



## Rola neurosteroidów oraz steroidów neuroaktywnych w schizofrenii

*The role of neurosteroids and neuroactive steroids in schizophrenia*

JUSTYNA HOLKA-POKORSKA

III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem pracy jest omówienie zagadnienia roli neurosteroidów: dehydroepiandrosteronu oraz pregnenolonu w schizofrenii, w świetle badań eksperymentalnych oraz klinicznych.

**Poglądy.** Neurosteroidy są prekursorami lub metabolitami hormonów steroidowych, które regulują pobudliwość układu nerwowego. W związku z działaniem modulującym wobec szeregu receptorów zaangażowanych w patofizjologię schizofrenii, badanie fizjologii i patofizjologii gospodarki neurosteroidowej w ośrodkowym układzie nerwowym wydaje się być znaczące dla bliższego poznania patomechanizmu schizofrenii. Spośród wszystkich steroidów neuroaktywnych największe znaczenie dla patofizjologii objawów psychiatrycznych posiada progesteron, dehydroepiandrosteron oraz siarczan progesteronu (PREGS) i siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS). Wszystkie cztery wymienione substancje pozytywnie modulują receptory NMDA, a negatywnie modulują receptory GABA-A. U chorych na schizofrenię można obserwować podwyższony poziom stężenia krążącego dehydroepiandrosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu, testosteronu, kortyzolu, progesteronu oraz estradiolu w surowicy krwi, choć kliniczne znaczenie tych odkryć w dalszym ciągu pozostaje niejasne. Dehydroepiandrosteron, siarczan dehydroepiandrosteronu, progesteron, czy jego pochodna allopregnanolon wykazują kliniczne działanie przeciwlękowe, przeciwdepresyjne, czy przeciwpsychotyczne.

**Wnioski.** Dotychczasowe badania pozwalają na postawienie wniosku, że w przebiegu schizofrenii dochodzi do zakłócenia równowagi neurosteroidowej. Dodatkowo wykazano, że pozytywna kliniczna odpowiedź na leczenie neuroleptykami może wiązać się ze zmianami stężenia szeregu neurosteroidów w surowicy krwi. Wyjaśnienie czy jest to efekt przypadkowy, czy może za pośrednictwem niektórych neurosteroidów zachodzi pozytywna odpowiedź na leczenie przeciwpsychotyczne, może w sposób znaczący wpłynąć na dalszy rozwój psychofarmakoterapii schizofrenii.

### SUMMARY

**Objectives.** The aim of the paper is to discuss the role of two neurosteroids: dehydroepiandrosterone (DHEA) and pregnenolone in schizophrenia, in the light of experimental and clinical studies.

**Background.** Neurosteroids are precursors or metabolites of steroid hormones that regulate the nervous system excitability. Since neurosteroids modulate a number of receptors implicated in pathophysiology of schizophrenia, investigation of the physiology and pathophysiology of neurosteroid metabolism in the CNS seems to be important for our better understanding of the pathomechanism of schizophrenia. Among neuroactive steroids the following play a major role in the pathophysiology of psychotic symptoms: progesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), pregnenolone sulfate (PREGS), and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS). All the four substances modulate NMDA receptors positively, and GABA-A receptors negatively. In patients with schizophrenia elevated plasma levels of circulating DHEA, DHEAS, testosterone, cortisol, progesterone, and estradiol can be seen, although clinical significance of these findings remains unclear. DHEA, DHEAS, progesterone or its derivative, allopregnenolone, manifest clinical anxiolytic, antidepressant, and antipsychotic action.

**Conclusions.** Studies conducted so far allow to conclude that in the course of schizophrenia a disturbance of neurosteroid balance occurs. Moreover, a positive response to neuroleptic treatment was shown to be related to changes in plasma levels of a number of neurosteroids. Finding out whether this is a random effect or whether some neurosteroids perhaps mediate the positive response to antipsychotic treatment would be a significant development in psychopharmacotherapy of schizophrenia.

---

**Słowa kluczowe:** steroidy neuroaktywne / neurosteroidy / schizofrenia / receptory glutaminianergiczne / receptory GABA-A

**Key words:** neuroactive steroids / neurosteroids / schizophrenia / glutaminergic receptors / GABA-A receptors

---

Pozycja klasycznej, zintegrowanej, dopaminowej koncepcji schizofrenii od dawna pozostaje dobrze ugruntowana. Według tej koncepcji pozytywne objawy psychozy zależą od nadaktywności dopaminergicznej w układzie mezolimbicznym, zaś objawy negatywne, afektywne oraz zaburzenia funkcji poznawczych łączą się z niedoczynnością neuronów dopaminowych w układzie mezkortykalnym oraz ich projekcjach do kory przedczołowej. Od kilkunastu lat pojawiają się próby uzupełnienia koncepcji dopaminergicznej schizofrenii wypuklającą rolę zaburzeń z zakresu neurotransmisji serotoninerdycznej, a całkiem niedawno,

transmisji glutaminianergicznej. Ostatnio zaczęto też zwracać uwagę na modulujący wpływ steroidów płciowych oraz neurosteroidów na patofizjologię neurotransmisji glutaminianergicznej i dopaminergicznej w schizofrenii. Zaowocowało to szeregiem badań, które wykazały, że metabolity lub prekursorzy hormonów steroidowych z grupy estrogenów, androgenów czy gestagenów mogą odgrywać znaczącą rolę w modulowaniu aktywności receptorów glutaminianergicznych oraz receptorów GABA-A, a substancje o budowie steroidowej odgrywać istotną rolę regulacyjną w przebiegu schizofrenii.

Najwięcej doniesień z zakresu powiązań neurosteroidów aktywnych z patogenezą i przebiegiem chorób psychicznych, udokumentowano dla zaburzeń nastroju. Szereg obserwacji potwierdza zaangażowanie tych związków w patofizjologię zaburzeń nastroju oraz wywieranie efektu przeciwdepresyjnego i przeciwłękowego. Obecnie uważa się, że neurosteroidy aktywne wywierają działanie przeciwdepresyjne, modulując czynność systemów: noradrenergicznego i serotonergicznego. Z drugiej strony obserwuje się zjawisko prewencyjnej roli leków przeciwdepresyjnych na indukowane stresem podwyższenie stężeń szeregu neurosteroidów [1].

Neurosteroidy posiadają udokumentowane działanie neuroprotektoryjne, chociaż mechanizm poprzez który wywierają to działanie, nie jest dotychczas całkowicie poznany. Przypuszcza się, że działanie neuroprotektoryjne neurosteroidów jest wielokierunkowe, a u jego podłoża znajdują się zarówno mechanizmy genomowe jak i niegenomowe [2]. Spośród nich najczęściej wymieniane są: neutralizowanie toksycznych efektów glutamianu wobec neuronów hipokampa [3], działanie antyglukokortykoidowe [2, 4], czy działanie neuroprotektoryjne poprzez konwersję do testosteronu, a następnie estradiolu [4].

Postuluje się także, że patofizjologia choroby Alzheimera [5] oraz zmiany podatności na występowanie napadów drgawkowych [6] mogą także wiązać się z zaburzeniami w układzie neurosteroidów.

W związku z działaniem modulującym wobec szeregu receptorów neuroprzebieżnikowych zaangażowanych w patofizjologię schizofrenii, badanie fizjologii i patofizjologii gospodarki neurosteroidowej w ośrodkowym układzie nerwowym wydaje się znaczące dla bliższego poznania patomechanizmu schizofrenii. Znaczącym może być również fakt, że neurosteroidy podlegają zróżnicowanej regulacji u mężczyzn i kobiet. Podejrzewa się zatem, że mogą wpływać na zróżnicowaną u obu płci ekspresję takich chorób psychicznych jak schizofrenia, czy zaburzenia afektywne.

Spośród wszystkich neurosteroidów aktywnych największe znaczenie dla patofizjologii objawów psychotycznych posiada progesteron, dehydroepiandrosteron oraz siarczan progesteronu (PREGS) i siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS). Mimo kolejnych dowodów sugerujących, że wymienione substancje odgrywają istotną rolę w patofizjologii schizofrenii, zagadnienie ewentualnych odmienności dotyczących obecności i działania neurosteroidów w układzie nerwowym osób chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi nie zostało jeszcze szerzej zbadane. Badania kliniczne dotyczące modulującego wpływu neurosteroidów wobec objawów psychopatologicznych schizofrenii pozostają wciąż w fazie wstępnej, mimo zachęcających rezultatów badań pilotażowych. Celem obecnej pracy będzie omówienie roli dwóch głównych steroidów neuroaktywnych – dehydroepiandrosteronu oraz pregnenolonu – w zaburzeniach psychotycznych, w świetle aktualnej wiedzy z zakresu neuropsychoneuroendokrynologii oraz neurochemii oraz badań klinicznych. Zagadnienie estrogenowej koncepcji schizofrenii oraz wpływu estrogenów na neurotransmisję dopaminergiczną nie zostanie w tym opracowaniu poruszone, ze względu na fakt, że estrogeny nie są zaliczane do grupy neurosteroidów.

## NEUROSTEROIDY MÓZGOWE A STEROIDY NEUROAKTYWNE

Neurosteroidy mózgowe są ważnymi substratami neuroaktywnymi, zaangażowanymi w szereg procesów neurofizjologicznych oraz patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym. Neurosteroidy syntetyzowane są w komórkach tkanki glejowej, a substratem do ich syntezy jest cholesterol lub prekursorzy hormonów steroidowych pochodzące z gruczołów obwodowych [7]. Niektóre spośród neurosteroidów mogą być uważane zarówno za neurosteroidy, gdy są produkowane w mózgu, jak i za neuroaktywne steroidy, gdy ich produkcja odbywa się w gruczołach obwodowych [8]. Ze względu na lipofilną naturę, steroidy neuroaktywne produkowane w gruczołach obwodowych wywierają swoje działanie również w OUN, gdyż łatwo przekraczają barierę krew-mózg [9]. Dla przykładu progesteron może być uważany za neurosteroid, jeśli jego synteza zachodzi w mózgu, a także za steroid neuroaktywny, jeśli jest syntetyzowany w gonadach. W niektórych sytuacjach zatem oba terminy, neurosteroidy oraz steroidy neuroaktywne, są używane zamiennie.

Wszystkie substancje z grupy neurosteroidów wywierają pozytywne lub negatywne działanie modulujące wobec receptorów GABA-A lub NMDA. Do podstawowych, najlepiej zbadanych neurosteroidów należą: progesteron, allopregnanolon, allotetrahydrodezyksykortykosteron, pregnenolon, siarczan pregnenolonu, dehydroepiandrosteron oraz siarczan dehydroepiandrosteronu.

Receptory dla steroidów neuroaktywnych są obecne w jądrze komórkowym, błonie komórkowej oraz mikrotubulach komórek ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [10]. Swoje działanie regulacyjne na przekąźnictwo neuronalne neurosteroidy wywierają przez mechanizm wewnątrzkomórkowy oraz błonowy:

1. genomowy (wolniejszy) – polegający na ekspresji genów. Poprzez ten mechanizm hormony steroidowe wpływają na działanie neuroprzebieżników, regulując ich syntezę, metabolizm oraz gęstość receptorów [11]. Mechanizm ten pośredniczy również w funkcjach neuroendokrynych oraz reprodukcyjnych,
2. nie-genomowy (szybszy) – polegający na wiązaniu się z błonowymi kanałami jonowymi i szybkiej zmianie pobudliwości komórek nerwowych [12], co powoduje pobudzenie lub hamowanie neurotransmisji.

Działanie przeciwdrgawkowe, anestetyczne i przeciwłękowe neuroaktywnych steroidów zależy zatem od ich zdolności do pozytywnej modulacji funkcji receptorów GABA-A poprzez zwiększenie częstości i długości otwarcia jonowych kanałów chlorkowych [13]. Te, spośród neurosteroidów, które silnie pozytywnie modulują funkcję receptora GABA-A, czyli 3 alfa zredukowane steroidy neuroaktywne oraz ich syntetyczny analog ganaksolon wykazują silne działanie przeciwłękowe [14]. Dla przykładu, allopregnanolon potencjalizuje neurotransmisję GABA-ergiczną 20-krotnie bardziej niż benzodiazepiny oraz 200-krotnie bardziej niż barbiturany [15].

Z drugiej strony blokowanie funkcji receptora GABA-A najszerzej udokumentowane dla siarczanu pregnenolonu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) powoduje

efekt nasilenia objawów niepokoju oraz zwiększenie podatności do wystąpienia napadów drgawkowych [16].

Pozytywna i negatywna modulacja receptorów GABA-A jest zatem silnie powiązana z aktywnością anksjolityczną lub anksjogenną neurosteroidów. Mechanizm modulacji receptorów GABA-A jest ważny również dla rozważań nad patofizjologią objawów psychopatologicznych schizofrenii, gdyż poziom lęku towarzyszący występowaniu objawów psychotycznych jest często nieporównywalny do innych reakcji lękowych spotykanych w przyrodzie. Neurosteroidy uwalniane w odpowiedzi na stres i w reakcji paniki mogą odpowiadać za endogenne reakcje homeostazy wywierające stabilizującą rolę zarówno wobec funkcjonowania układu GABA-ergicznego jak i układu podwzgórze-przysadka-nadnercza, podlegającego nadmiernej stymulacji w odpowiedzi na stres [17]. Dla przykładu eksperymentalnie wywołanym napadom paniki towarzyszy spadek stężenia 3alfa, 5alfa tetrahydroprogesteronu – pozytywnego modulatora receptora GABA oraz wzrost stężenia 3beta, 5alfa-tetrahydro progesteronu – funkcjonalnego antagonisty receptora GABA-A [18].

Opisano także inne rodzaje oddziaływania neurosteroidów w mózgu włączając w to:

- blokowanie kanałów wapniowych oraz receptorów NMDA,
- modulację receptorów nikotynowych, muskarynowych, serotoninowych (5-HT<sub>3</sub>), kainianowych, glicynowych oraz sigma [19, 20, 21] (tabl. 1).

Tablica 1. Rodzaje modulacji receptorowej wywieranej przez poszczególne neurosteroidy.

Table 1. Types of receptor modulation by particular neurosteroids.

Rodzaj receptora	Neurosteroid	Rodzaj modulacji
GABA-A	Progesteron	Dodatni
	Testosteron	Dodatni
	Allopregnanolon	Dodatni
	Tetrahydrodesoksykortykosteron	Dodatni
	Siarczan pregnenolonu	Ujemny
	Siarczan dehydroepiandrosteronu	Ujemny
NMDA	Dehydroepiandrosteron	Dodatni
	Siarczan dehydroepiandrosteronu	Dodatni
	17-beta-estradiol	Ujemny
AMPA Receptor kainianowy	Siarczan pregnenolonu	Ujemny
	17-beta-estradiol	Dodatni
Receptor glicynowy	siarczan pregnenolonu	Ujemny
	Progesteron	Ujemny
5-HT-3	Siarczan pregnenolonu	Ujemny
	Progesteron	Ujemny
	Testosteron	Ujemny
Sigma-1	Siarczan dehydroepiandrosteronu	Dodatni
	Siarczan pregnenolonu	Dodatni
	Progesteron	Ujemny
N (Receptor nikotynowy)	Progesteron	Ujemny

Dodatkowo postuluje się, że neurosteroidy mogą oddziaływać na komórki nerwowe poprzez receptory błonowe przyłączając się do białka G [22] lub przyłączając się bezpośrednio do receptorów nukleotydowych [23].

Jeden z elementów neurorozwojowej koncepcji schizofrenii łączy nadmierną aktywację układu glutaminianergicznego we wczesnym okresie rozwoju z powstawaniem zjawisk ekscytotoksyczności, które zachodzą także w późniejszym, aktywnym okresie progresji schizofrenii [24]. Według innych koncepcji, w trakcie aktywnej fazy choroby, receptory glutaminianergiczne NMDA stają się hipoaktywne [25]. Nie ma w dalszym ciągu jednomyślności dotyczącej tego, czy najlepsze interwencje psychofarmakologiczne w schizofrenii mają dotyczyć stosowania agonistów czy antagonistów układu glutaminianergicznego. Substancje antagonistyczne wobec receptora NMDA mogą minimalizować efekty ekscytotoksyczności, ale prowadzić do nasilenia pozytywnych, negatywnych czy poznawczych objawów schizofrenii [24]. Wg Stahla substancje działające na układ glutaminianergiczny powinny zatem oddziaływać poprzez modulację i stabilizację systemu glutaminianergicznego, a nie blokowanie, czy też stymulację transmisji glutaminianergicznej. Stosowanie takich substancji powinno zależeć od stadium choroby oraz rodzaju symptomów, które mają być leczone.

Spośród wszystkich neurosteroidów aktywnych w ośrodkowym układzie nerwowym człowieka największe znaczenie dla patofizjologii objawów psychotycznych posiada progesteron, dehydroepiandrosteron oraz siarczan progesteronu (PREGS) i siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEAS). Wszystkie cztery wymienione substancje pozytywnie modulują receptory NMDA, a negatywnie modulują receptory GABA [19,26].

PREGS i DHEAS są negatywnymi modulatorami receptora GABA-A, przy czym PREGS wykazuje wobec tego receptora działanie agonistyczno-antagonistyczne, a DHEAS jedynie antagonistyczne [26]. DHEA jest również antagonistą receptorów GABA-A, chociaż o mniejszym potencjale, niż DHEAS.

PREGS jest silnym pozytywnym allosterycznym modulatorem receptorów NMDA, natomiast DHEA i DHEAS również wykazują agonistyczne działanie wobec receptorów NMDA, chociaż efekt ten nie jest tak silny jak w przypadku PREGS [27]. Zatem zarówno PREGS jak i DHEAS pobudzają neurotransmisję glutamatergiczną oraz osłabiają blokujące działanie układu GABA-ergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym, co następnie wpływa na osłabienie transmisji dopaminergicznej.

W badaniach na zwierzętach wykazano także, że DHEA i DHEAS powodują wzrost ilości receptorów NMDA w korze oraz hipokampie ośrodkowego układu nerwowego [28]. Zarówno w trakcie procesów naturalnego starzenia, jak i u chorych na Alzheimera perfuzja oraz objętość hipokampa [29] są także pozytywnie skorelowane z poziomem siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) oraz wskaźnika kortyzol/DHEAS.

Badania kliniczne dotyczące zastosowania substancji modulujących receptor GABA-A, takich jak benzodiazepiny w leczeniu objawów psychopatologicznych schizofrenii przyniosły sprzeczne rezultaty. Pojawiają się jednak prace, których wyniki potwierdzają skuteczność benzodiazepin porównywalną do neuroleptyków, w zapobieganiu zaostrzeniom objawów schizofrenii. Dla przykładu w badaniu Carpentera i wsp. udowodniono, że diazepam jest skuteczniejszy niż placebo, a porównywalny do flufenazyny w zapobieganiu

progresji objawów psychopatologicznych schizofrenii podczas rozwoju objawów prodromalnych zaostrzenia schizofrenii [30].

Podkreśla się, że neurosteroidy mogą mieć szersze niż benzodiazepiny spektrum działania, ze względu na to, że benzodiazepiny przyłączają się do ograniczonej populacji receptorów GABA-A, zawierających jednostki alfa i gamma [31].

Pochodna progesteronu tj. allopregnanolon wykazuje powinowactwo wobec wielu podtypów receptorów GABA-A, tj. zawierających jedynie jednostki beta, zawierających jednostki alfa i beta oraz zawierających jednostki alfa, beta i gamma [32].

## NEUROSTEROIDY W SCHIZOFRENII

Wiedza dotycząca roli neurosteroidów w patofizjologii schizofrenii jest jeszcze pofragmentowana, a badania często przynoszą sprzeczne rezultaty. Prace dotyczące oceny stężenia podstawowych neurosteroidów u chorych na schizofrenię w odniesieniu do osób zdrowych są trudne do porównywania, ze względu na zróżnicowaną metodologię. Wynika z nich między innymi, że u chorych na schizofrenię można obserwować podwyższony poziom krążących dehydroepiandrosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu, testosteronu, kortyzolu, progesteronu oraz estradiolu w surowicy (tabl. 2).

*Dehydroepiandrosteron:* Oades i Schepker odnotowali podwyższony poziom siarczanu dehydroepiandrosteronu w surowicy u leczonych neuroleptykami młodych mężczyzn ze schizofrenią oraz niski poziom estradiolu, wysoki poziom testosteronu i porównywalny poziom siarczanu dehydroepiandrosteronu u leczonych młodych kobiet ze schizofrenią, w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej [36]. Według autorów badania niski poziom estradiolu u kobiet może zwiększać ich podatność na wystąpienie objawów psychotycznych, podczas gdy zmiany poziomu testosteronu u kobiet oraz zmiany poziomu siarczanu dehydroepiandrosteronu u mężczyzn, mogą być jedną z konsekwencji choroby.

W badaniu Strousa i wsp. wykazano, że stężenia DHEA w surowicy 19 adolescentów obu płci, po raz pierwszy hospitalizowanych z powodu schizofrenii, są znacząco statystycznie wyższe od stężeń DHEA w surowicy 12 adolescentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń zachowania [35]. Dodatkowo zauważono, że poziomy stężenie DHEA i DHEA-S w surowicy chorych ze schizofrenią korelowały z nasileniem objawów psychopatologicznych ocenianych skalą PANSS (całkowita punktacja w skali PANSS).

Według autorów kolejnego badania, zmiany poziomu wskaźnika kortyzol/DHEA u chorych na schizofrenię mogą być konsekwencją zmienionej, nieprawidłowej reaktywności na stres u chorych osób [40]. W opisywanym badaniu Ritsner i wsp. oznaczali poziom DHEA, DHEAS oraz kortyzolu u 40 leczonych neuroleptykami chorych na schizofrenię, nie znajdując różnic pomiędzy chorymi i osobami z grupy kontrolnej, w sytuacji kiedy poziomy steroidów były mierzone rozłącznie. Natomiast wskaźniki kortyzol/DHEA oraz kortyzol/DHEAS u chorych na schizofrenię były znacząco wyższe, niż u osób z grupy kontrolnej. Chociaż wymieniane podwyższone wskaźniki kortyzol/DHEA oraz

Tablica 2. Poziomy neurosteroidów: dehydroepiandrosteronu (DHEA), progesteronu (PROG) oraz pregnenolonu (PREG) u chorych ze schizofrenią, w porównaniu z grupą kontrolną.

Table 2. Levels of neurosteroids: dehydroepiandrosterone (DHEA), progesterone (PROG) and pregnenolone (PREG) in patients with schizophrenia as compared to the controls.

Poziomy neurosteroidów u chorych ze schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną

Wczesna psychoza:

- wysoki poziom DHEA u nieleczonych mężczyzn [33]
- wysoki poziom PROG u nieleczonych mężczyzn [34]
- wyższy poziom DHEA u nieleczonych neuroleptykami adolescentów z pierwszym epizodem psychozy w porównaniu z adolescentami z rozpoznaniem zaburzeń zachowania [35]
- wysoki poziom DHEA u leczonych mężczyzn [36]
- normalny poziom DHEA u leczonych kobiet [36]
- normalny poziom progesteronu u leczonych mężczyzn i kobiet [36]
- wysoki poziom testosteronu u leczonych kobiet [36]

Schizofrenia przewlekła:

- niski poziom DHEA w godzinach porannych u nieleczonych mężczyzn [37]
- wysoki poziom progesteronu w reakcji na stres metaboliczny u nieleczonych mężczyzn [38]
- normalny poziom DHEA u leczonych neuroleptykami mężczyzn, wysoki poziom oraz niski poziom testosteronu u mężczyzn z umiarkowanie nasilonymi objawami negatywnymi psychozy [39]
- normalny poziom DHEA, DHEAS i kortyzolu u pacjentów leczonych [40]

Schizofrenia o nieustalonym okresie trwania:

Chorzy nieleczeni

- niski poziom PROG i estradiolu u mężczyzn, niski poziom testosteronu u chorych obojga płci nieleczonych neuroleptykami [41]

Chorzy leczeni neuroleptykami

- podwyższony wskaźnik kortyzol/ DHEA(S) u chorych obojgapłci [42]
- niski poziom pregnenolonu, wysoki poziom DHEA oraz wskaźnika DHEA/PREG u chorych na schizofrenię. Wartości poziomu PREG skorelowane z nasileniem objawów lęku [43]
- podwyższony poziom DHEA u leczonych chorych na schizofrenię, ze stabilną dawką neuroleptyku, w porównaniu z chorymi na chorobę
- afektywną dwubiegunową oraz osobami z grupy kontrolnej [44]

Schizofrenia przewlekła, chorzy leczeni neuroleptykami

w stabilnej dawce:

- poziom DHEA oraz wskaźnika kortyzol/DHEA skorelowany z wynikami testów funkcje poznawcze tj. pamięć werbalna, pamięć twarzy oraz funkcje wykonawcze [45]

kortyzol/DHEAS nie korelowały z ogólnym nasileniem objawów psychopatologicznych schizofrenii mierzonymi skalą PANSS, to wskaźnik kortyzol/DHEA korelował z poziomem nasilenia objawów depresji, niepokoju, oraz drażliwości u badanych chorych.

Według autorów badania dotyczącego oceny poziomu DHEA oraz wskaźnika kortyzol/DHEA u chorych na schizofrenię, podwyższony poziom dehydroepiandrosteronu może stać się markerem występowania procesu schizofrenicznego [44].

W badaniu przeprowadzonym przez Gallaghera poziom DHEA był podwyższony u 20 chorych ze schizofrenią le-

czonych stabilną dawką różnych neuroleptyków, w porównaniu z 20 chorymi na chorobę afektywną dwubiegunową oraz 20 osobami z grupy kontrolnej. We wszystkich trzech badanych grupach nie zaobserwowano natomiast różnic w zakresie poziomu wskaźnika kortyzol/DHEA. Ewentualny wpływ neuroleptyków stosowanych u chorych na schizofrenię, na poziom DHEA, w badaniu tym został pominięty ze względu na fakt, że u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową również stosowano neuroleptyki [44].

W badaniu przeprowadzonym przez Shirayama i wsp. odnaleziono korelację pomiędzy poziomem testosteronu oraz kortyzolu w surowicy chorych na schizofrenię, a nasileniem objawów negatywnych psychozy [39]. Badano poziom DHEAS, testosteronu oraz kortyzolu w surowicy mężczyzn przewlekłe chorujących na schizofrenię, leczonych neuroleptykami. Stwierdzono wyższy poziom kortyzolu, niższy poziom testosteronu oraz porównywalny poziom DHEAS pomiędzy chorymi, a osobami z grupy kontrolnej.

W niedawno opublikowanym badaniu dotyczącym zależności pomiędzy poziomem testosteronu, siarczaniu dehydroepiandrosteronu, estradiolu i prolaktyny, a nasileniem objawów negatywnych schizofrenii ujawniono odwrotną korelację pomiędzy objawami negatywnymi mierzonymi skalą PANSS, a stężeniem całkowitego oraz wolnego testosteronu u mężczyzn ze schizofrenią przewlekłą [46]. Poziom DHEAS, estradiolu oraz PRL nie był powiązany z nasileniem objawów negatywnych mierzonych skalą PANSS.

Silver i wsp. założyli, że obniżenie poziomu DHEA w surowicy może być powiązane z osłabieniem funkcjonowania poznawczego chorych na schizofrenię. U 26 pacjentów chorych na schizofrenię przewlekłą, leczonych neuroleptykami w stabilnej dawce zastosowano baterię testów neuropsychologicznych w celu oceny korelacji pomiędzy poznawczym funkcjonowaniem badanych, a stężeniem DHEA i wskaźnika kortyzol/DHEA [45]. Wykazano, że poziom DHEA i wskaźnika kortyzol/DHEA koreluje z wynikami w zakresie pamięci werbalnej, pamięci twarzy oraz funkcjami wykonawczymi.

W badaniu Ritsnera i wsp. oceniano stężenie pregnenolonu, będącego prekursorem dehydroepiandrosteronu u leczonych neuroleptykami chorych na schizofrenię obojga płci w porównaniu z osobami zdrowymi [43]. Poziom neurosteroidów był monitorowany przez 8 tygodni w odniesieniu do psychopatologicznych objawów schizofrenii ocenianych skalą PANSS, skalą lęku (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) oraz skalą nasilenia emocjonalnego distresu (Talbieh Brief Distress Inventory tj. TBDI). U chorych na schizofrenię stężenie pregnenolonu w surowicy było niższe niż u osób z grupy kontrolnej, natomiast poziom DHEA oraz wartości wskaźnika DHEA/PREG były wyższe u osób chorych, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Zarówno stężenie pregnenolonu jak i dehydroepiandrosteronu nie zmieniło się przez 8 tygodni trwania badania i jednoczesnej kontynuacji leczenia neuroleptykami u chorych na schizofrenię oraz u osób nieleczonych z grupy kontrolnej. Niskie stężenie pregnenolonu w surowicy (lecz nie pozostałych badanych hormonów) wydaje się być skorelowane z nasileniem lęku jako cechy (punktacja w skali STAI), ale pozostaje niezależne od nasilenia innych objawów psychopatologicznych schizofrenii. Według autorów badania niski poziom pregnenolonu oraz podwyższony poziom wskaźnika

DHEA/PREG może reprezentować osłabioną hormonalną reakcję na stres u chorych na schizofrenię.

*Progesteron:* Progesteron to drugi z ważnych w aspekcie neurofizjologii schizofrenii neurosteroidów aktywnych. Według niektórych badań występuje również w zmienionych stężeniach w surowicy osób chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi. Breier i Buchanan odnotowali podwyższenie poziomu progesteronu w odpowiedzi na stres metaboliczny u nieleczonych neuroleptykami, przewlekłe chorych mężczyzn ze schizofrenią [38].

W badaniu Prior i wsp. wykazano natomiast, że u nieleczonych wcześniej pacjentów z pierwszym epizodem psychozy występował podwyższony poziom progesteronu w surowicy. Podwyższony poziom progesteronu był pozytywnie skorelowany z nasileniem pozytywnych i negatywnych objawów psychopatologicznych psychozy [34]. Według autorów badania progesteron może pełnić rolę endogennej substancji o charakterze antypsychotycznym oraz anksjolitycznym, której poziom wzrasta podczas pierwszego epizodu psychozy lub w czasie silnego stresu, jako adaptacyjna odpowiedź organizmu, mająca na celu zachowanie homeostazy i umożliwienia przystosowawczego funkcjonowania osobie chorej.

Badanie Tahrianfard i Shariaty przyniosło przeciwstawne rezultaty [41]. Autorzy wykazali, że u mężczyzn chorujących na schizofrenię zarówno przed kuracją neuroleptykami, jak i podczas kuracji neuroleptykami (z różnych grup) i benzodiazepinami, stężenie progesteronu w surowicy jest niższe, niż u osób z grupy kontrolnej. Obserwowano jednak wzrost stężenia progesteronu w trakcie leczenia oraz w przypadku uzyskania klinicznej remisji. Dodatkowo obserwowano niski poziom testosteronu przed leczeniem i w trakcie leczenia neuroleptykami w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, ale poziom testosteronu wzrastał, jeśli udało się uzyskać kliniczną remisję. Poziom estrogenów pozostawał niższy u chorych na schizofrenię w porównaniu do osób z grupy kontrolnej w trakcie wszystkich trzech faz badania: przed kuracją, w trakcie kuracji oraz po uzyskaniu remisji klinicznej.

Rezultaty opisywanych badań nie porządkują wiedzy o patofizjologii neurosteroidów w schizofrenii w sposób definitywny, gdyż trudno je porównywać ze względu na zróżnicowaną metodologię przyjmowaną przez różnych autorów. Jedną mimo, że rezultaty badań są często sprzeczne, to wynika z nich niezbicie, że w schizofrenii gospodarka neurosteroidowa ulega zachwianiu. Nierozwiązaną kwestią pozostaje natomiast, czy zmiany poziomu neurosteroidów wynikają z samego "toksycznego" przebiegu choroby, z próby odzyskania homeostazy zachwianej przez rozwój procesu schizofrenicznego w ośrodkowym układzie nerwowym czy też stanowią odpowiedź na skuteczne leczenie neuroleptykami i wystąpienie efektu terapeutycznego.

## **ODPOWIEDŹ NA LECZENIE NEUROLEPTYKAMI A ZMIANY STĘŻENIA NEUROAKTYWNYCH STEROIDÓW**

Kolejny kierunek badań dotyczących roli aktywnych neurosteroidów w patofizjologii schizofrenii wyrasta z obserwacji, że stężenia neurosteroidów zmieniają się podczas kuracji lekami przeciwpsychotycznymi, co może sugerować,

że za pośrednictwem neurosteroidów generowana jest odpowiedź na leczenie neuroleptykami.

Obserwacje te dotyczą głównie neuroleptyków z grupy atypowych, w tym olanzapiny i kłozapiny [47, 48, 49]. W przytoczonych badaniach na zwierzętach, w trakcie jednorazowego podawania olanzapiny obserwowano zależny od dawki oraz czasu wzrost stężenia allopregnanolonu w korze mózgowej szczurów, czemu towarzyszył wzrost stężenia progesteronu w surowicy badanych zwierząt. Zmiany stężenia progesteronu w surowicy indukowane podawaniem olanzapiny lub kłozapiny były znaczące i zależne od dawki neuroleptyku [47, 48]. W badaniu klinicznym w którym podawano DHEA chorym na schizofrenię leczonym olanzapiną nie odnotowano zmian w stężeniu DHEA w surowicy krwi w grupie otrzymującej placebo. Można zatem pośrednio wnioskować, że w trakcie kuracji olanzapiną, u chorych o ustabilizowanym stanie klinicznym, stężenie krążącego w surowicy dehydroepiandrosteronu nie zmienia się.

W pierwszym z badań przeprowadzonych przez Marxa udowodniono, że wzrost stężenia poziomu allopregnanolonu w korze mózgowej szczurów osiąga poziom wystarczający do wywarcia wpływu na przewodnictwo GABA-ergiczne [48].

W trakcie jednorazowego stosowania kłozapiny obserwowano natomiast wzrost stężenia 3-alfa, 5-alfa-tetrahydrodezykorykosteronu, przy czym efekt ten utrzymywał się w sytuacji przewlekłego stosowania kłozapiny w badaniach na zwierzętach [46]. W innym badaniu wykazano, że kłozapina lecz nie haloperidol wywołuje spadek stężenia DHEA i DHEAS w korze mózgowej szczurów [50]. W randomizowanym badaniu klinicznym, w którym podawano placebo i DHEA chorym na schizofrenię leczonym olanzapiną w stabilnej dawce nie odnotowano zmian w stężeniu DHEA w surowicy krwi w grupie otrzymującej placebo [51]. Można zatem wnioskować pośrednio, że w trakcie kuracji olanzapiną, u chorych o ustabilizowanym stanie klinicznym, stężenie krążącego w surowicy dehydroepiandrosteronu nie zmienia się.

W badaniach na zwierzętach przy zastosowaniu dwóch leków u silnym powinowactwie do receptora D2 mianowicie klasycznego neuroleptyku haloperidolu [48, 49] oraz atypowego neuroleptyku risperidonu nie odnotowano zmian w stężeniach neurosteroidów [47, 48].

Jednak w badaniu klinicznym przeprowadzonym jeszcze jako wstępne, na małej grupie 9 chorych ze schizofrenią leczonych kłozapiną, nie zaobserwowano istotnych zmian w stężeniu krążących neurosteroidów: 3-alfa, 5-alfa tetrahydroprogesteronu oraz 3-alfa, 5-alfa tetrahydrodezykorykosteronu, mimo wcześniejszych wyników potwierdzających zmiany stężenia neurosteroidów podczas długotrwałego podawania kłozapiny w badaniach na zwierzętach [52].

W kilku badaniach klinicznych udowodniono, że u chorych na schizofrenię w trakcie efektywnej kuracji neuroleptykiem zmienia się poziom niektórych neurosteroidów. Badania te jednak są trudne do interpretacji, gdyż grupę badaną stanowią chorzy leczeni różnymi neuroleptykami. W badaniu przeprowadzonym przez Ritsnera i wsp. odnotowano na przykład wyższy poziom kortyzolu oraz wskaźnika kortyzol/siarczan dehydroepiandrosteronu u chorych, którzy uzyskali poprawę w czasie leczenia neuroleptykiem [53].

Zmiany w stężeniach neurosteroidów w trakcie kuracji niektórymi neuroleptykami mogą odzwierciedlać profil far-

makologiczny badanych leków. Na przykład jak wykazano w badaniach eksperymentalnych dla pochodnych dibenzoksazepiny tj. olanzapiny i kłozapiny, istnieje wyraźny związek z wywoływaniem zmian w stężeniach neurosteroidów mózgowych jak i steroidów badanych obwodowo w surowicy krwi, a stosowaniem leków z tej właśnie grupy. Natomiast obie wymienione pochodne dibenzoksazepiny wywierają udokumentowany efekt przeciwdepresyjny, działają wieloreceptorowo, wykazując raczej słabe powinowactwo wobec receptora D2. W badaniach klinicznych natomiast udowodniono, że w trakcie leczenia lekami z grupy SSRI, mianowicie fluoksetyną i fluwoksaminą obserwuje się korelacje pomiędzy stężeniem allopregnanolonu, a zmniejszeniem objawów depresji [54]. Można zatem przewidywać, że neuroleptyki o wyraźnym działaniu przeciwdepresyjnym mogą również wywoływać zmiany w gospodarce neurosteroidowej.

Powiązania neuroleptyków o innych mechanizmach działania z gospodarką neurosteroidową wymagają dalszych badań, zarówno z zastosowaniem modeli zwierzęcych, jak i badań klinicznych.

## ZASTOSOWANIE KLINICZNE NEUROSTEROIDÓW W LECZENIU OBJAWÓW PSYCHOPATOLOGICZNYCH SCHIZOFRENII

Jak wynika z założeń teoretycznych i badań eksperymentalnych, dehydroepiandrosteron, siarczan dehydroepiandrosteronu, progesteron czy jego pochodna allopregnanolon, mogą wykazywać działanie przeciwłkowe, przeciwdepresyjne, czy posiadać właściwości przeciwpsychotyczne.

Terapia dehydroepiandrosteronem pozytywnie modulującym receptory NMDA może być korzystna dla chorych na schizofrenię, przy założeniu, że w schizofrenii dochodzi do osłabienia aktywności receptorów NMDA [25].

DHEA wpływa także w sposób pośredni na wzrost uwalniania dopaminy w układzie mezokortykałnym, co może przyczyniać się do zmniejszenia objawów negatywnych oraz poprawy funkcji poznawczych w schizofrenii [55].

W ostatnim okresie wykonano szereg badań dotyczących klinicznego zastosowania dehydroepiandrosteronu w leczeniu objawów negatywnych, afektywnych czy osłabionych funkcji poznawczych w schizofrenii.

Dla przykładu w badaniu Stroussa i wsp. wykazano w podwójnie ślepej próbie z zastosowaniem placebo, w trakcie 6-tygodniowego stosowania dehydroepiandrosteronu w dawce 100 mg u 30 chorych na schizofrenię, leczonych różnymi neuroleptykami, że potencjalizacja leczenia przeciwpsychotycznego dehydroepiandrosteronem jest bardziej skuteczna niż placebo wobec objawów negatywnych, lękowych i depresyjnych u chorych na schizofrenię [56].

W kolejnym randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez zespół Stroussa, przez 12 tygodni podawano dehydroepiandrosteron w dawce maksymalnej 150 mg/die lub placebo 40 chorym ze schizofrenią przewlekłą, leczonym olanzapiną w stabilnej dawce [57]. W grupie otrzymującej DHEA odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych ocenianych skalą SANS oraz nieznaczną poprawę objawów parkinsonowskich i akatyzyj. Nie zauważono zmian nasilenia objawów w ocenie skalą PANSS (ani też zmiany

nasilenia objawów negatywnych ocenianych skalą PANSS). W grupie otrzymującej DHEA zarysowała się natomiast tendencja do poprawy funkcji poznawczych, ocenianych baterią testów neuropsychologicznych (głównie pamięci), nie osiągając jednak poziomu istotności statystycznej.

Jak wspomniano wcześniej, atypowy neuroleptyk klozapina obniża stężenie DHEA i DHEAS w korze mózgowej szczurów. Efektem takiego spadku stężenia może być wzmocnienie czynności hamującej w układzie GABA-ergicznym, z czym łączy się też osłabienie czynności receptorów NMDA. Terapia dehydroepiandrosteronem może być zatem korzystna dla chorych z dominującą oprócz defektu dopaminergicznego patologią glutaminianergiczną, ale szkodliwa dla chorych z dominującą patologią GABA-ergiczną [58].

Konieczne są zatem dalsze badania kliniczne mające na celu szczegółową ocenę jakie symptomy ulegają poprawie, a jakie mogą ulec ewentualnemu pogorszeniu w trakcie terapii dehydroepiandrosteronem.

Progesteron i jego metabolity również mogą posiadać właściwości przeciwpsychotyczne. Pośrednio można o tym wnioskować z obserwacji, że objawy psychopatologiczne schizofrenii u kobiet zmieniają się w trakcie trwania cyklu menstruacyjnego [59], a kobiety są bardziej podatne na wystąpienie psychozy w okresie poporodowym czy menopauzalnym, kiedy stężenie progesteronu spada.

Działanie przeciwpsychotyczne progesteronu oceniano głównie na modelach zwierzęcych, udowadniając, że progesteron, podobnie jak leki przeciwpsychotyczne odwraca efekt indukowanego apomorfina zakłócenia bramkowania sensomotorycznego (*pre-pulse inhibition*, PPI) [19]. Dodatkowo progesteron i jego metabolity wywierają efekt spowalniający aktywność ruchową, z nasileniem zależnym od dawki.

Jak dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących zastosowania progesteronu jako substancji potencjalizującej leczenie przeciwpsychotyczne u kobiet lub mężczyzn chorujących na psychozę. Istnieje jedno nieopublikowane jak dotychczas badanie dotyczące zastosowania 6-miesięcznej terapii skojarzonej estrogeny z progesteronem, w porównaniu z placebo u 14 chorych ze schizofrenią [60]. Po sześciu miesiącach terapii skojarzonej nie odnotowano żadnych różnic między grupami w zakresie objawów pozytywnych ocenianych skalą PANSS. Jedyna statystycznie istotna różnica między grupą placebo, a otrzymującą terapię skojarzoną estrogeny z progesteronem dotyczyła podskali objawów negatywnych. Badanie jednak zostało przeprowadzone na małej grupie chorych, a progesteron był stosowany w skojarzeniu z estrogenem.

## WNIOSKI

Badania nad patofizjologią gospodarki neurosteroidów oraz steroidów neuroaktywnych u chorych na schizofrenię oraz próby stosowania substancji z tych grup w terapii schizofrenii stanowią stosunkowo nowy obszar badawczy i dotyczą głównie na eksperymentów przedklinicznych.

Badania kliniczne dotyczące roli steroidów neuroaktywnych w przebiegu schizofrenii są jak dotychczas nieliczne i opierają się na małych grupach badawczych.

Badania koncentrujące się na ocenie poziomu neurosteroidów u chorych na schizofrenię konstruowane są w opar-

ciu o ocenę zawartości poszczególnych neuroaktywnych steroidów w surowicy krwi, przy założeniu, że ich stężenia w surowicy krwi pozostają proporcjonalne do stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz ośrodkowym układzie nerwowym. Narzuca to znaczne ograniczenia dla rzetelnej interpretacji wyników wymienionych badań.

Duże utrudnienie dla badań klinicznych stanowi również fakt, że większość neuroaktywnych steroidów posiada ogólnoustrojowe działanie endokryne.

Zastosowanie kliniczne znalazł jak dotychczas jedyny syntetyczny analog neurosteroidowy, a mianowicie 3-beta metylowany analog allopregnanolonu-ganaksolon. Nie wywołuje on ogólnoustrojowego działania endokrynnego i jest stosowany w leczeniu różnych postaci padaczki u dorosłych i dzieci [61]. Nie badano jednak dotychczas klinicznego wpływu ganaksolonu na objawy psychopatologiczne schizofrenii.

Dotychczasowe badania dotyczące patofizjologii neurosteroidów oraz jej powiązań z etiopatogenezą schizofrenii są często niepełne lub sprzeczne. Pozwalają jedynie na postawienie wniosku, że w przebiegu schizofrenii dochodzi do zakłócenia równowagi neurosteroidowej. Dalszych badań wymagają kwestie, czy zmiany w zakresie ilości lub rodzaju syntetyzowanych neurosteroidów mogą zwiększać ryzyko choroby, czy są może konsekwencją rozwoju schizofrenii lub próbą odzyskania psychoneuroendokrynologicznej równowagi w przebiegu choroby.

Osobnym zagadnieniem pozostaje bliższe zbadanie powiązań pomiędzy stosowaniem różnych grup neuroleptyków, a efektem klinicznym kuracji przeciwpsychotycznych. Dotychczasowe badania wskazują, że pozytywny efekt kliniczny może wiązać się ze zmianami stężenia szeregu neurosteroidów. Wyjaśnienie, czy jest to efekt przypadkowy, czy też za pośrednictwem niektórych neurosteroidów zachodzi pozytywna odpowiedź na leczenie przeciwpsychotyczne mogłoby w sposób znaczący wpłynąć na dalszy rozwój psychofarmakoterapii schizofrenii.

## PIŚMIENNICTWO

1. Serra M, Pisul MG, Dazzi L, Purdy RH, Biggio G. Prevention of the stress-induced increase in the concentration of neuroactive steroids in rat brain by long-term administration of mirtazapine but not of fluoxetine. *J Psychopharmacol.* 2002; 16: 133–138.
2. Wojtal K, Trojnar MK, Czuczwar S. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. *Pharmacological Reports.* 2006; 58, 335–340.
3. Kimonides VG, Khatibi NH, Sofroniew MV, Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1998; 95:1852–1857.
4. Veiga S, Garcia-Segura LM, Azcoitia J. Neuroprotection by the steroids pregnenolone and dehydroepiandrosterone is mediated by the enzyme aromatase. *J Neurobiol.* 2003; 56: 398–406.
5. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG. Oestrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimers's disease and non-demented controls. *Archives of Neurology.* 1994; 51: 896–900.
6. Grosso S, Luisi S, Mostardini R, Farnetani M, Cobellis L, Morgese G, Balestri P, Petragola F. Inter-ictal and post-ictal circulating levels of allopregnanolone, an anticonvulsant metabolite of progesterone, in epileptic children. *Epilepsy Res.* 2003; 54: 29–34.

7. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145: 669–679.
8. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. *J Endocrinol.* 1996; 150, S221–S239.
9. O'Dell LE, Almonary AA, Vallee M, Koob GF, Fitzgerald RL, Purdy RH. Ethanol-induced increases in neuroactive steroids in the rat brain and plasma are absent in adrenalectomised and gonadectomised rats. *Eur J Pharmacol.* 2004; 484: 241–7.
10. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 35–43.
11. Fink G. Molecular principles from neuroendocrine models; steroid control of central neurotransmission. *Prog Brain Res.* 1994; 100: 139–147.
12. Mellon S. Neurosteroids: biochemistry, modes of action and clinical relevance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1994; 78: 1003–1008.
13. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of GABA-A receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Progress in Neurobiology.* 1992; 38: 379–395.
14. Vanover KE, Rosenzweig-Lipson S, Hawkinson JE, Lan NC, Belluzzi JD, Stein L, Barrett JE, Wood PL, Carter RB. Characterization of the anxiolytic properties of a novel neuroactive steroid, Co 2–6749 (GMA-839; WAY-141839; 3 alpha, 21 dihydroxy-3 beta-trifluoromethyl-19-nor-5 beta-pregnan-20-one, a selective modulator of gamma-aminobutyric acid (A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 295: 337–345.
15. Morrow AL, Suzdak PD, Paul SM. Steroid hormone metabolites potentiate GABA receptor-mediated chloride ion flux with nanomolar potency. *Eur J Pharmacol.* 1987; 142: 483–485.
16. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology.* 1998; 23: 963–987.
17. McEwen BS, Seeman T. Protective and demaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N.Y. Acad Sci.* 1999; 896: 30–47.
18. Strohle A, Romeo E, di Michele F, Pasini A, Hermann B, Gajewski G, Holsboer F, Rupprecht R. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60: 133–141.
19. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanism of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends in Neurosciences.* 1999; 22: 410–416.
20. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids in neuropsychopharmacology. *Int Rev Neurobiol.* 2001; 46: 461–77.
21. Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning C, Peters JA. Neurosteroids and GABA-A receptor function. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1995; 16: 295–303.
22. Orchnik M, Murray TF, Franklin PH, Moore FL. Guanyl nucleotides modulate binding to steroid receptors in neuronal membranes. *PNAS.* 1992; 89: 3830–3834.
23. Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zingg HH. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature.* 1998; 392: 509–512.
24. Stahl SM. *Antipsychotics and Mood stabilizers.* Stahl's Essential Psychopharmacology. New York: Cambridge University Press; 2008.
25. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatr Res.* 1999; 33: 523–533.
26. Park-Chung M, Malayev A, Purdy RH, Gibbs TT, Farb DH. Sulfated and unsulfated steroids modulate gamma-aminobutyric acid A receptor function through distinct sites. *Brain Res.* 1999; 830: 72–87.
27. Baulieu EE, Robell P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive steroids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 4089–91.
28. Wen S, Dong K, Onolfo JP, Vicens M. Treatment with dehydroepiandrosterone sulphate increases NMDA receptors in hippocampus and cortex. *Eur J Pharmacol.* 2001; 430: 373–374.
29. Magri F, Terenzi F, Ricciardi T, Fioravanti M, Solerte SB, Stabile M, Balza G, Gandini C, Villa M, Ferrari E. Association between changes in adrenal secretion and cerebral morphometric correlates in normal aging and senile dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000; 11: 90–99.
30. Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Breier AF. Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 299–303.
31. Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, Seeburg PH. Importance of novel GABA-A receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature.* 1989; 338: 582–585.
32. Puia G, Santi MR, Vicini S, Pritchett DB, Purdy RH, Paul SM, Seeburg PH, Costa E. Neurosteroids act on recombinant human GABA-A receptors. *Neuron* 1990; 4: 759–765.
33. Marx CE, Trost WT, Shampine LJ, Liebermann JA, Morrow AL, Thakore JH. Neuroactive steroids in schizophrenia: relevance to symptoms and therapeutics. *Biol Psychiatry.* 2004; 55 (Suppl 8): 171.
34. Prior TI, Tibbo PG, Purdon SE. Elevated progesterone levels correlate with symptom severity in males newly diagnosed with schizophrenia or schizophreniform disorder. Montreal (QC): *Proceeding of Canadian College of Neuropsychopharmacology;* 2003.
35. Strous RD, Maayan R, Kaminsky M, Blumensohn R, Weizman A, Spivak B. DHEA and DHEA-S levels in hospitalized adolescents with first-episode schizophrenia and conduct disorder: A comparison study. *European Neuropsychopharmacology.* 2009; 19: 499–503.
36. Oades RD, Schepker R. Serum gonadal steroids in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology.* 1994; 19: 373–85.
37. Tournay G, Erb JL. Temporal variation in androgens and stress hormones in control and schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry.* 1979; 14: 395–404.
38. Breier A, Buchanan RW. The effects of metabolic stress on plasma progesterone levels in healthy volunteers and schizophrenic patients. *Life Sci.* 1992; 51: 1527–34.
39. Shirayama Y, Hashimoto K, Suzuki Y, Higuchi T. Correlation of plasma neurosteroids to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 2002; 58: 69–74.
40. Ritsner M, Maayan R, Gibel A, Strous RD, Modai I, Weizman A. Elevation of cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14: 267–73.
41. Taherianfard M, Shariaty M. Evaluation of serum steroid hormones in schizophrenic patients. *Indian J Med Sci.* 2004; 58: 3–9.
42. Ritsner M, Gibel A, Maayan R, Ratner Y, Ram E, Modai I, Weizman A. State and trait related predictors of serum cortisol to DHEA(S) molar ratios and hormone concentrations in schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology.* 2007; 17: 257–264.
43. Ritsner M, Maayan R, Gibel A, Weizman A. Differences in blood pregnenolone and dehydroepiandrosterone levels between schizophrenia patients and healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacology.* 2007; 17: 358–365.
44. Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier N. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research.* 2007; 90: 258–263.
45. Silver H, Knoll G, Isakov V, Goodman C, Finkelstein Y. Blood DHEA concentrations correlate with cognitive function in chronic schizophrenia patients: a pilot study. *J Psych Res.* 2005; 39 (6): 569–75.
46. Y-H Ko, S-W Jung, S-H Joe, C-H Lee, H-G Jung, I-K Jung, S-H Kim, M-S Lee. Association between serum testosterone levels and the severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2007; 32: 385–391.



47. Barbaccia MD, Affricano D, Prudy RH, Maciocco E, Spiga F, Biggio G. Clozapine, but not haloperidol, increases brain concentrations of neuroactive steroids in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 489–97.
48. Marx CE, Duncan GE, Gilmore JH, Lieberman JA, Morrow AL. Olanzapine increases allopregnanolone in the rat cerebral cortex. *Biol Psychiatry*. 2000; 47: 1000–1004.
49. Marx CE, VanDoren MJ, Duncan GE, Lieberman JA, Moorow AL. Olanzapine and clozapine increases the GABA-ergic neuroactive steroid allopregnanolone in rodents. *Neuropsychopharmacol*. 2003; 28: 1–13.
50. Nechmad A, Maayan R, Ramadan E, Morad O, Poyurovsky M, Weizman A. Clozapine decreases rat brain dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13: 29–31.
51. Strous RD, Stryjer R, Maayan R, Gal G, Viglin D, Katz E, Eisner D, Weizman A. Analysis of clinical symptomatology, extrapyramidal symptoms and neurocognitive dysfunction following dehydroepiandrosterone (DHEA) administration in olanzapine treated schizophrenia patients: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32: 96–105.
52. Monteleone P, Fabrazzo M, Serra M, Tortorella A, Pisu MG, Biggio G, Maj M. Long treatment with clozapine does not affect morning circulating levels of allopregnanolone and THDOC in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 437–440.
53. Ritsner M, Gibel A, Maayan R, Ratner Y, Ram, E, Biadsky H, Modai I, Weizman A. Cortisol/dehydroepiandrosterone ratio and responses to antipsychotic treatment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30:1913–1922.
54. Uzunova V, Sheline Y, Davies JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Costa E, Guidotti A. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 3239–3244.
55. Majewska MD. Neurosteroid antagonists of the GABA-A receptors. W: Baulieu EE, Robel P, Schumache M. *Neurosteroids: a new regulatory function in the nervous system* Totawa (NJ) Humana Press Inc; 1999; 155–166.
56. Strous RD, Maayan R. Value of dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 133–141.
57. Strous RD, Stryjer R, Maayan R, Gal G, Viglin D, Katz E, Eisner D, Weizman A. Analysis of clinical symptomatology, extrapyramidal symptoms and neurocognitive dysfunction following dehydroepiandrosterone (DHEA) administration in olanzapine treated schizophrenia patients: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32: 96–105.
58. Shulman Y, Tibbo PG. Neuroactive steroids in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005; 50: 695–702.
59. Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1993; 33: 207–209.
60. Good 1999 cyt. za: Chua WL, Izquierdo de Santiago A, Kulkarni J, Mortimer A. Estrogen for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; 4: CD 004719. DOI: 10.1002/14651858. CD004719.pub.2.
61. Bialer M, Svein IJ, Harvey JK, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eighth Eliat Conference (Eliat VIII). *Epilepsy Research*. 2007; 73: 1–52.

*Wpłynęło: 27.01.2009. Zrecenzowano: 09.03.2009. Przyjęto: 18.05.2009.*

*Adres: Dr Justyna Holka-Pokorska, III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel. 0-22-4582747, pokorska@ipin.edu.pl*