

Neurologiczne aspekty menopauzy – wpływ wdrożonej hormonalnej terapii zastępczej

II. Zaburzenia neuropatyczne

Neurological aspects of menopause - influence of initiating hormone replacement therapy. II. Neuropathic disorders

Wiesław M. Kanadys

Menopauza, jak i wdrożona hormonalna terapia zastępcza (HTZ), mogą wpływać na przebieg chorób, które powstają w wyniku dysfunkcji lub pierwotnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W okresie menopauzy obserwuje się dużą zmienność przebiegu migreny, przy czym zaostrzenie bólów migrenowych wiąże się intensywnością objawów klimakterycznych. HTZ może zaostrzać migrenę, jakkolwiek większość pacjentek dobrze toleruje to leczenie. Stopień nasilenia, jak i częstość występowania napięciowego bólu głowy nie zmienia się znamienne w okresie menopauzy i pod wpływem hormonoterapii. U kobiet z padaczką notuje się różny wpływ menopauzy, jak i HTZ na aktywność drgawkową. Zaburzenia snu, zwłaszcza bezsenność, zwiększają się u kobiet po menopauzie. Wdrożenie substytucji hormonalnej poprawia subiektywną jakość snu, zwłaszcza po ustąpieniu objawów wypadowych.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, bóle głowy, padaczka, zaburzenia snu

(Przegląd Menopauzalny 2003; 4:59–64)

W okresie przejściowym u kobiet pojawia się wiele dolegliwości dotychczas im nieznanych, związanych z procesem starzenia, jak też wynikających z postępującej niedomogi endokrynnej gonad, zaś z drugiej strony nakładanie się tego stanu na przebieg istniejących już schorzeń powstałych w wyniku dysfunkcji lub pierwotnego uszkodzenia w ośrodkowym lub obwodowym układzie nerwowym. Oddziaływania wielokierunkowe terapii estrogenowej lub estrogenowo-progestagenowej na organizm, w tym i na tkankę mózgową mogą wpływać na przebieg tych chorób.

Bóle głowy

Bóle głowy są najczęstszą dolegliwością zgłaszaną przez kobiety. Uważa się, że ok. 79–80% populacji

cierpi z powodu bólów głowy, a wśród tych osób 50% ma tego typu doznania raz w miesiącu, 15% raz na tydzień, a 5% codziennie [1].

Klasyfikacja *International Headache Society* z 1988 roku wyróżnia bóle głowy samoistne i objawowe. Ból samoistny dzieli na:

- a) migrenę z aurą (klasyczną),
 - bez aury (zwykłą),
 - skojarzoną;
- b) napięciowy ból głowy;
- c) klasterowy ból głowy [2].

Migrena

Migreną (Mi) nazywa się napadowy, nawracający ból głowy o charakterze pulsującym, zwykle jedno-



stronnym (połowicznym), odczuwanym najczęściej w okolicy czołowej, skroniowej, a może być także umiejscowiony za gałką oczną. Często towarzyszą mu zaburzenia wegetatywne (nudności, wymioty, światłowstręt, nadwrażliwość dźwiękowa). Występuje z różną częstością: od kilku razy w tygodniu do jednego, dwóch epizodów w roku. Przeciętnie trwa od 4 do 72 godz., a może też trwać wiele dni (stan migrenowy) przy zmiennym nasileniu, od umiarkowanego do ciężkiego, pogarszającego codzienną aktywność. W części przypadków napad Mi jest poprzedzony objawami zwiastunowymi, tzw. aurą. Są to przejściowe wrażenia wzrokowe, czuciowe, przemijające niedowłady [2, 3].

Częstość występowania Mi wśród kobiet wynosi od 6,3 do 25,4%. W 3/4 przypadków pierwsze napady pojawiają się przed 30. rokiem życia, często w wieku dziecięcym lub dojrzewania. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. Mi bez aury występuje u 75% chorych, a z aurą u ok. 33% [4].

Etiopatogeneza napadu Mi związana jest z zaburzeniami naczynioruchowymi, jednak przyczyna tych zaburzeń jest nadal niejasna. Bierze się pod uwagę układowe zaburzenia metabolizmu serotoniny; zmiany w pobudzeniu neuronalnym aminokwasów i magnezu, prowadzące do szerzącego się zahamowania; zmiany w poziomach peptydów opioidowych; fluktuacje hormonalne; zmiany w uwalnianiu peptydów wazoaktywnych (peptyd pochodny od genu kalcytoninowego, CGRP, neurokinina A, substancja P) w krążeniu wewnątrzczaszkowym w wyniku odruchu trójdzielno-naczyniowego; nadmierna aktywność współczulna; zmiany w układzie immunologicznym, zaburzenia funkcji kanałów wapniowych (kanałopatia) [4].

W menopauzie, w porównaniu z okresem przedmenopauzalnym, Muller [5] obserwowała poprawę przebiegu Mi u 24,4% kobiet, co jest porównywalne z wynikami badań Granella i wsp. [6] – 24,1% i MacGregora i wsp. [7] – 18,2% i w przeciwieństwie do doniesienia Neriego i wsp. [8], którzy stwierdzili poprawę aż w 2/3 przypadków. Wyniki badań stwierdzające pogorszenie Mi w menopauzie wykazują dużą zmienność 35,7% [5], 18% [6], 47% [7]. Przebieg Mi różnił się w zależności od typu menopauzy. U kobiet z naturalną menopauzą obserwuje się łagodniejszy przebieg niż u kobiet z menopauzą chirurgiczną [8]. Także stopień nasilenia objawów klimakterycznych może wpływać na intensywność bólu migrenowego [9].

Hormonoterapia u kobiet w okresie pomenopauzalnym może zaostrzać Mi, jakkolwiek większość pacjentek dobrze toleruje to leczenie [1, 10, 11]. MacGregor i Blau [12] notowali u 42% kobiet pogorszenie przebiegu Mi w trakcie stosowania HTZ, u 27% poprawę i u 31% nie obserwowali żadnych zmian. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Muller [5] 64,1% kobiet z Mi z aurą i bez aury nie zgłaszało żadnych zmian w występowaniu bólów głowy, 22,5% – pogorszenie i 13,3% – poprawę. Autorka nie stwierdzi-

ła różnic w przebiegu Mi w zależności od schematu HTZ, cyklicznej czy ciągłej. W badaniu PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*) wykazano interakcję między wyjściową punktacją skali bólu głowy a leczeniem tylko skoniugowanymi estrogenami ($p = 0,06$) [13]. Co ciekawe, u kobiet z wyjściową Mi istnieje mniejsze prawdopodobieństwo nasilenia się napadów bólów głowy w trakcie leczenia estrogenami niż u kobiet bez wyjściowej Mi. Hodson i wsp. [14] jednak wyraźnie podkreślali, że jest trudne do przewidzenia, u której kobiety wystąpi zaostrzenie migreny w menopauzie i po wdrożeniu HTZ. Laube [1] uważa, że ciągłe stosowanie estrogenów może być skuteczne u kobiet, u których bóle głowy były związane z cyklicznym stosowaniem hormonu. Nappi i wsp. [15] w randomizowanym, prospektywnym badaniu notowali znamienny wzrost częstości ataków ($F = 8,5$; $p < 0,05$), jak i dni z Mi ($F = 6,9$; $p < 0,05$) w grupie kobiet z Mi stosujących doustnie HTZ w schemacie ciągłym, sekwencyjnym. Przeciwnie, żadnych zmian nie stwierdzili w grupie stosujących leczenie przezskórne, potwierdzając tym wcześniejsze doniesienia [16].

MacGregor [17] przedstawił cztery przypadki Mi z aurą, związane ze stosowaniem estrogenów. We wszystkich przypadkach zmniejszenie dawki lub zmiana drogi podawania było związane z ubytkiem aury.

Zmienność natężenia bólu głowy związana z HTZ, antykoncepcją hormonalną lub z cyklem menstruacyjnym, jak i poprawa jego w okresie ciąży sugerują, że hormony płciowe mogą wpływać na przebieg Mi [18]. Jednak mechanizm ich działania jest niejasny. Wysuwa się następujące hipotezy: regulacja ekspresji genów dla receptora 5-hydroksytryptaminy (5-HT) i transportera serotoniny (SERT) w jądrze szwu grzbietowego (w okolicy szwu grzbietowego i miejsca sinawego znajduje się tzw. generator migrenowy), modulacja aktywności neuronalnej i gęstości receptorów układu opioidowego, blokowanie kanałów wapniowych, modyfikacja reaktywności naczyń [19, 20, 21, 22, 23, 24].

Ból głowy typu napięciowego

Ból głowy typu napięciowego ma charakter bólu uciskowego lub opasującego (nie pulsujący), umiejscowionego zazwyczaj obustronnie i nieulegającego zaostrzeniu pod wpływem zwykłej aktywności fizycznej, nie towarzyszą mu inne dolegliwości, nasila się powoli, trwa kilkanaście minut, cały dzień lub kilka dni. Rzadko pojawia się tuż po przebudzeniu. Przewlekły napięciowy ból głowy może trwać powyżej 15 dni w miesiącu, a często występuje przy budzeniu się [1, 2].

Częstość występowania mieści się w zakresie od 30% do 80%, w tym u 20% do 30% pojawia się częściej niż raz w miesiącu. Przewlekły napięciowy ból głowy dotyka 2% do 3% populacji. Stan ten występuje tylko nieznacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn w stosun-



ku 1,3 do 1, a jedynie przewlekły napięciowy ból głowy osiąga u kobiet 2-krotnie większą częstość [4].

Mechanizm powstawania bólu głowy typu napięciowego nadal pozostaje nieustalony. Prawdopodobnie za rozwojem tej bardzo rozpowszechnionej dolegliwości kryje się wiele mechanizmów, które mogą być skojarzone z pewnymi czynnikami środowiskowymi, nieprawidłowościami w obrębie stawu skroniowo-żuchwowego, stresem psychospołecznym, zaburzeniami lękowymi, depresją, przeciążeniem mięśni i nadużywaniem leków [4]. Jedną z częstych zaburzeń jest tkliwość zewnętrznych mięśni czaszki. Może to zapoczątkować ból głowy za pośrednictwem wchodzących w skład nerwu trójdzielonego wrażliwych na bodźce mechaniczne dośrodkowych neuronów A o niskim progu pobudliwości, z których odbierane bodźce są z kolei przewodzone do uwrażliwionych komórek nerwowych rogów tylnych rdzenia kręgowego [25].

W okresie menopauzy nie obserwuje się znamiennych fluktuacji występowania napięciowego bólu głowy [1,8]. Także stosowanie HTZ przezskórne lub doustne nie wpływa na stopień nasilenia, jak i częstość jego występowania [15]. Ewentualne zmiany w charakterze bólów głowy typu napięciowego w przebiegu HTZ mogą nie zależeć od czynnika hormonalnego, ale raczej spowodowane są czynnikami emocjonalnymi i fizycznymi modulowanymi przez stan menopauzalny [15, 26].

Padaczka

Padaczka (Epi) jest stanem chorobowym o różnej etiologii, przejawiającym się nawracającymi nieprawidłowymi wyładowaniami neuronów mózgu, prowadzącymi do napadów o różnorodnej postaci klinicznej, które u danego chorego najczęściej przebiegają w ten sam sposób. Epi występuje w populacji z częstością 0,5–1%. Chorobowość i częstość Epi wzrasta wraz z wiekiem i nieznacznie częściej występuje u mężczyzn [27].

Wg *International League Against Epilepsy* [28] w oparciu o rodzaj napadów wyróżnia się napady:

- a) ogniskowe (związane z ograniczoną okolicą mózgu),
- b) uogólnione (rozpoczynające się w obu półkulach równocześnie).

W zależności od etiologii dzieli się je na:

- a) objawowe (znany jest rodzaj uszkodzenia mózgu),
- b) kryptogenne (Epi ma cechy objawowej, ale przy pomocy dostępnych metod diagnostycznych nie można wykazać jej etiologii),
- c) idiopatyczne (grupa specyficznych Epi o znanej zdefiniowanej etiologii, dla niektórych z nich poznano lokalizację patologicznych genów).

Osobną kategorię stanowią rzadko występujące zespoły padaczkowe, spełniające zarówno kryteria padaczek ogniskowych, jak i uogólnionych [28].

Opisywanych jest wiele postaci napadów Epi w zależności od tego, jaka struktura czynnościowo-anatomiczna mózgu bierze w nim udział – od krótkotrwałych zaburzeń uwagi do utraty przytomności z nieprawidłową



aktywnością motoryczną, którym mogą towarzyszyć objawy somatosensoryczne, wegetatywne, psychiczne [27].

Napady padaczkowe spowodowane są zaburzeniami czynności neuronów, którym towarzyszy zwiększone stężenie potasu zewnątrzkomórkowego, obniżone stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego i wzrost produkcji neurotransmiterów i neuropeptydów. Wśród mechanizmów tego zjawiska bierze się pod uwagę obniżenie mechanizmów hamujących pobudliwość (GABA; kwas γ -aminomasłowy), wzmocnienie mechanizmów pobudzających (glutaminian poprzez receptory N-metylo-D-asparginianowe) lub wzmoczoną endogenną skłonność do wyładowań neuronalnych [29].

Piśmiennictwo na temat wpływu przekwitania na przebieg Epi jest stosunkowo skąpe, oparte na niewielkiej liczbie przypadków [30]. Rościszewska [31] obserwowała po wystąpieniu menopauzy u 12 (29%) z 41 kobiet z Epi wzrost częstości napadów, u 8 (20%) częstotliwość ich malała, a u 21 (51%) liczba napadów pozostała niezmienną. Abbasi i wsp. [32] obserwowali u 12 (20%) z 61 badanych kobiet wystąpienie po raz pierwszy napadów padaczkowych po menopauzie. U pozostałych 49 kobiet, w 20 (41%) przypadkach notowali pogorszenie przebiegu Epi, a w 13 (27%) poprawę. W badaniu opublikowanym przez McAuley'a i wsp. [33] wśród 40 kobiet u 14 (35%) Epi wystąpiła w okresie pomenopauzalnym. Po menopauzie, 3 (11,6%) z 26 epileptycznych kobiet zgłaszało zmniejszenie liczby napadów, 7 (26,9%) wzrost. 11 (42,3%) kobiet nie zgłaszało zmian w częstości napadów, a 5 (19,2%) kobiet było niepewnych, czy wystąpienie menopauzy wpłynęło na przebieg choroby. Harden i wsp. [34] notowali u 17 (41%) z 42 kobiet z Epi obniżenie gotowości drgawkowej, u 13 (31%) wzrost, a u 12 (28%) stan pozostawał bez zmian.

Abbasi i wsp. [32], analizując wpływ HTZ na przebieg Epi wykazali u 22 (71%) z 31 kobiet stosujących kiedykolwiek hormony płciowe brak zmiany nasilenia choroby, u 5 (16%) poprawę, a u 4 (13%) pogorszenie. Próba oceny przez autorów [32] wpływu aktualnie stosowanej monoterapii estrogenowej na małej próbie badanych (9 kobiet z Epi) wykazała u jednej pacjentki (11%) wzrost liczby napadów, u 8 (89%) brak zmiany i żadnego przypadku poprawy. Zaś u kobiet stosujących aktualnie skojarzoną terapię estrogenowo-progestagenową (6 pacjentek), u 3 (50%) notowali obniżenie, u żadnej wzrostu i u 3 (50%) brak zmiany w nasileniu napadów padaczkowych. Harden i wsp. [34] wykazali, że u kobiet z Epi stosujących złożoną hormonoterapię istnieje zwiększone ryzyko nasilenia napadów w porównaniu z niestosującymi (odpowiednio, u 10 [63%] vs u 3 [12%]). Obniżenie wskaźnika napadów notowali u 5 (31%) stosujących w porównaniu z 12 (46%) niestosującymi HTZ. U kobiet z cyklicznie nawracającymi napadami Epi zgodnie z cyklem miesięczkowym (padaczka menstruacyjna) autorzy [34] obserwowali znamienne obniżenie napadów w okresie menopauzy, zaś w okresie perimenopauzalnym i po zastosowaniu HTZ notowali istotny

wzrost częstości napadów. Ostatnio Peebles i wsp. [35] przedstawili przypadek 51-letniej kobiety z Epi w okresie menopauzalnym, u której stosowano ciągłą złożoną terapię zastępczą (E_2 w dawce 100 μ g/d raz w tygodniu przezskórnie i MPA w dawce 2,5 mg/d doustnie), zaobserwowali obniżenie aktywności drgawkowej bez konieczności zmiany dawkowania leków przeciwpadaczkowych. McAuley i wsp. [33] wykazali, że tylko 30% z 40 kobiet z Epi aktualnie stosuje hormonoterapię, zaś pod jej wpływem obserwuje się dużą zmienność gotowości drgawkowej.

Hormony płciowe są w stanie zmieniać pobudliwość neuronów i syntezę białek w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Istnieją przynajmniej 3 potencjalne mechanizmy: a) estrogen indukuje pobudzenie synaps, prowadząc do obniżenia progu drgawkowego poprzez zmniejszenie aktywności dekarboksylazy glutaminianowej w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza i obniżenie wydajności transmisji GABA;

b) progesteron działa poprzez receptor $GABA_A$ obniżając pobudliwość,

c) hormony mogą również wpływać na metabolizm leków przeciwpadaczkowych [24, 36, 37].

Zaburzenia snu

Jednym z najczęściej występujących zaburzeń związanych z wiekiem jest zakłócenie cyklu snu i czuwania. W Polsce bezsenność występuje u 39% populacji, a wśród nich ponad 60% stanowią kobiety [38].

W warunkach fizjologicznych sen trwa średnio 7–9 godz. W oparciu o badania polisomnograficzne, czyli całonocną rejestrację aktywności bioelektrycznej mózgu, napięcia mięśniowego i ruchów gałek ocznych wyróżnia się powtarzające się cykle snu trwające ok. 90 min (wahania w granicach 70–120 min). Na cykl składa się sen bez szybkich ruchów gałek ocznych (*non rapid eyes movement*; non-REM) stanowiący podstawową fazę snu i zajmujący 75–80% całkowitego czasu jego trwania oraz sen z szybkimi ruchami gałek ocznych (*rapid eyes movement*; REM) zajmujący 20–25%. Sen non-REM składa się ze stadiów od 1. do 4., które charakteryzują się swoistymi cechami elektrofizjologicznymi. Stadium 1. (S1) zajmuje 5% okresu snu, a stadium 2. (S2) 50%. Stadium 3. (S3) + 4. (S4) określane jako sen wolnofalowy zajmuje 20% okresu i jest snem najgłębszym i najbardziej regenerującym. W wyzwalaniu snu non-REM istotną rolę odgrywa pole przedwzrokowe, zaś neurony GABA-ergiczne kory mózgu indukują aktywność fal wolnych. W stadium REM maleje aktywność fal wolnych oraz napięcie mięśniowe, występują marzenia sennie, a zapoczątkowaniu jego wystąpienia towarzyszy ustanie aktywności neuronów noradrenergicznych i serotoninergetycznych [38].

Badania epidemiologiczne wykazały, że wraz z menopauzą następuje zmiana charakteru snu [39]. Większość kobiet w okresie pomenopauzalnym (42% wg ba-



dania Owensa i Mathewsa) skarży się na bezsenność, trudności w zasypianiu i utrzymaniu ciągłości snu (budzenie w nocy), wczesne budzenie z niemożnością ponownego zaśnięcia, złe samopoczucie poranne i zmęczenie za dnia [40, 41]. W badaniu polisomnograficznym obserwowano wydłużenie S1, skrócenie S2 i snu wolnofalowego [41]. Objawy naczynioruchowe związane z menopauzą mają duży wpływ na zaburzenia snu, wraz z natężeniem uderzeń gorąca następuje pogłębienie stopnia nasilenia zakłóceń snu [42]. Stosowanie HTZ poprawia subiektywną jakość snu [41, 43–47], jakkolwiek nie wszyscy autorzy są zgodni co do poprawy architektury snu w badaniu polisomnograficznym [41, 46, 48]. Ostatnio opublikowane wyniki wieloośrodkowej randomizowanej próby klinicznej WHI (*Women's Health Initiative*) wykazały niewielką poprawę zaburzeń snu u kobiet stosujących HTZ, związane głównie ze zmniejszeniem nasilenia objawów naczynioruchowych [49].

Do innych opisywanych w publikacjach zaburzeń snu w okresie menopauzy, rozwijających się lub nasilają-

cych w tym okresie, należy chrapanie, bezdech śródśenny [50, 51]. Wg Zeitlhofer'a [52] 19% kobiet chrapie, zaś u 7% obserwuje się bezdech. Wdrożenie HTZ obniża występowanie bezdechu w czasie snu [41, 50, 51].

Estrogeny i progesteron wpływają modulująco na aktywność odpowiedzialnych za regulację snu neuronów podwzgórza, pola przedwzrokowego i hipokampu poprzez neurotransmitery, jak acetylocholina, serotonina i dopamina [24]. Hormony płciowe powodują także wzrost samorzutnego wydzielania GABA i zwiększają ekspresję receptorów GABA_A [53, 54].

Szereg danych uzyskanych w badaniach doświadczalnych wskazuje na istotną rolę hormonów gonadowych w utrzymaniu integralności neuronowej i plastyczności ośrodkowego układu nerwowego. Menopauza, jak i wdrożona hormonosubstytucja mogą wpływać na występowanie lub przebieg chorób powstałych w wyniku dysfunkcji lub pierwotnego uszkodzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, jednak wymagana jest dalsza szeroka weryfikacja kliniczna.

Summary

Menopause as well as hormone replacement therapy (HRT) may influence the course of diseases, which arise from dysfunction or primary damage in the central nervous system. During menopause great changeability of migraine headache is observed, and exacerbated migraine is associated with intensity of climacteric vasomotor symptoms. HRT may exacerbate migraine, although most women tolerate this treatment well. Frequency and severity of tension-type headache did not change significantly during menopause and as an effect of HRT. In women with epilepsy varying effects of menopause, as well as HRT on seizure activity were noted. Sleep disturbance, especially insomnia, increases in postmenopausal women. Initiating HRT significantly improves subjective sleep quality, while it has only a slight effect on both objective sleep quality (psychometry) and sleep architecture (polysomnographic study).

Key words: menopause, hormonal replacement therapy, headache, epilepsy, sleep disturbance

Piśmiennictwo

1. Laube D. *Headache*. Clin Obstet Gynecol 1995; 38: 196-205.
2. *Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain*. Cephalalgia 1988; 8 (suppl 7): 1-96.
3. Marcus DA. *Diagnosis and management of headache in women*. Obstet Gynecol Surv 1999; 54: 395-402.
4. Prusiński A. *Bóle głowy*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
5. Mueller L. *Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs*. Headache 2000; 40: 189-93.
6. Granella F, Sances G, Zanferrari C, et al. *Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women*. Headache 1993; 33: 385-9.
7. MacGregor EA, Igarashi H, Wilkinson M. *Headaches and hormones: subjective versus objective assessment*. Headache Q 1997; 8: 126-36.
8. Neri I, Granella F, Nappi R, et al. *Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study*. Maturitas 1993; 17: 31-7.
9. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. *The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort*. The GEM study. Neurology 1999; 53: 537-42.
10. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, et al. *Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women*. Headache 2002; 42: 924-9.
11. Fettes I. *Migraine in the menopause*. Neurology 1999; 53 (suppl 1): S29-S33.
12. MacGregor EA, Blau JN. *Migraine: an informative method of communication*. Headache 1992; 32: 356-9.
13. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. *Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*. Obstet Gynecol 1998; 92: 982-8.
14. Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. *Headache at menopause and in hormone replacement therapy users*. Climacteric 2000; 3: 119-24.
15. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, et al. *Course of primary headaches during hormone replacement therapy*. Maturitas 2001; 38: 157-63.
16. MacGregor EA. *Effect of oral and transdermal estrogen replacement on migraine*. Cephalalgia 1999; 19: 124-5.
17. MacGregor A. *Estrogen replacement and migraine aura*. Headache 1999; 39: 674-8.
18. Silberstein SD. *Hormone-related headache*. Med. Clin North Am 2001; 85: 1017-35.
19. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. *Brainstem activation in human migraine attacks*. Nature Med 1995; 1: 658-60.



20. Fink G, Sumner BE, McQueen JK, et al. *Sex steroid control of mood, mental state and memory*. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25: 764-75.
21. Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL, et al. *Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression*. Pain 1999; 83: 243-8.
22. Salom JB, Burguete MC, Perez-Asensio FJ, et al. *Relaxant effects of 17-beta-estradiol in cerebral arteries through Ca (2+) entry inhibition*. J Cereb Blood Flow Metab 2001; 21: 422-9.
23. Mendelsohn ME, Karas RH. *Estrogen and the blood vessel wall*. Curr Opin Cardiol 1994; 9: 619-26.
24. McEwen BS. *The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system*. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1790-7.
25. Jensen R, Olsen J. *Initiating mechanisms of experimentally induced tension-type headache*. Cephalgia 1996; 16: 175-82.
26. Bono G, Neri I, Granella F, et al. *Factors associated with pain complaints in a clinical sample of postmenopausal women*. J Psychosom Obstet Gynecol 1995; 16: 117-21.
27. Browne TR, Holmes GL. *Epilepsy*. N Engl J Med 2001; 344: 1145-51.
28. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Epilepsia 1989; 30: 389-99.
29. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovada DA. *Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury*. J Neurosurg 1990; 73: 889-900.
30. Lee MA. *Epilepsy in the menopause*. Neurology 1999; 53 (suppl 1): S41.
31. Rościszewska D. *Okres przekwitania u kobiet i jego wpływ na padaczkę*. Neurol Neurochir Pol 1978; 12: 315-19.
32. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. *Effects of menopause on seizures in women with epilepsy*. Epilepsia 1999; 40: 205-10.
33. McAuley JW., Koshy SJ, Moore JL, et al. *Characterization and health risk assessment of postmenopausal women with epilepsy*. Epilepsy Behavior 2000; 1: 353-5.
34. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. *The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy*. Epilepsia 1999; 40: 1402-7.
35. Peebles CT, McAuley JW., Moore JL, et al. *Hormone replacement therapy in a postmenopausal woman with epilepsy*. Ann Pharmacother 2000; 34: 1028-31.
36. Plaff DW, McEwen BS. *Actions of estrogens and progestins on nerve cells*. Science 1983; 219: 808-14.
37. Smith S, Waterhouse BD, Chapin JK, Woodward DJ. *Progesterone alters GABA and glutamate responsiveness: a possible mechanism for its anxiolytic action*. Brain Res 1987; 400: 353-9.
38. Szelenberger W (red.). *Bezsennosc*. Fundacja Rozwoju Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Warszawie, Warszawa 2000: 1-120.
39. Shaver JL, Zenk SN. *Sleep disturbance in menopause*. J Women Health Gend Based Med 2000; 9: 109-18.
40. Owens JF, Mathews KA. *Sleep disturbance in healthy middle-aged women*. Maturitas 1998; 30: 41-50.
41. Saletu B, Anderer P, Gruber G, et al. *Insomnia related to postmenopausal syndrome: sleep laboratory studies on differences between patients and normal controls, and influence of an estrogen-progestogen combination with dienogest versus estrogen alone and placebo*. Drugs Today 2001, 37 (suppl G): 39-62.
42. Woodward S, Freedman RR. *The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep*. Sleep 1994; 17: 497-501.
43. Antonijevic IA, Stalla GK, Steiger A. *Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women*. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 277-82.
44. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, et al. *Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy*. Menopause 2001; 8: 10-6.
45. Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, et al. *When does estrogen replacement therapy improve sleep quality?* Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1002-9.
46. Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, et al. *Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: A randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women*. Fertil Steril 1999; 71: 873-80.
47. Wiklund I, Berg G, Hammer M, et al. *Long-term effect of transdermal hormonal therapy on aspects of quality of life in menopausal women*. Maturitas 1992; 14: 225-36.
48. Purdie DW, Empson JA, Crichton G, et al. *Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological wellbeing*. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 735-9.
49. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. *Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life*. N Engl J Med. 2003; 348: 1839-54.
50. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. *Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Effects of gender*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 608-13.
51. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. *Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women. A pilot study*. Menopause 1999; 6: 196-200.
52. Zeithofer J, Schmeiser A, Kapfhammer G, et al. *Epidemiologie von Schlafstörungen in Österreich*. Neuropsychiatrie 1996; 10: 43-5.
53. Herbison AE, Fenelon VS. *Estrogen regulation of GABAA receptor subunit mRNA expression in preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis of female rat brain*. J Neurosci 1995; 15: 2328-37.
54. Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, Rupprecht R. *Progesterone induces changes in sleep comparable to those of agonistic GABAA receptor modulators*. Am J Physiol 1996; 271: E763-72.

Adres do korespondencji

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

