

Praca pogładowa**Review**

DAGMARA DUDZIK, PAWEŁ WÓJCIAK, JANUSZ RYBAKOWSKI

Zaburzenia neuroendokrynne w pierwszym epizodzie psychozy*The neuroendocrine disturbances in the first episode of psychosis*

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

STRESZCZENIE

Celem niniejszej pracy jest przegląd wyników badań dotyczących neuroendokrynnych aspektów pierwszego epizodu psychozy schizofrenicznej. Omówiono współczesną koncepcję neurorozwojową schizofrenii, czynniki związane z zaburzeniem rozwoju mózgu oraz wykładniki strukturalne takiego zaburzenia uwrażliwiające mózg na czynniki stresowe, co może przyczynić się do rozwoju psychozy. Przegląd zaburzeń neurohormonalnych w pierwszym epizodzie psychozy dotyczy trzech obszarów: osi stresowej, układu wydzielania prolaktyny oraz hormonów płciowych.

Stres stanowić może czynnik inicjujący występowanie zaburzeń psychotycznych, w tym również pierwszego epizodu psychozy schizofrenicznej. W pracy opisano działanie mechanizmów regulujących wytwarzanie hormonów stresu oraz zależności pomiędzy poszczególnymi piętrami osi stresowej poprzez układ sprzężeń zwrotnych. Przedstawiono również dane wskazujące na związek między wystąpieniem zaburzeń psychotycznych (w tym pierwszego epizodu schizofrenii), większym nasileniem reakcji stresowej i większymi zmianami w hipokampie.

Podwyższony poziom prolaktyny (hiperprolaktynemia) często występuje u chorych na schizofrenię i jest traktowany jako objaw uboczny leków przeciwpsychotycznych, których mechanizm działania farmakologicznego polega m.in. na blokowaniu receptorów DRD2. Hiperprolaktynemię stwierdza się również u części pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, dotychczas nie otrzymujących leków przeciwpsychotycznych. Badania kliniczne i genetyczno-molekularne zdają się wskazywać, że prolaktyna może mieć znaczenie jako czynnik patofizjologiczny w patogenezie schizofrenii, zwłaszcza w wyzwoleniu jej pierwszego epizodu, przy udziale czynników stresowych.

Zmiany w zakresie hormonów płciowych (estrogenów i testosteronu) mogą również mieć znaczenie patogenetyczne w schizofrenii, w tym jej pierwszym epizodzie. Działanie estrogenów może się wiązać m.in. z wcześniejszym początkiem schizofrenii u mężczyzn w porównaniu z kobietami.

SUMMARY

The purpose of this paper is to review the results of the neuroendocrine aspects of the first episode of the schizophrenic psychosis. Contemporary neurodevelopmental concept of schizophrenia, factors associated with impaired brain development and structural markers of the disturbance sensitizing the brain to stress factors, which may contribute to the development of psychosis have been discussed. The review of neurohormonal dysfunction in first episode psychosis focuses on three areas: the stress axis, the secretion of prolactin and sex hormones.

Stress can be a factor that initiates the occurrence of psychotic disorders, including the first episode of schizophrenic psychosis. This paper describes the mechanisms regulating the production of stress hormones and the relationship between the levels of stress axis through the feedback system. The data showing the relationship between the onset of psychotic disorders (including first episode of schizophrenia), more severe stress response and larger changes in the hippocampus are presented.

Elevated levels of prolactin (hyperprolactinemia) is common in patients with schizophrenia and is regarded as a side effect of antipsychotic drugs whose pharmacological mechanism is to block DRD2 receptors. Hyperprolactinemia has been found in some patients with first-episode schizophrenia, which had never received antipsychotics. Clinical and molecular genetic analysis seem to indicate that prolactin may be important as a factor in the pathogenesis of schizophrenia, especially in the development of the first episode, in the presence of stress factors.

Changes in sex hormones (estrogen and testosterone) can also be important in the pathogenesis of schizophrenia, including the first episode. Effects of estrogens may be correlated, among others, with the earlier onset of schizophrenia in men compared to women.

Słowa kluczowe: schizofrenia, pierwszy epizod, stres, prolaktyna, estrogeny

Key words: schizophrenia, first episode, stress, prolactin, estrogen

WSTĘP

Współczesna koncepcja patogenetyczna schizofrenii postuluje, że choroba ta stanowi wynik zaburzenia procesu rozwoju mózgu. Do powstania choroby dochodzi w wyniku interakcji między predyspozycją genetyczną a działaniem różnego rodzaju czynników uszkadzających ośrodkowy układ nerwowy we wczesnych okresach życia. Powoduje to, że mózg jest bardziej podatny na działanie czynników stresowych, biologicznych i psychospołecznych, które działają w okresie młodzieńczym i wczesnej dorosłości. Mają one istotne znaczenie dla wyzwolenia pierwszego epizodu schizofrenii.

Najczęstszy mechanizm uszkodzenia mózgu w okresie prenatalnym jest związany z reakcją immunologiczną na infekcję wirusem grypy, również wirusem różyczki oraz na zakażenie toksoplazmozą. Szereg badań epidemiologicznych wskazuje także na dwukrotne zwiększenie ryzyka występowania schizofrenii u dzieci matek, u których występowały powikłania okołoporodowe. Głównym czynnikiem patogenetycznym miałyby być uszkodzenie komórek hipokampa, który jest strukturą mózgową szczególnie wrażliwą na niedotlenienie. Wysunięto również przypuszczenie, że u chorych na schizofrenię dochodzi do zaburzeń reorganizacji połączeń neuronalnych w korze przedczołowej oraz połączeń korowo-podkorowych, o charakterze nadmiernej apoptozy komórek i zaniku połączeń synaptycznych, co ma miejsce między 10 a 20 rokiem życia.

W latach 90. XX wieku koncepcja neurorozwojowa schizofrenii zyskała również potwierdzenie w nowoczesnych badaniach neuroobrazowych, w których stwierdzono zmniejszenie objętości niektórych struktur mózgowych, jak również niedorozwój połączeń synaptycznych w obrębie kory mózgowej i struktur podkorowych. Na „rozwojowe” pochodzenie tych zaburzeń wskazuje fakt ich istnienia u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii lub nawet w okresie przed jego wystąpieniem (Rybakowski 2009).

Badania, jakie wykonali Wood i wsp. (2001) u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy schizofrenicznej, wskazywały na istotną redukcję wielkości

całego mózgu, która była widoczna już we wczesnej fazie choroby. Kolejne badania również przyniosły dowody na zmniejszenie objętości szarej substancji lewego płata czołowego oraz większe ubytki dwustronne w tkance płatów skroniowych i zwiększenie objętości bocznej komory u pacjentów z pierwszym epizodem.

Badania osób znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia schizofrenii wykazały u nich zmniejszenie lewego hipokampa i ciała migdałowatego (Keshavan i wsp. 2002). Inne badania prowadzone na tej grupie pacjentów pokazały, że osoby, u których następnie wystąpiła psychoza, charakteryzowały się mniejszą ilością szarej substancji w okolicach prawej środkowej części skroniowej, bocznej skroniowej, dolnej okolicy czołowej kory oraz obustronnie w korze obręczy (Pantelis i wsp. 2003). Zmniejszenie ilości szarej substancji mózgowej było bardziej wyraźne u osób, u których rozwinęła się psychoza, co sugeruje, że w mózgu zachodzi aktywny proces chorobowy. Prawdopodobnie największe zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym pojawiają się dopiero w ostrej, klinicznie aktywnej fazie choroby, choć niewielkie anomalie można już wykryć w okresie prepsychotycznym (Pantelis i wsp. 2007).

Zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w pierwszym epizodzie psychozy znajdują odzwierciedlenie w patologicznych procesach przebiegających na poziomie osi neurohormonalnych. W niniejszym artykule dokonany zostanie przegląd zaburzeń neurohormonalnych w pierwszym epizodzie psychozy dotyczący trzech obszarów: osi stresowej, układu wydzielania prolaktyny oraz hormonów płciowych.

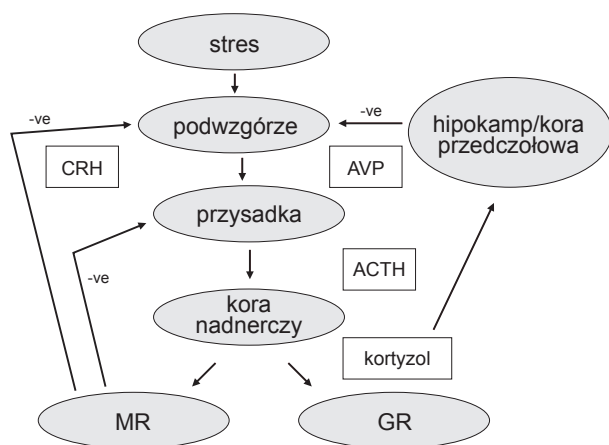
OŚ STRESOWA W PIERWSZYM EPIZODZIE PSYCHOZY

Stres od dawna jest postrzegany jako możliwy czynnik inicjujący i podtrzymujący zaburzenia psychotyczne. Systemem łączącym doświadczenie stresu psychologicznego z rozwojem psychozy jest układ limbiczny oraz oś podwzgórze – przysadka – nadnercza (PPN) (Phillips i wsp. 2006). Oś ta stanowi jeden

z podstawowych systemów moderujących reakcję fizjologiczną w odpowiedzi na psychologiczne i fizjologiczne czynniki stresogenne u ssaków. (O'Brien 1997; Sapolsky 2000). Sygnały nerwowe związane ze stresem są przetwarzane na reakcje hormonalne na poziomie podwzgórza. Jądro przykomorowe w podwzgórzu jest kompleksowym centrum integracji między układem neuroendokrynnym, autonomicznym i emocjonalnym i jest odpowiedzialne za inicjowanie wydzielania glikokortykoidów.

Hormon kortykoliberyna (*corticotropin-releasing hormone* – CRH), a w mniejszym stopniu wazopresyna, wydzielane przez przykomorowe jądro podwzgórza do przedniego płata przysadki, powodują wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Jest on następnie transportowany w krwiobiegu do kory nadnerczy, gdzie stymuluje wydzielanie glikokortykoidów. Uwolnienie glikokortykoidów, działających na receptory glikokortykoidowe w hipokampie poprzez mechanizm sprzężenia zwrotnego ujemnego, doprowadza w efekcie do zahamowania wydzielania hormonów z podwzgórza.

Schemat regulacji osi stresowej przedstawiono na rycinie 1.



ACTH – hormon adrenokortykotropowy; AVP – arginino-wazopresyna; CRH – kortykoliberyna; GR – receptory glikokortykoidów; MR – receptory mineralokortykoidów; -ve – sprzężenie zwrotne ujemne.

Rycina 1. Schemat regulacji osi stresowej (zmodyfikowano wg Lopez i wsp. 1999)

Glikokortykoid kortyzol jest głównym mediatorem reakcji fizjologicznej na stres, wpływa także na wiele systemów fizjologicznych umożliwiających organizmowi odpowiedź na działanie stresora. Krótkotrwały wzrost poziomu kortyzolu ma charakter adaptacyjny, natomiast długotrwałe podwyższenie jego poziomu może mieć negatywny i neurotoksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, prowadząc

między innymi do atrofii niektórych struktur mózgowych (hipokamp) oraz zaburzeń poznawczych (Sapolsky 2000). To błędne koło zdarzeń jest często określane jako „kaskada glikokortykosteroidów” (O'Brien 1997).

Inny glikokortykosteroid, kortykosteron, jest uwalniany z nadnerczy w odpowiedzi na stymulację przez ACTH i uczestniczy w regulacji przemiany aminokwasów do węglowodanów i glikogenu w wątrobie. W ostatnich badaniach wykazano, że kortykosteron przenika łatwiej do ludzkiego mózgu niż kortyzol, co sugeruje, że może on odgrywać bardziej znaczącą rolę w funkcjonowaniu mózgu niż wcześniej myślano (Karssen i wsp. 2001). W przeciwieństwie do kortyzolu i kortykosteronu, kortyzon produkowany jest w nadnerczach z cholesterolu. Podstawowym działaniem kortyzonu jest regulacja metabolizmu węglowodanów.

Zidentyfikowano dwa rodzaje receptorów dla glikokortykosteroidów (de Kloet i wsp. 1998). Typ I lub receptor mineralokortykoidowy (MR) ma duże powinowactwo do naturalnych glikokortykosteroidów, takich jak kortyzol. Jest on gęsto zlokalizowany w hipokampie oraz neuronach przegrody. Typ II receptorów lub receptor glikokortykoidowy (GR) ma niskie powinowactwo do naturalnych glikokortykosteroidów, ale większe powinowactwo do syntetycznych steroidów, takich jak deksametazon. Receptor glikokortykosteroidowy jest gęsto rozpowszechniony w całym mózgu ssaków, w tym w układzie limbicznym, podwzgórzu, przysadce, korze mózgowej i pniu mózgu. MR są aktywowane przy niskich poziomach krążącego kortyzolu i uważa się, iż to one przede wszystkim są zaangażowane w utrzymanie podstawowej działalności osi PPN. Z drugiej strony GR reaguje na wzrost poziomu kortyzolu wtedy, gdy MR jest już nasycony, albo w wyniku naturalnego rytmu dobowego czy w odpowiedzi na stres. GR reguluje aktywność glikokortykosteroidów i jest odpowiedzialny za modulację reakcji na stres poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego, głównie na poziomie podwzgórza i przysadki. Hipokamp zawiera wysokie stężenia zarówno MR, jak i GR oraz odgrywa ważną rolę w regulacji czynności osi PPN, jak również w wygaszaniu reakcji na stres (Jacobson i Sapolsky 1991).

Aktywność osi PPN jest często oceniana za pomocą testu hamowania deksametazonem (*Dexamethasone Suppression Test* – DST). W tym teście podaje się deksametazon (syntetyczny glikokortykoid). Normalną reakcją po jego podaniu jest zahamowanie wydzielania kortyzolu poprzez działanie na receptory GR, które pośredniczą w mechanizmie sprzężenia zwrotnego. Brak tłumienia uwalniania kortyzolu po podaniu deksametazonu uwidacznia błąd w mechanizmie

ujemnego sprzężenia zwrotnego. Na początku lat 80. Carroll (1982) zaproponował wprowadzenie testu DST do diagnostyki depresji, wskazując na częste występowanie patologicznych wyników testu w depresji w przebiegu chorób afektywnych w okresie ostrego epizodu choroby.

Patologiczny wynik DST występuje również u chorych na schizofrenię. W jedynej pracy dotyczącej testu DST u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy schizofrenicznej Ceskova i wsp. (2006) stwierdzili dodatni wynik u 10 z 56 chorych (18%). W badaniu własnym stwierdziliśmy nieprawidłowy wynik DST u 1/3 chorych z endogenną depresją, ale również u 1/3 chorych na schizofrenię w okresie ostrego epizodu psychozy (Rybakowski i wsp. 1991; Płocka i wsp. 1992). W późniejszym naszym badaniu wykazano związek patologicznego wyniku DST u chorych na schizofrenię z tendencją do zachowań samobójczych (Płocka-Lewandowska i wsp. 2001). Oceniano również funkcjonowanie osi PPN u 12 osób z podwyższonym ryzykiem zachorowania na zaburzenia psychiatryczne, korzystając z testu deksametazon/CRH. W ciągu 2 lat u 3 osób doszło do wystąpienia ostrej psychozy. Osoby, u których to nie nastąpiło, miały wyższy poziom kortyzolu i większe nasilenie objawów depresyjnych i lękowych (Thompson i wsp. 2006).

Wysoki poziom kortyzolu w osoczu może być związany ze zmniejszeniem objętości hipokampa oraz osłabieniem funkcji poznawczych. U osób z ostrą postacią choroby Cushinga (u których występuje wysoki poziom kortyzolu) wykazano zmniejszenie objętości hipokampa i gorsze wykonanie testów pamięci werbalnej. Wykazano także, że leczenie choroby Cushinga, a następnie zmniejszenie poziomu kortyzolu wiąże się ze wzrostem objętości hipokampa (Starkman i wsp. 1999). Redukcja objętości hipokampa i deficyty pamięci zostały również stwierdzone u zdrowych starszych osób mających wysoki poziom kortyzolu (Lupien i wsp. 1994) oraz wskutek długotrwałego wysokiego poziomu kortyzolu w osoczu podczas nasilonego stresu psychicznego i fizycznego (Selke i wsp. 1999). U pacjentów nie chorujących psychicznie otrzymujących terapię kortykosteroidową wykazano zmniejszoną objętość hipokampa oraz zaburzenia funkcji poznawczych w porównaniu z grupą kontrolną (Brown i wsp. 2004).

W wielu badaniach u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy stwierdzono podwyższony poziom porannego kortyzolu, co często związane jest ze zmniejszeniem objętości lewego hipokampa i upośledzeniem funkcji poznawczych (Mondelli 2010; Velakoulis i wsp. 1999; Elsayy i wsp. 2010; Gopal i Variend 2005). Istnieją dane dotyczące podwyższo-

nego poziomu kortyzolu u pacjentów z pierwszym epizodem psychiatrycznym i jego korelacji z nasileniem objawów deficytowych (Garner i wsp. 2011). Natomiast w badaniu własnym u chorych na schizofrenię wykazaliśmy korelację między stężeniem kortyzolu a nasileniem objawów wytwórczych (Rybakowski i wsp., 1991). W pracy przeglądowej dotyczącej znaczenia stresu, hipokampa i osi PPN w powstaniu objawów psychiatrycznych Phillips i wsp. (2006) postulują związek między wystąpieniem zaburzeń psychiatrycznych (w tym pierwszego epizodu schizofrenii), większym nasileniem reakcji stresowej i większymi zmianami w hipokampie.

PROLAKTYNA

U pacjentów, którzy byli hospitalizowani z powodu pierwszego epizodu psychiatrycznego, lub u chorych tuż przed wystąpieniem objawów psychiatrycznych zaobserwowano znaczące zmiany objętości przysadki (Carmine i wsp. 2005; Pariante i wsp. 2004; Garner i wsp. 2004). Przysadka zawiera m.in. komórki kortykotropowe, które pobudzane są przez CRH i wytwarzają ACTH, oraz komórki laktotropowe wydzielające prolaktynę. Powiększenie objętości przysadki mózgowej u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy może być spowodowane nadmierną aktywacją osi PPN, o której była mowa w poprzednim rozdziale, a w konsekwencji wzrostem liczby komórek kortykotropowych, które produkują ACTH. Drugim typem komórek, które mogą mieć wpływ na powiększenie przysadki, są komórki laktotropowe, znajdujące się w jej przedniej części, odpowiedzialne za produkcję prolaktyny.

Prolaktyna jest hormonem peptydowym wydzielanym głównie przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki. Ważnym mechanizmem regulującym jest hamowanie wydzielania prolaktyny przez dopaminę, syntetyzowaną w neuronach podwzgórza, wydzielaną poprzez układ wrotny do przedniego płata przysadki i wywierającą efekt poprzez receptory dopaminergiczne D2 (DRD2). Wydzielanie prolaktyny może być pobudzane przez czynniki stresowe oraz przez liczne hormony, takie jak tyreotropina, oksytocyna czy estrogeny (Low 2008).

Podwyższony poziom prolaktyny (hiperprolaktynemia) często występuje u chorych na schizofrenię i jest traktowany jako objaw uboczny leków przeciwpsychiatrycznych, których mechanizm działania farmakologicznego polega m.in. na blokowaniu receptorów DRD2. (Halbreich i wsp. 2003). W ostatnich latach ukazało się kilka prac, w których stwierdzano

hiperprolaktynemię u części pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, którzy dotychczas nie mieli kontaktu z lekami przeciwpsychotycznymi.

Aston i wsp. (2010) mierzyli poziom prolaktyny u 43 pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju psychozy (At-Risk Mental State) oraz 26 pacjentów z pierwszym epizodem psychozy schizofrenicznej. Wśród 60 pacjentów z obu grup dotychczas nie leczonych lekami przeciwpsychotycznymi u 16 (26,7%) stwierdzono hiperprolaktynemię.

Badacze hinduscy (Shrivastava i wsp. 2012) wykazali dwukrotnie większe stężenie prolaktyny u mężczyzn z pierwszym epizodem schizofrenii, dotychczas nie leczonych neuroleptykami, w porównaniu z osobami zdrowymi. U osób z podwyższonym poziomem prolaktyny stwierdzili oni lepsze rokowanie po 5 latach. Zwiększenie poziomu prolaktyny u mężczyzn z pierwszym epizodem schizofrenii wykazali również badacze rosyjscy (Gorobets i Matrosova 2010).

Guest i wsp. (2011) wykazali istotnie wyższe stężenie prolaktyny, a także kortyzolu u 236 chorych z pierwszym epizodem schizofrenii w porównaniu z 230 osobami kontrolnymi dobranymi pod względem płci i wieku. Garcia-Rizo i wsp. (2012) stwierdzili wyższe stężenie prolaktyny u chorych z nieafektywną psychozą dotychczas nieleczonych, w porównaniu z dobranymi osobami zdrowymi: niemal trzykrotnie wyższe u kobiet i dwukrotnie wyższe u mężczyzn.

Interesujące dane uzyskano również w badaniu EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial), w którym badano 498 pacjentów. Stężenie prolaktyny oznaczano u 249 z nich, z których u 74 wykluczono jakikolwiek uprzedni kontakt z lekami przeciwpsychotycznymi. W tej ostatniej grupie hiperprolaktynemię stwierdzono u 50% kobiet i u 35% mężczyzn (Riecher-Rössler i wsp. 2012)

Upřednie doniesienia wskazują na różnice w poziomie prolaktyny w zależności od typu zaburzeń psychotycznych. W zaburzeniach typu paranoidalnego obserwowano niższy poziom prolaktyny, w zaburzeniach schizoafektywnych – umiarkowany, a w typie zdeorganizowanym schizofrenii – najwyższy. Autorzy wiążą to z różnicami w aktywności układu dopaminergicznego w tych trzech grupach chorych (Segal i wsp. 2004, 2007).

Przyczyny hiperprolaktynemii u nieleczonych osób z zaburzeniami psychotycznymi nie są jasne. Najwięcej danych wskazuje na związek nadmiernej sekrecji prolaktyny z reakcją stresową. Jak już wspomniano, stres powoduje wzrost produkcji zarówno prolaktyny, jak i kortyzolu, które to dwa zjawiska stwierdzono w pierwszym epizodzie schizofrenii (Guest i wsp. 2011). Koresponduje z tym także wzrost objętości

przysadki mózgowej wykazany również w okresie prepsychotycznym (Büschen i wsp. 2010). Riecher-Rössler i wsp. (2012) wysunęli hipotezę, że hiperprolaktynemia może odgrywać rolę w wyzwoleniu pierwszego epizodu schizofrenii poprzez dodatkową stymulację sekrecji dopaminy uwalnianej pod wpływem stresu.

Czy jednak prolaktyna może być bezpośrednio zaangażowana w patogenezę schizofrenii, zwłaszcza w wyzwolenie jej pierwszego epizodu? Gen prolaktyny zlokalizowany jest na chromosomie 6p21 (Evans i wsp. 1989), które to miejsce zawiera szereg genów predysponujących do schizofrenii (Stefansson i wsp. 2009). Badania funkcjonalnego polimorfizmu -1146 G/T genu prolaktyny w chorobach autoimmunologicznych wykazały przewagę występowania allelu G związanego z większą produkcją tego hormonu (Stevens i wsp. 2001). W ośrodku poznańskim przeprowadzono pierwsze na świecie badanie tego polimorfizmu u chorych na schizofrenię, w którym również wykazano częstsze występowanie allelu G w tej grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną (Rybakowski i wsp. 2012). Prawdopodobnie osoby z allelem G tego polimorfizmu mogą silniej reagować na stres produkcją prolaktyny. Istnieje również możliwość produkcji prolaktyny przez komórki układu odpornościowego, podobnie jak ma to miejsce w chorobach autoimmunizacyjnych. Podobieństwo między genotypem schizofrenii i chorób autoimmunologicznych w zakresie genu prolaktyny może również korespondować z koncepcjami immunologicznymi patogenezy schizofrenii.

HORMONY PŁCIOWE

Pierwszy epizod schizofrenii występuje średnio o 3–4 lata wcześniej u mężczyzn niż u kobiet. Na zjawisko to zwrócił już uwagę Kraepelin w początku XX wieku i zostało ono potwierdzone w kilkudziesięciu pracach (Angenmeyer i Kühn 1988), jak również w znanym badaniu schizofrenii ABC (*age, beginning, course*). Autorzy tego ostatniego (Häfner i wsp. 1998) uważają, że kobiety w okresie reprodukcyjnym mają podwyższony próg zachorowania na schizofrenię w związku z produkcją estrogenów działających hamująco na receptory dopaminergiczne D2. Może się to także wiązać z gorszym funkcjonowaniem przedchorobowym chorych na schizofrenię mężczyzn w porównaniu z kobietami. Kobiety mają również drugi okres zwiększonej zachorowalności na schizofrenię – około 45 roku życia – to znaczy w okresie spadku poziomu estrogenów w związku z menopauzą

(Riecher-Rössler i wsp. 1994a). Późna schizofrenia jest 3 razy częstsza u kobiet niż u mężczyzn i ma cięższy obraz kliniczny.

Badania przeprowadzone w latach 90. wskazują na obniżenie poziomu estrogenów u kobiet przyjętych z powodu ostrego epizodu psychozy schizofrenicznej i odwrotną korelację między poziomem tych hormonów a nasileniem objawów psychopatologicznych (Riecher-Rössler i wsp. 1994b). Bergemann i wsp. (2007) wykazali natomiast zależność nasilenia objawów schizofrenii od cyklu miesięczkowego: były one znacznie bardziej nasilone w fazie lutealnej, gdy poziom estrogenów jest niski. Prowadzone są również badania nad możliwością wzmacniania efektów neuroleptycznych poprzez dodatkowe dodawanie estrogenów. Kulkarni i wsp. (2008) u 102 kobiet w okresie reprodukcyjnym chorych na schizofrenię wykazali istotnie większą redukcję objawów psychotycznych po dodaniu do stosowanego leczenia neuroleptycznego 100 μ g estradiolu stosowanego przezskórnym. Natomiast Bergemann i wsp. (2005) badali 56 kobiet na schizofrenię przyjętych po raz pierwszy lub kolejny, u których poziom estrogenów był obniżony.

Niektóre prace wskazują również na możliwość roli hormonu męskiego, jakim jest testosteron, w schizofrenii. Badacze rosyjscy wykazali obniżenie poziomu testosteronu i wzrost estradiolu u mężczyzn z pierwszym epizodem schizofrenii, natomiast u kobiet, w tym samym badaniu, poziom estradiolu był obniżony, a testosteronu podwyższony (Gorobets i Matrosova 2010). Cesková i wsp. (2007), oceniając związek pomiędzy całkowitym stężeniem testosteronu w osoczu, a nasileniem objawów i efektami leczenia u osób z pierwszym epizodem psychotycznym, nie wykazali istotnych statystycznie zależności, natomiast u części pacjentów zaobserwowali większą tendencję do rozwoju i utrzymywania się objawów deficytowych u chorych z niższym poziomem tego hormonu. Przeprowadzono kilka badań dotyczących dodawania testosteronu do leków neuroleptycznych w schizofrenii, ale ich wyniki są niejednoznaczne (Elias i Kumar 2007).

Nieprawidłowości w zakresie hormonów płciowych w schizofrenii mogą być związane z zaburzeniem sekrecji prolaktyny. Hiperprolaktynemia osłabia aktywność osi podwzgórze – przysadka – gonady poprzez wpływ na mechanizm sprzężenia zwrotnego. W wyniku spadku pulsacyjnego wydzielania podwzgórzowej Gn-RH – gonadoliberyny – dochodzi do zaburzenia wydzielania LH i FSH, co prowadzi do zahamowania produkcji estrogenów przez jajniki i testosteronu przez jądra (Bartke i wsp. 1987; Smith, Bartke 1987; Bergemann i wsp. 2005). Istnieje też

hipoteza, że hiperprolaktynemia u niektórych pacjentów chorujących na schizofrenię może być spowodowana nie tyle leczeniem neuroleptycznym, ile wcześniej istniejącym hipoestrogenizmem (Tsigkaropoulou i wsp. 2012).

PODSUMOWANIE

Przytoczone tutaj informacje wskazują, że układ neuroendokryny jest istotnie zaangażowany w patogenezę pierwszego epizodu schizofrenii. Badania eksperymentalne i kliniczne wskazują na ważną rolę, jaką w tym zakresie odgrywają oś stresowa, regulacja wydzielania prolaktyny oraz hormony płciowe, głównie estrogeny. Dalsze poznanie tych zjawisk może mieć implikacje zarówno patogenetyczne, jak i terapeutyczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, Nejatisafa AA, Kashani L, Abbasi SH. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006; 84: 405–410.
2. Angenmeyer MC, Kuhn L. Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988; 237: 351–364.
3. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rössler A. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1342–1344.
4. Bartke A, Matt KS, Steger RW, Clayton RN, Chandra Shekar V, Smith MS. Role of prolactin in the regulation of sensitivity of the hypothalamic-pituitary system to steroid feedback. *Adv Exp Med Biol* 1987; 219: 153–175.
5. Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Pokrasi M, Eckstein-Mannsperger U, Haich S i wsp. Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebocontrolled double-blind study. *Schizophr Res* 2005; 74: 125–134.
6. Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Jannakos I, Nagl I, Salbach B i wsp. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2005; 73: 357–66.
7. Braund D Hyperprolactinemia (2002). Honors Theses. Paper 238.
8. Brown ES, Woolston JD, Frol A, Bobadilla L, Khan DA, Hanczyc M. Hippocampal volume spectroscopy cognition and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 538–545.
9. Büschlen J, Berger GE, Borgwardt SJ, Aston J, Gschwandtner U, Pflueger i wsp. Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophr Res* 2010; 125: 41–48.
10. Carroll BJ. Use of the dexamethasone suppression test in depression. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 44–50.
11. Ceskova E, Kasperek T, Zourkova A, Prikryl R. Dexamethasone suppression test in first-episode schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 433–437.

12. Cesková E, Prikryl R, Kaspárek T. Testosterone in first-episode schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28: 811–814.
13. Cowen M. Prolactin concentrations increased in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2012; 134: 16–19.
14. de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrinol Rev* 1998; 19: 269–301.
15. Elias A, Kumar A. Testosterone for schizophrenia; *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18; (3): CD006197.
16. Elsayy H, Abd El-Hay M, Badawy A. Cognitive functions in first episode psychosis. *Current Psychiatry* 2010; 17: 21–27.
17. Evans AM, Petersen JW, Sekhon GS, DeMars R. Mapping of prolactin and tumor necrosis factor-beta genes on human chromosome 6p using lymphoblastoid cell deletion mutants. *Somat Cell Mol Genet* 1989; 15: 203–213.
18. Garner B, Pariante CM, Wood SJ, Velakoulis D, Phillips L, Soulsby i wsp. Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 417–423.
19. Garner B, Phassouliotis C, Markulev C, Butselaar F, Bendall S, Phillips LJ i wsp. Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 249–255.
20. Gorobets LN, Matrosova MI. Specialities of prolactin secretion and peripheral reproductive sex hormones in patients with first episode of schizophrenia; *Zh Nervol Psikiatr im SS Korsakova* 2010; 110: 17–22.
21. Guest PC, Schwarz E, Krishnamurthy D, Harris LW, Leweke FM, Rothermundt M i wsp. Altered levels of circulating insulin and other neuroendocrine hormones associated with the onset of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 1092–1096.
22. Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W i wsp. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24: 99–113.
23. Halbreich U, Kinon, JB, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 53–67.
24. Harding, C. M, Brooks, GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness: II. Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 727–735.
25. Hulshoff Pol, H E, Schnack, H G, Bertens, M G BC, E M van Haren N, van der Tweel I, Staal W i wsp. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 244–250.
26. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology Review* 1991; 12: 118–134.
27. Jakovljevic M, Mück-Šeler D, Pivac N i wsp. Platelet 5-HT and plasma cortisol concentrations after dexamethasone suppression test in patients with different time course of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 142–145.
28. Karssen AM, Meijer OC, van der Sandt IC, Lucassen PJ, de Lange EC, de Boer AG i wsp. Multidrugresistance P-glycoprotein hampers the access of cortisol but not of corticosterone to mouse and human brain. *Endocrinology* 2001; 142: 2686–2694.
29. Keshavan MS, Berger G, Zipursky RB, Wood SJ, Pantelis C. Neurobiology of early psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 187 (suppl. 48): 8–18.
30. Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C i wsp. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 955–960.
31. Kulkarni J, Hayes E, Gavrilidis E. Hormones and schizophrenia; *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25: 89–95.
32. Kwon JS, Y-W Shin, C-W Kim, Y I Kim, T Youn, M H Han, i wsp. Similarity and disparity of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdala complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 962–964.
33. Lieberman J, Charles HC, Sharma T, Zipursky R, Kahn R, Gur R i wsp. Antipsychotic treatment effects on progression of brain pathomorphology in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 60: 293.
34. Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, Jeste DV. Gender, estrogen, and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1997; 33: 221–228.
35. Lopez JF, Akil H, Watson SJ. Neural circuits mediating stress. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1461–1471.
36. Low WJ. Neuroendocrinology. W: Williams Textbook of Endocrinology (Red. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Saunders WB Co, Philadelphia, 85–295.
37. Mondelli V, Pariante CM, Navari S i wsp. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis; *Schizophr Res.* 2010; 119: 75–78.
38. Mondelli V, Pariante CM, Navari S, Aas M, D'Albenzio A, Di Forti M i wsp. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis; *Schizophr Res.* 2010; 119: 75–78.
39. O'Brien JT. The 'glucocorticoid cascade' hypothesis in man. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 199–201.
40. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ i wsp. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 2003; 361: 281–288.
41. Pantelis C, Velakoulis D, Wood SJ, Yucel M, Yung AR, Phillips LJ i wsp. Neuroimaging and emerging psychotic disorders: the Melbourne ultra-high risk studies. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19: 371–381.
42. Pariante CM, Dazzan P, D'sneese A, Morgan KD, Brudaglio F, Morgan C. Increased Pituitary Volume in Antipsychotic-Free and Antipsychotic-Treated Patients of the Æsop First-Onset Psychosis Study. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 192–193.
43. Pariante CM, Vassilopoulou K, Velakoulis D, Phillips L, Soulsby B, Stephen J i wsp. Pituitary volume in psychosis; *Br J Psychiatry* 2004; 185: 5–10.
44. Peh LH, Tay LK. The dexamethasone suppression test in depression. Singapore study. *Singapore Med J* 1990; 31: 147–152.
45. Phillips LJ, McGorry PD, Garner B, Thompson KN, Pantelis C, Wood SJ i wsp. Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2006; 40: 725–741.
46. Płocka-Lewandowska M, Araszkievicz A, Rybakowski JK. Dexamethasone suppression test and suicide attempts in schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 428–431.
47. Płocka M, Matkowski K, Kanarkowski R, Rybakowski J. Test hamowania deksametazonem w depresji endogennej i schizofrenii u mężczyzn i kobiet. *Psychiatr Pol* 1992; 26: 373–380.
48. Rizo G.C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Parellada E, Bernardo M i wsp. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2012; 134: 16–19.
49. Riecher-Roessler A. Estrogens and the gonadal axis. Implications for women with schizophrenia; *Nervenarzt* 2003; 74: 398–405.
50. Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Schmidt R. Do estrogens have antipsychotic action? *Fortschr Neurol Psychiatr* 1994; 62: 22–28.

51. Riecher-Rössler A, Hafner H, Stumbaum M, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994b; 20: 203–214.
52. Reicher-Roessler A, Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses; *Curr Top Behav Neurosci*, 2011; 8: 155–171.
53. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Kahn RS, Malik P, Fleischhacker W and the EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first episode psychosis. *Psychol Med* 2012 (w druku).
54. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Kapelski P, Hauser J. Functional -1149 G/T polymorphisms of the prolactin gene in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2012;
55. Rybakowski J, Linka M, Matkowski K, Kanarkowski R. Test hamowania deksametazonem a objawy pozytywne i negatywne schizofrenii. *Psychiatr Pol* 1991; 25: 9–15.
56. Rybakowski J. Co nowego w diagnostyce i leczeniu chorób afektywnych i schizofrenii? *Przewodnik Lek* 2009; 1: 187–194.
57. Sapolsky RM.; Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925–935.
58. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU; How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive suppressive stimulatory and preparative actions. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 55–89.
59. Seeman MV The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 1996; 21: 123–127.
60. Segal M., Avital A., Berstein S., Derevenski A, Sandbak S Prolactin and serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients; *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007; 31: 378–382.
61. Segal M., Avital A, Rojas M. Hausvater N, Sandbank S, Liba D, i wsp. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtype; *Psychiatry Res* 2004; 127: 227–235.
62. Selke G, Melson AK, Hershey, T, Craft, S, Richards, K, Alderson, AL. Decreased memory performance in healthy humans induced by stresslevel cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 527–553.
63. Shrivastava A, Johnson M, Nureau Y, Shah N, Baseline serum prolactin in drug-naive, first episode schizophrenia and outcome at five years: it is a predictive factor. *Int Clin Neurosci* 2012; 9: 17–21.
64. Smith MS, Bartke A. Effects of hyperprolactinemia on the control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in the male rat. *Biol Reprod* 1987; 36: 138–147.
65. Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Berent S, Schork MA, Schteingart DE. Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1595–1602.
66. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D i wsp. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 744–747.
67. Stevens A, Ray D, Alansari A, Hajeer A, Thomson W, Donn R, Ollier WER, Worthington J, Davis JRE. Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2001; 44: 2358–2366.
68. Thompson KN, Berger G, Phillips LJ, Komesaroff P, Purcell R, McGorry PD. HPA axis functioning associated with transition to psychosis: combined DEX/CRH test. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 446–450.
69. Tsigkaropoulou E, Peppas M, Zompola C, Rizos E, Xelioti I, Chatziioannou S Hypogonadism due to hyperprolactinemia and subsequent first episode of psychosis. *Gender Med* 2012; 9: 56–60.
70. Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M i wsp. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 133–134.
71. Velakoulis D, Wood, SJ, Pantelis C, McGorry, PD, Suckling J, Phillips LJ. Brain volume changes in first-episode schizophrenia. A 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 1002–1010.
72. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L i wsp. Hippocampal and amygdala volumes differ according to psychosis stage and diagnosis: an MRI study of chronic schizophrenia first-episode psychosis and ultra-high risk subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 139–149.
73. Vishnu Gopal Y., Hannele Variend. First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation. *Adv Psychiatr Treatm* 2005; 11: 38–44.
74. Wood SJ, Velakoulis D, Smith DJ, Bond D, Stuart GW, McGorry PD i wsp. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2001; 51: 37–46.
75. Yeragani VK. The incidence of abnormal dexamethasone suppression in schizophrenia: a review and a meta-analytic comparison with the incidence in normal controls. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 128–132.

Adres do korespondencji:
Lek. med. Dagmara Dudzik
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. 602 484 401
e-mail: daga_d@wp.pl
