Ense kaslarının ve çene kaslarının doğurabileceği artefaktların önlenmesi amaçlanarak topraklama için kulaklar yerine C_Z tercih edildi. Elektrod empedansları en fazla 5 kiloohm olacak şekilde empedansmetre ile kontrol edilerek elektrodların Medelec 2E Sapphire model EMG -Evoked sisteminin preamplifikatörü ile bağlantıları yapıldı. Olguların 115 santimetre (cm) karşısına saniyede bir frekanslı siyah beyaz kare görüntü veren, ekranı 33 x 22 cm'lik YUMATU marka video monitör yerleştirildi. Ekranın luminansı sabit olup kareler arası kontrast % 90-100 ve olguların ekrandaki bir kareyi görüş açıları 30 dakika (0.5 derece) olacak şekilde uyarı verilerek, kayıtlama süresince ekranın ortasındaki küçük beyaz kareye bakmaları sağlandı. Her olguda bir göz kapatılarak sol ve sağ gözde ayrı ayrı monooküler kayıtlama yapıldı ve kayıtlamalar arasında bir kaç dakikalık dinlenme süreleri verildi. Olguların ekranın ortasındaki küçük beyaz kareye fiksasyonları sürekli olarak kontrol edildi. Fiksasyonlarına güvenilmeyen olgular çalışma dışında bırakıldılar. Filtrasyon alt limiti 1 Hz, üst limiti 100 Hz olarak ayarlandı. 300 milisaniye (msn)'lik analiz zamanında çalışıldı. 256 stimulusun uyardığı O_Z 'den elde edilen yanıtların latans ölçümleri msn, amplitüd ölçümleri ise mikrovolt (mV) olarak kaydedildi. Latans ölçümlerinde major pozitif pik (P₁₀₀) tepe noktası, amplitüd ölçümlerinde ise P₁₀₀ dalgasının tepe noktasının izoelektrik hatta olan uzaklığı kriter alındı. Elde edilen sonuçlar tedavi önce si ve tedavi sonrası olmak üzere iki ana başlıkta toplanarak her iki grubun da basit istatistik hesapları yapıldı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası grupların karşılaştırılmasında student t testi "paired t testi" uygulandı. Korelasyon araştırılması için Spearman metodu kullanıldı.

Bulgular:

Araştırma, yaşları 39-66 (ortalama 50.2±6.1) arasında değişen, menopoz tanısı hormon tetkikleri ile kontrol edilmiş 30 kadın olguda yapıldı. Menopoz giriş süreleri 1-16 yıl (ortalama 5.70±4.36) arasında değişen olguların, tedavi öncesi plazma östrojen değerleri 21,00-40,00 pg/ml (ortalama 30,63±7,60) arasında değişiyordu. Tedavinin üçüncü ayı sonunda elde edilen plazma östrojen değerleri 51,00-95,00 pg/ml (ortalama 82,67±10,19) arasında değişiyordu. Tedavi öncesi plazma östrojen düzeyleri ile olguların

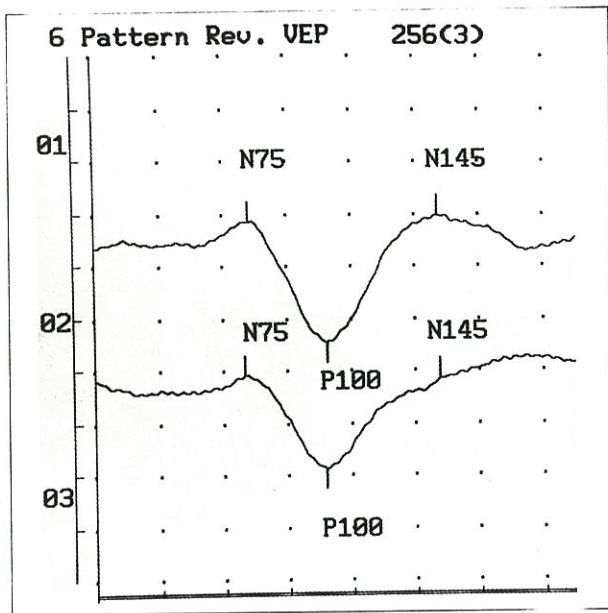
P ₁₀₀ değerleri	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	
Latans (msn)	98.8±3.5 (90-105)	99.0±3.3 (90-104)	93.6±3.7 (82-100)	93.8± 4.0 (80-101)	< 0.001
Amplitüd (µV)	3.6±1.4 (1.7-8.0)	3.6±1.4 (1.8-7.2)	5.3±1.2 (3.6-8.5)	5.2±1.4 (3.5-10.0)	< 0.001

Tablo I. Menopoz olgularının tedavi öncesi ve sonrası PRGUP-P₁₀₀ latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması

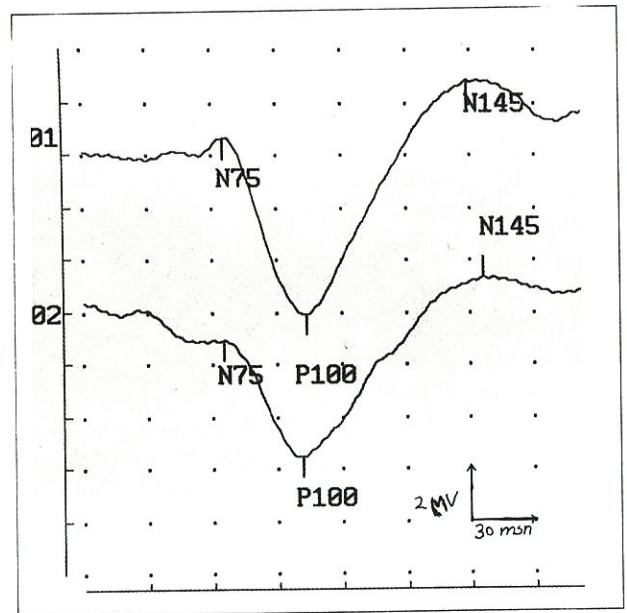
menopoza giriş süreleri arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Tedavi sonrası plazma östrojen değerleri tedavi öncesi değerlere göre belirgin bir şekilde artmıştı ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,0001$). Tedavi öncesi elde edilen PRGUP latans ve amplitüd değerleri ile tedavinin üçüncü ayı sonrasında elde edilen P₁₀₀ latans ve amplitüd değerleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,001$) (Tablo D). Tedavi sonrası P₁₀₀ latans değerleri azalırken amplitüd değerlerinde artma gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen yanıtların konfigürasyonları da farklılık gösterdi (Şekil I ve II). P₁₀₀ latans ve amplitüd değerleri hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası dönemde sol ve sağ gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 1). Menopoza giriş süresi ile P₁₀₀ latans değerleri arasında pozitif korelasyon, amplitüd değerleri arasında ise negatif korelasyon gözlemlendi. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,001$).

Tartışma:

Menopozda plazma ve santral sinir sisteminde seks steroidlerinde belirgin bir azalma olur ve bu değişiminden görsel uyarılmış potansiyeller de etkilenir (3,8, 13). Çünkü beyin steroid hormonların hedef organı ve steroid metabolizmasının geniş ölçüde yapıldığı bir yerdir. Seks steroidlerinden östrojen santral sinir sistemine eksitator etki gösterirken progesteronun inhibitör etkileri söz konusudur (21). Östrojen L tipi voltaja bağlı kalsiyum kanallarının açılma sıklığını değiştirerek (9) ve glutamatın etkisini potansiyelize ederek (20) santral sinir sisteminde katekolaminlere duyarlılığı artırmakta ayrıca glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek γ - amino butirik asit (GABA) oluşumunu engellemekte (16) ve neticede görsel ileti hızını artırmaktadır. Östrojen bütün bu etkilerini santral sinir sisteminde bir çok yerde yaygın olarak yerleşmiş reseptörleri vasıtasıyla yapabilmektedir (11,22).



Şekil I: Tedavi öncesi PRGUP



Şekil II: Tedavinin üçüncü ayı sonrasında PRGUP

Östrojen reseptörlerinin santral sinir sistemindeki topografilerini araştıran çalışmalar, seks steroidlerinin santral sinir sistemi üzerine etkilerini araştıran nörofizyolojik ve nörofarmakolojik çalışmaların başlangıcına neden olmuştur(22). Hepsi deneysel olan bu çalışmalar dolaşımdaki östrojen seviyelerinin santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan östrojen reseptörleri üzerinden nöronal sensitiviteyi değiştirdiği görüşü desteklenmektedir (9,11,16,20,21,22).

Schwarz ve Block'ın 1994 yılında yaptıkları çalışma ile santral sinir sisteminde eksitator etkili hormonların görsel uyarılmış potansiyeller ve somatosen-soryel uyarılmış potansiyellerin latanslarında kısalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (18).

Smith ve arkadaşları overleri çıkarılmış ratlara iontoforetik (0.25 mM 17 β -estradiol hemisuccinate) yada juguler I.V. (100, 300, 100 ng/kg 17 β -estradiol) vermişler; iontoforetik yolla verildikten bir dakika sonra, I.V. yolla verildikten 10-40 dakika sonra santral sinir sisteminde eksitator bir aminoasit olan glutamata yanıtın artmış olduğunu, bu artışın yaklaşık 2 saat kadar sürdükten sonra sonlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, estradiolün 100 ng/kg altında verilen dozlarına herhangi bir yanıt gözlenmezken; estradiol uygulamasından önce bir antiöstrojen olan Tamoksifen'in verilmesinin östrojene bağlı eksitator etkilere engel olmadığı da vurgulanmaktadır (20).

Kadınlarla PRGUP değerlerini araştıran pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda latans değerleri daha kısa, amplitüd değerleri daha yüksek olarak bildirilmiştir (2, 3, 6, 8, 12-14, 19). Kadın ve erkekler arasında PRGUP değerlerinde gözlenen bu farklılıklar; kadınlarda gözün aksiyal uzunluğunun daha kısa olması (17), baş çevresinin daha küçük olması (12), kafatasının daha ince olması (1) ve beyin volümünün daha küçük olması (10) gibi anatomic ölçü farklılıkları; bazal vücut ısısının daha yüksek olması (15), kadınlarda Y kromozomunun olmaması (6) ve hormonal faktörler (8) ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar ve bizim değindiğimiz deneysel çalışmalar kadınlarda PRGUP değerlerinin farklı olmasını sadece anatomic farklılıklarla açıklamaya çalışmanın doğru olmadığını göstermektedir.

Diğerlerinden farklı olarak Celesia ve arkadaşları kadınlarda latans değerlerinin kısa olmasından endokrin faktörleri sorumlu tutmuşlar ve kadınlarda seks steroidlerinin santral sinir sisteminde katekolaminlere duyarlılığı artırarak PRGUP latans değerlerinin daha kısa olmasından sorumlu olduğunu savunmuşlardır (8).

Drouva ve arkadaşları hücre kültürlerinde yaptuk-

ları bir çalışma ile östrojenin optik yollardaki reseptörlerde dopamine duyarlılığı artırarak görsel ileti süresini kısalttığı bildirmişlerdir (9). Nicoletti ve arkadaşları östrojenin eksitator etkilerinin sadece glutamatin etkilerinin potansiyalizasyonu ile açıklanamayacağını ayrıca östrojenin glutamat dekarboksilaz (GAD) enzimini inhibe edip γ -amino butirik asit (GABA) oluşumunu engellemesinin de söz konusu olduğu; böylece GABA'nın serebral korteks ve vizüel kortekse olan inhibitör etkilerinin engellendiği ve bütün bunların total etkisi sonucunda görsel ileti süresinin kısalması olabileceğini bildirilmektedirler (16). Bikkullin ile GABA'nın inhibisyonunun engellendiği kedilerde GUP morfolojisinde değişiklikler ve latans uzaması bildiren çalışma da Nicoletti ve arkadaşlarının bu görüşünü desteklemektedir (25).

Biz de Celesia ve arkadaşları gibi, kadınlarda latans değerlerinin kısa olmasından endokrin faktörleri sorumlu olduğu düşüncesinden yola çıktık. Bu çalışmalardan farklı olarak; sentetik bir steroid olan tibolon ile replasman tedavisi gören menopoz olgularında PRGUP çalıştık. Olgularımızın menopoza giriş süreleri 1-16 yıl arasında değişiyordu ve menopoza giriş süreleri ile P₁₀₀ latans değerleri arasında pozitif, amplitüd değerleri arasında ise negatif korelasyon vardı. Bu korelasyonların östrojen ile PRGUP değerleri arasındaki ilişkiyi güçlendirdiğini düşündük. Nitekim tedavi öncesi (plazma östrojen düzeylerinin düşük olduğu dönem) PRGUP latans değerleri daha uzun ve PRGUP amplitüd değerleri daha kısa iken; tedavi sonrası plazma östrojen düzeylerindeki artışa paralel olarak PRGUP latans değerlerinde kısalma, amplitüd değerlerinde ise artma gözledik. Plazma östrojen düzeyleri ile PRGUP değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve tibolonun doğal seks steroidleri gibi davranıp santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan östrojen reseptörleri üzerinden görsel ileti süresini kısalttığını düşündük.

Bu gün hormon replasman tedavilerinin pek çok yararından söz edilmektedir. Biz de bu çalışmamız ile östrojen replasman tedavisinin visüel sisteme olan etkilerini, bu sistemi değerlendiren objektif bir parametre olan PRGUP ile araştırdık. Tedavi sonrası PRGUP latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma ve amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlediğimiz için; östrojen replasman tedavisinin bu güne kadar değinilmeyen bir başka faydasının da görsel ileti hızını artırmak olduğu sonucuna vardık. Daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalara gereksinim olmakla birlikte östrojenin santral sinir sistemi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde PRGUP'lerin etkili ve kullanışlı bir nörofizyolojik tetkik yöntemi olabileceğini düşündük.

Kaynaklar:

- 1- Adeloye A, Kattan KR and Silverman FN. Thickness of the normal skull in the American blacks and whites. *Am J Phys Anthropol* 1975; 43: 23-30.
- 2- Akhan G, Çalışkan S ve Karaca H. Sağlıklı kişilerde cinsiyetler arasında görsel uyarılmış potansiyellerin karşılaştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi* 1995; 2 (4): 39-42.
- 3- Allison T, Wood CC and Goff WR. Brain stem auditory, pattern reversal visual and short-latency somatosensory evoked potentials: Latencies in relation to age, sex and brain and body size. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983; 55: 619-36.
- 4- American Electroencephalographic Society: Guidelines for evoked potentials. American EEG Society, Bloomfield, Connecticut, 1992.
- 5- Bhoskar PA, Vanchilingam S, Amala BE et al: Effect of L-dopa on visual evoked potential in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1982;36:1119-21.
- 6- Buchsbaum MS, Henkin RI, Christiansen RL. Age and sex differences in averaged evoked responses in a normal population, with observations on patients with gonadal dysgenesis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1974; 37: 137-44.
- 7- Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F et al. Effect of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 251-253.
- 8- Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987; 68: 161-71.
- 9- Drouva SV, Rerat E, Bihoreau C et al. Dihydropyridine sensitive calcium channel activity related to prolactin, growth hormone and luteinising hormone release from anterior pituitary cells in culture: interactions with somatostatin, dopamine and estrogens. *Endocrinology* 1988 Dec; 123 (6): 2762-73.
- 10- Dustman Re, Beck EC. The effects of maturation and aging on the wave form of visually evoked potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1969; 26: 2-11.
- 11- Gerlach J, McEwen B, Pfaff D et al. Cells in regions of rhesus monkey brain and pituitary retain radioactive estradiol, corticosterone and cortisol differently. *Brain Res* 1976; 103: 603-12.
- 12- Guthkelch AN, Bursick, Scabassi RJ. The relationship of the latency of the visual P100 wave to gender and head size. *Electroenceph Clin Neuro Physiol* 1987; 68: 219-22.
- 13- Halliday AM. The visual evoked potential in healthy subjects. In: A. Halliday (Ed), *Evoked Potentials in Clinical Testing*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982: 71-120.
- 14- La Marche JA, Dobson WR, Cohn NB et al. Amplitudes of visually evoked potentials to patterned stimuli. Age and sex comparisons. *Electroencephalogr Clin neurophysiol*. 1986; 65: 81-85
- 15- Matthews WB, Read DJ and Pountney E. Effect of raising body temperature on visual and somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 250-55.
- 16- Nicoletti F, Patti F, Ferrara N et al. Comparative effects of estrogens and prolactin on nigral and striatal GAD activity. *Brain Res* 1982; 232: 238-41.
- 17- Pallin O. The influence of the axial length of the eye on the size of the recorded b-potential in the clinical single-flash electroretinogram. *Acta Ophthal (kbh)* 1969; Suppl 101: 1-59.
- 18- Schwarz M and Block F. Visual and somatosensory evoked potentials are mediated by excitatory amino acid receptors in the thalamus. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 91: 392-398.
- 19- Shearer DE, Cohn NB, Dustman RE et al. Electrophysiological correlates of gender differences: a review. *Amer J EEG Technol* 1984; 24: 95-107.
- 20- Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Sex steroid effects on extrahypothalamic CNS. I. Estrogen augments neuronal responsiveness to iontophoretically applied glutamate in the cerebellum. *Brain Res* 1987; 422: 40-51.
- 21- Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Sex steroid effects on extrahypothalamic CNS. II. Progesterone, alone and in combination with estrogen, modulates cerebellar responses to amino acid neurotransmitters. *Brain Res* 1987; 422: 52-62.
- 22- Stumpf WE. Estradiol-concentrating neurons: topography in the hypothalamus by Dry-Mount autoradiography. *Science* 1968; 162: 1001-1003.
- 23- Tang M, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *The Lancet* 1996; 348: 429-432.
- 24- Van der Molen HJ, Aakvaag A. In Gray CH and Bacharach AL, editors: *Hormones in Blood*, New York, 1967, Academic Press, Inc., Vol II, p.221.
- 25- Zemon V, Kaplan E, Ratcliff F. The role of GABA-mediated intracortical inhibition in the generation of visual evoked potentials. In: R Cracco and J bodis-Wöllner (Eds) *Evoked Potentials*. Alan R Liss Inc, New York, 1986: 287-95.