



Η Επίδραση των Οιστρογόνων και των Προγεστογόνων στην Εκδήλωση Μείζονων Ψυχικών Διαταραχών

Παναγιώτης Θεοδόσης-Νόμπελος,^{1*} Γεώργιος Παπαγιουβάννης,¹ Χαράλαμπος Τριάντης¹

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:
Οιστρογόνα;
Προγεστερινοειδή;
Κατάθλιψη,
Διπολική Διαταραχή;
Σχιζοφρένεια

ABSTRACT

Τα οιστρογόνα φαίνεται να συμμετέχουν σε διάφορες λειτουργίες του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης και της λειτουργικότητας του εγκεφάλου, μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων, επιδρώντας εκτός των άλλων και στην διαφοροποίηση ή και την εμφάνιση και προαγωγή, σοβαρών και μη, ψυχικών διαταραχών. Δείχνουν να εμπλέκονται στην κατάθλιψη, τη διπολική διαταραχή και τη σχιζοφρένεια, με τη διακύμανση των επιπέδων τους να είναι επιβαρυντικές ή επωφελείς. Σε αυτές τις ψυχικές διαταραχές τα προγεστερινοειδή διαφαίνεται να περιορίζουν την ευνοϊκή δράση των οιστρογόνων, τα οποία παρόλα αυτά είναι απαραίτητα σε ποικίλες περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των παρενεργειών των οιστρογόνων. Οι δράσεις αυτές των ορμονών και των συμπληρωμάτων τους φαίνεται να ασκούνται σε κυτταρικό επίπεδο, μέσω μεταγραφής και έκφρασης γονιδίων, αλλά και ρύθμισης της μιτοχονδριακής λειτουργίας, ενώ φαίνεται να παρεμβαίνουν σε όλα τα κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια μέσω επιρροής της δράσης καίριων νευροδιαβιβαστών, διεγερτικών και κατασταλτικών. Επίσης, οι ορμόνες του φύλου φαίνεται να επιδρούν και στη ρύθμιση της διατροφικής συνήθειας, παράγοντας που δείχνει να μεταβάλλεται ιδιαίτερα κατά την εμφάνιση πολλών μείζονων ψυχικών διαταραχών, αλλά και λόγω της εκάστοτε αγωγής αυτών των παθήσεων. Έτσι θα ήταν σημαντική, η ανασκοπική μελέτη αυτών των μηχανισμών διασύνδεσης των ορμονών του φύλου με τις ψυχικές διαταραχές καθώς και η πιθανή αντιμετώπιση τους μέσω ορμονικής θεραπείας, επικουρικά της υπάρχουσας αγωγής των ασθενών.

ARTICLE INFO:

Received: July 7, 2023,

Revised: July 12, 2023

Accepted: September 2, 2023

Available on line: November 20, 2023

* CORRESPONDING

AUTHOR:

Δρ Παναγιώτης Θεοδόσης-
Νόμπελος,

Email: hsc.np@frederick.ac.cy

1. Εισαγωγή

Οι συναισθηματικές διαταραχές είναι από τις πιο συχνές ψυχικές διαταραχές, με τις γυναίκες να εμφανίζουν μεγαλύτερη ευπάθεια από τους άνδρες.¹ Ο σημαντικός ρόλος των γοναδικών ορμονών στις ψυχικές διαταραχές προτείνεται από τον αυξημένο επιπολασμό της κατάθλιψης κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών και την πιθανότητα εμφάνισης καταθλιπτικών επεισοδίων σε περιόδους μείωσης αυτών των ορμονών, ενώ η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έχει δείχθει ότι βελτιώνει ή και αποτρέπει τη μεταγεννητική και την μετεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη.² Οι συναφείς διαταραχές όπως το προεμμηνορροϊκό σύνδρομο, η μεταγεννητική κατάθλιψη και η προεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων στον ορό, ενώ η αμυγδαλή είναι μια βασική δομή που εμπλέκεται σε συναισθηματικές διαταραχές. Οι διακυμάνσεις των επιπέδων οιστρογόνων στις γυναίκες αναμένεται να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη λειτουργία της αμυγδαλής με βάση την έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων (ER), και ιδίως του ERα.³ Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται μία ανάλυση της εμπλοκής των οιστρογόνων στις ψυχιατρικές διαταραχές καθώς και η ανάλυση του μηχανισμού με τον οποίο συνδέονται υπό το πρίσμα της πιθανής εμπλοκής τους στη θεραπευτική προσέγγιση αυτών.

2. Συναισθηματικές διαταραχές

2.1. Κατάθλιψη

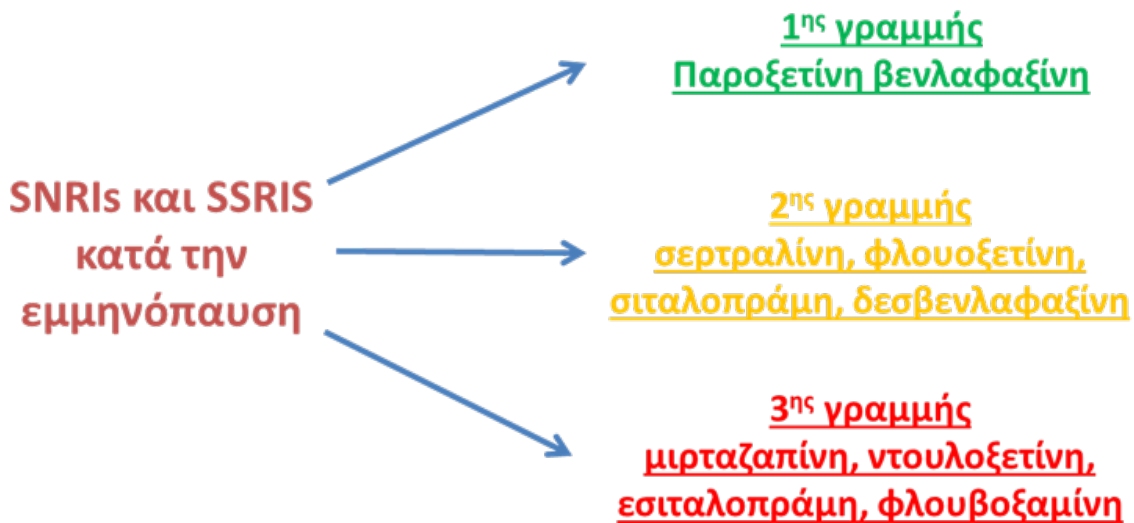
Υπάρχουν πολλοί τύποι κατάθλιψης που εμφανίζονται σε γυναίκες που παρουσιάζουν συναισθηματικές διαταραχές σε περιόδους ορμονικής διακύμανσης, που μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά από τα οιστρογόνα. Αυτές είναι η μηνιαία κυκλική προεμμηνορροϊκή δυσφορική διαταραχή (PMDD), η μεταγεννητική κατάθλιψη που εμφανίζεται αρκετές εβδομάδες ή μήνες μετά τον τοκετό και επίσης η κατάθλιψη στους μήνες ορμονικών διακυμάνσεων που συμβαίνουν στη φάση μετάβασης προς την κλιμακτήριο.⁴

Θεμελιώδης για τη θεραπεία της κατάθλιψης με ορμονική θεραπεία είναι η σωστή διάγνωση του τύ-

που κατάθλιψης καθώς και αν πιθανά ανταποκρίνεται στα οιστρογόνα. Το πιο αξιοπρόσεκτο γεγονός είναι ότι η μέτρηση των επιπέδων ορμονών μπορεί να μην είναι χρήσιμη. Όλα τα παραδείγματα που δίνονται είναι σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν φυσιολογικά επίπεδα οιστραδιόλης, ορμόνης διέγερσης ωοθυλακίων και τεστοστερόνης, οι οποίες, αν και μπορεί να μην είναι βέλτιστες για την ασθενή, βρίσκονται συνήθως εντός του φυσιολογικού εύρους. Επομένως, το ιστορικό τους είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας για τη διαμόρφωση της διάγνωσης και τη διαφοροδιάγνωση από άλλες αιτίες κατάθλιψης, ιδιαίτερα από τη διπολική διαταραχή, η οποία δεν αποτελεί μια ασυνήθιστα εσφαλμένη διάγνωση της κατάθλιψης σχετιζόμενη με την ορμονική ανισορροπία. Είναι γνωστό ότι η σοβαρότητα της διπολικής και μονοπολικής διαταραχής αλλάζει συχνά με τον εμμηνορροϊκό κύκλο, αλλά η συχνή διαγνωστική σύγχυση μεταξύ αυτών των ψυχιατρικών διαταραχών και της PMDD, η οποία απαιτεί πολύ διαφορετική θεραπεία, μερικές φορές δεν αναγνωρίζεται,⁵ ενώ ιστορικό μεταγεννητικής κατάθλιψης σε μία ή περισσότερες από τις προηγούμενες εγκυμοσύνες είναι επίσης ισχυρός δείκτης κατάθλιψης, που δείχνει να έχει ορμονική βάση.⁶

Είναι πιθανό ότι η βασική αιτία της προεμμηνορροϊκής κατάθλιψης είναι η δυσανεξία στην ενδογενή προγεστερόνη μετά την ωορρηξία και φαίνεται ότι αυτοί οι ασθενείς είναι επίσης δυσανεκτικοί σε οποιοδήποτε προγεστογόνο, ενώ η έκταση της εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια χορήγησής τους.⁷ Επομένως, κάθε προγεστογόνο που ενδεχομένως να χρησιμοποιείται για ενδομήτρια προστασία σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει ίσως να είναι εκείνο που παράγει τα λιγότερα συμπτώματα και να δίδεται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για τον μικρότερο αριθμό ημερών. Για αυτόν τον λόγο, το δισκίο ελέγχου των γεννήσεων, αν και καταστέλλει την ωορρηξία, δεν είναι τόσο αποτελεσματικό λόγω του παρεχόμενου συστηματικά, σε ημερήσια βάση και συνεχώς προγεστογόνου για 21 ημέρες το μήνα.

Παρόλα αυτά, στις περισσότερες περιπτώσεις χορήγησης οιστρογόνου, οι ασθενείς θα χρειαστούν προγεστογόνο για την πρόληψη της υπερπλασίας



Εικόνα 1: Κατηγοριοποίηση της χρήσης των SNRIs και SSRIs κατά την εμμηνόπαυση.

του ενδομητρίου και της ακανόνιστης αιμορραγίας, αλλά, λόγω της δυσανεξίας στο προγεστογόνο σε αυτές τις γυναίκες, συνιστάται μικρότερη δόση και για μικρότερη διάρκεια. Το προγεστογόνο δροσπιρενόνη [(3-οξο-6α,7α,15α,16α-τετραϋδρο-7'Η,16'Η-δικυκλοπροπανο[6,7;15,16]-17α-πρεγν-4-εν-21,17-καρβολακτόνη)] είναι ένα αντιανδρογονικό προγεστογόνο που έχει υποστηριχτεί ότι έχει αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της PMDD⁸ και έχει οριστεί από ορισμένες μελέτες να είναι κατάλληλο ως θεραπεία πρώτης γραμμής.⁹ Μια αποτελεσματική ορμονική θεραπεία για τη σοβαρή PMDD είναι η χρήση διαδερμικών οιστρογόνων για την καταστολή της ωορρηξίας.¹⁰ Οι γυναίκες θα πρέπει να ειδοποιηθούν ότι μπορεί να αισθάνονται λιγότερο καλά τις πρώτες 2 εβδομάδες, μάλλον, με αλλαγές παρόμοιες όπως αυτές στη διάθεση που παρατηρούνται στις αρχές της εγκυμοσύνης και ότι η θεραπεία μπορεί να μην λειτουργεί για τον 1ο μήνα έως ότου η ωορρηξία έχει κατασταλεί.

Πρέπει να αναγνωριστεί ότι η μεταγεννητική κατάθλιψη μπορεί να είναι το σημείο καμπής στην ψυχική υγεία μιας γυναίκας που αργεί να συμβουλευτεί τον ιατρό της, και μπορεί να οδηγήσει σε ένα μακροχρόνιο ιστορικό κατάθλιψης, το οποίο ξεκινάει πολ-

λά χρόνια, μετά από την εγκυμοσύνη, η οποία σχετίζεται με καλή διάθεση και πλήρη απουσία σημείων της κατάθλιψης, λόγω σταδιακά αυξημένης συγκέντρωσης οιστρογόνων. Επίσης, η κατάθλιψη κατά την εμμηνόπαυση οφείλεται σε ένα μείγμα πολλών παραγόντων, τα οποία μπορεί να εξαρτώνται από τα επίπεδα γυναικείων ορμονών στο σώμα. Το απλούστερο και πιο προβλέψιμο αποτέλεσμα της θεραπείας με οιστρογόνα είναι η ανακούφιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, όπως εξάψεις και νυχτερινές εφιδρώσεις, που προκαλούν αϋπνία, κόπωση, ανεπάρκεια και κατάθλιψη.¹¹ Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της δράσης θεραπειών συστηματικά δρώνσας ορμονικής υποκατάστασης δείχνουν να είναι αμφιλεγόμενα καθώς έχουν συσχετιστεί και με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης, ιδιαίτερα σε γυναίκες έως 50 ετών, ενώ οι τοπικά χορηγούμενες θεραπείες έδειξαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης.¹² Ωστόσο, προς το παρόν υπάρχει η τάση να χρησιμοποιούνται αντικαταθλιπτικά φάρμακα, με κυρίαρχα τα SSRIs (εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης) και τα SNRIs (αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης), για αυτήν την ένδειξη, με την παροξετίνη και την βενλαφαξίνη να συνιστά-

ται ως πρώτης γραμμής θεραπείες, και τα υπόλοιπα όπως σερατραλίνη, φλουοξετίνη, σιταλοπράμη και δεσβενλαφαξίνη ως δεύτερης, και τη μρταζαπίνη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη και φλουβοξαμίνη να κατατάσσονται ως τελευταίες στη λίστα επιλογής (Εικόνα 1).^{11,13}

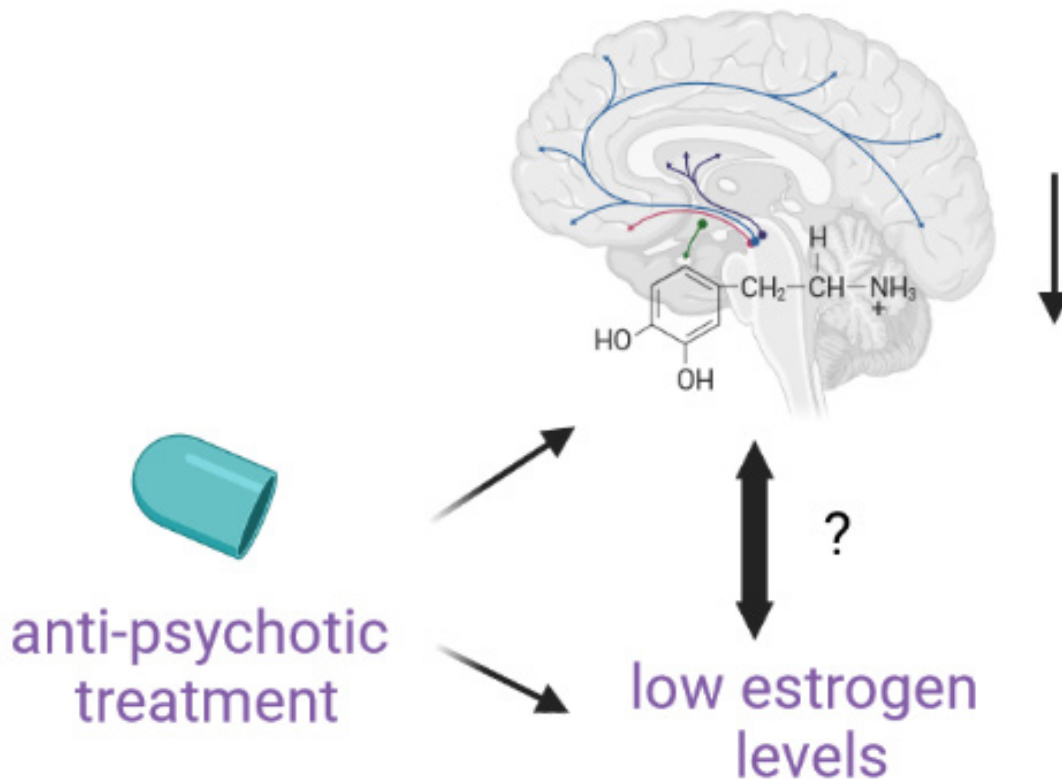
Υπάρχει επίσης κατάθλιψη στη μεταβατική φάση, πριν από τη διακοπή της έμμηνου ρύσεως, που δεν σχετίζονται με τα αγγειοκινητικά ή ατροφικά συμπτώματα που ανταποκρίνονται σε οιστρογόνα.¹⁴ Αυτός ο τύπος κατάθλιψης ξεκινά πολλά χρόνια πριν από τη διακοπή των περιόδων και ανταποκρίνεται στα οιστρογόνα πιο έντονα από την κατάθλιψη που εμφανίζεται στις ηλικιωμένες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες,¹⁵ ενώ έχει προταθεί ότι οι γυναίκες με κατάθλιψη που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά, κατά την κλιμακτήριο καλό θα ήταν επίσης να λαμβάνουν χαμηλές δόσεις οιστρογόνων για να βελτιώσουν την ανταπόκριση στη νόσο.¹⁶

2.2. Διπολική διαταραχή

Οι διπολικοί υποτύποι όπως η διπολική διαταραχή τύπου II (BDII) και η ταχεία εναλλαγή είναι πιο συχνές στις γυναίκες από τους άνδρες και οι γυναίκες παρουσιάζουν συχνότερα από τους άνδρες συνδυαστικά καταθλιπτικά και μικτά επεισόδια.^{17,18} Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αναπαραγωγικά συμβάντα, ειδικά ο τοκετός, διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην πορεία της νόσου.¹⁹ Σε μια μεγάλης έκτασης μακροχρόνια μελέτη, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες με διπολική διαταραχή (BD) έχουν περισσότερες από 23 φορές περισσότερες πιθανότητες να εισαχθούν με επεισόδιο BD κατά τον πρώτο μήνα μετά τον τοκετό από ό,τι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.²⁰ Τα οιστρογόνα φαίνεται να λειτουργούν ως αγωνιστές στο σεροτονινεργικό σύστημα, μειώνοντας τη δραστηριότητα της μονοαμινοξειδάσης και επηρεάζοντας τη μεταφορά της σεροτονίνης διανευρωνικά.²¹ Και οι δύο διαδικασίες αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης στη σύναψη οδηγώντας σε πιθανή βελτίωση της διάθεσης.²² Τα οιστρογόνα παίζουν επίσης ρόλο και σε άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών, καθώς αυξάνουν τη δραστηριότητα της νοραδρεναλίνης, δρουν εν μέρει

ως χολινεργικοί αγωνιστές και μπορεί να μειώσουν την ευαισθησία του υποδοχέα της ντοπαμίνης D2, επιδρώντας θετικά σε σημαντικά μονοπάτια ρύθμισης των ψυχιατρικών διαταραχών.^{21,23} Επίσης, έχει δείχθει ότι σε γυναίκες με προδιάθεση για BD μετά τον τοκετό, υπήρχε αυξημένη ευαισθησία στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στην ωχρινική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου, στις περιπτώσεις όπου οι γυναικείες ορμόνες του φύλου είναι σχετικά αυξημένες, ενώ αντίστοιχα φαίνεται τα ντοπαμινεργικά συστήματα σε γυναίκες με BD να έχουν αυξημένη ευαισθησία στις αλλαγές στις γυναικείες στεροειδείς ορμόνες.²⁴ Επιπλέον, ενδέχεται οι δράσεις των οιστρογόνων να εμπλέκουν και αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο και το σύστημα μικροβιώματος-εγκεφάλου επεμβαίνοντας σε διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές.^{25,26}

Η θεραπεία με οιστρογόνα αυξάνει την έκφραση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC).²⁷ Τα βιοχημικά δεδομένα υποστηρίζουν την πιθανή εμπλοκή της PKC και των υποστρωμάτων της σε διπολικούς ασθενείς,²⁸ ενώ οι σταθεροποιητές της διάθεσης όπως το λίθιο και το βαλπροϊκό έχουν αποδειχθεί ότι είναι αναστολείς της PKC,¹⁹ και η ταμοξιφαίνη [2-[4-[(Z)-1,2-δифαινυλοβουτ-1-ενυλο]φαινοξυ]-N,N-διμεθυλοαιθαναμίνη], ένας εκλεκτικός τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM), που αλληλεπιδρά με ενδοκυτταρικούς υποδοχείς οιστρογόνων σε όργανα-στόχους ως αγωνιστής ή ανταγωνιστής οιστρογόνων, είναι και αναστολέας της PKC και θεωρήθηκε αποτελεσματικός στη θεραπεία της οξείας μανίας, καθώς η αναστολή της PKC δείχνει να είναι απαραίτητη στη θεραπεία της.²⁹ Μολαταύτα, δεν μπορεί να αποκλειστεί η δυνητική ανταγωνιστική επίδραση της ταμοξιφαίνης στους υποδοχείς οιστρογόνων, αν και θεραπεία με ταμοξιφαίνη δείχνει να προκαλεί σημαντικά υψηλότερα επίπεδα 17-β οιστραδιόλης [(8R,9S,13S,14S,17S)-13-μεθυλο-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-δεκαϋδροκυκλοπεντανο[α]φαινανθρενο-3,17-διολη] στον ορό σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία, αλλά επίσης αυξάνει και τη συχνότητα εμφάνισης κύστεων των ωοθηκών, ενώ οι ορμόνες διέγερσης των ωοθυλακίων (FSH) και η LH (ωχρινική ορμό-



Εικόνα 2: Επίδραση των αντιψυχωσικών φαρμάκων στο σύστημα οιστρογόνων και ντομαπίνης και πιθανά στην αλληλεπίδραση τους.

νη) παραμένουν αμετάβλητες, στοιχεία που μπορεί να υποδηλώνουν ότι η ταμοξιφαίνη δρα απευθείας στις ωοθήκες για να αυξήσει τη γένεση των στεροειδών.³⁰

3. Σχιζοφρένεια

Τα επιδημιολογικά δεδομένα της σχιζοφρένειας αναφορικά με την ηλικία και το φύλο έδειξαν ότι υπάρχει διαφορά στην ηλικία κατά την έναρξη της σχιζοφρένειας μεταξύ των φύλων, κατά την οποία οι άνδρες φτάνουν σε μέγιστη εμφάνιση στις ηλικίες 18-24 ετών, ενώ για τις γυναίκες εμφανίζεται έως και 4 χρόνια αργότερα.³¹ Επιπλέον, μόνο στις γυναίκες με σχιζοφρένεια εμφανίζεται μια δεύτερη αιχμή ηλικίας έναρξης στα 45-50 έτη.³² Επίσης, δείχνει να υπάρχει αυξημένο ποσοστό επίπτωσης στους άνδρες (αναλογία 1,4 : 1), το οποίο έχει επαληθευτεί

από 2 ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις και παραμένει αυξημένο ακόμη και μετά τον έλεγχο για διάφορους παράγοντες διαφοροποίησης, όπως το εύρος ηλικίας, τα διαγνωστικά κριτήρια και τη μεροληψία.^{33,34} Οι γυναίκες δείχνουν μια πιο ευνοϊκή αντιψυχωσική ανταπόκριση σε σχέση με τους άνδρες, έχουν λιγότερες περιπτώσεις νοσηλίας, προσαρμόζονται καλύτερα στην ασθένεια και παρουσιάζουν λιγότερη αναπηρία και μεγαλύτερη ικανότητα αυτοσυντήρησης.³⁵ Οι γυναίκες έχουν επίσης βελτιωμένη ποιότητα ζωής, ενώ είναι πιο πιθανό να είναι παντρεμένες, να παραμείνουν στην εργασία τους και να διατηρούν κοινωνικές επαφές με οικογένεια και φίλους.³⁶ Επιπλέον, οι άνδρες τείνουν να έχουν περισσότερες δομικές ανωμαλίες στον εγκέφαλο από τις γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων των διευρυμένων κοιλιών και του μειωμένου όγκου του κροταφικού λοβού.^{37,38}

Τα ψυχωσικά συμπτώματα έχει δειχθεί να βελτιώνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και να επιδεινώνονται μετά τον τοκετό.³⁹ Αναφορές περιπτώσεων και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι γυναίκες με σχιζοφρένεια δείχνουν αυξημένη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο σε περιόδους χαμηλών κυκλοφορούντων ορμονών φύλου, συμπεριλαμβανομένης της πρώιμης ωοθυλακικής φάσης, μετά τον τοκετό, αλλά και την εμμηνόπαυση. Αντίθετα, τα ποσοστά υποτροπής είναι λιγότερο συχνά και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων μειώνεται σε περιόδους με υψηλή συστηματική κυκλοφορία των ορμονών του φύλου, συμπεριλαμβανομένης της εγκυμοσύνης και στα μέσα του ωχρινικού σταδίου του εμμηνορροϊκού κύκλου.^{40,41} Σε μία αντίστοιχη μελέτη, η αξιολόγηση της διακύμανσης της σοβαρότητας των συμπτωμάτων σε γυναίκες, εξωτερικούς ασθενείς, με σχιζοφρένεια, κατά τη διάρκεια των δύο φάσεων του εμμηνορροϊκού κύκλου, παρατήρησε ότι η κατανομή των συμπτωμάτων ήταν σαφώς χαμηλή κατά τη διάρκεια του μέσου της ωχρινικής φάσης αλλά υψηλή κατά τη διάρκεια της έναρξης της παραγωγικής φάσης.⁴²

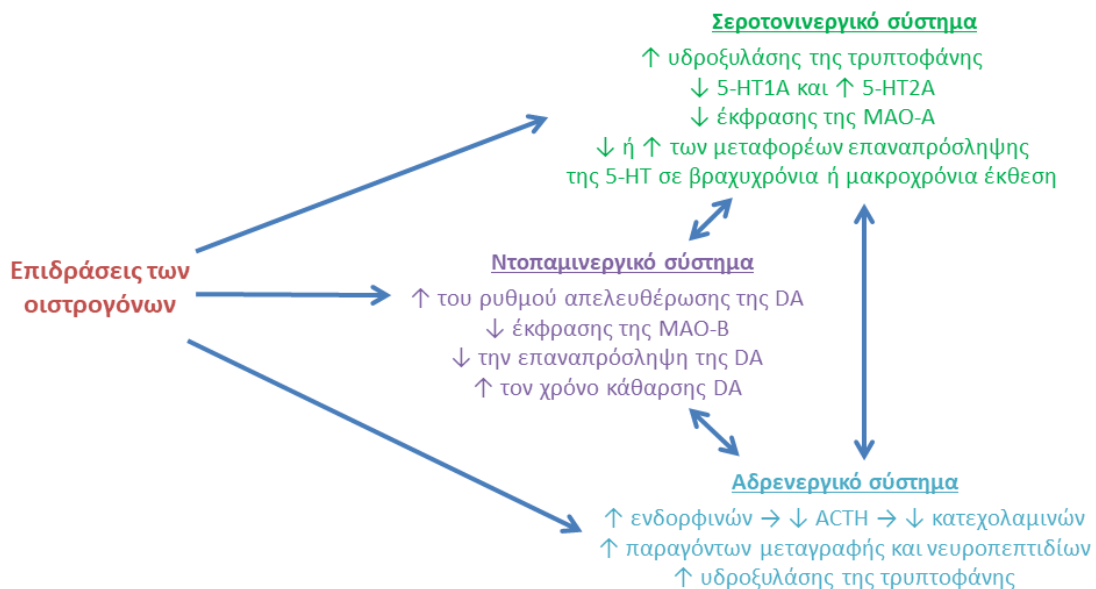
Αντίστοιχα, σε γυναίκες με σχιζοφρένεια έχει παρατηρηθεί υποοιστρογοναιμία σε σχέση με τις φυσιολογικές, με παράλληλη τάση για εμφάνιση ανωμαλιών του κύκλου,⁴¹ ενώ και μείωση των οιστρογόνων έχει βρεθεί μετά από εφαρμογή αντιψυχωσικής θεραπείας, ανεξαρτήτως του είδους της θεραπείας αυτής.⁴³ Αυτό το εύρημα δείχνει να είναι σημαντικό, καθώς ορισμένα αντιψυχωσικά μπορούν να προκαλέσουν υπερπρολακτιναιμία, η οποία οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων.⁴⁴ Η υπερπρολακτιναιμία σχετίζεται κυρίως με αντιψυχωσικά, όπως η ρισπεριδόνη, η οποία εμποδίζει κυρίως τον υποδοχέα ντοπαμίνης D2, που ρυθμίζει την απελευθέρωση προλακτίνης από την υπόφυση. Το σημαντικό όμως να διευκρινιστεί είναι αν τα τροποποιημένα επίπεδα οιστρογόνων συμβαίνουν πριν ή μετά την έναρξη της νόσου. Προς αυτή την κατεύθυνση, η πρώιμη εφηβεία έχει συσχετιστεί με αργοπορημένη εμφάνιση της νόσου, πιθανά υποδεικνύοντας την σημασία των οιστρογόνων στην κα-

θυστέρηση της εμφάνισής της.⁴¹

Σε προσπάθεια να διερευνηθεί το παραπάνω ζήτημα, σε ασθενείς με προεμμηνοπαυσιακή σχιζοφρένεια πρώτου επεισοδίου, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν μεταγενέστερη εμμηνόρροια, ήπια αιμορραγία, τριχοφυΐα και μεγαλύτερη τάση για στειρότητα, ενώ φάνηκε και γοναδική δυσλειτουργία σε ένα δείγμα ασθενών.⁴⁵ Επίσης, ορισμένες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες μελέτες δίνουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με οιστρογόνα, που χορηγείται σε συνδυασμό με αντιψυχωσικά, είναι ευεργετική για τη σχιζοφρένεια, ιδιαίτερα στη μείωση των θετικών συμπτωμάτων, ενώ η *per os* χορήγηση 17β-οιστραδιόλης καθημερινά για οκτώ εβδομάδες, αλλά και η διαδερμική μέθοδος, βελτίωσε σημαντικά τα θετικά συμπτώματα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σχιζοφρένεια.^{46,47} Παρόλα αυτά, υπήρξαν και αντίστοιχα παραδείγματα μελετών με καμία διαφοροποίηση στην εμφάνιση των συμπτωμάτων, κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται στη συνύπαρξη προγεστερόνης στο σκεύασμα, καθώς και στη φάση του ωοθηκικού κύκλου.⁴⁸

Αντίστοιχα, σε μελέτη σε εμμηνοπαυσιακές σχιζοφρενείς γυναίκες βρέθηκε ότι απαιτούνταν χαμηλότερη δόση αντιψυχωσικών και εμφανίζονταν λιγότερο δυσμενή συμπτώματα σε περίπτωση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, αποτέλεσμα που εμφανίστηκε μετά τη χρήση οιστραδιόλης, επί δύο εβδομάδες, ακόμα και σε άντρες (Lindamer 2001, Kulkarni 2011).^{49,50} Επίσης, ο εκλεκτικός ρυθμιστής οιστρογονικών υποδοχέων ραλοξιφαίνη ([6-υδροξυ-2-(4-υδροξυφαινυλο)-1-βενζοθειεν-3-υλο] [4-(2-πιπεριδιν-1-υλοαιθοξυ)φαινυλο]μεθανονη) έχει επίσης δοκιμαστεί σε γυναίκες με σχιζοφρένεια, με ευνοϊκά αποτελέσματα για τα θετικά, αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα της νόσου.⁴²

Ο ρόλος των οιστρογόνων στη γνωστική λειτουργία είναι ιδιαίτερης σημασίας για τη σχιζοφρένεια, καθώς τα γνωστικά ελλείμματα που σχετίζονται με την ασθένεια θεωρούνται τα πιο εξουθενωτικά συμπτώματα για τους ασθενείς και αυτά τα συμπτώματα αντιμετωπίζονται ελλιπώς χρησιμοποιώντας τα τρέχοντα αντιψυχωσικά, ενώ τα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα είναι ένα άλλο βασικό συ-



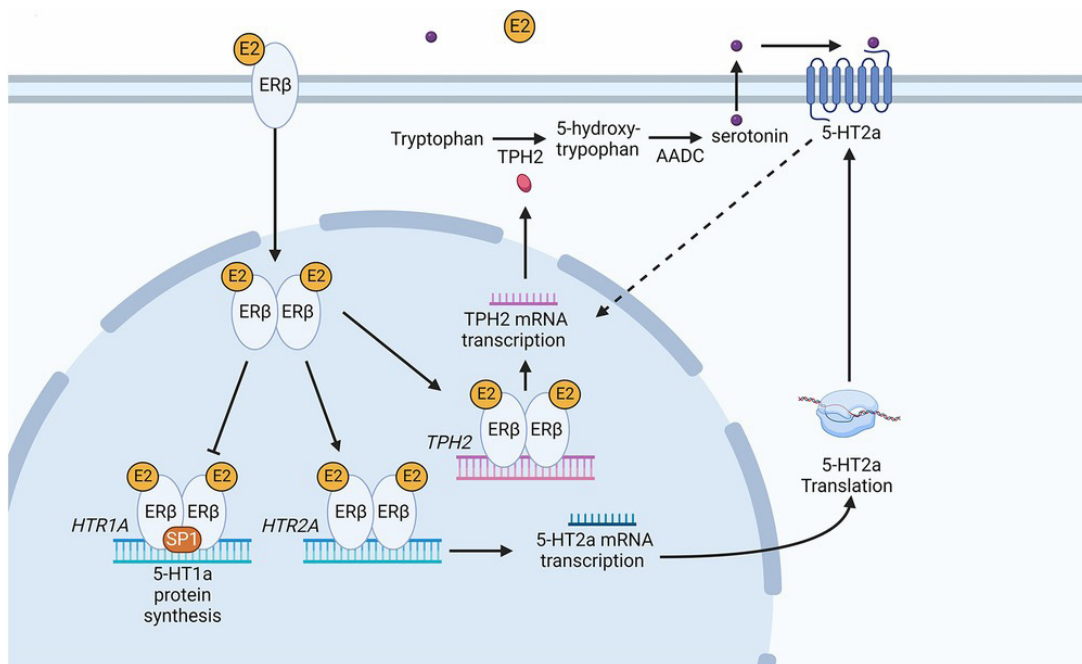
Εικόνα 3: Επιδράσεις των οιστρογόνων στα συστήματα σεροτονίνης (5-HT), ντοπαμίνης (DA) και αδρεναλίνης-νοραδρεναλίνης (A και NA).

στατικό της δράσης των οιστρογόνων που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια.⁵¹ Επιπλέον, έχει προταθεί ότι οι νευροπροστατευτικές δράσεις των οιστρογόνων μεσολαβούνται μέσω της διατήρησης της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, και υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στη σχιζοφρένεια.⁵² Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση με τα επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό, συμπεριλαμβανομένων έξι γνωστικών τομέων, με τη λεκτική και χωρική μνήμη, να έχουν την πιο έντονη σχέση, ενώ βρέθηκε μειωμένη απόδοση στη λεκτική μνήμη και την εκτελεστική λειτουργία στην ομάδα με χαμηλή οιστραδιόλη.⁵³

4. Επιδράσεις οιστρογόνων στα κύρια συστήματα νευροδιαβιβαστών

Τα ισχυρότερα στοιχεία για την επιρροή των οιστρογόνων επί των νευροδιαβιβαστών προέρχονται από μελέτες που εξετάζουν τα συστήματα ντοπαμίνης, σεροτονίνης και γλουταμινικού. Η

διεγερτική επίδραση των οιστρογόνων στη δραστηριότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων, ιδιαίτερα αυτών που βρίσκονται στο ραβδωτό σώμα και στον πυρήνα, είναι καλά διευκρινισμένη.⁵⁴ Μελέτες τρωκτικών έχουν δείξει ότι οι φάσεις της ντοπαμινεργικής μετάδοσης ποικίλλουν κατά τη διάρκεια του οιστρικού κύκλου, ενώ η απομάκρυνση της πρωταρχικής πηγής οιστραδιόλης μέσω ωθηκεκτομής προκαλεί μόνιμη απώλεια πυκνότητας των νευρώνων της μέλανας ουσίας στα πρωτεύοντα.⁵⁵ Η θεραπεία με οιστραδιόλη μπορεί να ρυθμίσει τα επίπεδα των μεταφορέων, των υποδοχέων της ντοπαμίνης, τη σύνθεση, όπως και την απελευθέρωση και την ανανέωση της ντοπαμίνης, τόσο σε φλοιώδεις όσο και σε ραβδωτές περιοχές.⁴² Η ωθηκεκτομή σε αρουραίους έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα πρωτεΐνης του δραστικού μεταφορέα ντοπαμίνης (η οποία επανεισάγει τη ντοπαμίνη στον νευρώνα για ανακύκλωση ή αποικοδόμηση) και αυξάνει τα επίπεδα του υποδοχέα ντοπαμίνης. Η επακόλουθη θεραπεία σε επίμυες με ωθηκεκτομή με 17β-οι-



Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση της οδού σύνθεσης σεροτονίνης μετά από αύξηση της οιστραδιόλης και της αναστολής και επαγωγής των υποδοχέων 5-HT1A και 5-HT2A αντίστοιχα. Η αύξηση της οιστροδιόλης (E2) οδηγεί στην ενεργοποίηση του υποδοχέα ERβ, προκαλώντας τον διμερισμό του. Αυτός αναστέλλει τη μεταγραφή του υποδοχέα HTR1A, ενώ προκαλεί και ενεργοποίηση της μεταγραφής του γονιδίου του υποδοχέα HTR2A, αυξάνοντας την πρωτεΐνη του υποδοχέα 5-HT2A στο κύτταρο, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε έμμεση αύξηση του mRNA και της πρωτεΐνης της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης 2 (TPH2) και στη συνέχεια τη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη, και στη συνέχεια σε σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη) μέσω της αρωματικής αποκαρβοξυλάσης των L-αμινοξέων (AADC).⁵⁹

στραδιόλη ανέστρεψε την απώλεια του μεταφορέα ντοπαμίνης και επίσης μείωσε τα επίπεδα του υποδοχέα ντοπαμίνης D2 κάτω από εκείνα των ανέπαφων ομάδων ελέγχου.⁵⁶ Επίσης, η χρόνια θεραπεία με 17β-οιστραδιόλη σε πιθήκους που έχουν υποστεί ωθηκεκτομή, αύξησε τα επίπεδα έκφρασης του μεταφορέα της ντοπαμίνης και την ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης Akt/GSK3, η οποία πιστεύεται ότι εξασθενεί στη σχιζοφρένεια.⁵⁷ Όσον αφορά στη θεραπεία με 17β-οιστραδιόλη, σε συνδυασμό με χρόνια χορήγηση αλοπεριδόλης, μείωσε την επαγόμενη από αμφεταμίνη κινητική υπερκινητικότητα σε θηλυκούς επίμυες, ενώ αυτή η επίδραση της οιστραδιόλης δεν παρατηρήθηκε όταν συνδυάστηκε με αλατούχο διάλυμα, υποδηλώνον-

τας ότι εμφανίζει αντιψυχωσικές ιδιότητες που ενισχύουν περαιτέρω τη λειτουργική αποτελεσματικότητα της αλοπεριδόλης.⁵⁸

Έχουν αναφερθεί διαφορές μεταξύ των φύλων στη ρύθμιση της σηματοδότησης της σεροτονίνης, με τα επίπεδα mRNA του υποδοχέα σεροτονίνης 5-HT1A (Εικόνα 4)⁵⁹ να είναι χαμηλότερα στην αμυγδαλή και τον υποθάλαμο θηλυκών επιμύων σε σύγκριση με τους αρσενικούς, ενώ και η έκφραση του υποδοχέα 5-HT2A ήταν υψηλότερη στον ιππόκαμπο θηλυκών πειραματόζων, και η θεραπεία τους με 17β-οιστραδιόλη έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τη χωρική λειτουργική μνήμη και αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης στον προμετωπιαίο φλοιό.⁶⁰ Επίσης, έχει δείχθει ότι η θεραπεία υποκατάστασης οιστραδιό-

λης αύξησε τα επίπεδα του υποδοχέα σεροτονίνης 5-HT_{2A} στον προμετωπιαίο φλοιό, ωστόσο, τα επίπεδα του 5-HT_{1A} δεν μεταβλήθηκαν, υποδηλώνοντας την επιλεκτική δράση της οιστραδιόλης στους υποτύπους του υποδοχέα της σεροτονίνης.⁴² Τα επίπεδα έκφρασης mRNA των 5-HT_{1A} και των 5-HT_{2A} υποδοχέων, καθώς επίσης και των ERα και ERβ, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές για τον 5-HT_{1A} υποδοχέα. Αντιθέτως, φάνηκαν μειωμένα, επίπεδα έκφρασης mRNA του υποδοχέα 5-HT_{2A} σε αρκετές από τις περιοχές του εγκεφάλου, σε περιπτώσεις κατάθλιψης, ενώ η οξεία χορήγηση 17β-οιστραδιόλης ομαλοποιούσε τα επίπεδα έκφρασης mRNA του 5-HT_{2A} σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου, εκτός από τον ιππόκαμπο.³

Η χρόνια θεραπεία με 17β-οιστραδιόλη έχει δείξει ότι ρυθμίζει την πυκνότητα των υποδοχέων γλουταμινικού, NMDA και AMPA, στον ιππόκαμπο αρουραίων, υποδηλώνοντας ποικίλες επιδράσεις των οιστρογόνων σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια.⁶¹ Η ταμοξιφαίνη, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επαναπρόσληψη γλουταμινικού οξέος και επηρεάζει την ιονοτροπική και μεταβοτροπική δραστηριότητα του υποδοχέα του γλουταμινικού στη σχιζοφρένεια, ρυθμίζοντας τη διαθεσιμότητα του στη συναπτική σχισμή.⁶² Σε καλλιέργειες αστροκυττάρων, η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη έδειξαν να αυξάνουν τους μεταφορείς γλουταμινικού, EAAT1 και EAAT2, μέσω υποδοχέων ERα και ERβ, καθώς και μέσω του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και ρύθμισης της οδού NF-κB.⁶³ Ως εκ τούτου, μελέτες συμπεριφοράς σε ζώα υποδηλώνουν ότι οι επιδράσεις της οιστραδιόλης στη γλουταμινεργική σηματοδότηση μπορεί να εμπλέκονται σε συμπεριφορές σχετικές με τη σχιζοφρένεια, και ενώ υποδεικνύουν το ρόλο της οιστραδιόλης στη γλουταμινεργική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια, παρόλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την υποστήριξη της πιθανά θεραπευτικής επίδρασης της οιστραδιόλης στη δυσλειτουργία αυτή.

Μια άλλη βιογενής αμίνη που έχει εμπλακεί ευρέως σε καταθλιπτικές, και όχι μόνο, διαταραχές είναι η νορεπινεφρίνη (NE). Οι διακριτοί υποπληθυσμοί

των νευρώνων NE του εγκεφαλικού στελέχους εκφράζουν οιστρογονικούς υποδοχείς και η δραστηριότητα της NE αυξάνεται σαφώς ως απόκριση στα οιστρογόνα. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι ορισμένα γονίδια που εκφράζονται από νευρώνες NE επηρεάζονται από οιστρογόνα, όπως παράγοντες μεταγραφής και νευροπεπτίδια.⁶⁴ Επίσης, έχει δείχθει ότι η αυτοκτονία σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με συμπτώματα κατάθλιψης, ενώ διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της έκφρασης mRNA του ERβ στα θύματα αυτοκτονίας σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου, ενώ αντίθετα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές για τα επίπεδα ERα.⁶⁵

Όσον αφορά στη δράση των οιστρογονικών και προγεστογόνων στεροειδών επί του συστήματος GABA, η αλλοπρεγνανολόνη έχει βρεθεί ότι είναι η πιο ισχυρή από τους μεταβολίτες της προγεστερόνης, ακολουθούμενη από την πρεγνενολόνη.⁶⁶ Σε γυναίκες σε παραγωγική ηλικία, τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αλλοπρεγνανολόνης και της πρεγνενολόνης, ακολουθούν εκείνα της προγεστερόνης, με υψηλότερες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης από ό,τι στην ωοθυλακική φάση.⁶⁷ Ένα κρίσιμο σημείο στη συζήτηση σχετικά με τη σχέση μεταξύ της διάθεσης και των νευρωνικά δρώντων στεροειδών είναι το κατά πόσον τα αρνητικά συμπτώματα της διάθεσης αντικατοπτρίζουν πραγματικά μια επίδραση που προκαλείται από νευροδραστικά στεροειδή, όπως η αλλοπρεγνανολόνη, στο σύμπλεγμα υποδοχέων GABA-A. Οι βενζοδιαζεπίνες που χορηγούνται σε αγχολυτική δόση παρήγαγαν αρνητικά αποτελέσματα όπως και τα υψηλότερα επίπεδα προγεστερόνης/αλλοπρεγνανολόνης. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν μια νευρική απόκριση που μπορεί να εμπλέκεται σε επαγόμενες από την προγεστερόνη ανεπιθύμητες ενέργειες στη διάθεση μέσω του υποδοχέα GABA-A, καθώς οι οξείες επιδράσεις της προγεστερόνης πιθανώς να μεσολαβούνται μέσω της κατασταλτικής δράσης της αλλοπρεγνανολόνης.⁶⁸ Ωστόσο, άλλη μελέτη δείχνει ότι ο κλασικός ενδοκρινικός πυρηνικός υποδοχέας προγεστερόνης δεν εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του προεμμηνορροϊκού συνδρόμου, όπως αποδεικνύεται από την αποτυχία του ανταγωνιστή του

υποδοχέα της προγεστερόνης (μιφεπριστόνη) να μειώσει τις φυσικές ή συμπεριφορικές εκδηλώσεις της προεμμηνορροϊκής δυσφορικής διαταραχής (PMDD).⁶⁹ Ωστόσο, έχει δείχθει ότι η σοβαρότητα των προεμμηνορροϊκών συμπτωμάτων σε γυναίκες με PMDD σχετίζεται με την ευαισθησία τους στα στεροειδή και ότι αυτή η ευαισθησία ομαλοποιείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης.⁷⁰ Αρνητικά συμπτώματα διάθεσης συναντώνται επίσης κατά τη διαδοχική προσθήκη προγεστογόνων ή προγεστερόνης στη θεραπεία με οιστρογόνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε ορισμένες γυναίκες, τα προγεσταγόνα και η προγεστερόνη φαίνεται να προκαλούν κυκλικά αρνητικά συμπτώματα διάθεσης, όπως κατάθλιψη, άγχος και ευερεθιστότητα. Επιπλέον, υψηλότερη δόση οιστρογόνων δείχνει να αυξάνει τα αρνητικά συμπτώματα της διάθεσης όταν χορηγείται με προγεσταγόνα, ενώ η δόση οιστρογόνου δεν δείχνει επηρεάζει την επιδείνωση της διάθεσης σε περίπτωση που χρησιμοποιείται μόνο του.⁷¹

5. Διατροφή και βουλιμία

Μελέτες δείχνουν να συσχετίζουν τις ορμόνες των ωοθηκών με κίνδυνο για διαταραγμένες διατροφικές συνήθειες.⁷² Αυτές οι έρευνες επικεντρώθηκαν κυρίως στην υπερβολική κατανάλωση τροφής, μέσω μελετών σε πειραματόζωα, που περιγράφουν ότι τροποποιήσεις των ορμονών των ωοθηκών προκαλούν αλλαγές στην πρόσληψη τροφής.⁷³ Διαφαίνονται σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ οιστρογόνων και πρόσληψης τροφής, έτσι ώστε η ωοθηκτομή θηλυκών ζώων να προκαλεί άμεσες και παρατεταμένες αυξήσεις στην πρόσληψη τροφής, ενώ η θεραπεία με οιστραδιόλη φαίνεται να αντιστρέφει αυτά τα αποτελέσματα. Η προγεστερόνη από την άλλη φαίνεται να ανταγωνίζεται τις επιδράσεις των οιστρογόνων, καθώς έχει λίγες άμεσες επιπτώσεις στην πρόσληψη τροφής σε ζώα με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία όταν χορηγείται μόνη της, αλλά ελαττώνει τις αλλαγές στην πρόσληψη που προκαλούνται από εξωγενή οιστραδιόλη σε

ζώα με ωοθηκτομή⁷² και προκαλεί ελαφρώς αυξημένη πρόσληψη τροφής σε άθικτους αρουραίους με φυσιολογική κυκλοφορία οιστραδιόλης. Αν και απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον προσδιορισμό των ακριβών μηχανισμών των επιδράσεων της προγεστερόνης, τα ευρήματα μέχρι στιγμής υποδηλώνουν ότι οι δράσεις της προγεστερόνης εξαρτώνται από την παρουσία οιστρογόνων και ότι η πρωταρχική επιρροή της προγεστερόνης είναι να ανταγωνίζεται τις επιδράσεις είτε του ενδογενούς είτε του εξωγενούς οιστρογόνου στην πρόσληψη τροφής.

Μελέτες σε επίμυες διαπίστωσαν ότι η ωοθηκτομή αυξάνει την πρόσληψη τροφής και η χορήγηση θεραπείας με υψηλή δόση οιστραδιόλης και χαμηλής δόσης προγεστερόνης μειώνει την πρόσληψη τροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά.⁷⁴ Στους ανθρώπους, έχουν εξεταστεί διαφορετικά ποσοστά πρόσληψης τροφής, υπερτροφίας και συναισθηματικών φάσεων κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, έναντι υψηλής προγεστερόνης. Τα αποτελέσματα υποστήριξαν την αυξημένη πρόσληψη τροφής, ακόμα και λόγω ψυχολογικών δράσεων, κατά τη διάρκεια της μέσης ωχρινικής φάσης σε σύγκριση με τη φάση της ωορρηξίας.⁷⁵ Τα δεδομένα υποδηλώνουν επίσης σημαντικές αλλαγές στον εγκέφαλο (π.χ. αυξημένος όγκος φαιάς ουσίας) στη διάρκεια του κύκλου της εμμήνου ρύσεως που σχετίζονται με αλλαγές στη συμπεριφορά (όπως πρόσληψη τροφής και αίσθημα ανταμοιβής) και πιστεύεται ότι οφείλονται εν μέρει και σε επιδράσεις των ορμονών επί του γονιδιώματος.⁷⁶ Ίσως οι συσχετίσεις μεταξύ των αλλαγών των ορμονών στον εμμηνορροϊκό κύκλο και των συναισθηματικών διαταραχών επί της διατροφής να αντανάκλουν τις επαγόμενες από ορμόνες αλλαγές στη μεταγραφή γονιδίων σε γυναίκες που είναι γενετικά ευάλωτες σε βουλιμικό φαινότυπο. Αυτές οι γενετικές αλλαγές γίνονται εμφανείς μετά την ορμονική ενεργοποίηση, κατά την εφηβεία και την έναρξη των εμμηνορροϊκών κύκλων (περίοδος ανάπτυξης).

Επίσης, η σημαντική θετική σχέση μεταξύ της αρνητικής διάθεσης και της υπερβολικής συχνότη-

τας κατανάλωσης φαγητού, απεικονίζει τη σχέση μεταξύ των ορμονικών επιδράσεων με τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες και τη διατροφική συμπεριφορά. Οι ορμόνες των ωοθηκών μπορούν να επηρεάσουν τη βουλιμία μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων χολεκυστοκίνης (CCK) και σεροτονίνης (5-HT).⁷⁷ Η μειωμένη λειτουργία των CCK και 5-HT έχει μελετηθεί ευρέως ως παράγοντας κινδύνου που διέπει τα βουλιμικά συμπτώματα.⁷⁷ Η επίδραση επί του κορεσμού της CCK ενισχύεται από αυξησεις στην οιστραδιόλη, στη διάρκεια του κύκλου, και μειώνεται όταν τα επίπεδα της οιστραδιόλης είναι χαμηλά.⁷⁸

6. Συμπεράσματα

Συνοπτικά, οι νευροψυχιατρικές διαταραχές έχουν δείξει έντονες διαφορές μεταξύ των φύλων σε πολλές πτυχές των διαφόρων εμπλεκόμενων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της πρώιμης ηλικίας έναρξης της νόσου, της πιο σοβαρής πορείας της ασθένειας, της κακής ανταπόκρισης στη θεραπεία και της δυσκολίας προσαρμοστικότητας σε ορισμένες ασθένειες στους άνδρες. Αυτή η ανασκόπηση υπογραμμίζει τη διαχρονική έρευνα που έχει περατωθεί για την κατανόηση των πιθανών προστατευτικών ή μη επιδράσεων της οιστραδιόλης και των

προγεστογόνων σε σχέση με αυτές τις διαφορές στην εκδήλωση των κύριων ψυχιατρικών νόσων μεταξύ των δύο φύλων. Η έκταση αυτής της έρευνας κυμαίνεται από μελέτες που έχουν δείξει σαφώς τις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις της οιστραδιόλης με τα κύρια συστήματα νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο, και ειδικά εκείνα που εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια και την κατάθλιψη, έως τα προκλινικά μοντέλα της νόσου που έχουν δείξει τη δυνατότητα της οιστραδιόλης είτε στην ενίσχυση της γνώσης και της μνήμης ή στα αναστρέψιμα ελλείμματα που αντανάκλουν τα θετικά, αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα. Κλινικές δοκιμές έδωσαν μια πολλά υποσχόμενη προοπτική για τη χρήση της οιστραδιόλης και την πιο πρόσφατη χρήση εκλεκτικών τροποποιητών των υποδοχέων των οιστρογόνων, ως συμπληρωματική θεραπεία για ασθενείς και των δύο φύλων, ενώ η χρήση προγεστενοειδών, σε ορισμένες περιπτώσεις, δείχνει να περιορίζει ή και να αναστρέφει πλήρως τις θετικές αυτές επιδράσεις. Βέβαια, παρόλα αυτά απαιτούνται επιπλέον μελέτες που να διερευνούν σε μεγαλύτερη έκταση και βάθος το μηχανισμό που διέπει την προστατευτική δράση της οιστραδιόλης στις ψυχιατρικές παθήσεις. Τέτοιες έρευνες είναι επίσης απαραίτητες σε όλες τις ψυχιατρικές διαταραχές όπου παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των φύλων. □

The Effect of Estrogens and Progestogens on the Occurrence of Major Mental Disorders

Panagiotis Theodosios-Nobelos,^{1*} Georgios Papagiouvanis,¹ Charalampos Triantis¹

¹ Pharmacy Department, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus

KEYWORDS:

Estrogens, Progestogens, Depression, Bipolar Disorder, Schizophrenia

CORRESPONDING

AUTHORS:

Dr Theodosios-Nobelos

Panagiotis

Email: hsc.np@frederick.ac.cy

ABSTRACT

Estrogens seem to participate in various functions of the body, including the brain function, through estrogen receptors, affecting among others, the differentiation or the occurrence and promotion of serious or less serious mental disorders. Estrogens seem to be involved in depression, bipolar disorder and schizophrenia, with the fluctuation of their levels being aggravating or beneficial. In these mental disorders, progestogens appear to limit the beneficial effects of estrogens, which are nonetheless necessary in a variety of situations, including the reduction of the side effects of estrogens. These actions of hormones and their supplements seem to be exerted at the cellular level, through transcription and gene expression adjustment, but also regulation of mitochondrial function, while they seem to interfere with all the main signaling pathways, influencing the action of key excitatory and suppressive neurotransmitters. Furthermore, sex hormones seem to affect the regulation of eating habits, a factor that appears to change especially during many major mental disorders, but also due to the drug treatment of these diseases. It is therefore considered important the further study of these mechanisms, linking female hormones with mental disorders, as well as their possible treatment through hormonal therapy, possibly as adjunctive to the already prescribed for these diseases.

Βιβλιογραφία:

1. Osterlund M.K., Hurd Y.L. Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog. Neurobiol.* 64, 251-267, 2001.
2. Pearlstein T, Rosen K, Stone A.B. Mood disorders and menopause. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 26, 279-294, 1997.
3. Ostlund H., Keller E., Hurd Y.L. Estrogen receptor gene expression in relation to neuropsychiatric disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1007, 54-63, 2003.
4. Studd J.W. A guide to the treatment of depression in women by estrogens. *Climacteric.* 14, 637-642, 2011.
5. Fornaro M., Perugi G. The impact of premenstrual dysphoric disorder among bipolar patients. *Eur. Psychiatry.* 8, 450-4, 2010.
6. Soares C.N., Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J.*

- Psychiatry Neurosci.* 33, 331–43, 2008.
7. Panay N., Studd J. Progesterone intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum. Reprod. Update.* 3, 159 – 71, 1997.
 8. Rapkin A.J. Yaz in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Reprod. Med.* 53, 729 – 41, 2008.
 9. Yonkers K.A., O' Brien P.M., Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 371, 1200–10, 2008.
 10. Studd J. Suppression of ovulation for the treatment of severe premenstrual depression. *Menopause Int.* 13, 182–4, 2007.
 11. Herson M., Kulkarni J. Hormonal Agents for the Treatment of Depression Associated with the Menopause. *Drugs Aging* 39, 607-618, 2022.
 12. Wium-Andersen M.K., Jørgensen T.S.H., Halvorsen A.H., Hartsteen B.H., Jørgensen M.B., Osler M. Association of Hormone Therapy With Depression During Menopause in a Cohort of Danish Women. *JAMA Netw. Open.* 5, e2239491, 2022.
 13. Carroll D.G., Kelley K.W. Use of antidepressants for management of hot flushes. *Pharmacotherapy* 29, 1357–66, 2009.
 14. Dennerstein L., Lehert P., Burger H., Dudley E. Mood and the menopausal transition. *J. Nerv. Ment. Dis.* 187, 685-91, 1999.
 15. Soares C.N., Frey B.N. Challenges and opportunities to manage depression during the menopausal transition and beyond. *Psychiatr. Clin. North Am.* 33, 295-308, 2010.
 16. Graziottin A., Serafini A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause Int.* 15, 76-81, 2009.
 17. Kessing L.V. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 117, 216–24, 2008.
 18. Baldassano C.F., Marangell L.B., Gyulai L., Ghaemi S.N., Joffe H., Kim D.R. et al. Gender differences in bipolar disorder: Retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord.* 7, 465–70, 2005.
 19. Kawa I., Carter J.D., Joyce P.R., Doughty C.J., Frampton C.M., Wells J.E. et al. Gender differences in bipolar disorder: Age of onset, course, comorbidity, and symptom resresentation. *Bipolar Disord.* 7, 119–25, 2005.
 20. Meinhard N., Kessing L.V., Vinberg M. The role of estrogen in bipolar disorder, a review. *Nord. J. Psychiatry.* 68, 81-87, 2014.
 21. Payne J.L. The role of estrogen in mood disorders in women. *Int. Rev. Psychiatry* 15, 280–90, 2003.
 22. Douma S.L., Husband C., O' Donnell M.E., Barwin B.N., Woodend A.K. Estrogen-related mood disorders: Reproductive life cycle factors. *ANS Adv. Nurs. Sci.* 28, 364–75, 2005.
 23. Theodosis-Nobelos P., Asimakopoulou E., Madianos M. Pathophysiological mechanisms of major mental disorders related to cardiovascular disease. *Psychiatriki.* 10, 113-123, 2022.
 24. Wieck A., Davies R.A., Hirst A.D., Brown N., Papadopoulos A., Marks M.N. et al. Menstrual cycle effects on hypothalamic dopamine receptor function in women with a history of puerperal bipolar disorder. *J. Psychopharmacol.* 17, 204-9, 2003.
 25. Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 103, 45-53, 2017.
 26. Triantis C., Theodosis-Nobelos P., Asimakopoulou E., Spathis A. The gut microbiome and its association with mental disorders. *Pharmakeftiki* 33, 72-87, 2021.
 27. Yildiz A., Guleryuz S., Ankerst D.P., Ongur D., Renshaw P.F. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: A double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 255-63, 2008.
 28. Zarate C.A. Jr, Singh J.B., Carlson P., Quiroz J., Jolkovsky L., Luckenbaugh D.A. et al. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: A pilot study. *Bipolar Disord.* 9, 561–70, 2007.
 29. Amrollahi Z., Rezaei F., Salehi B., Modabbernia A.H., Maroufi A., Esfandiari G.R. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen

- adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J. Affect. Disord.* 129, 327–31, 2011.
30. Cohen I., Figer A., Tepper R., Shapira J., Altaras M.M., Yigael D. et al. Ovarian overstimulation and cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure: Comparison between tamoxifen-treated and nontreated breast cancer patients. *Gynecol Oncol.* 72, 202-7, 1999.
 31. Eranti S.V., MacCabe J.H., Bundy H., Murray R.M. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 43, 155–167, 2013.
 32. Häfner H., Riecher-Rössler A., an Der Heiden W., Maurer K., Fatkenheuer B., Löffler W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol. Med.* 23(4), 925–940, 1993.
 33. Aleman A., Kahn R.S., Selten J.-P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 60, 565–571, 2003.
 34. McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O., MacCauley C., Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine.* 2, 13, 2004.
 35. Bergemann M.J.H., Dekker C.F., van Lunenburg M., Sommer I.E. Estrogen augmentation in schizophrenia: a quantitative review of current evidence. *Schizophr. Res.* 141, 179–184, 2012.
 36. Ochoa S., Usall J., Cobo J., Labad X., Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr. Res. Treatment.* 2012, 916198, 2012.
 37. Narr K.L., Thompson P.M., Sharma T. et al. Three-dimensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schizophrenia: gender effects. *Biol. Psychiatry.* 50, 84–97, 2001.
 38. Nopoulos P., Flaum M., Andreasen N.C. Sex differences in brain morphology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 154, 1648–1654, 1997.
 39. Kendell R.E., Chalmers J.C., Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br. J. Psychiatry* 150, 662–673, 1987.
 40. Bergemann N., Mundt C., Parzer P. et al. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr. Res.* 73, 357–366, 2005.
 41. Bergemann N., Riecher-Rössler A. (2005). Estrogen Effects in Psychiatric Disorders, *New York, Springer.*
 42. Gogos A., Sbisá A.M., Sun J., Gibbons A., Udawela M., Dean B. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *Int. J. Endocrinol.* 2015, 615356, 2015.
 43. Zhang-Wong J.H., Seeman M.V. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch. Womens Ment. Health.* 5, 93–98, 2002.
 44. Montgomery J., Winterbottom E., Jessani M. et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychiatry.* 65, 1491–1498, 2004.
 45. González-Rodríguez A., Guàrdia A., Monreal J.A. Peri- and Post-Menopausal Women with Schizophrenia and Related Disorders Are a Population with Specific Needs: A Narrative Review of Current Theories. *J. Pers. Med.* 11, 849, 2021.
 46. Akhondzadeh S., Nejatisafa A.A., Amini H. et al. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 27, 1007–1012, 2003.
 47. Kulkarni J., Gavrilidis E., Wang W. et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol. Psychiatry.* 20, 695–702, 2015.
 48. Kulkarni J., de Castella A., Smith D., Taffe J., Keks N., Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr. Res.* 20, 247–252, 1996.
 49. Lindamer L.A., Buse D.C., Lohr J.B., Jeste D.V. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with schizophrenia:

- positive effect on negative symptoms? *Biol. Psychiatry*. 49, 47–51, 2001.
50. Kulkarni J., de Castella A., Headey B. et al. Estrogens and men with schizophrenia: is there a case for adjunctive therapy? *Schizophr. Res.* 125, 278–283, 2011.
 51. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, 'Just the Facts': what we know in 2008. Part 1: overview. *Schizophr. Res.* 100, 4–19, 2008.
 52. Manatt M., Chandra S.B. The effects of mitochondrial dysfunction in schizophrenia. *J. Med. Genet. Genomics* 3, 84–94, 2011.
 53. Ko Y.H., Joe S.H., Cho W., Park J.H., Lee J.J., Jung I.K. et al. Estrogen, cognitive function and negative symptoms in female schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 53, 169-75, 2006.
 54. Sánchez M.G., Bourque M., Morissette M., Di Paolo T. Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci. Ther.* 16, e43–e71, 2010.
 55. Leranth C., Roth R.H., Elsworth J.D., Naftolin F., Horvath T.L., Redmond D.E. Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: implications for Parkinson's disease and memory. *J. Neurosci.* 20, 8604–8609, 2000.
 56. Chavez C., Hollaus M., Scarr E., Pavey G., Gogos A., van den Buuse M. The effect of estrogen on dopamine and serotonin receptor and transporter levels in the brain: an autoradiography study. *Brain Research*. 1321, 51–59, 2010.
 57. Emamian ES. AKT/GSK3 signaling pathway and schizophrenia. *Front. Mol. Neurosci.* 5, 33, 2012.
 58. Madularu D., Shams W.M., Brake W.G. Estrogen potentiates the behavioral and nucleus accumbens dopamine response to continuous haloperidol treatment in female rats. *Eur. J. Neurosci.* 39, 257–265, 2014.
 59. Jamu I.M., Okamoto H. Recent advances in understanding adverse effects associated with drugs targeting the serotonin receptor, 5-HT GPCR. *Front. Glob. Womens Health*. 3, 1012463, 2022.
 60. Inagaki T., Gautreaux C., Luine V. Acute estrogen treatment facilitates recognition memory consolidation and alters monoamine levels in memory-related brain areas. *Horm. Behav.* 58, 415–426, 2010.
 61. Adams M.M., Fink S.E., Janssen W.G.M., Shah R.A., Morrison J.H. Estrogen modulates synaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit distribution in the aged hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 474, 419–426, 2004.
 62. Phillis J.W., Song D., O'Regan M.H. Tamoxifen, a chloride channel blocker, reduces glutamate and aspartate release from the ischemic cerebral cortex. *Brain Research*. 780, 352–355, 1998.
 63. Karki P., Webb A., Zerguine A., Choi J., Son D.-S., Lee E. Mechanism of raloxifene-induced upregulation of glutamate transporters in rat primary astrocytes. *Glia*. 62, 1270–1283, 2014.
 64. Herbison AE, Simonian SX, Thanky NR, Bicknell RJ. Oestrogen modulation of noradrenaline neurotransmission. *Novartis Found Symp.* 230, 74-85, 2000.
 65. Henriksson, M.M., Aro H.M., Marttunen M J. et al. Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am. J. Psychiatry* 150, 935–940, 1993.
 66. Timby E., Balgård M., Nyberg S., Spigset O., Andersson A., Porankiewicz-Asplund J. et al. Pharmacokinetic and behavioral effects of allopregnanolone in healthy women. *Psychopharmacology (Berl)*. 186, 414-24, 2006.
 67. Nyberg S., Backstrom T., Zingmark E., Purdy R.H., Sundstrom-Poromaa I.S. Allopregnanolone decrease with symptom improvement during placebo and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in women with severe premenstrual syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 5, 257-266, 2007.
 68. Andréén L., Nyberg S., Turkmen S., van Wingen G., Fernández G., Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABA-A modulators. *Psychoneuroendocrinology*. 34, 1121-1132, 2009.
 69. Chan A.F., Mortola J.F., Wood S.H., Yen S.S.

- Persistence of premenstrual syndrome during low-dose administration of the progesterone antagonist RU 486. *Obstet. Gynecol.* 6, 1001-1005, 1994.
70. Sundstrom, I., Backstrom, T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinology* 1, 73-88, 1998.
71. Bjorn I., Sundstrom-Poromaa I., Bixo M., Nyberg, S., Backstrom G., Backstrom T. Increase of estrogen dose deteriorates mood during progestin phase in sequential hormonal therapy. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 5, 2026-2030, 2003.
72. Klump K.L., Keel P.K., Racine S.E., Burt S.A., Neale M., Sisk C.L. et al. The interactive effects of estrogen and progesterone on changes in emotional eating across the menstrual cycle. *J. Abnorm. Psychol.* 122, 131-7, 2013.
73. Asarian L., Geary N. Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Biol. Sci.* 361, 1251-1263, 2006.
74. Klump K.L., Suisman J.L., Culbert K.M., Kashy D.A., Keel P.K., Sisk C.L. The effects of ovariectomy on binge eating proneness in adult female rats. *Horm. Beh.* 59, 585-593, 2011.
75. Edler C., Lipson S.F., Keel P.K. Ovarian hormones and binge eating in bulimia nervosa. *Psychol. Med.* 37, 131-141, 2007.
76. Van Vugt D.A. Brain imaging study of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle. *Hum. Reprod. Update.* 16, 276-292, 2010.
77. Eckel, L.A. Estradiol: a rhythmic, inhibitory, indirect control of meal size. *Physiol. Behav.* 82, 35-41, 2004.
78. Eckel L.A., Geary N. Endogenous cholecystokinin's satiating action increases during estrus in female rats. *Peptides* 20, 451-456, 1999.