

Neurologiczne aspekty menopauzy – wpływ wdrożonej hormonalnej terapii zastępczej

I. Zaburzenia neurodegeneracyjne

Neurological aspects of menopause – influence of initiating hormonal replacement therapy. I. Neurodegenerative disorders

Wiesław M. Kanadys

Zmiany morfologiczne i czynnościowe nierozłącznie związane ze starzeniem powodują występowanie różnych chorób zależnych od wieku, w tym chorób neurodegeneracyjnych. Menopauza, jako część procesu starzenia organizmu oraz wdrożona hormonalna terapia zastępcza (HTZ) może wpływać na występowanie i przebieg chorób ośrodkowego układu nerwowego. Szereg badań sugeruje, że stosowanie estrogenów po menopauzie nie wpływa na ryzyko rozwoju choroby Parkinsona, chociaż estrogeny mogą zmniejszać ryzyko demencji związanej z tą chorobą. Wyniki badania pilotażowego sygnalizują zaostrzenie objawów stwardnienia rozsianego po menopauzie, zaś zastosowanie HTZ spowolnienie postępu tej choroby. Większość doniesień wskazuje na korzystny wpływ terapii estrogenowej na zapobieganie i opóźnianie występowania choroby Alzheimera, jednak ich rola w spowalnianiu otępienia jest nadal kontrowersyjna. Konieczne są dalsze badania dla wykazania, czy stosowanie HTZ wpływa w sposób zasadniczy na występowanie i przebieg chorób neurodegeneracyjnych.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, zaburzenia neurodegeneracyjne

(Przegląd Menopauzalny 2003; 3:20–26)

Postępujące z wiekiem zmiany morfologiczne i funkcjonalne prowadzą do osłabienia zdolności utrzymania homeostazy w odpowiedzi na działanie czynników wewnętrznych i zewnętrznych. Czynniki genetyczne, styl życia oraz kumulujące się z wiekiem narażenia na wiele różnych czynników patogenetycznych powodują współwystępowanie wielorakich, często niepowiązanych ze sobą problemów zdrowotnych. Wraz ze starzeniem obserwuje się częstsze występowanie schorzeń, tzw. chorób zależnych od wieku.

Menopauza jest częścią procesu starzenia się organizmu. Utrata czynności jajników, a w konsekwencji deficyt krążących estrogenów powoduje szereg problemów zdrowotnych, w tym związanych ze zmianami aktywności ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W literaturze dotyczącej menopauzy i hormonalnej terapii zastępczej coraz częściej pojawiają się doniesienia o neuroprotekcijnym działaniu estrogenów i ich roli w zapobieganiu i spowolnieniu zaburzeń degeneracyjnych w OUN [1, 2].

Zespół Opieki Zdrowotnej w Lublinie; dyrektor: mgr Jacek Malmon



Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (chP) jest przewlekłym schorzeniem OUN, które dotyka 0,1–0,2% populacji. Wzrasta z wiekiem do 1,4% u osób po 55. roku życia i do 3,4% po 75. roku życia. Pierwsze objawy ujawniają się najczęściej między 58. a 62. rokiem życia. U 5–10% choroba rozpoczyna się przed 40. rokiem życia. Występuje ona z mniej więcej równą częstością u obu płci, z niewielką przewagą mężczyzn, nie omijając żadnej grupy etnicznej [3, 4].

Choroba objawia się w fazie początkowej nieswoistymi, niecharakterystycznymi i o niewielkim nasileniu objawami, takimi jak drżenia, brak precyzji ruchów, sztywność kończyn, niewyraźne pismo, mniej wyrazista mimika, spowolnienie ruchów, ściszenie głosu, rzadkie mruganie powiekami. Objawami osiowymi zaawansowanego stadium chP są drżenie spoczynkowe jednostronne, spowolnienie ruchowe, zwiększone plastyczne napięcie mięśniowe, zaburzenie odruchów postawnych [3, 5]. Wielu chorych w późnym stadium choroby wykazuje spadek poziomu funkcji intelektualnych. U 20% występuje otępienie [6].

Etiologia pozostaje nieznana. Bierze się pod uwagę uwarunkowania genetyczne, prowadzące do uruchomienia zaprogramowanej apoptozy lub przedwczesnego starzenia się, zjawisko stresu oksydacyjnego, udział neurotoksyn endogennych lub egzogennych substancji neurotoksycznych, niedobór czynników wzrostowych, ekscytotoksyczność indukowaną glutaminianem, zaburzenie endogennych procesów neuroprotektoryjnych, czynniki zapalne [3, 5].

Neuropatologicznym podłożem chP jest postępujący zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej, uszkodzenie szlaku dopaminergicznego do prądkowia oraz wtórne zmiany w receptorach dopaminergicznych [3]. Obumieranie neuronów istoty czarnej powoduje spadek zawartości dopaminy, zaś przy niedoborze ok. 60 do 70% pojawiają się ruchowe objawy parkinsonowskie [7]. Ważnym morfologicznym wykładnikiem chP jest obecność ciał Lewy'ego, wtęptów cytoplazmatycznych utworzonych z α -synukleiny w neuronach istoty czarnej, jądra miejsca sinawego, w korze mózgowej i pniu mózgu [8].

Neuroprotektoryjne działanie estrogenów wykazane na modelach *in vivo* i *in vitro*, może sugerować ich rolę w chP, jakkolwiek wyniki badań klinicznych opartych na małych próbach lub przypadkach kazuistycznych są sprzeczne [9]. Benedetti i wsp. [10] wykazali, że wczesna menopauza (poniżej 46. roku życia) zwiększa ryzyko wystąpienia chP (iloraz szans [odds ratio, OR], 2,18; 95% przedział ufności [confidence interval, CI], 0,88–5,39), jak i menopauza chirurgiczna (OR, 3,39; 95% CI, 1,05–10,77). Stosowanie HTZ u kobiet w okresie pomenopauzalnym nie wpływa na ryzyko chP (OR, 1,02; 95% CI, 0,56–1,8), może jednak opóźniać występowanie lub redukować początkowe obja-

wy, dlatego rozpoznanie chP może być opóźnione [11, 12]. Według Saunders-Pullmana i wsp. [12] podawanie estrogenów we wczesnej fazie choroby jest związane z łagodniejszym jej przebiegiem i późniejszym wdrożeniem terapii z L-dopą. Badania Fernandez i Lapane'a [13] potwierdziły korzystny wpływ estrogenów na funkcje motoryczne i poznawcze u kobiet z chP po menopauzie. Jakkolwiek Strijks i wsp. [14] w badaniu randomizowanym z podwójną ślepą próbą, z 8-tygodniową obserwacją nie wykazali żadnego wpływu HTZ na czynności motoryczne pacjentek z chP poniżej 80. roku życia.

Tsang i wsp. [15] obserwowali w badaniu randomizowanym z podwójną ślepą próbą, trwającym 8 tyg., że podanie estrogenów skoniugowanych zmniejsza zaburzenia motoryczne, związane z fluktuacjami motorycznymi po długotrwałej terapii z lewodopą. Podobne spostrzeżenia poczynili Sandyk z wsp. na dwóch przypadkach [16]. Blanchet i wsp. [17] stosując przezskórną 17 beta-estradiol (0,1 mg/24 godz.) nie stwierdzili zmian w nasileniu objawów chP, jak i stopnia dyskinez wywołanej przez lewodopę.

Marder i wsp. [11] wykazali, że stosowanie estrogenów po menopauzie w chP zmniejsza ryzyko rozwoju otępienia (OR, 0,22; 95% CI, 0,05–1,00), przy porównaniu przypadków chP z otępieniem z grupą kontrolną (kobiety zdrowe) OR = 0,24 (95% CI, 0,07–0,78).

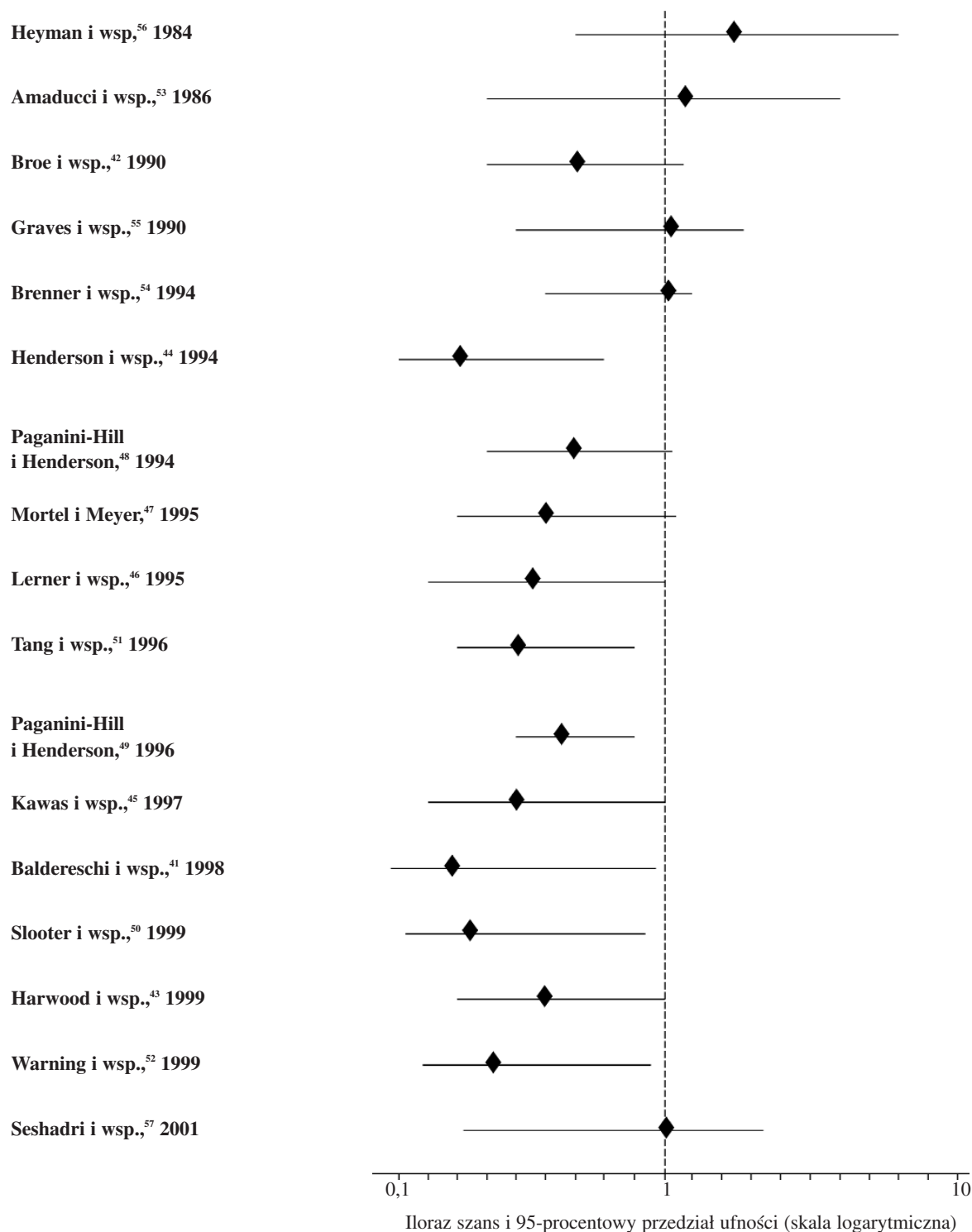
Mechanizm działania estrogenów jest niejasny. Estrogeny wpływają modulująco na system dopaminergiczny poprzez stymulację syntezy dopaminy wzmacniając bezpośrednio aktywność hydroksylazy tyrozynowej w prądkowiu, zwiększanie gęstości presynaptycznych miejsc wychwytu prądkowiowej dopaminy oraz zwiększanie gęstości i czułości postsynaptycznych receptorów dopaminowych [18]. Oprócz wpływu na metabolizm dopaminy estrogeny mogą wywierać działanie neuroprotektoryjne na neurony dopaminergiczne [19], jakkolwiek wysoki poziom estrogenów antagonizuje układ dopaminowy i przyczynia się do zaostrzenia objawów chP, podczas gdy ich niski poziom ułatwia funkcje dopaminergiczne [1].

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą zapalno-demielinizacyjną chorobą układu nerwowego, o nieustalonej etiologii i tylko częściowo poznanej patogenezie. Liczbę chorych na SM w Stanach Zjednoczonych ocenia się na 350 tys. W 90% przypadków pierwsze objawy występują między 20. a 50. rokiem życia, ze szczytem zachorowań w wieku 33 lat. U kilku procent pacjentów choroba rozwija się przed 15. lub po 55. roku życia. Na każdym 2 mężczyzn dotkniętych SM przypadają 3 kobiety z tą chorobą. Zaznaczają się różnice geograficzne w występowaniu choroby [20].

Początkowe objawy SM mogą być bardzo zróżnicowane i mogą dotyczyć niemal wszystkich układów.





Ryc. 1. Wpływ estrogenoterapii na ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera u kobiet w wieku pomenopauzalnym (układ badań chronologiczny)



Do najczęstszych objawów należą kurczowe niedowładki kończyn dolnych, parestezje, niezdolność, zaburzenia czucia, zawroty głowy, zaburzenia mowy, nawrotowe drgawki, zaburzenie czynności zwieraczy, depresja, chwiejność emocjonalna, wczesne otępienie [21, 22].

W patogenezie SM biorą udział autokreatywne limfocyty T, które uczulone na obwodzie przez czynniki genetyczne i środowiskowe (swoiste tkankowe autoantygeny, wirusy, lipopolisacharydy bakteryjne, reaktywne metabolity) po przekroczeniu bariery krew-mózg ulegają ponownej aktywacji i rozplemowi w OUN. Nieprawidłowa reakcja układu odpornościowego powoduje immunologiczną odpowiedź skierowaną przeciwko antygenom mieliny. Prowadzi to do uszkodzenia osłonki mielinowej włókien nerwowych i upośledzenia przewodnictwa, a w konsekwencji powoduje wystąpienie objawów neurologicznych. W ogniskach demielinizacji stwierdza się swoiste tkankowo procesy zapalne [22, 23].

Rzuty SM są często nieprzewidywalne, jakkolwiek obserwowane zaostrzenia i remisje podczas ciąży i porodu oraz fluktuacje objawów w przebiegu cyklu miesięczkowego sugerują wpływ hormonów płciowych na naturalny przebieg choroby. Jedyne pilotowe badanie wpływu HTZ na przebieg SM u kobiet w okresie pomenopauzalnym przeprowadził Smith z wsp. w 1992 r. [24]. Obserwowali oni po menopauzie w 54% przypadków występowanie nowych objawów neurologicznych lub pogorszenie istniejących objawów. 75% kobiet, u których zastosowano HTZ zgłaszało spowolnienie postępu choroby. Należy tu podkreślić, że 70% kobiet z SM w tym okresie życia nie jest objętych całościową opieką ginekologiczną [25].

Estrogeny mogą wywierać modulujący wpływ na układ immunologiczny [26, 27]. W zależności od dawki estrogeny mają wpływać na proliferację i aktywność komórek T CD4⁺ [28]. Niski poziom stymuluje wydzielanie typowej dla komórki Th1 prozapalnej cytokiny, czynnika martwicy guza- α , β (TNF- α , β), a wysoki poziom stymuluje wydzielanie typowej dla komórki Th2 cytokiny przeciwzapalnej, interleukiny-10 (IL-10) [28, 29]. Progesteron wzmacnia wytwarzanie interleukiny-4 (IL-4) przez komórki Th2 [30].

Otępienie

Otępienie jest zespołem psychoorganicznym, uwarunkowanym organicznym uszkodzeniem OUN, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są takie funkcje poznawcze, jak pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, funkcje językowe, zdolność do porównywania, oceniania i dokonywania wyboru. Towarzyszy im zwykle, a czasami je poprzedza obniżenie koncentracji nad reakcjami emocjonalnymi i społecznymi, zachowaniem i motywacją.

Wyróżnia się następujące typy otępienia:

- a. alzheimerskie,
- b. naczyniowe (najczęściej miażdżycowe),



- c. mieszane – naczyniowe i alzheimerowskie,
- d. związane z innymi stanami chorobowymi: niedobór hormonów (tarczycy), awitaminoza (witamina B₁₂, kwas foliowy), wodogłowie normotensyjne (zespół Hakima), choroba Wilsona, Huntingtona, Parkinsona i Creutzfeldta-Jakoba, stwardnienie zanikowe boczne, padaczka.

Choroba Alzheimera (chA) jest najczęstszą pierwotną chorobą degeneracyjną mózgu, której towarzyszy utrata korowych komórek nerwowych, w wyniku czego dochodzi do demencji. Dotyczy ona 15% osób po 65. roku życia i występuje 3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [31]. ChA objawia się utratą pamięci, upośledzeniem lub niezdolnością wykonywania czynności celowych (apraksja), upośledzeniem rozpoznawania bodźców działających na poszczególne narządy zmysłów (agnozja wzrokowa, węchowa, słuchowa, smakowa, dotykowa), zaburzeniem mowy (afazja czuciowa, ruchowa, amnestyczna), upośledzeniem orientacji wzrokowo-przestrzennej, zaburzeniami zdolności rozumowania i osądu, zaburzeniami fizycznymi (nieutrzymanie moczu, zahamowanie ruchowe), brakiem reakcji słownych (mutyzm) [32].

W etiopatogenezie chA podłoże genetyczne stwierdza się w ok. 20% przypadków, a jedynie w ok. 2,5% przypadków wczesnej postaci (chA ujawniająca się przed 60. rokiem życia) występuje prosty model dziedziczenia autosomalnego dominującego. W ok. 80% bierze się pod uwagę wpływ czynników środowiskowych i czynników związanych z wiekiem [33]. Zidentyfikowano kilka genów biorących udział w patogenezie choroby: gen prekursorowego białka amyloidu (APP; *amyloid precursor protein*) znajdujący się na chromosomie 21, 4 allel genu apolipoproteiny E (ApoE-4; białka transportującego lipidy, które bierze udział w naprawie neuronów) znajdujące się na chromosomie 19, gen preseniliny-1 (PSEN1) znajdujący się na chromosomie 14, gen preseniliny-2 (PSEN2) znajdujący się na chromosomie 1 [34, 35, 36, 37].

Typowe zmiany morfologiczne w mózgu to sploty neurofibrylarne wewnątrz neuronów (nierozpuszczalne agregaty patologicznie ufosforylowanego i nieprawidłowo glikozylowanego białka tau) i neurytyczne plaki starcze wewnątrz siatki włókien nerwowych (nierozpuszczalny amyloid o konformacji β-fałdowej). Przypuszcza się, że doprowadzają one do degeneracji synaps, zaburzeń przepływu aksonalnego i zniszczenia neuronów [38]. Pierwsze oznaki zmian zwyrodnieniowych pojawiają się w neuronach węchowych mózgowia i hipokampa. Objawy kliniczne mają związek z rozprzestrzenianiem się choroby z hipokampa na pola kojarzeniowe kory mózgowej, w wyniku przerwania obwodów hipokampa, w których przekaźnikiem jest przede wszystkim kwas glutaminowy [39]. Obserwuje się niedobór w mózgu neuroprzekaźnika – acetylocholiny w wyniku zmniejszenia aktywności acetylotransferazy cholinowej [40].

Badania populacyjne i kliniczno-kontrolne nad związkiem między HTZ a rozwojem chA zostały zestawione na ryc. 1. Większość badań wykazała, że stosowanie estrogenosubstytucji jest związane ze zmniejszeniem ryzyka lub opóźnieniem występowania chA, a OR wahał się od 0,28 do 0,7 [41–52]. Szereg innych badań nie potwierdził protekcyjnego wpływu terapii (OR mieścił się w granicach 1,05–2,4) [53–57]. Wg Seshadriego i wsp. [57] dodanie gestagenu podwyższa ryzyko (RR, 1,45; 95% CI, 0,60–3,49).

W 2 badaniach analizowano ryzyko wystąpienia otępienia naczyniopochodnego po estrogenoterapii i stwierdzono jego obniżenie o 30–50% [47, 48].

Yaffe i wsp. [58] w swojej metaanalizie stwierdzili obniżone ryzyko otępienia u stosujących HTZ (sumaryczny OR, 0,71; 95% CI, 0,53–0,96). Także metaanaliza LeBlanca i wsp. [59] potwierdziła zmniejszone ryzyko chA (sumaryczny OR, 0,66; 95% CI, 0,53–0,82). Jednak autorzy podkreślili, że większość badań ma znaczne ograniczenia metodologiczne, jak mała próba badanych kobiet, ograniczona liczba kobiet stosujących hormony [21, 59].

Wyniki randomizowanych badań kontrolowanych oceniających leczenie estrogenami rozwiniętej postaci chA są rozbieżne. Niektórzy autorzy wykazali poprawę pamięci i innych funkcji poznawczych u stosujących hormonoterapię [60–63], a inni nie stwierdzili żadnej poprawy [64–66]. Wykazano jednak, że przy równoczesnym stosowaniu takryny z estrogenami uzyskuje się większą poprawę stanu klinicznego niż przy monoterapii z takryną [67].

Estrogeny mogą zmniejszać ryzyko otępienia przez szereg potencjalnych mechanizmów biologicznych [68, 69]:

- a. działanie neurotropowe i neuroprotekcyjne:
 - pobudzają synapsogenezę, plastyczność synaps i przywracają połączenia synaptyczne,
 - zwiększają ekspresję białka bcl-2, zapobiegającego programowanej samodestrukcji neuronów (apoptoza),
 - stymulują syntezę mRNA dla czynników neurotroficznych NGF (*nerve growth factor*) i BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) w obrębie hipokampa,
 - zwiększają plastyczność komórek cholinergicznyc, aktywność acetylotransferazy cholinowej i poziom acetylocholiny,
 - modulują układ neuroprzekaźników serotonergicznyc, katecholaminergicznyc i dopaminergicznyc,
 - zwiększają gęstość receptorów NMDA w hipokampie i neuronalną czułość na wejście za pośrednictwem tych receptorów oraz interakcję z neurotrofinami, wyrazem której jest obustronna regulacja receptorów lub sprzężanie dróg sygnałnych,
 - regulują metabolizm glukozy poprzez mobilizację i aktywność przekaźników glukozy (GLUT-1) w komórkach nabłonkowych bariery krew-mózg;



- b. wpływ na białka związane z patogenezą chA
 - modyfikują metabolizm białka prekursora amyloidu (APP, *amyloid precursor protein*) poprzez zwiększanie części jego rozpuszczalnych fragmentów, a zmniejszanie ilości fragmentów neurotoksycznych, na bazie której powstaje β -amyloid,
 - i
 - obniżają wskaźnik produkcji i zwiększają katabolizm apolipoproteiny-E (Apo-E);
- c. zwiększanie mózgowego przepływu krwi:
 - zwiększają wydalanie substancji naczyniorozkurczowych (NO, prostacyklina),
 - hamują produkcję endoteliny-1,
 - zwiększają pojemność wyrzutową serca i obniżają opór naczyniowy w krążeniu obwodowym i mózgowym.

Należy podkreślić, że mimo wykazania korzystnego działania neurotropowego estrogenów [70], konieczne są dalsze badania, ze względu na dotychczasową kontrowersyjność danych klinicznych dotyczących ich roli w zapobieganiu i spowalnianiu przebiegu chorób neurodegeneracyjnych u kobiet po menopauzie.

Summary

The morphological and functional changes inherent to ageing lead to age-related disorders, such as neurodegenerative diseases. Menopause as a part of the ageing process as well as the use of hormone replacement therapy (HRT) may influence the occurrence and progression of diseases of the central nervous system. A number of studies suggested that the use of estrogens after menopause did not appear to affect the risk of developing uncomplicated Parkinson's disease, although estrogen may have reduced the risk of dementia associated with this disorder. The results of a pilot study indicated worsening of symptoms of multiple sclerosis with the menopause, and the improvement of this disease course in postmenopausal women who had tried hormone therapy. Most studies showed a favorable influence of estrogen therapy on preventing and delaying the incidence of Alzheimer's disease. However, the role of estrogens in slowing the progression of dementia is still controversial. Future randomized trials are needed to determine whether use of HRT prevents neurodegenerative diseases.

Key words: menopause, hormonal replacement therapy, neurodegenerative diseases

Piśmiennictwo

1. McEwen BS. *The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1790-7.
2. Smith YR, Zubieta J-K. *Neuroimaging of aging and estrogen effects on central nervous system physiology.* Fertil Steril 2001; 76: 651-9.
3. Lang AE, Lozano AM. *Parkinson's disease; first of two parts.* N Engl J Med 1998; 339: 1044-53.
4. Zhang Z-X, Roamn GC. *Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review.* Neuroepidemiology 1993; 12: 195-208.
5. Lang AE, Lozano AM. *Parkinson's disease; second of two parts.* N Engl J Med 1998; 339: 1130-43.
6. Marder K, Tang M-X, Cote L, et al. *The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease.* Arch Neurol 1995; 52: 695-701.
7. Fearnley JM, Lees AJ. *Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity.* Brain 1991; 114: 2283-301.
8. Hyman B. *Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease contain α -synuclein immunoreactivity.* J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57: 334-7.
9. Cyr M, Calon F, Morissette M, et al. *Estrogenic modulation of brain activity: implications for schizophrenia and Parkinson's disease.* J Psychiatry Neurosci 2002; 27: 12-27.
10. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al. *Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study.* Mov Disord 2001; 16: 830-7.
11. Marder K, Tang M-X, Alfaro B, et al. *Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia.* Neurology 1998; 50: 1141-3.
12. Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, et al. *The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease.* Neurology 1999; 52: 1417-21.
13. Fernandez HH, Lapane KL. *Estrogen use among nursing home residents with diagnosis of Parkinson's disease.* Mov Disord 2000; 15: 1119-24.
14. Strijks E, Kremer JA, Horstink MW. *Effects of female sex steroids on Parkinson's disease in postmenopausal women.* Clin Neuropharmacol 1999; 22: 93-7.
15. Tsang K-L, Ho S-L, Lo S-K. *Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations.* Neurology 2000; 54: 2292-8.
16. Sandyk R. *Estrogens and the pathophysiology of Parkinson's disease.* Int J Neurosci 1989; 45: 119-22.
17. Blanchet PJ, Fang J, Hyland K, et al. *Short-term effects of high-dose 17- β -estradiol in post-menopausal PD patients: a cross-over study.* Neurology 1999; 53: 91-5.
18. Koppers E, Ivanova T, Karolczak M, Beyer C. *Estrogen: a multifunctional messenger to nigrostriatal dopaminergic neurons.* J Neurocytol 2000; 29: 375-85.
19. Singer CA, Rogers KL, Strickland TM, Dorsa DM. *Estrogen protects primary cortical neurons from glutamate toxicity.* Neurosci Lett 1996; 212: 13-6.
20. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, et al. *Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States.* Ann Neurol 1992; 31: 333-6.
21. Lublin FD, Reingold S. C. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey.* Neurology 1996; 46: 907-11.
22. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M. *Multiple sclerosis.* N Engl J Med 2000; 343: 938-52.
23. Hafler D, Weiner H. *MS: a CNS and systemic autoimmune disease.* Immunol Today 1989; 10: 104-7.
24. Smith R, Studd JW. *A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle.* J R Soc Med 1992; 85: 612-3.



25. Shabas D, Weinreb H. *Preventive healthcare in women with multiple sclerosis*. J Womens Health Gend Based Med 2000; 9: 389-95.
26. Bansil S, Lee HJ, Jindal S, et al. *Correlation between sex hormones and magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand 1999; 99: 91-4.
27. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. *Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis*. N Engl J Med 1998; 339: 285-91.
28. Correale J, Arias M, Glimore W. *Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD⁴⁺ T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects*. J Immunol 1998; 161: 3365-74.
29. Matejuk A, Dwyer J, Zamora A, et al. *Evaluation of the effects of 17beta-estradiol (17beta-e2) on gene expression in experimental autoimmune encephalomyelitis using DNA microarray*. Endocrinology 2002; 143: 313-9.
30. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, et al. *Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones*. J Immunol 1995; 155: 128-33.
31. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. *Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population*. JAMA 1995; 273: 1354-9.
32. Filly CM. *Alzheimer's disease in women*. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 1-7.
33. Plassman BL, Breitner JCS. *Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease and vascular dementia with an emphasis on gene-environment interactions*. JAGS 1996; 44: 1242-50.
34. Goate A, Chartier-Harlin M, Mullan M, et al. *Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease*. Nature 1991; 349: 704-6.
35. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. *Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus*. Science 1995; 269: 973-7.
36. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al. *Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14*. Science 1992; 258: 668-71.
37. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schemchel D, et al. *Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease*. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1977-8.
38. Mira SS, Heyman A, McKeel D, et al. *Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease*. Neurology 1991; 41: 479-86.
39. Braak E, Braak H. *Neuropathologic staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol (Berl) 1991; 82: 239-59.
40. Bierer LM, Haroutunian V, Gabriel S, et al. *Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits*. J Neurochem 1995; 64: 749-60.
41. Baldereschi M, Di-Carol A, Lepore V, et al. *Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging*. Neurology 1998; 50: 996-1002.
42. Broe GA, Henderson AS, Creasey H, et al. *A case-control study of Alzheimer's disease in Australia*. Neurology 1990; 52: 1698-707.
43. Harwood DG, Barker WW, Loewenstein DA, et al. *A cross-ethnic analysis of risk factors for AD in white Hispanics and white non-Hispanics*. Neurology 1999; 52: 551-6.
44. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, et al. *Estrogen replacement therapy in older women*. Arch Neurol 1994; 51: 896-900.
45. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. *A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Neurology 1997; 48: 1517-21.
46. Lerner A, Cole R, Debanne S, et al. *Immunological and endocrine conditions in an Alzheimer's disease case-control study*. Neuroepidemiology 1995; 14: 307.
47. Mortel KW, Meyer JS. *Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995; 7: 334-7.
48. Paganini-Hill A, Henderson VW. *Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women*. Am J Epidemiol 1994; 140: 256-61.
49. Paganini-Hill A, Henderson VW. *Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease*. Arch Intern Med 1996; 156: 2213-7.
50. Slooter AJC, Bronzowa J, Wittteman JCM, et al. *Estrogen use and early onset Alzheimer's disease: a population-based study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 779-81.
51. Tang M, Jacobs D, Stern Y, et al. *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease*. Lancet 1996; 348: 429-32.
52. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, et al. *Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD*. Neurology 1999; 52: 965-70.
53. Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, et al. *Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population*. Neurology 1986; 36: 922-31.
54. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, et al. *Postmenopausal estrogen therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study*. Am J Epidemiol 1994; 140: 262-301.
55. Graves AB, White E, Koepsell TD, et al. *A case-control study of Alzheimer's disease*. Ann Neurol 1990; 28: 766-74.
56. Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, et al. *Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects*. Ann Neurol 1984; 15: 335-41.
57. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, et al. *Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease*. Arch Neurol 2001; 58: 435-40.
58. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. *Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia*. JAMA 1998; 279: 688-95.
59. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. *Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis*. JAMA 2001; 285: 1489-99.
60. Asthana S, Baker LD, Craft S, et al. *High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study*. Neurology 2001; 57: 605-12.
61. Asthana S, Craft S, Baker LD, et al. *Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study*. Psychoneuroendocrinology 1999; 24: 657-77.
62. Jeffe DB, Binder EF, Williams DB, Kohrt WM. *Frail older women's participation in a trial of hormone replacement therapy: perceived benefits and concerns*. Menopause 2001; 8: 127-34.
63. Schneider LS, Farlow MR, Pogoda JM. *Potential role for estrogen replacement in the treatment of Alzheimer's dementia*. Am J Med 1997; 103 (3A): 46S-50S.
64. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. *Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Neurology 2000; 54: 295-301.
65. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. *Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease*. JAMA 2000; 283: 1007-15.
66. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, et al. *Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study*. Neurology 2000; 54: 2061-6.
67. Laine K, Palovaara S, Tapanainen P, Manninen P. *Plasma tacrine concentrations are significantly increased by concomitant hormone replacement therapy*. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 602-8.
68. Henderson VW. *Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease*. Am J Med. 1997; 103 (suppl. 3A): 11-8.
69. Panidis DK, Matalliotakis JM, Rousso DH, et al. *The role of estrogen replacement therapy in Alzheimer's disease*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 95: 86-91.
70. Fillit HM. *The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer disease*. Arch Intern Med 2002; 162: 1934-42.

Adres do korespondencji

Wiesław Kanadys
ul. Leszetyckiego 6 m. 49
20-861 Lublin

