

## تعیین میزان تستوسترون سرمی در زنان سنین باروری مبتلا به مولتیپل اسکروزیس و رابطه آن با شدت بیماری

اعظم فروغی پور<sup>۱\*</sup>، رخساره معمار<sup>۲</sup>

۱- مربی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد، اصفهان، ایران.

۲- دکتری فارماکولوژی، مرکز تحقیقات اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

یافته / دوره شانزدهم / شماره ۴ / زمستان ۹۳ / مسلسل ۶۲

### چکیده

دریافت مقاله: ۹۳/۹/۱۲ پذیرش مقاله: ۹۳/۱۰/۳۰

- \* **مقدمه:** بیماری مولتیپل اسکروزیس (MS) مهمترین بیماری تخریب غشاء میلین می باشد. برای علت آن یک پایه خودایمنی شناخته شده و نیز مطالعات نیز نشان داده است که تغییرات هورمونهای جنسی از جمله تستوسترون نقشی در این مکانیسم دارد. هدف این مطالعه تعیین این تغییرات و رابطه آن با شدت بیماری می باشد.
- \* **مواد و روش‌ها:** ۳۲ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکروزیس در این مطالعه مقطعی انتخاب شدند و با تعداد ۶۰ نفر سالم بعنوان گروه کنترل همسان سازی شدند و میزان سرمی هورمون تستوسترون در هر دو گروه به طور تصادفی در دو مرحله لوتئال و فولیکولی سیکل قاعدگی تعیین و سپس رابطه میزان هورمون با شدت بیماری بررسی گردید.
- \* **یافته‌ها:** در این مطالعه سطح سرمی تستوسترون در بیماران در طی مرحله فولیکولی  $0.461 \pm 0.3$  و گرم در هر میلی لیتر بود در مقایسه گروه کنترل  $0.82 \pm 0.40$  ( $P = 0.011$ ) و در طی مرحله لوتئال  $0.58 \pm 0.7$  نانوگرم در هر میلی لیتر بود در مقایسه گروه کنترل  $0.88 \pm 0.3$  ( $P = 0.03$ ) مشاهده شد. بنابراین میانگین میزان سرمی تستوسترون از نظر آماری تنها در هر دو مرحله لوتئال و فولیکولی سیکل قاعدگی به طور معنی داری پایین می باشد ( $P < 0.05$ )، ولی ارتباطی با شدت بیماری ملاحظه نشد.
- \* **بحث و نتیجه‌گیری:** تستوسترون ارتباط مثبتی با بیماری ام اس دارد. بنابراین مطالعات دیگری در جهت بررسی ارتباط و تأثیر سیستم آندوکرین در علت و درمان بیماری ام اس باید انجام گیرد.
- \* **واژه‌های کلیدی:** بیماری ام اس، تستوسترون، مرحله فولیکولی، مرحله لوتئال.

\*آدرس مکاتبه نویسنده مسئول: اصفهان، نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه مامایی.

پست الکترونیک: azam-foroughipour@pmi.iaun.ac.ir

## مقدمه

مولتیپل اسکروزیس بیماری مزمن پیشرونده، در نتیجه آسیب غلاف میلین اعصاب دستگاه عصبی مرکزی (مغز، طناب نخاعی و اعصاب چشم) می باشد. در واقع این بیماری یک اختلال خود ایمنی است که بیشتر در انتهای دوره بزرگسالی روی داده و زنان را ۲ تا ۳ برابر بیشتر گرفتار می کند (۱). این بیماری التهابی به شکل تخریب غلاف میلین ماده سفید و خاکستری در سیستم عصبی مرکزی می باشد و معمولاً در افراد جوان روی می دهد (۲). این بیماری از نظر پیشرفت و عود با ۴ الگو مشخص می شود: ۱- عود کننده محدود شونده ۲- ثانویه پیشرفت کننده ۳- اولیه پیشرفت کننده ۴- پیشرونده عود کننده. نوع عود کننده محدود شونده با شیوع ۸۵٪ تا ۹۰٪ بیشترین الگوی بیماری است که بوسیله یک دوره عود و بدنبال آن یک دوره فروکش شدن بیماری مشخص می شود. در پیشرفت ثانویه معمولاً شخص با الگوی عود کننده محدود شونده برای مدت‌ها زندگی می کند و بیماری تدریجاً پیشرفت کرده. پیشرفت اولیه نادر بوده، در این حالت تدریجاً بیماری پیشرفت کرده و می تواند منجر به ناتوانی در فرد شود (۳). تقریباً در ۳۵۰۰۰۰ آمریکایی این بیماری تشخیص داده شده است. این تعداد ممکن است بیشتر باشد زیرا بیماری معمولاً در مراحل پیشرفته بروز می کند. بعلاوه علائم، شدت و طول بیماری در بین افراد بسیار متفاوت می باشد (۴). شیوع و عود بیماری مولتیپل اسکروزیس نسبت به سال ۲۰۰۷ به میزان قابل توجهی افزایش یافته است. که به ترتیب ۴۳/۸٪ و ۳/۶۴٪ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد. این افزایش ناگوار بیماری بخصوص در ایران و شهر اصفهان از بالاترین میزان در تمام آسیا برخوردار است (۵). و به طور کلی در زنان شیوع بیشتری نسبت به مردان دارد (۶). جالب توجه آن است که افزایشی در

تعداد زنان مبتلا در طی دو دهه اخیر یا بیشتر از دو دهه روی داده است، در حالی که در مردان این افزایش نشان داده نشده که علت این افزایش شکاف، بین دو جنس نامشخص می باشد (۷).

سیر بیماری در زنان شایع تر، با پیش آگهی بهتر و البته خوش خیم تر می باشد (۸-۷) و نیز در نوع عود کننده محدود شونده شدت یافتن بیماری کمتر از مردان بوده و در زمان طولانی تری درجه ناتوانی بیماری به چهار می رسد (۹، ۱۰). زنان نسبت به مردان در سنین بالاتر (یعنی در دوره منوپوز و با کاهش هورمونهای استروژن و پروژسترون) سریعتر به نقطه عطف ناتوانی می رسند و در مردان بیماری با پیشرفت سریعتر و پیامد نامطلوب تر همراه است (۱۱). برخی از تفاوت‌های جنسی در این بیماری می تواند ناشی از هورمونهای جنسی باشد که شامل استروژن، پروژسترون و تستوسترون است. امروزه درمان با این هورمونها بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۲). زیرا این هورمونها در تعدیل سیستم ایمنی، حفاظت عصبی و عملکردهای ساخت و ترمیم میلین نقش دارند (۱۳).

استروئیدهای جنسی از جمله تستوسترون با حفاظت سلولهای سیستم عصبی مرکزی به شکل تثبیت میتوکندری در عملکرد سلولهای مغز اثر داشته و با حفاظت سلولی در مقابل مرگ سلولی آنها ایفای نقش می کنند (۱۴). استروژن، تستوسترون و پروژسترون در مدل حیوانی با تعدیل سیستم ایمنی و فرایندهای التهابی می توانند بر بیماری تاثیر داشته باشند (۱۵). اکثر تشکیلات سیستم ایمنی دارای گیرنده هورمونهای جنسی هستند (۱۶، ۱۷).

در حیوانات نشان داده شده تستوسترون در برابر بیماری‌های مشابه مولتیپل اسکروزیس و سایر بیماری‌های خود ایمنی نقش حافظتی دارد (۱۸). تعامل بین سیستم‌های

ایمنی، آندوکراین، عصبی و ژنتیکی احتمالاً دلیلی بر عملکرد استروئیدهای جنسی در استعداد ابتلاء به بیماری مولتیپل اسکروزیس می‌باشد (۱۹). بواسطه تغییرات هورمونی در بارداری یک کاهش در عود بیماری در طی سه ماهه سوم ملاحظه می‌شود و بدنبال آن در دوره پس از زایمان افزایشی در شعله‌ور شدن بیماری وجود دارد.

مطالعات نشان داده است که هورمون آزاد کننده گنادوتروپین در کاهش شدت بیماری‌های آنسفالومیلیت خوامینی محیطی نقش زیادی دارد (۲۰، ۲۱). نقش حفاظتی تستوسترون در فرایندهای خودایمنی در مدل‌های حیوانی این بیماری داده است

که در حضور میزان زیادی از این هورمون، سلول‌های لنفوسیت‌های کشنده در مواجهه با اتوآنتی‌ژن‌ها مقادیر بالاتری از اینترلوکین ۵ و اینترلوکین ۱۰ ساخته و مقادیر تولید فاکتور نکروز تومور در آنها کاهش می‌یابد (۲۲). شکل آزاد این هورمون از سد مغزی عبور کرده و بنابراین سلول‌های عصبی را به طور مستقیم تحت تاثیر قرار می‌دهد و در محیط کشت این سلول‌ها را از اثر سمی گلوتامات حفظ می‌نماید (۲۳). به طور کلی شواهد تجربی، آزمایشگاهی و نتایج تصویربرداری مغناطیسی وجود رابطه‌ای بین هورمون‌های استروئیدی جنسی (شامل استرادیول، تستوسترون، پروژسترون و دهیدرواپی آندروسترون) و بیماری مولتیپل اسکروزیس را بیان می‌کند (۲۴). هدف اولیه از این مطالعه بررسی سطح هورمون‌های تستوسترون در زنان واقع در سن باروری با بیماری مولتیپل اسکروزیس (MS) بوده و سپس بررسی میزان این هورمون‌ها و شدت بیماری است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی بر روی بیماران مراجعه کننده به انجمن بیماران مبتلا به بیماری مولتیپل اسکروزیس

شهرستان نجف آباد انجام شده است. ابتدا با مراجعه به انجمن بیماران مبتلا به بیماری مولتیپل اسکروزیس و کسب اجازه از رئیس انجمن تعداد ۳۲ بیمار که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند به طور تصادفی انتخاب شدند. جهت تعیین حجم نمونه یک مطالعه پایلوت بر روی ۱۰ بیمار انجام شد و سپس تعداد نمونه بر اساس واریانس و میانگین سطوح هورمون تستوسترون بیماران و میانگین و انحراف معیار سطوح هورمون در افراد طبیعی (خطای ۵٪=آلفا و قدرت=۸۰٪) تعیین شد. تشخیص بیماری، تعیین شدت و مرحله بیماری توسط دو نفر متخصص مغز و اعصاب و بر اساس سابقه بیماری طبی، انجام معاینات بالینی، کشیدن مایع مغزی نخاعی و تصویر برداری مغناطیسی، و تعیین معیار پوسر جهت تعریف بیماری انجام گرفت (۹). برای بررسی شدت بیماری از ضریب ناتوانی بیماری استفاده شد که در آن براساس علائم بالینی بیماران به چهار گروه از عدم ناتوانی تا کاملاً ناتوان تقسیم می‌شوند (۱۰).

تعداد ۶۰ زن سالم که عدم بیماری آنها توسط پزشک تایید شد به طور تصادفی انتخاب و به عنوان گروه کنترل قرار گرفتند و از نظر سن با گروه بیمار همسان سازی شدند. از کلیه افراد شرکت کننده در این پژوهش رضایت نامه کتبی گرفته شد. اطلاعات مربوط به سن، وزن بدن، مدت بیماری، سابقه بیماری سیکل‌های قاعدگی، باروری، بکارگیری قرص‌های ضد بارداری و هر نوع هورمون درمانی و ضریب ناتوانی توسط پرسشنامه مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای خروج از مطالعه شامل سن پایین ۱۵ سال و بالای ۳۵ سال، وزن بالا، وجود هر گونه بیماری همزمان، قاعدگی نامنظم و غیر طبیعی، حاملگی و شیردهی، سابقه مشکلات مربوط به باروری، سابقه مصرف قرص‌های ضد بارداری و یا هر گونه هورمون درمانی و مصرف استروئیدها در مدت ۲ ماه گذشته بودند. از تمام بیماران نمونه

گروه ۳۰ نفری) هر گروه در دو فاز فولیکولی و فاز لوتئال مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس رابطه مقادیر این هورمون با ضریب ناتوانی بیماران سنجیده شد. میانگین سنی در بیماران ۲۷ سال و میانگین سنی در افراد سالم ۲۶ سال بود. کلیه بیماران در مرحله عود کننده محدود شونده بودند. بر اساس نتایج بدست آمده، میانگین هورمون تستوسترون در مرحله فولیکولی و لوتئال سیکل قاعدگی در گروه بیماران کمتر می باشد و از نظر آماری معنی دار است ( $P=0/011$ ) در مقابل ( $P=0/03$ ) (جدول ۱).

جدول ۱. مقادیر میانگین و انحراف معیار هورمون تستوسترون در دو مرحله سیکل قاعدگی

| موارد | مراحل سیکل قاعدگی |              | مرحله لوتئال |              | مرحله فولیکولی |         |
|-------|-------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|---------|
|       | میانگین           | انحراف معیار | P Value      | انحراف معیار | میانگین        | P Value |
| نمونه |                   |              |              |              |                |         |
| بیمار | ۰/۴۶              | ۰/۳          |              |              | ۰/۵۸           | ۰/۷     |
| سالم  | ۰/۸۲              | ۰/۴          | ۰/۰۱۱        |              | ۰/۸۸           | ۰/۰۳    |

الیگودندروسیتها نقش دارد که احتمالاً مربوط به تفاوت‌های ویژه جنسی بوده که بر روی ساخت و ترمیم میلین تأثیر دارد. چگالی الیگودندروسیتها در خرگوشهای نر بیشتر از نوع ماده بوده است این تفاوتها می تواند نشان دهنده آن باشد که استروئیدهای جنسی نقش مهمی در بقاء الیگودندروسیتها دارند (۲۳).

هورمونهای استروئیدی (تستوسترون) از طریق مکانیسمهای اتوکراین و پاراکراین در تنظیم، تکثیر، رسیدگی و عملکرد بسیاری از انواع سلولها من جمله سلولهای عصبی به طور مستقیم و غیر مستقیم نقش دارند (۱۷، ۱۸). در خرگوشهای نر تجویز ۱۷ بتا استرادیول بدنال ضایعه مغزی می تواند همراه با بهبود پیامد عصبی باشد. در مقابل تجویز هورمونهای استروئیدی در خرگوشهای ماده می تواند همراه با تغییرات بیوشیمیایی در طی فاز حاد آسیب ناشی از ضایعات مغزی باشد (۱۹).

خون گرفته شد و سطح هورمون تستوسترون به روش آزمایشگاهی الایزا مورد بررسی قرار گرفت و سپس رابطه میزان هورمون با ضریب ناتوانی بیماران ارزیابی شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ و با روشهای آماری میانگین، انحراف معیار، تی تست و رابطه همبستگی اسپیرمن مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

## یافته ها

در این مطالعه میزان هورمون تستوسترون در تعداد ۳۲ زن بیمار (در دو گروه ۱۶ نفری) و ۶۰ زن سالم (در دو

از نظر رابطه بین میزان هورمون تستوسترون و ضریب ناتوانی در گروه بیماران و افراد سالم بر اساس رابطه اسپیرمن تفاوت معنی داری ملاحظه نشد (جدول ۲).

جدول ۲. جدول تعیین ضریب همبستگی اسپیرمن

| همبستگی هورمون   | ضریب همبستگی اسپیرمن | معنی دار بودن |
|------------------|----------------------|---------------|
| هورمون تستوسترون | -۰/۳۰۱               | ۰/۰۷۶۹        |

## بحث و نتیجه گیری

بیماری مولتیپل اسکروزیس یک مکانیسم ثانویه در پاسخ به یک واکنش خود ایمنی است (۲۴). طی این بیماری سیستم غدد درون ریز تحت تاثیر سیستم ایمنی قرار می گیرد (۲۵). بدنال آن اختلال عملکرد در محور گناد - هیپوفیز - هیپوتالاموس رخ می دهد که غالباً در بیماران مبتلا می تواند با اختلال در قاعدگی و یا نازایی همراه باشد (۲۶). هورمون تستوسترون در تنظیم رسیدگی

هدف اولیه از این مطالعه بررسی سطح هورمونهای تستوسترون در زنان واقع در سن باروری با بیماری مولتیپل اسکروزیس بوده و سپس بررسی میزان این هورمونها و شدت بیماری بود. از بررسی سطح هورمونهای جنسی معلوم شد که اولاً سطوح هورمون تستوسترون در هر دو فاز فولیکولی و لوتئال در افراد بیمار نسبت به گروه سالم کمتر است و این کاهش از نظر آماری معنی دار بود. ولی از نظر رابطه میزان هورمونها و شدت بیماری رابطه معنی داری ملاحظه نشد.

در دیگر بیماریهای خود ایمنی مشابه، نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک و آرتریت روماتوئید به نظر می رسد که تعادل هورمونی نقش قابل توجهی در ایجاد بیماری دارد (۲۸). و مطالعات زیادی حاکی از آن است که سطح هورمون تستوسترون در زنان در طی مرحله حاد بیماری در پایین ترین سطح است (۳۰-۲۹). وی و لایتمن در مطالعه ای با هدف بر روی عملکرد غدد درون ریز نشان دادند که یک افزایش فعالیت محور آدرنال، هیپوفیز و هیپوتالاموس در راستای بیماری مولتیپل اسکروزیس رخ می دهد که بدنال آن پیش سازهای تستوسترون کاهش می یابند (۲۳).

فاستر و همکاران بیان داشتند که سیتوکینهای التهابی ممکن است باعث تحریک محور گناد، هیپوفیز و هیپوتالاموس شده که در نتیجه آن یک کاهش ساخت تستوسترون را در پی خواهد داشت. در واقع مقادیر پایین تر تستوسترون می تواند با مقادیر پایین تر استرادیول در طی مرحله لوتئال همراه باشد زیرا در طی استروئید سازی در تخمدان ۱۷ بتا استرادیول در داخل سلولهای گرانولوزا از تستوسترون ساخته می شود. ولی مقادیر استرادیول پایین تر فاز ترشحی نمی تواند با سیکل قاعدگی غیر طبیعی مانند عدم تخمک گذاری توجیه شود (۲۴).

در مردان مبتلا به ام اس ارتباط مثبتی بین استرادیول سرمی و هر دو ضایعه تی ۲ ال ال و تی یک ال ال مشاهده شده است (۱۸).

گرینستد و همکاران نشان دادند که اختلال عملکردی در محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و گناد اغلب در زنان مبتلا به ام اس رخ می دهد که می تواند همراه با اختلالات قاعدگی در آنها و یا نازایی باشد. در این مطالعه سطح هورمون پرولاکتین، گنادوتروپین ها و گلوبولین متصل به هورمونهای جنسی و میزان استروژن و آندروژن آزاد و متصل در ۱۴ زن مبتلا به مولتیپل اسکروزیس مورد بررسی قرار گرفت و آنها پی بردند که در بیماران غلظتهای پرولاکتین، FSH, LH و تستوسترون پیوندی و آزاد به طور معنی داری بالاتر و غلظت استروژن به طور معنی داری پایین تر از افراد سالم بوده است. و نیز غلظت های غیر طبیعی این هورمون ها با وضعیتهای کلینیکی بیماری نیزارتباطی نداشت. آنها اظهار نمودند که افزایش آندروژنها منشاء تخمدانی داشته و سطوح آندروژنهای آدرنال طبیعی است. این افراد بیان داشتند که یک مقاومت محیطی به گنادوتروپین ها همراه با یک اختلال در تنظیم مرکزی باعث افزایش ترشح هیپوفیزی شده است. تعداد کم افراد بیمار در این مطالعه می تواند دلیل اختلاف میزان تستوسترون نسبت به این مطالعه باشد (۲۷).

در مطالعه ای با عنوان بررسی میزان هورمونهای جنسی و رابطه آنها با شدت ضایعات در تصویر برداری مغناطیسی میزان هورمون تستوسترون در زنان در هر دو فاز فولیکولی و لوتئال پایین تر بوده که این یافته با نتایج ما مطابقت دارد و کاهش هورمون نیز با شدت ضایعات مغزی مطابقت داشته آنان نتیجه گرفتند که میزان هورمون تستوسترون در بیماری مولتیپل اسکروزیس نیز مانند سایر بیماری های خود ایمنی بخصوص در طی فاز فعال بیماری کاهش یافته و نتایج

آزمایشگاهی این مطلب را تایید می نماید و این هورمون در تغییرات تکاملی ضایعات مغزی نقش دارد (۳۰).

در پایان، در بیماران زن مبتلا به بیماری مولتیپل اسکروزیس واقع در سنین باروری مقادیر هورمونهای جنسی تستوسترون در هر دو مرحله فولیکولی و لوتئال سیکل قاعدگی نسبت به افراد سالم کمتر می باشد. ولی بین شدت بیماری و کمبود هورمون تفاوتی ملاحظه نشد. پس کمبود این هورمون می تواند عاملی در ایجاد بیماری باشد و

لذا درمان با این هورمون می تواند در درمان بیماری نقش داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از کلیه افرادی که در اجرای این تحقیق به ما یاری رساندند بخصوص ریاست و بیماران انجمن MS شهرستان نجف آباد و نیز معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد نهایت تقدیر و تشکر را داریم.

## References

1. Ringold S, Lynm C, Glass RM. Multiple sclerosis. JAMA patient. 2006; 296:2880.
2. National Institute of Neurologic Disorders and Stroke, National Institutes of Health Multiple Sclerosis: Hope Through Research. Available from: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple\\_sclerosis/detail\\_multiple\\_sclerosis.htm#158943215](http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple_sclerosis/detail_multiple_sclerosis.htm#158943215). Accessed February 22, 2011.
3. Olek MJ. Epidemiology , risk factors and clinical features of multiple sclerosis in adults. <http://www.uptodate.com/home/index.tml>. Accessed Sept. 29, 2010.
4. Hammond MH . The epidemiology of multiple sclerosis in Queensland, Australia. journal Neurol sciences.1989; 80(33):85-204.
5. MasoudEtemadifar. Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran .multiple sclerosis journal. 2011;106 :503-505.
6. Celius EG , Smestad C. Change in sex ratio, disease course and age at diagnosis in Oslo MS patients through seven decades. Acta Neurol journal 2009;106: 27-29.
7. Sadovnick AD. European Charcot Foundation Lecture: the natural history of Multiple sclerosis and gender. Journal Neurol Sciences. 2009; 286: 1-5.
8. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. Int Rev Neurobiol. 2007;79:423- 447.
9. Glad SB, Nyland HI. Longterm follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County ,Western Norway. multiple sclerosis journal.2009;15(2), 942- 950.
10. Chris H, Stephen C. Reingold, Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Revisions to the McDonald Criteria. journal Neurol sciences.2011;69:292-302.
11. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. Brain journal. 2006;129:595- 605.
12. Gold SM, Voskuhl RR. Estrogen treatment in multiple sclerosis. journal Neurol sciences .2009;286:99-103.
13. Nicot A. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy.Front Bio journal sciences. 2009;14(44):77-515.
14. Arnold S, Araujo C. Gender-specific regulation of mitochondrial fusion and fission gene transcription and viability of cortical. .multiple sclerosis journal.2008;11(2):121-135.
15. Gold SM, Voskuhl RR.Estrogen treatment in multiple sclerosis. J NeurolSci 2009;286:99– 103.
16. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. Endocr Rev. 2007;28:521- 574.
17. Duquette MD. Hormonal factors in susceptibility to multiple sclerosis FRCPC. 2012;71: 3-29.
18. Foster SC, Daniels C Dysregulation of the hypothalamic - pituitary -gonadal axis in experimental autoimmune cephalomyelitis and multiple sclerosis .J Neuroimmunol. 2003;140:78-87
19. Rhonda R. Voskuhl & Stefan M. Gold. Sex-related factors in multiple

- sclerosis susceptibility and progressio. Nature Reviews Neurology .2012;8(5):255-263.
20. Luis Quintanar J, Eva Salinas S, Andrés Quintanar -Stephanoc. Neuropeptides. multiple sclerosis .2011;45: 43-48.
  21. Schumacher M, Weill-Engerer S, Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. Prog Neurobiol. 2003; 71(9): 3-29.
  22. Sex-hormone receptors pattern on regulatory T-cells: clinical implications for multiple sclerosis Clinical and Experimental Medicine . 2012; 12: 247-255.
  23. Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. Brain journal 1997;120:1067-1076.
  24. Foster SC, Daniels C, Bourdette DN, etal. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2003;140(8):78-87.
  25. Van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. Neurology 1998;50:1282-1282.
  26. Caruso A, Di GiorgiGerevini V, Castiglione M, et al. Testosterone amplifies excitotoxic damage of cultured oligodendrocytes. J Neurochem 2004;88:1179-1185.
  27. Grinsted L, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. Serum sex hormone and gonadotropin concentrations inpremenopausal women with multiple sclerosis. J Intern Med 1989; 226(4):241-244.
  28. Tomassini V, Onesti E .Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:272-275.
  29. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, et al. “Gender gap” in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. Eur J Neurol 2003;10:95-97.
  30. Bansil S, Lee HJ, Jindal S, Holtz CR . Correlation between sex hormones and magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand.1999;99(6):91-94.