

Rola estrogenów w funkcjonowaniu dolnego odcinka układu moczowego u kobiet oraz w etiologii nietrzymania moczu

The role of estrogens in female lower urinary tract's functioning and in the etiology of urinary incontinence

Tomasz Rechberger, Aneta Adamiak

Badania doświadczalne wykazują, że zarówno dolny odcinek układu moczowego u kobiet, jak również ośrodki kontroli mikcji w korze mózgowej, moście, czy przodomózgowiu są tkankami docelowymi dla estrogenów. Estrogeny wywierają także duży wpływ na właściwości biomechaniczne struktur dna miednicy, a tym samym na mechanizmy trzymania moczu u kobiet. Okres menopauzy, charakteryzujący się spadkiem poziomu krążących estrogenów, wiąże się ze wzrostem częstości występowania wysiłkowego nietrzymania moczu, parć nagłych, czy nawrotowych infekcji układu moczowego. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli estrogenów w funkcjonowaniu dolnego odcinka układu moczowego kobiet oraz ich udziału w patogenezie zaburzeń anatomicznych i czynnościowych tego układu.

Słowa kluczowe: estrogeny, receptory estrogenowe, układ moczowy, nietrzymanie moczu, nadreaktywny pęcherz

(Przegląd Menopauzalny 2003; 5:35–42)

Wstęp

Estrogeny odgrywają ważną rolę w funkcjonowaniu dolnego odcinka (pęcherz moczowy i cewka moczowa) żeńskiego układu moczowego. Wynika to z faktu wspólnego pochodzenia w rozwoju embrionalnym oraz ścisłych powiązań anatomicznych, warunkujących prawidłową statykę żeńskiego układu moczowo-płciowego. Receptory steroidowe zostały zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym, w obszarach odpowiedzialnych za inicjację i kontrolę mikcji oraz

w pęcherzu moczowym i cewce moczowej, co jednoznacznie wskazuje na udział hormonów steroidowych w kontroli funkcji tych narządów. Dodatkowym empirycznym potwierdzeniem tego faktu są zmiany w nasileniu objawów dysurycznych, potwierdzone badaniami urodynamicznymi, występujące w przebiegu cyklu płciowego oraz w ciąży. Bezsportny jest również fakt, że w okresie menopauzy wzrasta częstość występowania zaburzeń dotyczących funkcjonowania układu moczowego, ze szczególnym nasileniem częstości wysił-

II Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy Jakowicki



kowego nietrzymania moczu, parć nagłych, czy wreszcie nawrotowych infekcji układu moczowego.

Biomolekularne podstawy działania estrogenów

W celu lepszego zrozumienia potencjalnego wpływu estrogenów na tkanki docelowe, w tym tkanki układu moczowego, przedstawiono w sposób skrótowy aktualny stan wiedzy dotyczący biomolekularnych podstaw działania estrogenów – (więcej szczegółów dotyczących tego problemu znajdzie czytelnik w rozdziale książki *Klimakterium – Hormonalna terapia zastępcza*, pt. *Mechanizm działania estrogenów – implikacje onkologiczne*, napisanym przez profesora W. Baranowskiego [1]). W chwili obecnej znamy 2 rodzaje receptorów estrogenowych – receptor estrogenowy α oraz receptor estrogenowy β . Pierwszy z nich odkryto w roku 1960, zaś sekwencje aminokwasów warunkujących jego strukturę pierwszorzędową ustalono w roku 1986. Gen dla receptora estrogenowego α zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 6 i zawiera 8 eksonów kodujących białko receptorowe, zawierające 595 aminokwasów o masie cząsteczkowej 66 000 Da. Półokres trwania receptora α wynosi od 4 do 7 godz., a więc jest to białko o stosunkowo szybkim obrocie biologicznym. Odkryty w roku 1995 receptor estrogenowy β kodowany jest przez gen zlokalizowany w chromosomie 14. Białko kodowane przez ten gen wykazuje 97-procentową homologię z receptorem α w domenie wiążącej DNA i 59-procentową homologię w domenie wiążącej ligand. Receptor nieaktywny stanowi kompleks białkowy, chroniony przed enzymatyczną degradacją m.in. przez białka szoku termicznego. Proteina szoku termicznego 90 (Hsp 90) zapewnia nie tylko stabilność receptora w stanie nieaktywnym, ale również umożliwia jego transport przezbłonowy. Aktywacja receptora wiąże się z dysocjacją białek szoku termicznego, związaną z przyłączeniem ligandu, co z kolei umożliwia dimeryzację receptora (połączenie dwóch białek receptorowych z przyłączonymi ligandami). Ponadto związanie określonego estrogenu powoduje zmiany konformacyjne (zmiany kształtu cząsteczki) receptora, to zaś z kolei warunkuje odpowiedź biologiczną po związaniu aktywnego receptora z DNA. Zmiany konformacyjne są różne w zależności od tego, jaki rodzaj ligandu wiąże się z białkiem receptorowym. Tak więc kształt receptora jest inny po związaniu z estradiolem-17 β , zaś inny po związaniu z tamoksifenem, czy też raloksifenem. Należy również wspomnieć, że receptor estrogenowy (może tworzyć dimery z innymi receptorami α (homodimery), jak również z receptorem α (heterodimery). Podobnie receptor estrogenowy β może tworzyć homodimery, co oczywiście zwielaokrotnia możliwo-

ści transdukcji sygnału biologicznego przez estrogeny w tkankach docelowych.

W aktywacji biologicznej receptora estrogenowego biorą udział jego różne domeny. Receptor estrogenowy, podobnie jak progesteronowy i glikokortykoidowy zawiera 2 domeny funkcyjne, znane jako TAF-1 i TAF-2 (ang. *transcription activation functions*) umożliwiające, indukowaną przez promotor, aktywację określonego genu estrogenozależnego. Na aktywację receptora, jak już wspomniano, składa się cały szereg zjawisk: dysocjacja protein szoku termicznego, zmiany konformacyjne i wreszcie jego fosforylacja, warunkująca wewnętrzną aktywność receptora. Ponadto aktywność ta regulowana jest przez czynniki transkrypcyjne, które są polipeptydami związanymi z polimerazą, wykazującymi specyficzność tkankową. Powstały kompleks steroid-receptor reguluje ilość wytwarzanego mRNA na skutek aktywacji określonego genu. Kompleks estrogen – receptor wiąże się z elementem odpowiedzi estrogenowej w DNA (ang. *Estrogen Responsive Element* – ERE) w regionie 5' genów estrogenozależnych, powodując powstawanie specyficznego mRNA. Dochodzi do tego przez bezpośrednie połączenie z regionem ERE, bądź też poprzez przyłączenie odpowiednich koaktywatorów umożliwiających wiązanie kompleksu z DNA. Koaktywatory i korepresory są białkami komórkowymi, mogącymi aktywować lub hamować domeny funkcyjne receptora działając bezpośrednio na receptor, bądź na DNA. Większość genów estrogenozależnych odpowiada na stymulację estrogenami już po 1–2 godz., a czas ten jest również zależny od syntezy białek regulujących. Aktywność domen funkcyjnych receptora (TAF-1 i TAF-2) jest różna w zależności od tkanki docelowej, tak więc ten sam ligand może powodować różną odpowiedź biologiczną w tkance, w zależności od specyficznej tkankowo zawartości białek regulujących. To z kolei pozwala zrozumieć, dlaczego ten sam steroid może wywoływać różną odpowiedź biologiczną w różnych tkankach docelowych.

Wpływ estrogenów na statykę i funkcję dolnego odcinka układu moczowego u kobiety

Z czysto fizycznego punktu widzenia jest oczywiste, że prawidłowa kontrola nad mikcją ma miejsce wtedy, kiedy ciśnienie śródcewkowe jest wyższe od ciśnienia wewnątrzpęcherzowego, a relacje te ulegają odwróceniu jedynie w czasie zależnego od woli aktu oddawania moczu [2]. Każdy niekontrolowany, a więc niezależny od woli wyciek moczu z pęcherza moczowego klasyfikowany jest jako nietrzymanie moczu, u podstaw którego mogą leżeć różne przyczyny.



Ośrodkowy mechanizm kontroli mikcji

W świetle dostępnych badań wydaje się, że estrogeny wpływają modulująco na funkcję ośrodków odpowiedzialnych za kontrolę mikcji. Wykazano bowiem, że receptory estrogenowe znajdują się zarówno w ośrodkach korowych odpowiedzialnych za mikcję [3], jak również w móście, gdzie zlokalizowany jest drugi ważny ośrodek kontroli mikcji [4]. Ponadto stwierdzono także występowanie receptorów estrogenowych w przodomózgowiu w rejonie podwzgórza, gdzie również znajdują się ośrodki regulujące oddawanie moczu.

Pęcherz moczowy

Receptory estrogenowe stwierdzono jedynie w określonych miejscach pęcherza moczowego, a mianowicie w rejonie trójkąta pęcherza moczowego, a więc w miejscu, gdzie nabłonek przejściowy pęcherza moczowego przypomina nabłonek ściany pochwy [5]. Ze zrozumiałych względów etycznych większość badań eksperymentalnych, dotyczących funkcji pęcherza moczowego i cewki moczowej przeprowadzona została na zwierzętach doświadczalnych i dlatego ich bezpośredniemu przenoszeniu na ludzi musi towarzyszyć duża ostrożność. Wykazano jednak, że estrogeny poprzez efekt pozagenomowy wpływają na aktywność mięśnia wypieracza regulując gęstość receptorów muskarynowych [6]. Ponadto efekt ten jest wzmacniany poprzez dodatkowe hamowanie napływu jonów wapnia do komórek mięśniowych wypieracza, co również modyfikuje siłę jego skurczu [7]. W badaniach na szczurach wykazano, że chirurgiczne usunięcie gonad wpływa istotnie na ciśnienie wewnątrzcewkowe w czasie mikcji i efekt ten tylko częściowo jest odwracalny po suplementacji estrogenami [8]. Estrogeny zmniejszają kurczliwość mięśnia wypieracza u zwierząt doświadczalnych [9]. Stwierdzono również, że podawanie estrogenów podwyższa próg wrażliwości mięśnia wypieracza, co może mieć praktyczne znaczenie w leczeniu parć nagłych u kobiet w okresie menopauzy [10].

Cewka moczowa

Cewka moczowa jest narządem efektorowym dla estrogenów, ponieważ jej nabłonek reaguje, podobnie jak nabłonek pochwy na zmiany stężeń estrogenów w cyklu miesięcznym, jak również na egzogenne podawanie hormonów [11, 12]. Wynika to z faktu, że w nabłonku cewki moczowej ekspresjonowane są oba rodzaje receptorów estrogenowych [5, 13]. Badania cytologiczne zmian w nabłonku cewki moczowej wykazują podobny profil, jak badania cytohormonalne nabłon-

ka pochwy z charakterystycznym narastaniem indeksów kariopyknozy (KI) i eozynofili (EI) zależnych od narastania stężenia estradiolu [14]. Podobne zmiany w cytologii cewki moczowej można zaobserwować u kobiet pomenopauzalnych w trakcie HTZ [15]. Estrogeny podwyższają w sposób istotny ciśnienie zamykające cewki moczowej, najprawdopodobniej poprzez wpływ na estrogenozależne podśluzówkowe spłoty naczyniowe [16, 17]. Wywierają również istotny wpływ na transmisję ciśnień do cewki proksymalnej [18].

Tkanka łączna – jej rola w prawidłowej statyce narządu moczowego u kobiety

Mechanizmy zabezpieczające przed niekontrolowanym wyciekami moczu dzieli się na czynniki wewnątrzpochodne (zwieracze cewki moczowej, nabłonek pokrywający cewkę moczową oraz turgor podśluzówkowych spłotów naczyniowych cewki, zapewniający prawidłowe przyleganie jej ścian) oraz czynniki zewnątrzpochodne (mięśnie poprzecznie prążkowane dna miednicy wraz z ich powięziami oraz łącznotkankowymi przyczepami). Zgodnie z integralną teorią nieutrzymania moczu u kobiet zaproponowaną przez Petrosa i Ulmstena [19], wspólnym mianownikiem łączącym obie najczęściej występujące formy kliniczne nieutrzymania moczu u kobiet jest nadmierna wiotkość przedniej ściany pochwy, uwarunkowana uszkodzeniami pierwotnymi (genetycznymi) lub wtórnymi (uszkodzenia poporodowe) struktur powięziowych stabilizujących pochwę oraz podstawę pęcherza moczowego i jego połączenia z cewką moczową. Zgodnie z teorią łącznotkankowego hamaka zaproponowaną po raz pierwszy przez DeLanceya [20], strukturą taką jest powięź łonowo-cewkowa, która proksymalnie przytwierdzona jest do szyjki macicy, dystalnie zaś przechodzi pod cewką moczową i łączy się z powięzią dolną przepony moczowo-płciowej. Z kolei bocznie jest ona połączona z łukiem ścięgnistym, przebiegającym od kolca kulszowego do części tylnej kości łonowej, stanowiąc jednocześnie powięź ścienną mięśni dźwigaczy odbytu odgrywających, zgodnie z integralną teorią nieutrzymania moczu, istotną rolę w drugim mechanizmie zamykania cewki moczowej [19]. Elementami składowymi powięzi zapewniającymi jej właściwości biomechaniczne są kolageny włóknkowe typu I, III, V i XI, elastyna, fibrylina oraz fibronektyna, jak również proteoglikany: siarczan dermatanu, siarczan keratanu, siarczan heparanu oraz chondroitynosiarczany. Należy podkreślić, że wytrzymałość biomechaniczna tkanki oraz jej elastyczność zależą głównie od kolagenów włóknkowych oraz elastyny ułożonych przestrzennie w sieci proteoglikanów. Badania histologiczne wykazały, że elastyna, która wspólnie z fibryliną oplata pęczki włókien kolagenowych, odpowiada głównie za



elastyczność struktury powięzi, a więc powoduje, że po zaprzestaniu działania siły rozciągającej (np. w przebiegu porodu) powraca ona do swego pierwotnego kształtu [21]. Biosynteza kolagenu obejmuje cały szereg etapów przebiegających wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo. Kolagen typu I, który jest dominującym białkiem powięzi łonowo-cewkowej posiada 2 łańcuchchy polipeptydowe α -1, kodowane przez gen zlokalizowany na chromosomie 17 oraz jeden łańcuch polipeptydowy α -2 kodowany przez gen na chromosomie 7. Oba geny aktywowane są w sposób skoordynowany czasowo i oba są estrogenozależne.

W literaturze przedmiotu istnieje cały szereg dowodów wskazujących na istotną rolę tkanki łącznej w etiopatogenezie wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet (WNM) [22–29].

W opublikowanym ostatnio doniesieniu na materiale 87 pacjentek operowanych z powodu wysiłkowego nietrzymania moczu, bądź zaburzeń statyki narządu rodowego bez współistniejącego nietrzymania moczu, autorzy wykazali istotny statystycznie deficyt kolagenu w powięzi łonowo-cewkowej pacjentek z WNM [30]. Doniesienie to jest zgodne z danymi Keane i wsp. [31], którzy wykazali u nieródek cierpiących na WNM zmniejszenie zawartości kolagenu okołocewkowego. Hodowle fibroblastów skóry, pochodzące od pacjentek z nietrzymaniem moczu, wykazywały zmniejszoną biosyntezę kolagenu w porównaniu ze zdrowymi pacjentkami [23]. Ponadto, jak wykazał Versi i wsp. [32] istnieje ścisła korelacja pomiędzy ciśnieniem zamykającym cewkę moczową a zawartością kolagenu w skórze u kobiet, co sugeruje udział tego białka w mechanizmach zabezpieczających prawidłową kontrolę nad mikcją. Nie ma aktualnie żadnych wątpliwości, że zawartość tego białka w skórze u kobiet w okresie menopauzy maleje, a trend ten można odwrócić, stosując hormonalną terapię zastępczą [33, 34]. Ponadto wyżej wymienieni autorzy sugerują jednoznacznie, że pozytywny wpływ estrogenów na ciśnienie zamykające cewki moczowej, oprócz wpływu na estrogenozależne sploty naczyńowe podśluzówkowe, jest zależny również od biosyntezy kolagenu okołocewkowego. Potwierdzeniem tej tezy są badania Falconera i wsp. [35], którzy stwierdzili, że slingoplastyka z użyciem taśmy proleptowej powoduje wzmożoną biosyntezę kolagenu okołocewkowego, co z kolei poprawia jej statykę i funkcję. Badania wykorzystujące technikę immunohistochemii pozwoliły zidentyfikować obecność receptorów estrogenowych w nabłonku wielowarstwowym płaskim, pokrywającym środkową i dystalną część żeńskiej cewki moczowej, w podśluzówkowym splocie żylnym – istotnej składowej mechanizmu zamykającego cewkę moczową oraz w powięzi łonowo-cewkowej, zabezpieczającej prawidłową statykę połączenia pęcherzowo-cewkowego [36–38].

Obecność receptorów estrogenowych i receptorów progesteronowych została wykazana w sposób jakościowy i ilościowy w tkance mięśni dźwigaczy odbytu. W kontroli będącej próbkami mięśnia prostego brzucha pobranego od tych samych pacjentek nie stwierdzono badanych receptorów. To samo dotyczyło uzyskanych od mężczyzn tkanek poprzecznie przątkowanych mięśni dna miednicy małej [39].

Wykazanie przez Smitha i wsp. [40, 41] obecności receptorów estrogenowych oraz receptorów progesteronowych w tkankach więzadła obłego macicy i mięśnia dźwigacza odbytu pozwoliło uzyskać dowody, że tkanki te podlegają wpływowi steroidów płciowych. Badania wycinków z więzadła podstawowego macicy (*ligamentum cardinale*), więzadła odbytniczno-macicznego (*ligamentum rectouterinum*), powięzi łonowo-pęcherzowej (*fascia pubovesicalis*), przypochwia (*paracolpium*) i mięśnia dźwigacza odbytu (*musculus levator ani*) potwierdziły w każdym przypadku obecność receptorów dla steroidów płciowych. W próbkach uzyskanych z powięzi łonowo-cewkowej i przypochwia, przy obecności receptora estrogenowego, brak było białka receptorowego dla progesteronu. W pozostałych tkankach wykazano obecność zarówno receptora estrogenowego, jak i progesteronowego [42].

Badania ostatnich lat [36] wskazują jednoznacznie, że w powięzi łonowo-cewkowej zlokalizowane są oba typy receptorów estrogenowych, a więc ta istotna z punktu widzenia biomechanicznego struktura jest tkanką docelową dla estrogenów.

Symptomatologia uroginekologiczna a stężenia hormonów steroidowych

Cykliczne zmiany stężeń hormonów steroidowych w cyklu płciowym u kobiety powodują istotne zmiany w symptomatologii objawów dysurycznych. W badaniach urodynamicznych wykazano zwiększoną funkcjonalną długość cewki moczowej u nieródek w fazie okołouwulacyjnej cyklu płciowego [43]. Z kolei badania przeprowadzone na grupie kobiet premenopauzalnych wykazały, że prawie 40% pacjentek uskarża się na nasilenie objawów dysurycznych w okresie poprzedzającym krwawienie miesięczne [44]. Interesującym spostrzeżeniem jest także fakt nasilenia objawów niestabilności mięśnia wypieracza w fazie lutealnej cyklu, co najprawdopodobniej spowodowane jest zwiększonym stężeniem progesteronu w tym okresie. Bardzo wysokie stężenia tego hormonu w okresie ciąży są również, obok oczywistego wzrostu ciśnienia śródbrzusznego, przyczyną zaburzeń dysurycznych u ciężarnych [45, 46]. Istotnie statystycznie częstsze występowanie objawów niestabilności wypieracza przed porodem, w stosunku do objawów po porodzie, jest dodatkowym potwierdzeniem udziału progesteronu w mediowaniu ob-



jawów niestabilności [47]. Ponadto z badań doświadczalnych jednoznacznie wynika, że progesteron antagonizuje hamujący wpływ estradiolu na kurczliwość mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. U kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą w sposób cykliczny wykazano, że dodanie progestagenu nasila objawy nietrzymania moczu oraz parć nagłych, podczas gdy sam estrogen takich objawów nie powoduje [48, 49]. W badaniach epidemiologicznych wielokrotnie podnoszono fakt istotnego udziału niedoborów hormonalnych w etiopatogenezie różnych objawów dysurycznych, ponieważ gwałtowne nasilenie objawów następowało w okresie menopauzy [50]. Cardozo i wsp. [51] stwierdzili, że niemal połowa pacjentek po menopauzie skarży się na wysiłkowe nietrzymanie moczu, zaś ok. 20% cierpi na nagłą formę nietrzymania. Niedobory hormonalne mogą również wpływać na trudności z prawidłowym trzymaniem moczu u kobiet młodszych. Hipoestrogenizm towarzyszący jadłowstrętowi psychicznemu nasilał objawy dysuryczne u tych pacjentek i wpływał istotnie na jakość ich życia [52, 53]. U pacjentek z zespołem Steina-Leventhala, gdzie również mamy do czynienia z zaburzeniami endokrynnymi, stwierdzono występowanie objawów dysurycznych

związanych z nieprawidłową czynnością zwieracza [54]. Częstość występowania nietrzymania moczu u kobiet pomenopauzalnych waha się od 19 do nawet 70% w zależności od badanej populacji [55, 56]. W badaniach przeprowadzonych w naszym ośrodku wykazano, że objawy nietrzymania moczu występują u 33% kobiet w okresie menopauzy i jest to okres życia, gdzie problemy te występują najczęściej [57]. Większość doniesień potwierdza, że właśnie w okresie pomenopauzalnym problemy urologiczne występują zdecydowanie częściej, jednakże są również doniesienia, sugerujące największą częstość występowania nietrzymania moczu u kobiet w okresie perimenopauzalnym, a nawet na 10 lat przed wystąpieniem ostatniego krwawienia miesięcznego [58, 55].

Wnioski

Podsumowując należy bezsprzecznie stwierdzić, że estrogeny odgrywają bardzo dużą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu dolnego odcinka dróg moczowych kobiet.

Summary

The experimental studies reveal that female lower urinary tract as well as micturition centres in the brain cortex, pontine or forebrain are the target tissues for estrogens. These hormones have the influence on biomechanical properties of female pelvic floor structures so they play an important role in the urinary continence mechanisms. The epidemiological studies reveal that menopause with subsequent hormonal deficiency has been implicated in the etiology of a number of urogenital complaints. In this period the increased occurrence of stress urinary incontinence, overactive bladder and recurrent tract urinary infection is observed. The aim of this paper is to present the actual knowledge about the role of estrogens in the female lower urinary tract functioning and the etiology of urinary incontinence.

Key words: estrogens, estrogen receptors, urinary tract, incontinentia urinae, overactive bladder

Piśmiennictwo

1. Baranowski W. W: Red. Jerzy Jakowicki. *Klimakterium – Hormonalna terapia zastępcza*. BiFolium. Lublin 2001; 103-17.
2. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL. *The standardisation of terminology of lower urinary tract dysfunction*. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 1-16.
3. Maggi A, Perez J. *Role of female gonadal hormones in the CNS*. Life Sci 1985; 37: 893-906.
4. Blok BFM, Holstege G. *Androgen receptor immunoreactive neurons in the hypothalamic preoptic area project to the pontine micturition center in the male cat*. NeuroUrol Urodyn 1998; 17: 404-5.
5. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer NJ. *Mapping oestrogen and progesterone receptors throughout the female lower urinary tract*. NeuroUrol Urodyn 1996; 15: 324-5.
6. Shapiro E. *Effect of oestrogens on the weight and muscarinic receptor density of the rabbit bladder and urethra*. J Urol 1986; 135: 1084-7.
7. Elliott RA, Castleden CM, Miodrag A, Kirwan P. *The direct effects of diethylstilbestrol and nifedipine on the contractile responses of isolated human and rat detrusor muscles*. Eur J Clin Pharmacol 1992; 43: 149-55.
8. Diep N, Constantinou CE. *Age dependent response to exogenous estrogen on micturition, contractility and cholinergic receptors of the rat bladder*. Life Sci 1999; 64: 279-89.
9. Elliott RA, Castleden CM, Miodrag A. *The effect of in vivo oestrogen treatment on the contractile response of rat isolated detrusor muscle*. Br J Pharmacol 1992; 107: 766-70.
10. Fantl JA, Wyman JF, Anderson RL. *Postmenopausal urinary incontinence: comparison between non-estrogen and estrogen supplemented women*. Obstet Gynecol 1988; 71: 823-8.
11. Bergman A, Karra MM, Bhatia NN. *Changes in urethral cytology following estrogen administration*. Gynecol Obstet Invest 1990; 29: 211-3.
12. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. *Oestrogen status and cell cycle activity in the female lower urinary tract*. NeuroUrol Urodyn 1996; 15: 325-6.



13. Smith P. *Estrogens and the urogenital tract*. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72 (Suppl): 1-26.
14. McCallin PF, Taylor ES, Whitehead RW. *A study of the changes in the urinary sediment during the menstrual cycle*. Am J Obstet Gynecol 1950; 60: 64-74.
15. Soloman C, Panagotopoulos P, Oppenheim A. *The use of urinary sediment as an aid in endocrinological disorders in the female*. Am J Obstet Gynecol 1958; 76: 56-60.
16. Jackson S, Vyas S. *A double-blind, placebo controlled study of postmenopausal oestrogen replacement therapy and carotid artery pulsatility index*. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 408-12.
17. Penotti M, Farina M, Sironi L. *Long term effects of postmenopausal hormone replacement therapy on pulsatility index of internal carotid and middle cerebral arteries*. Menopause, The North Am Menopause Soc 1997; 4: 101-4.
18. Bhatia NN, Bergman A, Karram MM. *Effects of oestrogen on urethral function in women with urinary incontinence*. Am J obstet Gynecol 1989; 160: 176-81.
19. Petros PEP, Ulmsten UI. *An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations*. Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69 (Suppl 153); 7-31.
20. DeLancey JOL. *Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis*. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1713-23.
21. Moskalewski S. W: Red. K. Ostrowski. *Histologia*. PZWL Warszawa 1988; 129-55.
22. Bergman A, Elia G, Cheung D, et al. *Biochemical composition of collagen in continent and stress urinary incontinent women*. Gynecol Obstet Invest 1994; 37: 48-51.
23. Falconer C, Ekman G, Malmstrom A, et al. *Decreased collagen synthesis in stress incontinent women*. Obstet Gynecol 1994; 84: 583-6.
24. Kondo A, Narushima M, Yoshikawa Y, et al. *Pelvic fascia strenght in women with stress urinary incontinence in comparison with those who are continent*. Neurourol Urodyn 1994; 13: 507-13.
25. Norton PA. *Pelvic floor disorders: the role of fascia and ligaments*. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 926-38.
26. Rechberger T, Adamiak A, Skorupski P, et al. *Collagen metabolism in women suffering from stress urinary incontinence*. Polish J. Gynecol. Invest 1999; 2: 21-4.
27. Rechberger T, Donica H, Baranowski W, et al. *Female urinary stress incontinence in terms of connective tissue biochemistry*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 49: 187-91.
28. Smith AR. *Role of connective tissue and muscle in pelvic floor dysfunction*. Curr Opin Obstet Gynecol 1994; 6: 317-9.
29. Ulmsten U, Ekman G, Biertz G, et al. *Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women*. Acta Obstet Gynecol Scand 1987; 66: 455-7.
30. Rechberger T, Postawski K, Jakowicki J, et al. *The role of fascial collagen in stress urinary incontinence*. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1511-4.
31. Keane DP, Sims TJ, Abrams P, et al. *Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence*. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 994-8.
32. Versi E, Cardozo LM, Brinacat M, et al. *Correlation of urethral physiology and skin collagen in postmenopausal women*. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 147-52.
33. Brinacat M. *Long-term effect of the menopause and sex hormones on skin thickness*. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 256-9.
34. Brinacat M., Moniz CF, Studd JWW, et al. *Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women*. Br Med J 1983; 287: 1337-8.
35. Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Malmstrom A, et al. *Clinical outcome and changes in connective tissue metabolism after intravaginal slingplasty in stress incontinent women*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996; 7: 133-7.
36. Adamiak A, Jakimiuk AJ, Miturski R, et al. *Ekspresja receptora estrogenowego alfa i beta w powięzi łonowo-szyjkowej kobiet – doniesienie wstępne*. Mat Nauk Zj Zał Sekcji Uroginekologii PTG. Lublin 2002; 45-6.
37. Iosif CS, Batra S, Ek A, et al. *Estrogen receptors in the human female lower urinary tract*. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 817-20.
38. Wilson PD, Barker G, Barnard RJ, et al. *Steroid hormone receptors in female lower urinary tract*. Urol Int 1984; 39: 5-8.
39. Smith P, Heimwer G, Norgren A, et al. *Steroid hormone receptors in pelvic muscles and ligaments in women*. Gynecol Obstet Invest 1990; 30: 27-30.
40. Smith P, Heimer G, Norgren A, et al. *Localization of steroid hormone receptors in the pelvic muscles*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 50: 83-5.
41. Smith P, Heimer G, Norgren A, et al. *The round ligament: a target organ for steroid hormones*. Gynecol Endocrinol 1993; 7: 97-100.
42. Methfessel HD, Richter H, Seliger E, et al. *Estrogen and progesterone receptors in mesenchymal structures of the female urogenital tract*. Zentralbl Gynakol 1989; 111: 503-6.
43. van Geelen JM, Doesburg WH, Thomas CMG. *Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle and the urethral pressure profile*. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 384-92.
44. Hextall A, Bidmead J, Cardozo L, et al. *Hormonal influences on the human female lower urinary tract: a prospective evaluation of the effects of the menstrual cycle on symptomatology and the results of urodynamic investigation*. Neurourol Urodyn 1999; 18: 363-4.
45. Chaliha C, Kalia V, Stanton SL, et al. *What does pregnancy and delivery do to bladder function? A urodynamic viewpoint*. Neurourol Urodyn 1998; 17: 415-6.
46. Cutner A, Carey A, Cardozo LD. *Lower urinary tract symptoms in early pregnancy*. J Obstet Gynaecol 1992; 12: 75-8.
47. Cutner A. In: *The lower urinary tract in pregnancy*. London, UK: University of London 1993.
48. Benness C, Gangar K, Cardozo LD, et al. *Do progestogens exacerbate urinary incontinence in women on HRT? Neurourol Urodyn 1991; 10: 316-8.*
49. Cutner A, Burton G, Cardozo LD, et al. *Does progesterone cause an irritable bladder? Int Urogynecol J 1993; 4: 261.*
50. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM. *Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women*. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 87-91.
51. Cardozo LD, Rekers H, Tapp A. *Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicenter study*. Maturitas 1993; 18: 47-53.
52. Boos K, Hextall A, Cardozo L, et al. *Lower urinary tract symptoms and their impact on women with anorexia nervosa*. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 501-4.
53. Hextall A, Majid S, Cardozo L, et al. *A prospective controlled study of urinary symptoms in women with severe anorexia nervosa*. Neurourol Urodyn 1999; 18: 398-9.
54. Fowler CJ, Christmas TJ, Chapple CR. Et al. *Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction, and polycystic ovaries: a new syndrome? BMJ 1988; 297: 1436-8.*
55. Jolleys JV. *Reported prevalence of urinary incontinence in general practice*. Br Med J 1988; 296: 1300-1302.
56. Vetter NJ, Jones DA, Victor CR. *Urinary incontinence in the elderly at home*. Lancet 1981; 2: 1275-7.
57. Płachta Z, Mazur P, Walaszek P, et al. *Nietrzymanie moczu u kobiet – epidemiologia i czynniki ryzyka*. Przegląd Menopauzalny 2002; 1: 28-32.
58. Burgio KL, Matthews KA, Engel B. *Prevalence, incidence and correlates of urinary incontinence in healthy, middle aged women*. J Urol 1991; 146: 1255-1259.

Adres do korespondencji

Tomasz Rechberger

II Katedra i Klinika Ginekologii AM w Lublinie, SPSK nr 4
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

