

Oddział Kliniczny Medycyny Ratunkowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie¹
Department of Emergency Medicine, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland¹
Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Szczecinie²
Regional Sanitary-Epidemiological Station, Szczecin, Poland²

CEZARY PAKULSKI¹, BEATA BADOWICZ¹, ELŻBIETA KRÓL-PAKULSKA²

*The influence of the hormonal replacement monotherapy
with estradiol on blood-cerebrospinal fluid barrier function*

**Wpływ hormonalnej monoterapii zastępczej estradiolem, stosowanej w zapobieganiu
i leczeniu menopauzy, na przepuszczalność bariery krew płyn mózgowo-rdzeniowy**

Hormony płciowe żeńskie oprócz swoich typowych funkcji rozrodczych wywierają wyraźny wpływ na czynność mózgowia. Z upływem wieku wzajemne stosunki stężeń pomiędzy poszczególnymi grupami hormonów płciowych zmieniają się. Różnice te są szczególnie dobrze widoczne po menopauzie u kobiet. Menopauza należy do ważnych problemów zdrowia publicznego i wywiera istotny wpływ na jakość życia w 6 milionowej populacji kobiet po 50 roku życia. Wyrównanie niedoborów hormonalnych przeciwdziała procesom starzenia się i zanikowi ważnych dla życia tkanek i narządów.

Hormonalna terapia zastępcza może mieć charakter monoterapii estrogenami (u kobiet po zabiegu histerektomii) lub terapii złożonej (u kobiet z zachowaną macicą). W dostępnej literaturze brak jest danych, które mogłyby odpowiedzieć na pytanie, czy prowadzenie hormonalnej terapii zastępczej wpływa na czynność barier mózgowych człowieka, czy funkcje te poprawia czy też pogarsza. Celem prezentowanej pracy było zbadanie związku pomiędzy stosowaniem hormonalnej monoterapii zastępczej estradiolem a czynnością bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy (BCSFB).

MATERIAŁ I METODYKA

Badania wykonane zostały u 56 kobiet w wieku od 50 do 72 lat, które z różnych wskazań chirurgicznych poddane zostały zabiegom operacyjnym w znieczuleniu podpajęczynówkowym. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę zarówno Pomorskiej Akademii Medycznej (BN-001/37/98), jak i wszystkich zakwalifikowanych chorych. Kobiety podzielono na dwie, równe grupy. Pierwszą grupę, zdefiniowaną jako nie-HRT, stanowiło 28 kobiet w wieku od 50 do 70 lat, co najmniej 1 rok po menopauzie, które zanegowały fakt stosowania kiedykolwiek hormonalnej terapii zastępczej. Drugą grupą badanych chorych, określoną jako ERT, tworzyło 28 kobiet w wieku od 50 do 72 lat, które co najmniej od dwóch lat stosowały w sposób ciągły HRT wyłącznie estradiolem. Najważniejszym elementem metodyki był dokładny dobór badanych, którego celem było wyeliminowanie z badań chorych, u których do zmiany czynności BCSFB dojść mogło z innych niż badane przyczyn. Postępowanie badawcze sprowadzało się do jednorazowego pobrania 15 mL krwi żyłnej i 4 mL płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). W PMR oznaczono stężenia mikroalbuminy, w surowicy zaś stężenia albuminy oraz sześciu hormonów płciowych: 17- β -estradiolu, estronu, progesteronu, testosteronu, DHEA-S i androstendionu. W oparciu o wyniki oznaczeń stężeń albuminy w surowicy krwi oraz mikroalbuminy w PMR obliczono wskaźniki przenikania dla albuminy (QAlb) określone jako stosunek stężeń mikroalbuminy w PMR do albuminy w surowicy krwi w równocześnie pobranych próbkach. Wartości QAlb wykorzystane zostały do oceny stanu czynnościowego BCSFB. W oparciu o uzyskane wyniki stężeń kolejnych hormonów płciowych w surowicy krwi określono stan hormonalny poszczególnych grup chorych. Dodatkowo wyliczono wartości dwóch wskaźników hormonalnych: estrogenowo-progesteronowego (stosunek sumy stężeń estrogenów do stężenia progesteronu w surowicy krwi) oraz estrogenowo-testosteronowego (stosunek sumy stężeń estrogenów do stężenia testosteronu w surowicy krwi). We wszystkich zabezpieczonych próbkach PMR wykonywano próbę benzydynamy w celu wykrycia cząstek hemu, których obecność świadczyłaby o kontaminacji PMR krwią. Badania wykonano u kobiet z 184

ujemnym wynikiem próby benzydynamowej. Do opracowania statystycznego uzyskanych wyników zastosowano metody nieparametryczne, tj. test U Manna-Whitneya dla porównań wartości średnich. Zależności między zmiennymi ciągłymi badano metodami analizy korelacji i regresji. We wszystkich obliczeniach przyjęto jako graniczny poziom istotności $p = 0,05$.

WYNIKI

Średnie wartości wieku w porównywanych grupach kobiet nie różniły się między sobą istotnie (nie-HRT - $64,25 \pm 0,83$; ERT - $62,64 \pm 1,38$ lat). Wartości średnie estradiolu i estronu w grupie nie-HRT przedstawiały typowy obraz właściwy okresowi pomenopauzalnemu. W grupie kobiet przyjmujących estrogenową terapię zastępczą poziomy estradiolu i estronu mieściły się w zakresie wartości prawidłowych (tab. 1). Porównując obydwie grupy, stwierdzono istotność statystyczną dla obu rodzajów estrogenów (pnie-HRT/ERT < 0,0001).

Tabela 1 Porównanie średnich wartości stężeń estradiolu i estronu w surowicy

Grupa	Estradiol (pmol/L)				Estron (pmol/L)			
	średnia	SE	- 95 %	+ 95 %	średnia	SE	- 95 %	+ 95 %
nie-HRT	42,4	5,6	30,9	53,9	95,1	8,97	76,7	113,5
ERT	118,3	11,5	94,7	141,9	164,5	14,9	133,9	195,1

Średnie wartości stężeń progesteronu i wszystkich trzech badanych androgenów nie różniły się między badanymi grupami istotnie. Spośród wyliczonych wartości średnich wskaźników hormonalnych: estrogenowo-progesteronowego i estrogenowo-testosteronowego znamienne statystycznie wyższe odnotowano w grupie ERT (tab. 2). (pnie-HRT/ERT < 0,01).

Tabela 2. Porównanie średnich wartości wyliczonych wskaźników hormonalnych

Grupa	Indeks E-P				Indeks E-T			
	średnia	SE	- 95 %	+ 95 %	średnia	SE	- 95 %	+ 95 %
Nie-HRT	112,68	13,79	84,38	140,98	71,53	9,12	52,82	90,25
ERT	208,5	31,9	143,0	274,0	153,2	23,8	104,3	202,0

W obydwu badanych grupach kobiet średnie wartości stężeń albuminy w surowicy krwi były zbliżone do siebie, a porównanie statystyczne między nimi wypadło negatywnie. Porównując średnie wartości stężenia mikroalbuminy w PMR odnotowano znamienne różnicę statystyczną pomiędzy kobietami nie przyjmującymi estrogenowej terapii zastępczej a stosującymi ten sposób leczenia (pnie-HRT/ERT < 0,05). Wartości wyższe stwierdzono w grupie ERT. Pomiedzy badanymi grupami odnotowano istotną różnicę statystyczną (pnie-HRT/ERT < 0,0001) w wartościach średnich QALB: (nie-HRT - $3,87 \pm 0,2$; ERT - $4,77 \pm 0,32$).

OMÓWIENIE

W przedstawianej pracy badano funkcje BCSFB. Oceny czynności BCSFB dokonać można przy zastosowaniu substancji syntetyzowanych pozamózgowo, a które PMR osiągnąć mogą w wyniku przejścia przez układ barier mózgowych. Powyższe kryterium spełnia wykorzystana w badaniach albumina. Znamienne przyrost wartości QALB towarzyszy stanom zwiększonej przepuszczalności BCSFB.

Uzyskane wyniki przemawiają przeciwko stosowaniu hormonalnej monoterapii zastępczej estradiolem u osób, u których istnieje ryzyko uszkodzenia funkcji bariery mózgowej w innym mechanizmie. ERT stosowana u kobiet okazała się być czynnikiem modyfikującym czynność BCSFB. Trudno jest jednoznacznie określić przyczynę uzyskanych wyników badań. U kobiet przyjmujących ERT czynnikiem podwyższającym wielkości wskaźników przenikania dla albuminy może być charakterystyczny wpływ estrogenów egzogennych na śródbłonek naczyń. Po podaniu estrogenów dochodzi do zwiększenia aktywności egzo- i endocytarnej śródbłonek naczyń mózgowych. W obrazie mikroskopii elektronowej charakterystycznym następstwem tej terapii jest zwiększenie liczby pęcherzyków pinocytarnych. Jedną z właściwości estradiolu jest pobudzanie aktywności fagocytarnej [1]. Transport pinocytarny prawie nie istnieje w obrębie komórek nabłonka pokrywającego spłot naczyńiówkowy, gdzie umiejscawiana jest BCSFB. Jego uruchomienie równoznaczne jest ze wzrostem przepuszczalności BCSFB. Estrogeny posiadają właściwości silnych wazodilatatorów, także naczyń mózgowych. Działają poprzez wpływ na receptory muskarynowe, zwiększając ich liczbę i aktywność acetylotransferazy cholinowej oraz przez tworzenie tlenku azotu [2, 3]. Podawanie estrogenów w celu hormonal-

nej substytucji prowadzi do gwałtownego wzrostu wielkości przepływu krwi w wyniku zwiększonego uwalniania tlenu azotu. Według Vedernikova i wsp. progesteron ma spowalniać śródbłonkowy efekt estradiolu, jest więc wielce prawdopodobne, że zastosowanie złożonej formy hormonalnej terapii zastępczej nie spowodowałoby modyfikacji funkcji BCSFB [4].

WNIOSKI

1) Zastosowanie hormonalnej monoterapii zastępczej estradiolem wpływa niekorzystnie na funkcje barierowe bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy - przenikalność BCSFB dla związków o dużej cząsteczce zwiększa się. 2) W mechanizmie zmieniającym czynność BCSFB u kobiet uwzględnić należy zaburzenie stosunku estrogenów do pozostałych grup hormonów płciowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Chao T.C. i wsp.: Steroid sex hormones and macrophage function: regulation of chemiluminescence and phagocytosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996; 35(2): 106-113
2. Picazo O. i wsp.: Neuroprotective and neurotoxic effects of estrogens. *Brain Res.* 2003; 990(1-2) 20-27
3. Roof R.I., Hall E.D.: Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J. Neurotrauma* 2000; 17(5): 367- 388
4. Vedernikov Y.P. i wsp.: Effect of chronic treatment with 17beta-estradiol and progesterone on endothelium-dependent and endothelium-independent relaxation in isolated aortic rings from ovariectomized rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176(3): 603-608

SUMMARY

Background: The aim of the study was to evaluate the influence of replacement therapy with estradiol (ERT) on blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB) function in females.

Material and methods: 56 females aged above 50 years of life were divided into 2 groups: a non-HRT group- 28 females without HRT who were at least one year postmenopausal; and a ERT group- 28 females, who were administered a continuous ERT for at least 2 years. All studied females underwent surgery under subarachnoid anesthesia. Single sample of 15 ml of blood and 4 ml of cerebrospinal fluid were collected for analysis. The concentrations of microalbumin were measured in cerebrospinal fluid, while concentrations of albumin and sex hormones: 17 beta- estradiol, estrone, progesterone, testosterone were measured in serum. The albumin permeability quotient (QAlb) was used for evaluation of BCSFB function.

Results: Serum estrogen level in ERT group was close to the normal range, and in the non-HRT group was consistent with the postmenopausal range ($p < 0.0001$). Significant differences ($p < 0.0001$) were found in QALB values (non-HRT group- 3.9 ± 1 ; ERT group- 4.8 ± 1.7).

Conclusions: HRT with estradiol is the factors that modify BCSFB function in females.

STRESZCZENIE

Celem pracy było zbadanie związku pomiędzy stosowaniem hormonalnej monoterapii zastępczej estradiolem, a czynnością bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy (BCSFB).

Material i metoda: 56 kobiet w wieku od 50 do 72 lat podzielono na dwie grupy. Grupę nie-HRT stanowiło 28 kobiet, co najmniej 1 rok po menopauzie, które zanegowały fakt stosowania HRT; grupą określoną jako ERT, tworzyło 28 kobiet, które co najmniej od dwóch lat stosowały w sposób ciągły HRT wyłącznie estradiolem. W trakcie badania, podczas anestezji podpajecznikowej, jednorazowo pobierano 15 mL krwi żyłnej i 4 mL płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). W oparciu o dokonane oznaczenia określono stan równowagi hormonalnej badanych i wyliczono wskaźniki przenikania dla albuminy (QAlb).

Wyniki: Wartości średnie estradiolu i estronu w grupie nie-HRT były typowe dla okresu pomenopausalnego. W grupie ERT poziomy estrogenów mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Pomędzy badanymi grupami odnotowano istotną różnicę statystyczną (pnie-HRT/ERT < 0,0001) w wartościach średnich QALB. (grupa nie-HRT- 3.9 ± 1 ; grupa ERT- 4.8 ± 1.7).

Wnioski: Hormonalna monoterapia zastępcza estradiolem jest czynnikiem niekorzystnie modyfikującym funkcje BCSFB u kobiet.