

Maska endokrynną rozwoju procesu schizofrenicznego – studium przypadku

The endocrine mask of a developing process of schizophrenia – case study

Małgorzata Śmiarowska¹, Barbara Krzyżanowska-Świniarska², Agata Lisiecka¹, Magdalena Letkiewicz¹, Krystyna Pilarska²,
Jan Horodnicki¹

¹Z Katedry i Kliniki Psychiatrii w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Horodnicki

²Z Kliniki Endokrynologii AM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Pilarska

Summary

In this research psychic and somatic symptoms related to disturbances of hypothalamus – hypophysis – peripheral regulation which may occur in the schizophrenic process were analysed. Authors discussed the problem of relations between hypothalamus neuroregulation and pathogenesis of endocrine disturbances which suggest the organic cause of obesity, hirsutism and secondary amenorrhea among women diagnosed with paranoid schizophrenia. Actual antipsychotic pharmacological treatment, including some side-effects: the metabolic (obesity) and the endocrine (hyperprolactinemia) ones were considered. The authors conclude that endocrine disorders which are connected with hypothalamus dysfunction (sleeping, eating and reproductive functions) may for each the psychotic symptoms and treating them influences at the same time some endocrine changes. The estimation of PRL release in a test of stimulation with metoclopramide can be a sensitive (though not specific) test of dopaminergic activity in tuberous – infundibulum pathway and may be used to control the treatment.

Słowa klucze: schizofrenia, otyłość, zaburzenia endokrynną

Key words: schizophrenia, obesity, endocrine disturbances

Wstęp

Zgodnie z koncepcją M. Bleulera pojęcie zespołu psychoendokrynną obejmuje zmiany psychiczne w schorzeniach gruczołów wydzielania wewnętrznego, które ustępują po leczeniu przyczynowym. Z drugiej strony, psychozy endogenne z kręgu schizofrenii i zaburzeń nastroju oraz silne przeżycia związane ze stresem (PTSD – post traumatic stress disorder) wiążą się ze zmianą aktywności tworzącego siatkowatego śród-

mózgowia związanego z układem dopaminy (DA), neurosekrecji struktur kory przedczołowej i układu limbicznego uwalniających: noradrenalinę (NA), kortykoliberynę (CRH), tyreoliberynę (TRH) i luliberynę (LHRH). Hormony gruczołów obwodowych wpływają na neuroregulację hipokamapa (hormony tarczycy – zwiększają sekrecję NA, kortyzol moduluje receptory serotoniny 5-HT_{1A}, estradiol zwiększa sekrecję NA i 5-HT, zmniejsza DA) [1].

Przedstawiamy przypadek pacjentki ilustrujący wzajemne zależności procesów psychicznych i zmienionej sekrecji hormonów w przebiegu schizofrenii.

Material i metoda

Badano 29-letnią kobietę (182 cm, 124,5 kg, BMI 37,6 n: 20–25 kg/m²) z historią ginekologicznego leczenia hormonalnego od 14 roku życia z powodu szybkiego tempa wzrastania, otyłości młodzieńczej i opóźnionego pokwitania, dla których nie znaleziono podłoża organicznego. Około 2 lata przed hospitalizacją psychiatryczną pojawiły się: napady żarłoczości z przyrostem masy ciała około 30 kg w ciągu 6 miesięcy i centralnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, hirsutyzm, wtórny brak miesiączki. Zmianom somatycznym początkowo towarzyszyły objawy rzekomodepresyjne z chwiejnością emocjonalną, po roku kolejno dołączały się: zaburzenia zachowania (wybuchy złości, podpalanie się, nietypowe wycinanie włosów), trudności w nauce (została relegowana ze studiów mimo wcześniejszych osiągnięć ponad przeciętną), zmiany myślenia (sądy odnoszące, prześladowcze, hipochondryczne) i postrzegania (omamy słuchowe, psychiczne, wzrokowe, węchowe), izolowanie się.

W celu wykluczenia pierwotnej choroby endokrynnej u chorej przeprowadzono szczegółową diagnostykę, podczas której nie przyjmowała żadnych leków hormonalnych ani psychotropowych. Badania kontrolne wykonano w trakcie leczenia i po leczeniu przeciwpsychotycznym. W próbkach krwi, pobranych w warunkach podstawowych i testach dynamicznych, oznaczano metodą radioimmunologiczną stężenia: kortyzolu (F), lutropiny (LH), folikulostymuliny (FSH), testosteronu (T) i estradiolu (E₂), używając zestawów firmy Orion Diagnostica (Finlandia), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS), stosując zestaw Immunotech; wolną trijodotyroninę (fT₃), tyroksynę (fT₄) i tyreotropinę (TSH) – za pomocą enzymatycznego testu immunofluorescencyjnego ELFA (Bio Merieux, Lyon, Francja); ACTH i 17-hydroksyprogesteron (17-OHPG) – metodą immunofluorescencyjną i immunoenzymatyczną, używając zestawów firmy DPC; glukozę (G) – metodą enzymatyczną firmy Cormay; 17-hydroksy-sterdy (17-OH) oraz 17-ketosterydy (17-CS) z dobowej zbiórki moczu (DZM) – stosując kolumny chromatograficzne.

Wyniki badań hormonalnych i obrazowych przedstawiono w tab. 1 i 2.

Podstawowe oznaczenia laboratoryjne krwi (morfologia, jonogram, test obciążenia glukozą, mocznik, kreatynina, proteinogram) i moczu były prawidłowe.

Tabela 1

Wyniki podstawowych badań hormonalnych przed leczeniem
i w trakcie leczenia neuroleptykiem

Stężenia hormonów (zakres norm laboratoryjnych)	Przed nlp (obecnie OP)	W trakcie leczenia olanzapin ¹ (bez OP)	
		po 1 mies.	po 18 mies.
F (wp) (n: 5-25) [µg/dl]	15,6	10,6	
F (DST) (n: < 5 µg/dl)		przed 10,6 po 13,6	
F (Synacthen) (n: 5,0-25,0 µg/dl)		przed 17,0 po 26,6	
F (14=17=24=8=) (n: 6=9= 5-25, 16=18= 3-16, 24= 10 µg/dl)	20,23-5,6 ± § 13-15,6	28=10- 13,4-10,4	
ACTH (14=17=24=8=) (n: 5-70 pg/ml)		1,05= 10,0 - 11,6-23,5	
DHEA-S (n: 35-450) [µg/dl]		225,0	
podstawowe 17-OHCS w DMU (n: 2-8) [mg/d]		7,2 42	
podstawowe 17-CS w DMU (n: 5-15) [mg/d]		6,4 32	
17OH PG (wp) (n: 0,3-10,0) [ng/ml]		0,64	
17OH PG [ng/ml] po Synacthenie		102	
PRL (wp) (n: 4,5-46) [ng/ml]	17,7	12,6	31,3
PRL (MTC) [ng/ml]	213,6 (Δ 1107)	39,9 (Δ 216,7)	102,2 (Δ 226,52)
LH (wp) (n: 2,8-11,3 IU)	5,9	15	3,5
FSH (wp) (n: 1,1-11,6) [IU]	6,3	22	5,4
E ₂ (wp) (n: 20-160) [pg/ml]	62,5	31,2	
Progesteron (n: 0,32-2,0) [ng/ml]		0,58	
T (n: 0,65-1,19) [ng/ml]	0,98	0,99	
TSH (n: 0,25-5,0) [mIU]	1,637		2,8 15
fT ₃ (n: 2,24-5,35) [pmol/l]			3,43
fT ₄ (n: 9,14-23,8 1) [pmol/l]	13,073		12,99

wp – warunki podstawowe, nlp – neuroleptyk, DST – test hamowania 1 mg deksametazonu, MTC – w teście z metoklopramidem, Synacthen – test stymulacji, n – norma, Δ% – przyrost stężenia do wartości przed stymulacją, OP – objawy psychozy

Wyniki badań elektrofizjologicznych i obrazowych

EEG	zapis w granicach normy
NMR głowy, przysadki mózgowej	bez zmian patologicznych
USG jamy brzusznej	zobowiazujące przesłuszenie wtroby
TK jamy brzusznej	nodrężcza przewodowe
USG miednicy małej	jajniki przewodowe bez cech PCOS

Konsultacje specjalistyczne

Endokrynologiczna I: obraz kliniczny w badaniu podmiotowym (depresja, zaburzenia miesiączkowania, przyrost masy ciała) i przedmiotowym może odpowiadać hyperkortyzolemii w przebiegu zespołu Cushinga; endokrynologiczna II: rytm dobowy kortyzolu zachowany, badania obrazowe w normie pozwalają wykluczyć wstępnie zespół Cushinga. Test z metoklopramidem (MTC) wskazuje na czynnościowy charakter zaburzeń wydzielania prolaktyny.

Okulistyczna – obraz dna oka prawidłowy.

Neurologiczna – stan neurologiczny prawidłowy.

Ginekologiczna – wykluczono zespół policystycznych jajników (pco).

W wyniku przeprowadzonej diagnostyki różnicowej wykluczono u pacjentki pierwotną endokrynopatię.

Schizofrenię paranoidalną rozpoznano u pacjentki zgodnie z obowiązującą klasyfikacją ICD-10 [2]. Występowały u niej urojenia ksobne, prześladowcze, oddziaływania, omamy psychiczne i słuchowe. Afekt był słycony, obserwowano drażliwość i wybuchy nieuzasadnionego gniewu z towarzyszącą podejrzliwością i lękowym przeżywaniem. Wycofanie społeczne, zubożenie wypowiedzi oraz czas trwania ww. objawów (ponad 6 miesięcy) dopełniał diagnozę F 20.0.

Omówienie

Epizody objadania się i otyłość rozwijały się u pacjentki od okresu pokwitania, przypuszczalnie w związku ze zmianami hormonalnymi i metabolicznymi tego okresu rozwojowego [3], prowadząc do młodzieńczej otyłości zbliżonej klinicznie do zespołu Cushinga (tab. 3) [4].

Opóźnione pokwitanie, a następnie wtórny brak miesiączki na około rok przed pełnoobjawową psychozą mogły być: kliniczną manifestacją rozwijających się zaburzeń endokrynych w układzie podwzgórze–przysadka–jajnik (ppj), chorób metabolicznych (otyłość), zaburzeń bulimicznych per se [5] lub zakłóceń neurosekrecji zapowiadających rozpoczynający się proces schizofreniczny [6].

Na podstawie oceny osoczowych stężeń hormonów przysadki, wywiadu i NMR mózgowia wykluczono odosobniony, nabyty niedobór gonadotropin [5, 7, 8, 9] oraz organiczną etiologię zaburzeń (proces wypierający lub zapalny okolicy podwzgórzowo-przysadkowej) [1, 5]. W schizofrenii paranoidalnej, mimo zwiększonej aktywności noradrenergicznej i dopaminergicznej, wartości podstawowych stężeń gonadotropin

Tabela 3

Diagnostyka różnicowa otyłości okresu pokwitania [wg 3, zmodyfikowane]

Otyłość	u pacjentki	okresu pokwitania	w zespole Cushinga
Początek [lata]	10–14	8–10	każdy wiek
Dość doliczenie	nie ma	częste	nie ma
Typ otyłości	uogólniona (w okresie pokwitania)	uogólniona, groidalna	twary, karły, tężerna
Rozwój piersiowy	opóźniony	często opóźniony	opóźniony
Inne objawy	pojedyncze	nie ma	rozbieżne
Wzrost	wysoki	wysoki	niższy niż
Ciepłota czaszkowa	nie ma	nie ma	niekiedy także
Rozwój umysłowy	poniżej przeciętny	w normie lub poniżej	w normie

są porównywalne z uzyskiwanymi u osób zdrowych [10]. Zatem, wyniki u badanej pacjentki są zgodne z obserwacjami w tej grupie chorych. Niektórzy autorzy uważają, że neuroprzekazniki wpływają na pulsacyjne wydzielanie LHRH [11], a dopaminie przypisuje się rolę czynnika uwrażliwiającego komórki gonadotropowe na LHRH [11, 12]. Udział amin biogennych w regulacji wydzielania gonadotropin nadal nie został wyjaśniony [10, 11, 12].

Wykonane u chorej badania (tab. 1 i 2) wykluczyły czynne hormonalnie mikro- i makrogruczolaki jako przyczynę zespołu Cushinga ACTH zależnego i ACTH niezależnego (różnicowanie – tab. 4) oraz późno ujawniający się blok 21-hydroksylazy sterydowej [5, 7, 9]. Podstawowe stężenia kortyzolu, ACTH i 17-OHPG w surowicy badanej mieściły się w granicach normy, z zachowanym rytmem dobowym ACTH i kortyzolu (przed leczeniem neuroleptykiem NLP).

Tabela 4

Diagnostyka różnicowa choroby/zespołu Cushinga i badań pacjentki (B P) na podstawie stężeń hormonów w surowicy w warunkach podstawowych (wp) i testach dynamicznych oraz dobowego wydalania metabolitów sterydów z moczem (DZM) [cyt. za 7]

Test	B P	Choroba Cushinga – postaci			Makrogruczolak		Zespół zależny od sterydu
		podwzgórzowa	przysadkowa	ekstropowa	gruczolak	rak	
Fwp	N	N lub ↑	↑	↑	↑	↑	zależny od sterydu
DDF	brak	N lub ↑	brak	brak	brak	brak	niezależny
ACTHwp	N	N lub ↑	N lub ↑	N lub ↑	↓	↓	↓
17-OHPG w DZM	N	N lub ↑	↑	↑	↑	↑	zależny od sterydu
17-CS w DZM	N	N lub ↑	↑	↑	↓	↑↑	zależny od sterydu
met	nie osł	N lub ↑	N lub ↑	N lub ↑	↓	brak	zmienny
DST	BS	N lub ↑	S	BS	zwykle BS	BS	S

N – norma, ↑ – zwiększenie, ↓ – zmniejszenie stężenia, S – supresja, BS – brak supresji, DDF – dobowy rytm wydzielania kortyzolu, met. – test z metyraponem, DST – test z deksametazonem

Prawidłowe osoczowe stężenia kortyzolu, oceniane u badanej kobiety w warunkach podstawowych oraz w rytmie dobowym w okresie ostrych objawów psychicznych (przed leczeniem), odpowiadają obserwowanym u większości pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej (wydzielanie kortyzolu jest podobne jak u zdrowych) [13, 14, 15, 16, 17]. Chociaż, w związku z aktywacją układu limbiczno--podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego i zmianą wrażliwości receptorów glikokortykosteroidowych II typu w odpowiedzi na stres procesu psychotycznego [1, 6, 18, 19], stężenia kortyzolu mogą być zwiększone [17, 18] z brakiem hamowania deksametazonem DST [19, 20] i zaburzeniem rytmu dobowego [1, 19].

Ze względu na kliniczne objawy hiperandrogenizacji, które mogą być przyczyną zaburzeń miesiączkowania towarzyszących otyłości niezależnie od hiperkortyzolemii [5, 9], u badanej chorej pogłębiono diagnostykę samodzielnych zespołów pco i „pseudopco”. Organiczną ich przyczynę wykluczono na podstawie badań obrazowych jamy brzusznej (tab. 2), natomiast czynnościowe pochodzenie potwierdziły prawidłowe wyniki stężenia testosteronu, DHEA-S oraz 17-OH PG (mierzonych w surowicy w warunkach podstawowych i po stymulacji ACTH) oraz wartość ilorazu LH/FSH powyżej jedności (tab. 1 i 2).

Analiza podstawowego stężenia testosteronu oraz dobowego rytmu wydzielania hormonów kory nadnerczy: kortyzolu, DHEA, aldosteronu, u chorych na schizofrenię nie wykazała specyficznych zaburzeń mogących mieć znaczenie w patofizjologii tej choroby [15]. Istnieją również opinie, że hiperkortyzolemia, podobnie jak hiperprolaktynemia [21], pełni rolę czynników stymulujących przekąźnictwo dopaminergiczne związane z nasileniem objawów psychicznych [19] oraz hamujących pulsacyjne podwzgórzowe uwalnianie gonadoliberyny GnRH i jej działanie na przysadkę [5, 21]. Trudno jednoznacznie ocenić, czy w odniesieniu do osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i gonadalnej zaburzenia psychiczne i endokrynne u badanej pacjentki rozwijały się równolegle, czy na zasadzie wzajemnych sprzężeń zwrotnych.

Szacuje się, że czynnościowa hiperprolaktynemia jest przyczyną pierwotnego i wtórnego braku miesiączek nawet u 95% kobiet [9]. Zaburzenia wydzielania PRL o podłożu organicznym wiążą się ze znacznym zwiększeniem podstawowych stężeń PRL [5, 7, 9], które zwykle nie reagują na stymulację. Poza gruczolakami przysadki typu prolactinoma, istotne znaczenie dla nadmiernego wydzielania PRL ma pierwotna niedoczynność tarczycy (uwrażliwienie komórek laktotropowych przysadki na TRH) i guzy mieszane przysadki wydzielające PRL i hormon wzrostu GH [5]. Mimo objawów klinicznych charakterystycznych dla pierwotnej niedoczynności tarczycy [1, 5, 7, 8], wyniki badań laboratoryjnych, fT_3 , fT_4 oraz TSH były u pacjentki prawidłowe.

Ocena hormonów osi tyrotropowej u badanej różni się od obserwowanych w psychozach endogennych typu schizofrenii oraz depresji z objawami psychicznymi. U pacjentki nie stwierdzono zmniejszenia się stężenia TSH (związanego z hamującym wpływem zwiększonego stężenia dopaminy i kortyzolu na przysadkę, mechanizm TRH – zależny) [1] oraz zwiększenia się stężenia tyroksyny (w odpowiedzi na większą aktywność noradrenergiczną) [22, 23], jakkolwiek przed leczeniem neuroleptycznym bezwzględne stężenia TSH były mniejsze, a fT_4 większe w porównaniu z wartościami po leczeniu.

Mieszane guzy związane z nadmiernym wydzielaniem GH i PRL wykluczono ze względu na brak somatycznych objawów akromegalii [7, 8, 9].

Hiperprolaktynemia czynnościowa przebiega bez zaburzeń psychotycznych, z objawami zespołu nerwicowo-depresyjnego, zmiennością nastroju, wrogością zachowań, obniżeniem się libido, napadowym objadaniem się i przyrostem masy ciała, hirsutyzm, trądzikiem, łojotokiem [5, 9, 24]. Wymienione objawy, jako jedyne, występowały u pacjentki przez kilka lat poprzedzających pełnoobjawową psychozę [25]. Można je tłumaczyć działaniem silnego stresu [5, 9], do którego przyczyniły się niepowodzenia: nieprzyjęcie na studia, trudności w zaliczaniu egzaminów, relegowanie ze studiów. Jednocześnie, trudności akademickie mogły również być skutkiem podstępnie rozwijającego się procesu schizofrenicznego, któremu towarzyszył lęk, zaburzenia funkcji poznawczych, dysregulacja na poziomie podwzgórza z aktywacją osi podwzgórzowo-przysadkowo-obwodowych. Zatem, zwiększona czynnościowa odpowiedź PRL na stymulację mogła być jednym z pierwszych sygnałów zachodzących u pacjentki zmian psychoendokrynnych.

U badanej pacjentki podstawowe stężenie PRL przed włączeniem leczenia było prawidłowe i zwiększyło się prawie 2-krotnie po 18 miesiącach stosowania NLP. Badania nasze są zgodne z obserwacjami podstawowego i stymulowanego neuroleptykiem osoczowego stężenia PRL u chorych na schizofrenię [10, 26, 27]. U badanej kobiety stwierdzono także przed leczeniem ponad 1000% odpowiedź PRL na MTC, która zmniejszyła się prawie 5-krotnie po leczeniu NLP (tab. 1), co klinicznie odpowiadało redukcji objawów psychotycznych. Stężenie PRL w surowicy w teście z MTC jest nieswoistym, ale czułym wskaźnikiem zaburzeń procesów neuroregulacji na poziomie podwzgórza.

Dane na temat dynamicznych zmian PRL u chorych na schizofrenię dotyczą głównie oceny laktotropowej rezerwy przysadki i wskazują na: zwiększoną [10], zbliżoną do występującej u zdrowych [27], bądź zmniejszoną [27] odpowiedź PRL na stymulację przysadki TRH po leczeniu NLP. Zwraca się uwagę na związek między wskaźnikiem poprawy stanu psychicznego i zmianami w podstawowym oraz stymulowanym stężeniu PRL w surowicy osób ze zmniejszoną reaktywnością na TRH [10]. Zmiany stężenia PRL w testach dynamicznych u chorych ze schizofrenią mogą zależeć od aktywności dopaminergicznej podwzgórza [26] oraz profilu farmakologicznego stosowanych NLP [26]. W dostępnym piśmiennictwie dotyczącym schizofrenii paranoidalnej nie ma prac oceniających wpływ leczenia NLP na rezerwę dopaminergiczną podwzgórza, ocenianą za pomocą testu z MTC oraz analizy porównawczej zachowania się w tej samej grupie chorych obu testów – z MTC i TRH. Samo stwierdzenie prawidłowych albo niskich osoczowych stężeń PRL, według niektórych autorów, nie wyklucza wzmożonej aktywności dopaminergicznej OUN, przeciwnie – może potwierdzać dopaminową koncepcję schizofrenii ze względu na objawy wytwórcze [28]. Nie znaleziono korelacji między tymi objawami, skalą nasilenia lęku, funkcjami poznawczymi i dysfunkcją przysadki [28].

Współczesne koncepcje farmakologicznego leczenia schizofrenii odnoszą się do jatrogennej hiperprolaktynemii [24, 29], która dotyczy 15 do 50%, a nawet 91%

leczonych kobiet w związku z hamowaniem przekąźnictwa dopaminergicznego (zwłaszcza D_2) [26]. Dopamina jest utożsamiana z podwzgórzowym hormonem hamującym uwalnianie PRL z przysadki – prolaktostatyną (PIH). Neuroleptyki atypowe wywierają niewielki wpływ lub w ogóle go nie mają, na uwalnianie PRL [29] dzięki zmniejszonemu wiązaniu z receptorami D_2 i D_3 , większemu z $5-HT_{2c}$ [29, 30]. W świetle powyższej definicji amisulpryd, risperidon i sulpiryd nie spełniają kryteriów atypowości [31]. Ograniczony wpływ na PRL mają: klozapina, olanzapina i kwetiapina [24]. Z niektórych badań wynika, że odpowiedź na leczenie NLP nie zależy od podstawowego, ani stymulowanego stężenia PRL [10].

Ze względu na rozpoznanie schizofrenii paranoidalnej, przeprowadzono leczenie przeciwpsychotyczne, zgodnie z obowiązującymi standardami psychofarmakoterapii. Kurację rozpoczęto od perazyny, którą z powodu braku poprawy zmieniono na leki przeciwpsychotyczne II generacji (LIIG) – risperidon, następnie olanzapinę [25, 29, 30, 31], kierując się przy wyborze: rzadszym występowaniem późnych dyskinez [25], korzystnym działaniem na funkcje poznawcze [25, 30], mniejszym ryzykiem przyrostu masy ciała (risperidon nie działa na rec. $5-HT_{2c}$ i H_1) [30, 31] czy hiperprolaktynemii (olanzapina) [24, 30]. Po uzyskaniu remisji objawów psychotycznych leczenie kontynuowano początkowo olanzapiną z bromokryptyną, następnie samą olanzapiną [5].

Po leczeniu NLP i ustąpieniu objawów psychotycznych, w kontrolnych badaniach hormonalnych u badanej chorej stwierdzono, że: wydzielanie hormonów tarczycy nie zmieniło się, stężenie kortyzolu zgodnie z przewidywaniem zmniejszyło się o ponad 50% [27], zaburzeniu (odwróceniu) uległ rytm jego dobowego wydzielania, ze zwiększeniem nocnej pulsacji – jak w psychozach endogennych [1, 18, 32]. Zaburzenie rytmu dobowego kortyzolu w schizofrenii paranoidalnej wskazuje na silniej wyrażone objawy negatywne [33], co jest zgodne z obserwacjami badanej pacjentki, u której objawy negatywne ujawniły się w trakcie leczenia NLP i dominowały w psychopatologii po ustąpieniu ostrej fazy psychozy. Chociaż pojedyncza obserwacja nie upoważnia do wyciągania wniosków, można pokusić się o próbę wyjaśnienia klinicznego znaczenia tego zjawiska. Przyrost masy ciała może być przyczyną błędnego koła zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, ponieważ wraz z otyłością (szczególnie typu trzewnego) dochodzi do względnej hiperkortyzolemii (potęgowanej przez działanie neuroleptyków – jeśli rzeczywiście zaburzają one rytmikę dobową wydzielania kortyzolu), która przypuszczalnie ma udział w mechanizmie oporności tkanek obwodowych na działanie białka anorektycznego – leptyny [34]. Leptyna jest sygnałem metabolicznym z tkanki tłuszczowej dla OUN [35, 36], który ma udział w regulacji wydzielania neuroprzekazników: neuropeptydu Y (NPY), galaniny, CRH i proopiomelanokortyny [36, 37], oraz stymulowaniu układu adrenergicznego i serotonergicznego w podwzgórzu [38]. Receptory dla leptyny znaleziono także w układzie dopaminergicznym substancji czarnej [36]. Znaczenie ośrodkowych sprzężeń z udziałem leptyny dla procesów psychicznych nie jest w pełni poznane, ale mogłoby tłumaczyć związek zmiany masy ciała i osocznego stężenia kortyzolu u chorych na schizofrenię, szczególnie w kontekście leczenia NLP. Hipoteza ta wymaga dalszych badań, w dostępnym bowiem piśmiennictwie nie ma danych, do których można by odnieść powyższe rozważania. Ocena wydzielania leptyny w schizofrenii jest przedmiotem obecnych poszukiwań [39].

Wyniki leczenia przeciwpsychotycznego chorej potwierdzają, że objawy psychiczne zmieniają się jednocześnie z endokrynnymi. Po ponad 18-miesięcznej farmakoterapii i psychoterapii na Oddziale Dziennym, wraz z remisją objawów paranoidalnych uzyskano częściową poprawę endokrynną, w zakresie ustąpienia napadów bulimicznych, redukcji masy ciała o prawie 8 kg (z 30 kg przyrostu), powróciła częściowa regularność cyklu miesięczkowego (choć nadal wymagająca substytucji hormonalnej) [28], zmniejszyły się cechy androgenizacji w postaci zmian trądzikowych przy utrzymującym się hirsutyzmie, przypuszczalnie na skutek braku całkowitej normalizacji funkcji gonad i zmienionej wrażliwości receptorowej dla hormonów kory nadnerczy. Uznano, że zmiany endokrynné i metaboliczne oraz nieswoiste zaburzenia emocjonalne i popędowe, przy wysokiej, długo utrzymującej się sprawności intelektualnej, mogły być u badanej chorej kliniczną (somaticzną) manifestacją okresu prodromalnego psychozy rozszczepiennej [25] i utrzymywały się w czasie pełnoobjawowej psychozy w związku z rozprężeniem regulacji psychoendokrynných.

Pacjentka podjęła inny kierunek studiów, jest wyróżniającą się studentką.

Reasumując powyższą dyskusję, sformułować można następujące hipotezy:

1. Zaburzenia popędowe i rozregulowanie czynności podwzgórzowych ośrodków głodu, sytości, snu oraz funkcji rozrodczych mogą być prodromalnymi objawami rozpoczynającego się procesu schizofrenicznego.
2. W trakcie leczenia przeciwpsychotycznego poprawa objawowa stanu psychicznego przebiega jednocześnie z normalizacją w układzie endokrynnym.
3. Wydzielanie PRL w teście z MTC może być obiektywnym wskaźnikiem długotrwałego działania neuroleptyku.

Hipotezy te wymagają dalszych badań.

Yíaiēdēiūr' ērñēr d'rčācñč' řčřōdlīūāi d'diōlññr.
Īd'ēñrīēl ēčēiē=Īñēiāi irāētāliē'

Niāldēriēl

Īd'iāliēl ēčē=Īñēcē řiřčē ēiēd'ēlēñr nčēd'ñiēiā ēřē d'ñčōē=Īñēcō, nřē ē niēřñč=Īñēcō, nā'čriūō n' irđōřliē ēē ooiēōcē ācđ'ñrēřēi-ācđ'iočēřđiī-d'īdlōlđc=Īñēiē ĩñč, ēiñiđūl ēiāōñ d'i'āē'nūn' d'dē řčřōdlīē. Dđlāññrāēliē d'diāēlēř nā'čē ācđ'ñrēřēc=Īñēcē ĩlēđiđlāōē'ōcē ē d'ñiāliēl' yíaiēdēiūō irđōřliē, ēiāōūō oēřčūāñū ir'īdāriē=Īñēl' d'dē=čiū'icēđliē', ācđnōñčēř ē āñiđē=īiāi ĩñnōñññāc' ēlīññdōcđiāriē' ó čliūčū n' ācřāñññēđiāriē d'řđřiēāiē řčřōdlīē. Dđlāññrāēliē niāđlēliē' ēiūōl'ōc' řiñč'ñčōñc=Īñēiāi ēl=liē' n' o=Īñiē ĩlēñiđūō ĩñēiēliē ēāēliē ālūlñā (icēđliēl) ē yíaiēdēiūō irđōřliē (ācđ'īdēřēñrōc'). Aūāāciōñr ācđ'ñlč' i yíaiēdēiūō irđōřliē'ō, nā'čriūō n' ācđnōiēōcē ācđ'ñrēřēōñr (ñiř, řd'd'īñčñr ē d'řēiāiāi d'rčēiēliē'). Yñč irđōřliē' ēiāōñ iđ'īdlēřñū d'ñčōiñč=Īñēl' nčēd'ñiēū,ēl=liēl ēiñiđūō ĩāñāđlēliē āēč' ĩñ ir' yíaiēdēiūōl' ččēliēl'. Īōliēř āūālēliē' āiēēiāi ā'ñlñl' n' ēlñiēēiđ'đrēcāiē ēiēlñ āūñū =ōāññācñlēūūē, oñ' ĩlñd'lōcōc=Īñēcē čññēlāriēlē āiđ'řčēiđāc=Īñēiē řēñčāññč ĩāiēi-āiđ'iēiāñiāi d'ōñč ē ēiēlñ nřēl' nēōcñū āē' iōliēř ēl=īāiāi d'diōlññr.

Endokrine Maske der Entwicklung des Schizophrenieprozesses – Studie an einem Fall

Zusammenfassung

In der Arbeit wurde eine klinische Analyse des Syndroms der psychischen und somatischen

Symptome durchgeführt, die mit den Störungen im Funktionieren der hypothalamisch - hypophysär - distalen Achsen verbunden sind, die im Verlauf des Schizophrenieprozesses auftreten können. Es wurde der Zusammenhang zwischen der hypothalamischen Neuroregulierung und der Pathogenese der endokrinen Störungen beschrieben, die organische Ursachen der Fettsucht, Hirsutismus und sekundäre Amenorrhoe bei der Frau mit der Diagnose paranoide Schizophrenie vermuten lassen. Man besprach zeitgenössische Ideen der antipsychotischen Behandlung mit Berücksichtigung mancher metabolischer Komplikationen (Fettsucht) und organischer Komplikationen (Hyperprolaktinämie). Es wurden die Hypothesen gestellt, dass die endokrinen Störungen, die mit der Hypothalamusdisfunktion verbunden sind (Schlaf, Appetit, generative Funktionen), den psychotischen Störungen vorangehen können, deren Behandlung zeitlich endokrine Veränderungen beeinflusst und dass die Beurteilung der PRL Sekretion im Test mit Metoklopramid eine empfindliche und nichtspezifische Untersuchung der dopaminergischen Aktivität knotenförmig-trichterförmigen Bahn sein kann und zur Beurteilung des Behandlungsverlaufs dienen.

La masse endocrinienne du développement de schizophrénie – étude d'un cas

Résumé

L'article présente l'analyse clinique du syndrome des symptômes psychiques et somatiques liés avec les troubles du fonctionnement de l'axe hypothalamus-hypophyse-périphérique qui peuvent se manifester au cours de schizophrénie. Les auteurs discutent la relation de la neurorégulation hypothalamique et de la pathogénèse des troubles endocriniens qui suggèrent les causes organiques de l'obésité, l'hirsutisme et le manque secondaire de menstruation chez les femmes souffrant de schizophrénie paranoïde. Les auteurs analysent les conceptions thérapeutiques antipsychotiques récentes y compris leurs complications métaboliques (obésité) et endocriniennes (hyperprolactinémie). On suggère que les troubles endocriniens liés avec les troubles du fonctionnement de l'hypothalamus (insomnie, troubles du manger, troubles sexuels) peuvent précéder les symptômes psychotiques dont la thérapie influent en même temps sur les changements endocriniens et que l'estimation de la sécrétion de PRL dans le teste de stimulation de metoclopramide peut tester, d'une manière spécifique, l'activité dopaminergique de la voie - tuberous- infundibulum - ainsi qu'elle peut servir à contrôler la thérapie.

Piśmiennictwo

1. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. *Psychiatria*, tom 1–2. Wrocław: Urban and Partner; 2002.
2. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10*. Kraków – Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”; 1997.
3. Frisch RE. *Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset*. *Science* 1974; 185: 947–951.
4. Hertl M. *Diagnostyka różnicowa w pediatrii*. Warszawa: Warszawski Dom Wydawniczy, Wydawnictwo Medyczne Sp. z o.o.; 1993.
5. Skałba P. *Endokrynologia ginekologiczna*. Warszawa: PZWL; 1998.
6. Namysłowska I. *Stres w pierwszym epizodzie schizofrenii w okresie dorastania*. *Post. Psychiatr. Neurol.* 2002; 11, supl. 3 (16): 35–41.
7. Pawlikowski M. *Zarys endokrynologii klinicznej*. Warszawa: PZWL; 1996.
8. Friedman HH. *Problemy diagnostyki medycznej*. Warszawa: PZWL; 1995.
9. Kohler PO, Jordan RM. *Clinical endocrinology*. Canada: John Wiley and Sons; 1986.
10. Horodnicki JM, Jarema M, Warnecka-Przybylska M, Pobocho J, Szakowski A, Drechsler M. *Ocena zależności między terapeutyczną i hormonalną odpowiedzią na neuroleptyki chorych na*

- schizofrenię paranoidalną. II. Wydzielanie prolaktyny i gonadotropin.* Psychiatr. Pol. 1988; 4: 286–289.
11. Porter JC, Nansel DD, Gudelsky GA, Foreman MM, Pilotte NS, Parker CR jr, Burrows GH, Bates GW, Madden JD. *Neuroendocrine control of gonadotropin secretion.* Fed. Proc. 1980; 39, 11: 2896–2901.
 12. Pucci E, Franchi F, Kikovic PM, Sgrilli R, Barletta D, Zrgenio GF, Gasperi M, Barnini GP, Luisi M. *Amplification of LH response to LHRH by dopamine infusion in eugonadal women.* J. Endocrinol. Invest. 1981; 4, 1: 55–58.
 13. Rao ML, Strelbel B, Halaris A, Gross G, Braunig P, Huber G, Marler M. *Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia.* Psychiatry Res. 1995; 57, 1: 21–39.
 14. Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M, Hubain P, L'Hermite-Baleriaux M, Leclercq R, Brasseur M, Copinschi G, Mendlewicz J. *Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48, 4: 348–356.
 15. Erb JL, Kadane JB, Tourney G, Mickelsen R, Trader D, Szabo R, Davis V. *Discrimination between schizophrenic and control subjects by means of plasma dehydroepiandrosterone measurements.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 52, 2: 181–186.
 16. Kaneda Y, Fujii A, Ohmori T. *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic schizophrenic patients long-term treated with neuroleptics.* Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2002; 26, 5: 935–938.
 17. Gil-Ad I, Dickerman Z, Amdursky S, Laron Z. *Diurnal rhythm of plasma beta endorphin, cortisol and growth hormone in schizophrenics as compared to control subjects.* Psychopharmacol. 1986; 88, 4: 496–499.
 18. Christie JE, Whalley LJ, Disk H, Blackwood DH, Blackburn IM, Fink G. *Raised plasma cortisol concentrations a feature of drug-free psychotics and not specific form depression.* Brit. J. Psychiatry 1986; 148: 58–65.
 19. Rybakowski J. *Czynniki stresowe w etiologii schizofrenii.* Post. Psychiatr. Neurol. 2002; 11, supl. 3 (16): 19–26.
 20. Muck-Seler D, Pirac N, Jakorlejevic M, Brzovic Z. *Platelet serotonin, plasma cortisol and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients.* Biol. Psychiatry 1999; 45, 11: 1433–1439.
 21. Petty RG. *Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action.* Schizophr. Res. 1999; 35: 67–73.
 22. Baumgartner A, Pietzcker A, Gaebel W. *The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia.* Schizophr. Res. 2000; 44, 3: 233–243.
 23. Huber G, Gross G, Schuttler R, Linz M. *Longitudinal studies of schizophrenic patients.* Schizophr. Bull. 1980; 6, 4: 592–605.
 24. Dickson RA, Glazer WM. *Neuroleptic-induced hyperprolactinemia.* Schizophr. Res. 1999; 35: 75–86.
 25. Jarema M. *Pierwszy epizod schizofrenii.* Warszawa: IPiN; 2001.
 26. Kostowski W. *Mechanizm działania leków neuroleptycznych z perspektywy psychofarmakologii.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2001; 4: 295–312.
 27. Horodnicki JM, Czekalski S, Jarema M. *Effects of thioridazine and fluphenazine on the pituitary, thyroid and adrenal functions in patients with paranoid schizophrenia.* Psychiatr. Pol. 1984; 3: 206–211.
 28. Meltzer HY. *Neuroendocrine abnormalities in schizophrenia: prolactin, growth hormone, and gonadotrophins.* Neuroendocrinol. Psychiatr. Disord. 1984; 1–28.
 29. Jarema M. *Współczesne koncepcje farmakologicznego leczenia schizofrenii.* Psychiatr. Pol. 2002; 222, 6: 857–868.
 30. Jarema M, Rybakowski J, Landowski J. *Leki antypsychotyczne drugiej generacji: podobieństwa*

- i różnice. Psychiatr. Pol.* 2003; 1: 7–28.
31. Rzewuska M, Borkowska A, Czernikiewicz A i in. *Zasady leczenia schizofrenii. Uzgodnione stanowisko polskich ekspertów 2002.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2002; 3: 209–247.
 32. Swigar ME, Kolakowska T, Quinlan DM. *Plasma cortisol levels in depression and other psychiatric disorders: a study of newly admitted psychiatric patients.* Psychol. Med. 1979; 9, 3: 449–455.
 33. Kaneko M, Yokoyama F, Hoshino Y, Takahagi K, Murata S, Watanabe M, Kumashiro H. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic schizophrenia: association with clinical features.* Neuropsychobiol. 1992; 25, 1: 1–7.
 34. Suryer P, Xavier F, Laferrere B, Aronne LJ, Bray GA. *Therapeutic controversy. Obesity – a modern-day epidemic.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84, 1: 3–12.
 35. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. *Leptin: physiology and pathophysiology.* Clin. Physiol. 1998; 18, 5: 399–419.
 36. Guan XM, Hess JF, Yu H, Hey PJ, Van der Ploeg LH. *Differential expression of mRNA for leptin receptor isoforms in the rat brain.* Mol. Cell. Endocrinol. 1997; 133: 1–7.
 37. Śmiarowska M, Krzyżanowska-Świniarska B, Milewicz A, Robaczyk M, Horodnicki J. *Potencjalny udział leptyny i neuropeptydów w regulowaniu łaknienia w jadłowstręcie psychicznym.* Endokr. Pol. 2002; 53, 3: 293–303.
 38. Leibowitz SF, Alexander JT. *Hypothalamic serotonin in control of eating behaviour, meal size, and body weight.* Biol. Psychiatry 1998; 1, 44, 9: 851–864.
 39. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Pollmacher T. *Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia.* Neuroendocrinology 2001; 73: 243–247.

Otrzymano: 29.10.2003

Zrecenzowano: 7.04.2004

Przyjęto do druku: 20.05.2004

Adres: Klinika Psychiatrii PAM w Szczecinie
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego