

Elżbieta Zych-Twardowska, Andrzej Wajgt, Edyta Matusik

Prolaktyna i estrogeny oraz inne hormony płciowe w stwardnieniu rozsianym – wahania w stężeniu hormonów, związek z etiopatogenezą i przebiegiem choroby

Katedra i Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Stwardnienie rozsiane (SR) jest przewlekłą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego zaliczaną do schorzeń autoimmunologicznych. Czynnikiem etiologicznym tego schorzenia pozostaje dalej nieznan. Dysfunkcje układu hormonalnego opisywane u chorych z SR wiąże się niejednokrotnie z procesem demielinizacyjnym w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, jak również mogą one być efektem stosowanego leczenia. Układy hormonalny i immunologiczny są ściśle ze sobą powiązane. Prolaktyna oraz hormony płciowe, a w szczególności estrogeny posiadają właściwości immunomodulacyjne. Ich wpływ na układ immunologiczny jest złożony i nie do końca poznany. Mogą one mieć istotny udział w patogenezie SR. Z dotychczasowych doniesień można wnioskować, że mogą również wpływać na przebieg schorzenia, co w przyszłości może zostać wykorzystane w jego leczeniu.

Słowa kluczowe: prolaktyna, estrogeny, stwardnienie rozsiane

Prolactin and estrogens in multiple sclerosis hormonal imbalance, connection with etiopathogenesis and influence on course of disease

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory-demyelination disease of the central nervous system which is classified as an autoimmune disorder. Endocrine system dysfunctions, which were widely described in MS patients, can be associated both with the demyelination process, as well as with treatment effects. Strong relationship between endocrine and immune system can be observed there. Prolactin and sex hormones, in particular estrogens, are the groups of hormones which have the immunomodulatory properties. Their influence on the immunological processes is complex and still not well known. They can probably also play an important role in MS pathogenesis. From the recent studies results it can be concluded that they can influence on the course of the disease and that they can be used as future therapeutic agents in MS patients.

Key words: prolactin, estrogens, multiple sclerosis

Stwardnienie rozsiane – choroba zapalno-demielinizacyjna

Stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex – SM) jest chorobą zaliczaną do schorzeń autoimmunologicznych charakteryzującą się występowaniem pojawiających się równocześnie licznych ogniskowych objawów neurologicznych, związanych z obecnością rozsianych plak demielinizacyjnych w obrębie ośrodkowego układu nerwo-

wego. W obrazie histopatologicznym poza uszkodzeniem mieliny i w mniejszym stopniu aksonów, obserwuje się odczyn zapalny, rozplem gleju i procesy neurodegeneracyjne.

W etiopatogenezie tego schorzenia przyjmuje się udział nie w pełni poznanych czynników zewnętrznych, a także nieprawidłowych, złożonych reakcji immunologicznych w warunkach zdeterminowanych genetycznie [1].

U wielu chorych z SM stwierdza się nieprawidłową odpowiedź humoralną i komórkową na antygeny ośrodkowego układu nerwowego. Dotyczy to zwłaszcza wzmożonej syntezy immunoglobulin i nieprawidłowości związanych z komórkami T. Obserwuje się aktywację autoreaktywnych klonów limfocytów pomocniczych T CD4 (w szczególności subpopulacji Th1). Przechodzące przez uszkodzoną barierę krew – mózg aktywowane limfocyty T po rozpoznaniu autoantygenów pobudzają makrofagi. Te za pośrednictwem wolnych rodników tlenowych, tlenku azotu (NO), enzymów proteolitycznych oraz na drodze bezpośredniej fagocytozy powodują uszkodzenie osłonek mielinowych neuronów. Limfocyty Th1 powodują również pobudzenie kolejnych komórek immunokompetentnych jak limfocyty B, cytotoksyczne limfocyty oraz komórki mikrogleju i astrocytów. We wczesnej fazie procesu zapalnego limfocyty pomocnicze T CD4 typu Th1 wytwarzają prozapalne cytokiny, takie jak interleukinę 2 (IL-2), IL-12, interferon γ (INF γ), czynnik nekrotyczny guza α , R (TNF- α , R), limfotoksynę α (LT α). Natomiast dalsza faza zapalenia związana jest z aktywnością limfocytów Th2 produkujących przeciwzapalne cytokiny, tj. IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i transformujący czynnik wzrostu (TGF- β). Równocześnie obserwuje się hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych przez limfocyty Th1 i wygaszenie tym samym odczynu zapalnego [2, 3, 4, 5, 6].

Powszechnie stosowanym modelem eksperymentalnym imitującym SM jest alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia (experimental autoimmune encephalomyelitis – EAE) wywołane u genetycznie predysponowanych zwierząt (myszy, szczurów i małp) poprzez immunizację prawidłową tkanką

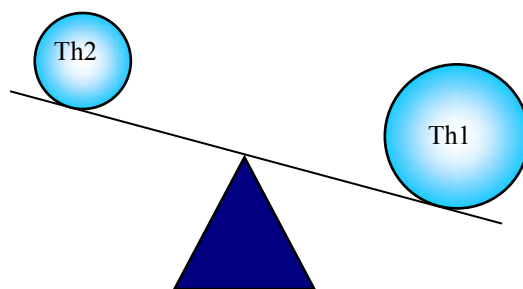
mózgu lub białkiem zasadowym mieliny (MBP), proteolipidem (PLP) a także MOG (myelin/ oligodendrocyte glycoprotein) w kompletnym adjuwancie [7, 8].

Stwierdzono, że naturalny stan równowagi pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 w EAE jak i w SM zostaje zaburzony wskutek nadmiernej aktywacji subpopulacji limfocytów Th1 wytwarzających cytokiny prozapalne m. in. TNF- α , IFN- γ . (Ryc. 1A).

Ostatnio wysunięto sugestie, że zidentyfikowanym czynnikiem mającym wpływ na równowagę pomiędzy cytokinami produkowanymi przez subpopulacje limfocytów Th1 i Th2 są limfocyty T regulacyjne (Treg) produkujące IL-4, IL-10 i TGF- β i in. cytokiny przeciwzapalne zaliczane dotąd do typowych cytokin pochodzących od limfocytów Th2. Stąd wzrost ilości Treg zapobiega zaostrzeniom choroby [9].

SM a płę chorego i fizjologiczne przemiany hormonalne u kobiet

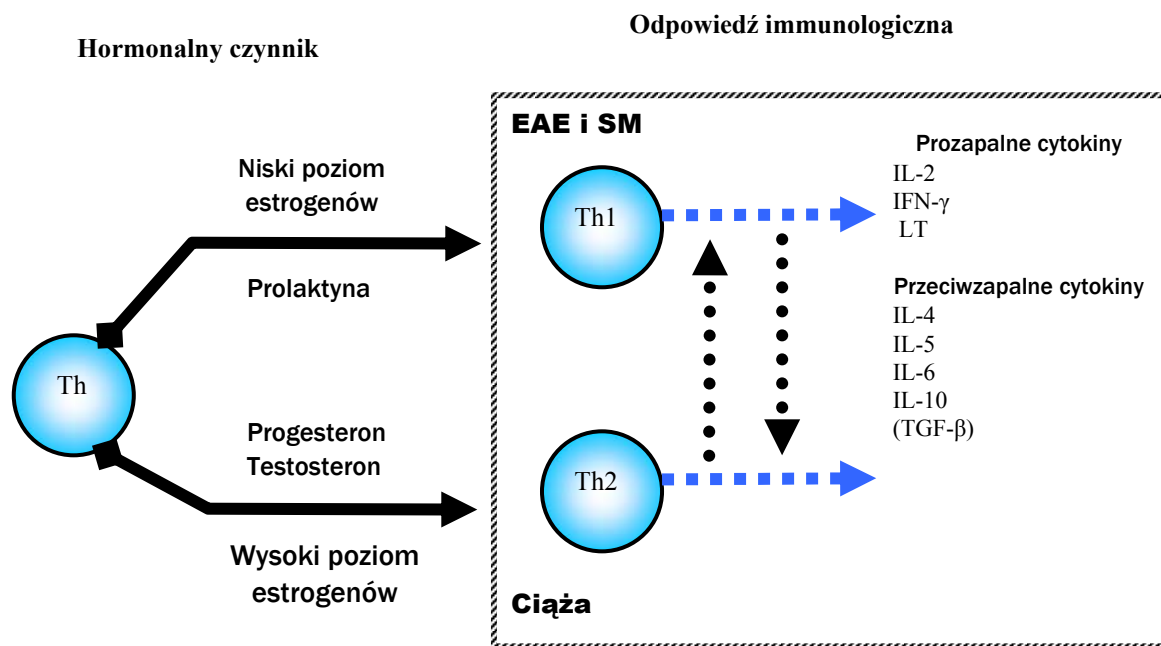
Choroba dotyczy ludzi młodych. Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej między 20 a 30 rokiem życia. Występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. Stosunek ten wynosi w zależności od autora 2:1 lub 3:1. Istnieją różnice w przebiegu choroby zależne od płci. U mężczyzn początek choroby pojawia się nieco później, częściej obserwuje się objawy mózdkowe i postać pierwotnie postępującą. Również szybciej postępuje inwalidztwo, wyższa jest też śmiertelność. U kobiet częstsza jest łagodna postać rzutowo-zwalniająca. Choroba zaczyna się wcześniej, ale inwalidztwo rozwija się powoli [10, 11, 12].



W EAE i SM następuje zmiana aktywności limfocytów T pomocniczych (Th) polegająca na przesunięciu w kierunku subpopulacji Th1, prowadząca do zachwiania równowagi pomiędzy prozapalnymi cytokinami Th1 a przeciwzapalnymi cytokinami Th2.

There is a change of T-helper cells (Th) activity towards Th1 in EAE and MS. The balance is in favour of the Th1 cytokines production.

RYC. 1A. Stosunek cytokin Th1/Th2 w EAE i SM
FIG. 1A. The balance between Th1 and Th2 cytokines in EAE and MS



W EAE i SM dominuje aktywacja limfocytów Th1, w ciąży natomiast obserwuje się wyraźny wpływ aktywnych limfocytów Th2

Th – limfocyty T pomocnicze; IL – interleukina; IFN- γ – gamma interferon; LT - limfotoksyna; TGF- β – transformujący czynnik wzrostu beta

There is mainly Th1 cells activity in EAE and SM, whilst there occurs emphatic influence of active Th2 cells in pregnancy. Th – T-helper cells; IL – interleukin; IFN- γ – gamma interferon; LT- lymphotoxin; TGF- β – transforming growth factor-beta

RYC. 1B. Wpływ czynników hormonalnych na aktywność subpopulacji limfocytów Th1 i Th2 jak również produkcję związanych z nimi cytokin

FIG. 1B. Influence of hormones (low estrogen, prolactin and high estrogen, progesterone, testosterone) on Th1 and Th2 cells activity and production of relevant (pro-inflammatory Th1 and anti-inflammatory Th2) cytokines

Istotne są również obserwacje dotyczące wpływu fazy cyklu miesięcznego i ciąży na naturalny przebieg tej choroby. Zorgdrager i De Keyser obserwując przez 2 lata 56 kobiet z postacią rzutowo-zwalniającą SM stwierdzili u 43% pogorszenia w okresie przedmiesiączkowym [13]. Wilson i wsp. donosił o pogorszeniu stanu neurologicznego w tym okresie u 78% z 28 badanych chorych kobiet [14].

W ciąży, a szczególnie w ostatnim III trymestrze, liczba rzutów jest istotnie mniejsza niż przed ciążą. Wyraźnie zwiększa się natomiast po rozwiązaniu. Stan ten utrzymuje się przez około 3 miesiące po porodzie. Jednakże w rocznej obserwacji obejmującej okres ciąży i 3 miesiące po rozwiązaniu nie stwierdzono istotnej różnicy w liczbie rzutów w stosunku do roku poprzedzającego ciążę. Długotrwałe obserwacje kobiet, które rodziły i nie rodziły w trakcie choroby wskazują, że na narastanie niesprawności nie ma wpływu

ciąża i poród [15, 16]. Natomiast wystąpienie nowych objawów neurologicznych lub pogorszenie objawów już istniejących obserwowano u kobiet po menopauzie [17].

Obserwacja wielu przypadków stwardnienia rozsianego wskazuje na pewne dysfunkcje układu wydzielania wewnętrznego u chorych na SM (m.in. zaburzenia miesiączkowania), które mogą być efektem procesu demielinizacyjnego lub stosowanego leczenia (leki immunosupresyjne, hormonalne) [18, 19].

Stężenie prolaktyny w SM

Niewielką hiperprolaktynemię zaobserwowano w takich chorobach autoimmunologicznych jak: w reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczeniu rumieniowatym układowym i w zapaleniach tarczycy [20].

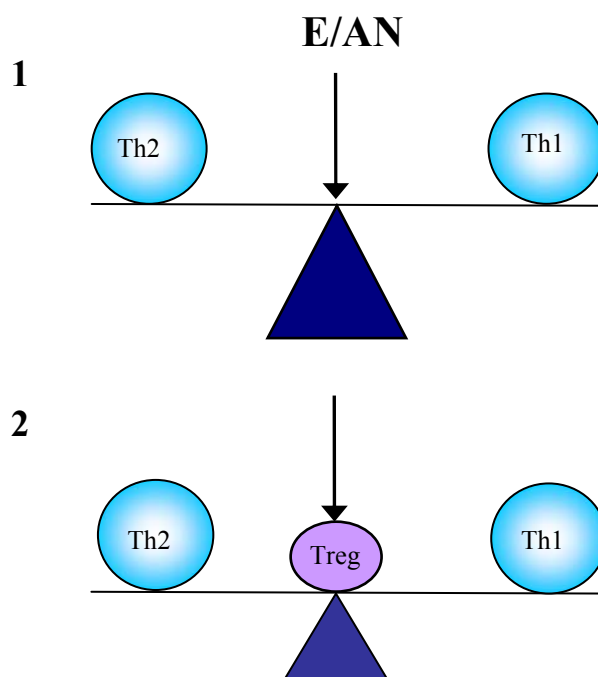
Również u kobiet i mężczyzn chorych na SM badacze odnotowywali podwyższony często po-

ziom PRL w surowicy krwi [19,21]. Kira wykazał obecność hiperprolaktynemii u około 30% badanych chorych i to głównie u pacjentów z bardziej nasilonymi objawami chorobowymi ocenianymi wg skali Kurtzkiego. Wzrost stężenia PRL następował w okresie ostrego rzutu choroby. U większości chorych z hiperprolaktynemią występowały zmiany patomorfologiczne i czynności podwzgórza stwierdzone w testach stymulacyjnych oraz badaniem za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego. Fizjologicznym regulatorem sekrecji PRL jest prolaktostatyna (PIF), czyli dopamina. Hiperprolaktynemia może wskazywać na istotne zaburzenia czynności neuronów dopaminergicznym w podwzgórzu jak również na nieprawidłowo-

wą funkcję receptorów dopaminowych typu D2 umiejscowionych na komórkach wydzielających prolaktynę w przednim płacie przysadki [22].

Prolaktyna a układ immunologiczny

PRL może spełniać w procesach autoimmunologicznych rolę immunostymulatora poprzez wpływ na specyficzne receptory prolaktynowe obecne na powierzchni limfocytów typu T, jak również poprzez aktywację limfocytów typu B i wzrost produkcji przeciwciał [23]. PRL wpływa na procesy związane z produkcją Th1 cytokin [7, 24] (Ryc. 2).



1. Estrogeny i androgeny wpływają na wyrównanie dysproporcji pomiędzy cytokinami Th1/Th2, obniżając produkcję cytokin Th1 i zwiększając ilość cytokin Th2.

Estrogens and androgens influence the balance in disproportion between Th1/Th2 cytokines by the inhibition of the production of Th1 cytokines and the increase of Th2 cytokines.

2. Ostatnio wysunięto sugestie, że w osiągnięciu stanu równowagi pomiędzy cytokinami biorą również udział limfocyty T regulacyjne (Treg) produkujące m.in. supresorową interleukinę 10 (IL10) zaliczaną wcześniej do cytokin Th2. Hormony gonadalne powodują wzrost cytokin Treg (IL10).

New concept: The Th1/Th2 cytokines balance is not only regulated by Th1 and Th2 cells but also by regulatory T cells (Treg), producing e.g. suppressor interleukin 10 (IL10), which was considered a typical Th2 cytokine. Gonadal hormones increase secretion of Treg cytokines.

Ryc. 2. Wpływ estrogenów (E) i androgenów (AN) na poziom cytokin w EAE i SM

Obiecujące wydają się wyniki prac z zastosowaniem bromokryptyny, która jest agonistą receptorów dopaminowych typu D2 w ośrodkowym układzie nerwowym, powoduje nie tylko spadek stężenia PRL, ale również zmniejsza częstość rzutów i nasilenie objawów klinicznych u zwierząt doświadczalnych z EAE [4,25].

Mechanizm immunosupresyjnego działania podwyższonego poziomu glikokortykosteroidów podawanych w SM w celach leczniczych jest złożony i wiąże się również z redukcją wydzielania i aktywności PRL [26].

Oś podwzgórze – przysadka – gonady w SM

Nieprawidłowości w funkcjonowaniu osi podwzgórze – przysadka – gonady u kobiet z SM i związane z nimi zaburzenia miesiączkowania mogą być efektem obecności zmian demielinizacyjnych w obrębie podwzgórza, a także w okolicy komory trzeciej, płatów czołowych, jak również w słupach bocznych rdzenia kręgowego oraz stosowania leczenia immunosupresyjnego (glikokortykosteroidy, cyklofosfamid) [27].

Grinsted przypuszcza, że kobiety ze stwardnieniem rozsianym mają nieprawidłową regulację wydzielania gonadotropin, związaną prawdopodobnie ze wzrostem oporności receptorów w narządach docelowych [28].

Zaburzenia wydzielania steroidów płciowych w przebiegu stwardnienia rozsianego obserwowano zarówno u kobiet miesiączkujących prawidłowo, jak też u kobiet z nieregularnym miesiączkowaniem i z okresami znacznie nasilonych krwawień [29]. Wei i Lichtman stwierdzili niski poziom stężenia estradiolu u 25% chorych kobiet na SM w okresie premenopauzalnym [30]. U mężczyzn z SM przy prawidłowym poziomie gonadotropin i testosteronu w surowicy krwi stwierdzano podwyższone stężenie estradiolu, co może być związane ze zwiększoną konwersją testosteronu do estradiolu [19].

Nieprawidłowe wydzielanie hormonów gonadalnych może mieć wpływ na występowanie zaburzeń seksualnych, a zwłaszcza impotencji u mężczyzn z SM [31].

Estrogeny a układ immunologiczny

Estrogeny (estron, najaktywniejszy biologicznie – 17 β -estradiol oraz estriol) mogą w określonych warunkach spełniać rolę immunomodulatora. Modulacja estrogenowa układu immunologicznego odbywa się głównie poprzez łączenie z receptorami estrogenowymi (ER). Obecność ER wykryto m.in. w limfocytach T pomocniczych CD4 za-

rowne subpopulacji Th1 jak i Th2, w limfocytach supresorowych CD8, monocytach i na powierzchni makrofagów. Estrogeny wywierają wpływ na proliferację i aktywność komórek T CD4. Niski poziom stymuluje wydzielanie typowej dla Th1 prozapalnej cytokiny, czynnika nekrozy guza- α ,6 (TNF- α , β). Wysoki poziom stymuluje wydzielanie typowej dla komórki Th2 supresorowych cytokin przeciwzapalnych, a w szczególności 11-10 i hamuje wytwarzanie cytokin pozapalnych przez limfocyty Th1 [32, 33] (Ryc. 2).

Estrogeny, jak wskazują niedawne badania wpływają także na wzrost aktywności limfocytów Treg w śledzionie i w obrębie centralnego układu nerwowego [34, 35] (Ryc. 1B).

Zmiany w produkcji cytokin pod wpływem estrogenów korelują ze zmniejszeniem aktywnych, wzmacniających się po gadolinie ognisk demielinizacyjnych widocznych w MRI [3, 36]. Offner i wsp. wykazał, że podanie 17 β -estradiolu łagodzi przebieg EAE u myszy poprzez nasilenie aktywacji limfocytów Th2, produkujących cytokiny przeciwzapalne, m.in. IL-10, IL-4 i TGF- β [37]. Podobne wyniki otrzymał Ito i wsp., badając również wpływ estrogenów na EAE [38]. Subramanian i wsp. wskazał, że syntetyczna pochodna 17-beta estradiolu, ethinyl-estradiol stosowana w doustnych środkach antykoncepcyjnych znacznie redukuje objawy kliniczne EAE u myszy poprzez zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IFN- γ , TNF- α oraz IL-6, jak również poprzez redukcję syntezy chemokin oraz autoprzeciwciał, przy jednoczesnej syntezie TGF- β . Obserwował także regresję nacieku zapalnego w OUN [39].

Pogorszenie stanu klinicznego u 54% kobiet po menopauzie, obserwowane przez Smith i wsp., można być związane z obniżeniem poziomu estrogenów, tym bardziej że wykazano, iż hormonalna terapia zastępcza przynosiła spowolnienie rozwoju choroby [7]. Voskuhl, podając przez 6 miesięcy estradiol w dawce 8mg na dobę zaobserwował u kobiet z rzutowo-zwalniającą postacią SM wyraźną, 80% redukcję aktywnych zmian w rezonansie magnetycznym oraz zmniejszenie produkcji IFN- γ . W przypadku kobiet mających wtórnie postępującą postać choroby nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic. Zastosowane dawki dawały stężenie estradiolu zbliżone do tego u kobiet w 6. miesiącu ciąży [40]. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych nie ma wpływu na przebieg SM, co tłumaczy się m.in niską zawartością estrogenów i syntetycznym charakterem stosowanych substancji hormonalnych [41].

W przebiegu SM, podobnie jak i EAE, dominuje aktywacja subpopulacji limfocytów Th1, tymczasem w ciąży obserwuje się wyraźny wzrost subpopulacji Th2 i związane z nim zwolnienie przebiegu choroby (Ryc. 2). Wzrost ilości rzutów po porodzie następuje w wyniku zwrotu w kierunku aktywacji komórek Th1 i produkcji prozapalnych cytokin [42]. Marzi i wsp. wykazał, że w ostatnim trymestrze ciąży dochodzi do obniżenia produkcji IL-2 i IFN- γ oraz wzrostu IL-4 i IL-10 [43]. Zmniejszenie ilości rzutów pod koniec ciąży wiąże się głównie ze wzrostem stężenia estrogenów, ale również może być związane z wysokimi stężeniami w surowicy krwi progesteronu i kortyzolu oraz pojawieniem się tzw. „białek towarzyszących ciąży” jak α -fetoproteina i glikoproteina a-2 PAG (a-2-pregnancy-associated glycoprotein) [44].

Częstsze występowanie SM i innych chorób autoimmunologicznych u kobiet niż u mężczyzn związane jest z odpowiedzią immunologiczną komórek typu Th1 [45]. Estrogeny mogą wpływać na syntezę hormonów o właściwościach immunomodulacyjnych osi podwzgórzowo-przysadkowej, tj. prolaktyny, CRF i ACTH i w ten pośredni sposób oddziaływać na przebieg reakcji zapalnej i aktywność cytokin [4, 46].

W SM przenikanie reaktywnych limfocytów T przez naczynia krwionośne odbywa się przy udziale szeregu molekuł adhezyjnych [47]. Szczególne znaczenie ma cząsteczka adhezji komórkowej naczyń (vascular cells adhesion molecule: VCAM-1) i cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule: ICAM-1). W następnej fazie tego procesu główną rolę odgrywają selektyny oraz integryny, a następnie antygen bardzo późnej reakcji (very late activation antigen, VLA-4). Estrogeny zmniejszają ekspresję cząstek adhezyjnych, m.in. VCAM-1, ICAM-1, E-selektyny, przyczyniając się w ten sposób również do ograniczenia procesu zapalnego [48, 49].

Estrogeny ograniczać mogą proces zapalny również poprzez zmniejszenie reaktywności komórek glejowych, co w następstwie przyczynia się do zmniejszenia wydzielania przez te komórki wielu mediatorów odpowiedzi zapalnej, w tym cytokin prozapalnych (50,51). Hormony te wykazują także silne działanie antyutleniające wymiatając cytotoksyczne wolne rodniki z komórki, które należą do czynników stymulujących wydzielanie cytokin prozapalnych [5].

Inne hormony płciowe – progesteron, testosteron

Udział innych hormonów płciowych w patogenezie SM jest wciąż dyskutowany. Progesteron może odgrywać rolę w procesach mielinizacji i demielinizacji. Schumacher i wsp. wskazują na syntetyzowanie progesteronu i pregnenolonu przez komórki Schwanna [52] i możliwość bezpośredniego regulowania powstawania mieliny przez progesteron drogą oddziaływania z receptorem steroidowym [53]. Wysokie stężenie progesteronu nasila wytwarzanie IL-4 i IL-5 przez komórki Th2 [54]. Mimo to, jak wykazał Kim i wsp., leczenie samym progesteronem nie miało wpływu na przebieg EAE [55].

Niektórzy badacze zwracają uwagę na obniżenie poziomu testosteronu w okresie zaostreń procesu chorobowego u kobiet z chorobami autoimmunologicznymi, w tym również z SM. Tomasini i wsp. wykazali, że obniżenie poziomu testosteronu korelowało z większą ilością aktywnych plak w OUN widocznych w MRI [56]. Testosteron zmniejsza także reaktywność gleju i proliferację astrocytów [57]. Istotne wydają się także obserwacje dotyczące wpływu androgenów na EAE. Badania Palaszyńskiego i wsp. wskazywały, że kastracja samców myszy SJL prowadziła do zaostreń choroby [58]. Androgeny podobnie jak estrogeny pomagają w przywróceniu zaburzonej równowagi pomiędzy Th1 i Th2 poprzez produkcję supresorowych, przeciwzapalnych cytokin m.in. IL-10 [9]. (Rye IB)

PODSUMOWANIE

Wahania w stężeniach hormonów oraz objawy kliniczne świadczące o zaburzeniach hormonalnych niejednokrotnie występują u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Obserwacje dotyczące funkcjonowania układu hormonalnego u tych chorych, w szczególności w zakresie wydzielania prolaktyny i hormonów płciowych mogą mieć istotne znaczenie dla lepszego zrozumienia etiopatogenezy tej choroby, jak również mogą się przyczynić do wprowadzenia modyfikacji postępowania terapeutycznego. Wymaga to z pewnością dalszych badań nad powiązaniem hormonalno-immunologicznymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Compston A., Coles A., *Multiple sclerosis*, Lancet 2002, 359: 1221–1231.
2. Szczepanik M., Tutaj M., Filipczak-Bryniarska I., Bryniarski K., *Eksperymentalne metody leczenia stwardnienia rozsianego – nowe nadzieje, ogromne możliwości*, Przeg Lek 2005, 62(2): 115–118.
3. Soldan S.S., Retuerto A.I.A., Sicotte N.L., Voskuhl R.R.: *Immune modulation in multiple sclerosis patients treated*

- with the pregnancy hormone estriol. *J. Immunol.* 2003, 171: 6267–6274.
4. Fabis M.J., Scott G.S., Kean R.B., Koprowski H., Craig Hooper D., *Loss of blood-brain barrier integrity in the spinal cord is common to experimental allergic encephalomyelitis in knockout mouse models*, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 March 27, 104(13), 5656–5661.
 5. Janiec K., Wajgt A., Kondera-Anasz Z., *Effect of immunosuppressive cladribine treatment on serum leukocytes system in two-year clinical trial in patients with chronic progressive multiple sclerosis*, *Med Sci Monit* 2001, 7(1): 93–98.
 6. Ciesielska A., *Immunosupresyjne właściwości estrogenów*, *Neurol Neurochir Pol* 2003, Suplement: 379–392.
 7. Esquifino A.I., Cano P., Zapata A., Cardinali D.P., *Experimental allergic encephalomyelitis in pituitary – grafted lewis rats*. *J. Neuroinflammation* 2006, 6: 20–23.
 8. Lin W., Bailey S.L., Ho H., Harding H.P., Ron D., Miller S.D., Popko B., *The integrated stress response prevents demyelination by protecting oligodendrocytes against immune-mediated damage*, *J. Clin Invest* 2007, 117 (2), 448–456.
 9. Van den Broek H., Damoiseaux J., Baets M., Hupperts R., *The influence of sex hormones on cytokines in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: a review*, *MultiScler.* 2005, 11: 349–359.
 10. Duquette P., *Hormonal factors in multiple sclerosis*, *Int MSJ* 2001, 9(1): 17–25.
 11. Voskuhl R.R., *Gender issues and multiple sclerosis*, *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002, 2 (3): 277–286.
 12. Moldovan I.R., Cotleur A.C., Zamor N., Butler R.S., Pelfrey C.M., *Multiple sclerosis patients show sexual dimorphism in cytokine responses to myelin antigens*. *J. Neuroimmunol.* 2008, 193(1-2), 161–169.
 13. Zogdrager A., De Keyser J.: *The premenstrual period and exacerbations in multiple sclerosis*, *Eur Neurol* 2002, 48 (4): 204–206.
 14. Wilson S., Parratt J., O'Riordan J., Swingler R.: *Premenstrual worsening of MS symptoms*, *J. Neurol Sci* 2001, 187(1): 336.
 15. Salemi G., Callari G., Gammino M, Battaglieri F., Cammarata E., Cuccia G., i wsp.: *The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study*. *Acta Neurol Scand* 2004, 110: 23–26.
 16. Vukusic S., Hutchinson M., Hours M., Moreau T., Cortinovis-Tourniaire P., Adeleine P. i wsp., *The Pregnancy in Multiple Sclerosis Group, Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse*, *Brain* 2004, 127: 1353–1360.
 17. Smith R., Studd J.W., *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: 612–613.
 18. Zych-Twardowska E., Wajgt A., *Blood levels of selected hormones in patients with multiple sclerosis*, *Med Sci Monit* 2001, 7(5): 1005–1012.
 19. Zych-Twardowska E., Wajgt A., *Serum prolactin and sex hormone concentrations in patients with multiple sclerosis*, *Med Sci Monit* 1999, 5(2): 216–220.
 20. Chikanza I.C., *Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations*. *Ann NY Acad Sci* 1999, 876: 119–130.
 21. Harirchaian M.H., Sahraian M.A., Shirani A., *Serum prolactin level in patients with multiple sclerosis: A case control study*, *Med Sci Monit.* 2006, 12 (4): 177–180.
 22. Kira J., Harada M., Yamaguchi Y., Shida N., Goto I., *Hyperprolactinemia in multiple sclerosis*, *J. Neurol Sci.* 1991, 102: 61–66.
 23. Matera L., *Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells*, *Life Sci* 1996, 59: 599–614.
 24. Heesen C, Gold S.M., Bruhn M., Monch A., Schulz KH.: *Prolactin stimulation in multiple sclerosis - An indicator of disease subtypes and activity?* *Endocr Res* 2002, 28 (1-2): 9–18.
 25. Dijkstra CD., Polman C.H., Berkenbosch F.: *Multiple sclerosis: some possible therapeutic opportunities*, *Trends Pharmacol.Sci.* 1993, 14: 124–129.
 26. Hubina E., Nagy G.M., Toth B.E., Ivan G., Gorombey Z., Szaboks I., Kovacs L., Goth M.I.: *Dexamethasone and adrenocorticotropin suppress prolactin secretion in humans*, *Endocrine* 2002, 18: 215–219.
 27. Linssen W.H., Notermans N.C., Hommes O.R., Rolland R., *Amenorrhea after immunosuppressive treatment of multiple sclerosis*, *Acta Neurol Scand* 1987, 76: 204–209.
 28. Grinsted L., Heltberg A., Hagen C, Djursing H., *Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis* *J. Intern Med* 1989, 226: 241–244.
 29. Klapps P., Seyfert S., Fischer T., Scherbaum W.A.: *Endocrine function in multiple sclerosis*, *Acta Neurol Scand* 1992, 85: 353–357.
 30. T., Lightman S.L.: *The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis*. *Brain* 1997, 120: 1067–76.
 31. Minderhoud JM., Leemhuis JG., Kremer J., Laban E., Smits PML., *Sexual disturbances arising from multiple sclerosis*, *Acta Neurol Scand* 1984, 70: 299–306.
 32. Fox H.S., Bond B.L., Parslow T.G., *Estrogen regulates the INF- γ promoter*, *J. Immunol* 1991, 146: 4362–4367.
 33. Gulshan S., McCrudden A.B., Stimson W.H., *Estrogen receptors in macrophages*, *Scand J. Immunol* 1990, 31: 691–697.
 34. Matejuk A., Bakke AC, Hopke C, Dwyer J, Vandenbark AA., Offner H., *Estrogen treatment induces a novel population of regulatory cells, which suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis*, *J. Neurosci Res* 2004, 77: 119–126.
 35. Offner H.: *Neuroimmunoprotective effects of estrogen and derivatives in experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications for multiple sclerosis*. *J. Neurosci Res* 2004, 78: 603–624.
 36. Sicotte NL., Liva SM., Klutch R., Pfeiffer P., Bouvier S., Odesa S. i wsp., *Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol*, *Ann Neurol* 2002, 52: 421–428.
 37. Offner H., Adlard K., Zamora A., Vandenbark AA.: *Estrogen potentiates treatment with T-cell receptor protein of female mice with experimental encephalomyelitis* *J. Clin Invest* 2000, 105: 1465–1467.
 38. Ito A. Bebo BF., Matejuk A., Zamora A., Silverman M. i wsp: *Estrogen treatment down-regulates TNF- α production and reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in cytokine knockout mice*. *J. Immunol* 2001, 167: 542–552.
 39. Subramanian S., Matejuk A., Zamora A., Vanden-Bark AA., Offner H., *Oral feeding with ethinyl estradiol sup-*

- presses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice and into inhibits the recruitment of inflammatory cells into the central nervous system. J. Immunol* 2003, 170: 1548–55.
40. Voskuhl RR., Hormone -based therapies in SM. *Int MSJ* 2003, 10 (2): 61–66.
 41. Herman MA., Hohol MJ., Olek MJ., Piegelman D., Ascherio A., *Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. Neurology* 2000, 55: 848–854.
 42. Gilmore W., Weiner LP., Correale J., *Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects, J. Immunol.* 1997, 158: 446–451.
 43. Marzi M., Vigano A., Trabattoni D., Villa ML., Salvaggio A., Clerici E. i wsp., *Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy, Clin Exp Immunol* 1996, 106 (1): 127–133.
 44. Sayetta RB.: *Theories of the ethiology of multiple sclerosis : a critical review, J. Clin Immunol* 1986, 21: 55.
 45. Weber F.: *Effects of autoreactive T cells and cytokines in the pathogenesis of multiple sclerosis, Int MSJ* 2001, 9 (1): 29–35.
 46. Peeva E., Grimaldi C., Spatz L., Diamond B., *Bromocriptine restores tolerance in estrogen-treated mice. J. Clin Invest* 2000, 106: 1373–1379.
 47. Matusik E., Wajgt A., Janowska J., Zahorska-Markiewicz B., *Wpływ terapii metyloprednizolonem na stężenia sI-CAM-1, sVCAM-1 u chorych z postacią postępująco-remitującą stwardnienia rozsianego, Neurol Neurochir Poi* 2005, 4(supl. 2): 264.
 48. Santizo R., Pelligrino DA. *Estrogen leukocyte adhesion in the cerebral circulation of female rats, J. Cereb Blood Flow Metab* 1999, 19: 1061–1065.
 49. Al-Omaishi J., Bashir R., Gendelman HE., *The cellular immunology of multiple sclerosis, J. Leukoc Biol* 1999, 65, 444–452.
 50. Lliev A., Traykov V., Stoykov I., Yakimova K., *Estradiol inhibits astrocytic GFAP expression in an animal model of neuroinflammation. Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001, 23: 29–35.
 51. Drew PD., Chavis JA., *Female sex steroids: effects upon microglial cell activation. Neuroimmunol* 2000, 111: 78–85.
 52. Schumacher M., Robel P., Baulieu EE., *Development and regeneration of the nervous system: arole of neurosteroids. Dev. Neurosci.* 1996, 18 (1-2): 6–21.
 53. Chan JR., Rodriguez-Waitkus PM., Ng BK., Liang P., Glaser M., *Progesterone synthesized by Schwann cells during myelin formation regulates neuronal gene expression, Mol Biol Cell* 2000, 11 (7): 2283-2295.
 54. Piccinni MP., Giudizi MG, Biagiotti R., Beloni L., Gianarini L., Sampognaro S. i wsp., *Progesterone favours the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both 11-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. J. Immunol* 1995, 155: 128–133.
 55. Kim S., Liva S.M., Dalai MA., Verity MA., Voskuhl RR., *Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis, Neurology* 1999, 52: 1230–1238.
 56. Tomassini V., Onesti E., Mainero C., Giugni E., Paolillo A., Salvetti M. i wsp., *Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis, MRI evidence. J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76: 272–275.
 57. Garcia- Estrada J., Del Rio J.A., Luquin S i wsp. *Gonadal hormones down-regulate reactive gliosis and astrocyte proliferation after a penetrating brain injury, Brain Res* 1993, 628: 271–278.
 58. Palaszynski KM., Loo KK., Ashouri JF., Liu H., Voskuhl RR., *Androgens are protective in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. J. Neuroimmunol* 2004, 146: 144–52.

Elżbieta Zych-Twardowska
Katedra i Klinika Neurologii Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
Email: eztwardowska@wp.pl;
tel/fax: + 48 32 252 7111

Praca wpłynęła do Redakcji: 14 marca 2008
Zaakceptowano do druku: 17 marca 2008