

## ŞİZOFRENİDE HİPOTALAMO-PİTÜİTER-GONADAL EKSEN

Dr. Kemal YAZICI\*, Dr. Aylin Ertekin YAZICI\*

### ÖZET

**Amaç:** Psikiyatrik bozuklukların insidansındaki cinsiyet farklılıkları iyi bilinmektedir. Kadınların duygulanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları gibi bâzı psikiyatrik bozukluklar açısından erkeklere göre neden dezavantajlı, ya da şizofreni gibi bâzı bozukluklar açısından neden nispeten daha avantajlı olduğu tartışmalıdır.

**Yöntem:** Bu yazıda gonadal hormonların beyin üzerindeki etkilerini inceleyen prelinik çalışmalar ve şizofrenide hipotalamo-pitüiter-gonadal eksen ile ilgili klinik çalışmalar gözden geçirilmiştir. Bu bozuklukların oranlarında üreme yeteneğinin geliştiği yıllarda ortaya çıkan belirgin cinsiyet farklılıkları ergenlik dönemi süresince beyin içinde bulunduğu hormonal ortamın bu farklılıkları açıklamada önemli bir hareket noktası olabileceğine işaret etmektedir.

**Bulgular:** Erkek ve kadınlar şizofreni gelişimine az çok eşit derecede yatkın olmakla birlikte, iki cinsteki şizofreni görünümünde üzerinde uluslararası düzeyde fikir birliği sağlanmış olan birtakım farklılıklar vardır. Bu farklılıkların kültürlerarası sabitliği, bunların kaynağını açıklamakta psikososyal varsayımlardan çok biyolojik varsayımların ön plana çıkmasına neden olmuştur. Klinik gözlemler, epidemiyolojik, nörokimyasal ve anatomik araştırmalardan elde edilen veriler temelinde gonadal hormonların ve özellikle de östrojenin bu cinsiyet farklılıklarına yol açabileceği ileri sürülmüştür.

**Tartışma:** Gonadal steroidlerin beyin farklılaşması, nöronal plastisite, nöronlararası iletim ve davranış üzerine olan etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. Ayrıca, klinik gözlemler gonadal steroidlerin duygudurumu, mental durumu ve bilişsel işlevleri önemli derece etkileyebileceğine işaret etmektedir.

**Sonuç:** Bu hormonal etkiler şizofrenide klinik görünüm, seyir ve tedavi yanıtı gibi alanlarda görülen cinsiyetler arası farklılıklara temel oluşturmakta gibi görünmekle birlikte, çelişen bulguların da mevcudiyeti göz önüne alındığında, konunun henüz tam bir çözüme ulaşamadığı anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** şizofreni, gonadal hormon, östrojen

### HYPOTHALAMO-PITUITARY-GONADAL AXIS IN SCHIZOPHRENIA

#### ABSTRACT

**Objective:** Gender differences in the incidence of psychiatric disorders have been well established. There is much debate about why women are disadvantaged with respect to men when it comes to certain psychiatric disorders such as mood disorders, anxiety disorders and eating disorders, and relatively advantaged when it comes to others, such as schizophrenia. The marked gender differences in the rates of disorders that begin with the reproductive years suggest that the brain's hormonal environment during adolescence may be an important point of departure in the search of an explanation.

**Method:** In this article, preclinical studies investigating the effects of gonadal hormones on the brain, and clinical studies related with HPG axis in schizophrenia have been reviewed.

**Findings:** Although men and women are more or less equally prone to develop schizophrenia, male and female schizophrenics display a number of differences that have international consensus. Cross-cultural stability of these differences has led to the notion that biological factors play a more prominent role in explaining the gender differences observed in schizophrenia than psychosocial factors. Based on data from clinical observations, epidemiologic, neurochemical and anatomical studies, gonadal hormones, particularly estrogen, have been suggested to be responsible for these gender differences.

**Discussion:** The gonadal steroids have long been known to exert powerful effects on brain differentiation, neural plasticity, central neurotransmission and behavior. Moreover, clinical observations suggest that sex

(\*) Yardımcı Doçent, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

steroids may also have potent effects on mood, mental state and cognitive functions. These hormonal effects form a basis for the gender differences in schizophrenia that are observed in areas such as clinical manifestation, course and treatment response. Animal studies have provided evidence that estrogen modulates dopaminergic activity and affects dopamine-related behaviors in animals in a variety of ways. Data also suggest that estrogen has a pivotal role in modulating other neurotransmitter systems such as serotonergic and glutamatergic systems that have implications for schizophrenia. In addition to estrogen, other gonadal steroids have been discovered to have profound and various effects on the central nervous system as well. Clinically, several studies have addressed the possible role of gonadal hormones on schizophrenia. Results suggest that gonadal hormones in general and estrogen in particular may affect symptomatology of schizophrenia and may have potential value as therapeutic agents at least in certain patient subgroups.

**Conclusion:** There are conflicting results with respect to serum levels of gonadal steroids in schizophrenic patients, some reporting normal and others reporting low or high levels compared to controls. Effects of neuroleptics on hypothalamo-pituitary-gonadal (HPG) axis are also controversial, however, studies reporting profound effects on gonadal hormones are scarce. Sex steroids affect the occurrence and severity of neuroleptic-induced side effects in schizophrenic patients as well.

**Keywords:** schizophrenia, gonadal hormone, estrogen

## GİRİŞ

Psikiyatrik bozuklukların insidansındaki cinsiyet farklılıkları iyi bilinen ve belgelenmiş bilgilerdir (Lindamer ve ark. 1997). Kadınların duygudurumu bozuklukları, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları gibi bazı psikiyatrik bozukluklar açısından erkekler göre neden dezavantajlı, ya da şizofreni gibi bazı bozukluklar açısından neden daha avantajlı olduğu tartışmalıdır. Bu farklılıkların nedenleri hakkında çeşitli tartışmalar olsa da, genellikle herkesin hemfikir olduğu konu şudur: Kadınlara özgü dezavantajların bir çoğu ergenlik dönemine kadar ortaya çıkmamaktadır. Ergenliğe kadar erkek çocuklar psikolojik ve psikiyatrik sorunlara daha yatkın gibi görünmektedir. Bu bozuklukların oranlarında üreme yeteneğinin geliştiği yıllarda ortaya çıkan belirgin cinsiyet farklılıkları, ergenlik dönemi süresince beynin içinde bulunduğu hormonal ortamın bu farklılıkları açıklamada önemli bir hareket noktası olabileceğine işaret etmektedir.

Aslında, kadın ve erkek, değişik hormonların beyine değişik zamanlarda ve değişik tempolarda girmesi dışında genetik olarak çok benzerdir. Erkek ve dişi gebeliğin 6. haftasına kadar farklılaşmamış durumdadır. Bu haftada erkek fetusta testisler oluşur ve androjenlerin üretimi başlar. Gebeliğin 10. haftasından itibaren her iki cinsten de folikül uyarıcı hormon (FSH) pituitar bezden salgılanmaya başlar ve yalnızca dişilerde 12-20. haftalarda çok yüksek konsantrasyon-

na ulaşır. İnsanda merkezî sinir sisteminin gonadal steroidlerin organize edici etkilerine en duyarlı olduğu dönemin gebeliğin 14-16. haftaları arası olduğu düşünülmektedir. Bu dönemden ergenliğe kadar, beynin hormonal ortamı erkek ve kadında yine çok benzerdir. Cinsel olgunlaşma sırasında kadınların hormon düzeyleri erkeklerdekinden çok daha geniş bir aralıkta dögüsel olarak dalgalanmalar gösterir. Kadında overlerden hormon salgılanması menapozda sona erer. Erkeklerde ise testisler daha düşük bir hızda da olsa, testosteron üretmeye devam eder. Çok ileri yaşta beynin hormonal ortamı bir kez daha her iki cinsten de benzer hâle gelir. Bu erkek/kadın farklarının birçok nöropsikiyatrik hastalıkta rol oynadığı düşünülmektedir (Seeman 1997).

Şizofrenideki cinsiyet farklılıkları, Kraepelin'in "demans prekoks"un başlıca genç erkeklerde görülen bir hastalık olduğu gözleminden beri dikkati çekmiştir. Erkek ve kadınlar şizofreni gelişimine az çok eşit derecede yatkın olmakla birlikte, iki cinsteki şizofreni görünümünde üzerinde uluslararası düzeyde fikir birliği sağlanmış olan birtakım farklılıklar vardır (Canuso ve ark. 1998, Kulkarni ve ark. 1996, Marx ve Liberman 1998). Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- a. kadınlarda başlangıç yaşı daha geçtir
- b. kadınlarda premorbid işlevsellik daha iyidir
- c. kadınlarda antipsikotiklere yanıt daha iyidir
- d. kadınlarda yapısal beyin anormallikleri daha azdır
- e. kadınlarda psikososyal uyum daha iyidir

**f.** kadınlarda 40-45 yaş civarında ikinci bir insidans artışı görülür

**g.** erkeklerde tedaviye dirençli negatif belirtiler daha fazladır

Bu farklılıkların kültürlerarası sâbitliği, bunların kaynağını açıklamakta psikososyal varsayımlardan çok, biyolojik varsayımların ön plâna çıkmasına neden olmuştur. Klinik gözlemler, epidemiyolojik, nörokimyasal ve anatomik araştırmalardan elde edilen veriler temelinde gonadal hormonların ve özellikle de östrojenin bu cinsiyet farklılıklarına yol açabileceği ileri sürülmüştür (Canuso ve ark. 1998).

Gonadal steroidlerin (östrojenler ve androjenler) beyin farklılaşması, nöronal plastisite, nöronlar-arası iletim ve davranış üzerine olan etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. Ayrıca, klinik gözlemler gonadal steroidlerin duygudurumunu, mental durumu ve bilişsel işlevleri önemli derece etkileyebileceğine işaret etmektedir. Preoptik alan, serebral korteks, hipotalamus, pituiter bez ve limbik sistem gibi çeşitli beyin bölgelerinde östrojen reseptörleri bulunması, bu hormonun beyin işlevlerinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Fink ve ark. 1998).

Şizofrenide östrojenin koruyucu rolü olduğu, östrojenin bu bozukluk için yatkınlık eşğini yükselttiği düşünülmektedir. Bu hormonal etkiler şizofrenide klinik görünüm, seyir ve tedavi yanıtı gibi alanlarda görülen cinsiyet farklılıklarına temel oluşturmaktadır. Östrojenin bu etkilerinin mekanizması “nöroleptik-benzeri” bir mekanizma olarak düşünülmekte ve bu görüşe dayanak olan bulgular hayvan deneylerinden gelmektedir (Lindamer ve ark. 1997).

## PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

Bâzı davranışsal çalışmalarda, östrojen, lökomotor ve rotasyonel davranışlar gibi birtakım dopaminle ilişkili davranışlarda azalma yaratmıştır (Bedard ve ark. 1981). Östrojenin amfetamin ve apomorfinle yaratılmış stereotipileri azalttığı, nöroleptiğe bağlı katalipsiyi arttırdığı da gösterilmiştir (Gordon ve Diamond 1981, Hafner ve ark. 1991). Bu çalışmalarda östrojen, dopamin reseptörleri blokajına benzer şekilde etki eder gibi görünmektedir.

Östrojenin anti-dopaminerjik etkisini destekleyen bu çalışmaların yanı sıra, östrojenin dopamine bağlı davranışları arttırdığı yönünde bâzı bulgular da vardır. Nausea ve arkadaşları (1979), kobaylarda oofektominin apomorfin veya amfetaminle yaratılan ste-

rotipik davranışları azalttığını ve östrojen eklenmesinin stereotipik davranışları yeniden ortaya çıkardığını bildirmişlerdir. Diğer birtakım çalışmalar ise östrojenin bifazik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Hem östrojen hem de haloperidol maymunlarda orta-beyin lezyonuyla yaratılan lingual diskineziyi uygulamadan 24 saat sonra azaltmakta, 2 hafta sonrasında ise arttırmaktadır (Bedard ve ark. 1984).

Biyokimyasal çalışmalar da östrojenin dopamin sistemi üzerinde modüle edici etkisine işaret etmektedir. Östrojen, uygulama süresine ve dozuna göre D1 ve D2 reseptörlerini yukarıya- veya aşağıya-ayarlamaktadır (up-ve down-regulation) (Van Hartesveldt ve Joyce 1986). Kronik östrojen tedavisi kaudat ve putamende D1 ve D2 reseptör sayısını arttırırken (Di Paolo ve ark. 1984, Hruska ve Novak 1988), akut östradiol uygulaması sıçanlarda striatumdaki D2 reseptör afinitesini azaltmaktadır (Levesque ve Di Paolo 1988). Sıçanlarda kronik östradiol uygulaması çeşitli beyin bölgelerindeki dopamin miktarını azaltmaktadır (Dupont ve ark. 1981). Sonuçlar çelişkili olmakla birlikte, östrojen özellikle akut uygulamada antidopaminerjik ve olası nöroleptik-benzeri etkiye sâhip görünmektedir. Belki, hayvanlardaki akut uygulamanın kadınlardaki östrojen düzeyi dalgalanmalarına daha benzer olduğu, kronik uygulamaların ise kadınlar uzun süre yüksek östrojen düzeyine mâruz kalmadığından, insandaki durum ile tam olarak ilgili olmadığı düşünülebilir.

Şizofreni uzun süreden beri dopamin sistemi ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, daha yakın zamanda yapılan çalışmalar serotonin ve glutamat gibi başka nörotransmitter sistemlerinin de şizofreniyle ilgili olabileceğini ortaya koymuştur. Hayvan deneylerinde östradiolün dorsal rafe çekirdeğinde 5-HT<sub>2A</sub> reseptör mRNA düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, östrojenin dişi sıçanlarda anterior frontal, anterior singular, primer olfaktör korteks ve nukleus akumbens bölgelerinde 5-HT<sub>2A</sub> reseptör yoğunluğunu arttırdığı gözlenmiştir (Fink ve ark. 1998). Bu beyin bölgeleri bilişsel işlevler ve mental durum ile yakından ilgilidir. Kronik östradiol uygulamasının medial amigdala nukleusu, hipokampus, peririnal korteks ve motor kortekte 5-HT<sub>1A</sub> mRNA ve reseptör yoğunluğunda azalmaya neden olduğu da saptanmıştır. Veriler östradiolün genelde 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptör düzeylerini ters yönde regüle ettiğini düşündürmektedir. Tek bir östradiol enjeksiyonu 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde aşağı-ayarlarmaya yol açarken, serebral korteks, nukleus

akumbens ve dorsal rafe nukleusunda 5-HT<sub>2A</sub> reseptör sayısını arttırmaktadır (Österlund ve ark. 2000). Testosteron da, östrojene benzer şekilde, erkek sıçanlarda 5-HT<sub>2A</sub> reseptör sayısını arttırmaktadır. Bu etkinin büyük oranda testosteronun aromataz enzimi ile östrojene çevrilmesi ile gerçekleştiği belirtilmektedir (Fink ve ark. 1999).

Östrojen, sıçanlarda dorsal rafe nukleusunda serotonin transporter (SERT) mRNA miktarını ve bazolateral amigdala, lateral septum, hipotalamusun ventromedial nukleusu ve talamusun ventral nukleusunda SERT yoğunluğunu da arttırmaktadır (Fink ve ark. 1998). Testosteron da erkek sıçanlarda yine aromataz ile östrojene çevrilerek SERT yoğunluğunun artmasını sağlamaktadır (Fink ve ark. 1999).

Şizofrenide N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptörlerinin işlevinde azalma olduğu ileri sürülmüştür; NMDA reseptör antagonistlerinin hem pozitif hem de negatif belirtileri taklit edebildiğinin gözlenmesi bu varsayıma temel oluşturmuştur (Olney ve Farber 1995). Östrojenin nöron işlevlerini NMDA reseptörleri yoluyla da etkileyebileceği düşünülmektedir. Sıçanlarda ovariektomi hippokampusta NMDA reseptörlerinde azalmaya neden olmuş, östradiol verilmesi ile bu reseptörlerin yoğunluğu tekrar normale dönmüştür (Cyr ve ark. 2000).

Östrojene ek olarak, progesteron da merkezî sinir sisteminde önemli etkilere sahiptir. Progesteron ve metabolitleri glial hücrelerde ve nöronlarda sentezlenebilmektedir. Östrojen beyinde progesteron reseptörlerinin sentezini arttırmaktadır. Bu nedenle östrojenin bazı etkileri en azından kısmen progesteron tarafından yönlendiriliyor olabilir (Fink ve ark. 1998). Bir progesteron metaboliti olan pregnanolonun NMDA ve non-NMDA glutamat reseptörlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (Irwin ve ark. 1994, Park-Chung ve ark. 1994). Östrojen gibi progesteron da glutamat sisteminin işleyişiyle ilgili görünmektedir. Progesteron, nöroprotektif ve glutamaterjik etkilerinin yanısıra, dopaminerjik aktiviteyi de etkileyebilir. Hayvan modellerinde progesteronun dopaminerjik iletimi modüle ettiği ve dopamin reseptörlerini etkileyebildiği gösterilmiştir (Dluzen ve Ramirez 1990, Ramirez ve Zheng 1996).

## KLİNİK ÇALIŞMALAR

### Âdet Döngüsüne Bağlı Değişiklikler

Klinik olarak, çeşitli çalışmalar gonadal hormonların şizofrenideki olası etkisini incelemiştir. Âdet dön-

güsünün değişik evrelerinde psikopatolojiyi araştıran bir çalışmada, Hallonquist ve arkadaşları (1993) ardışık 2 döngü boyunca antipsikotik ilaç almakta olan 5 kadın şizofrenin semptomlarının değişimini Kısaltılmış Semptom Listesi (Abbreviated Symptom Checklist) kullanarak incelemiştir. Global psikopatoloji skorları âdet döngüsünün yüksek östrojen evresinde düşük, düşük östrojen evresinde ise yüksek bulunmuştur. Ancak en belirgin değişiklik gösteren ölçek terimleri depresyon ve hostilite olup, psikotizm skorlarında belirgin değişme saptanmamıştır. Ayrıca, östrojen düzeylerinin ölçülmemiş olması, denek sayısının azlığı, deneklerin çalışmaya kör olmaması gibi etkenler sonuçları sınırlamaktadır.

Riecher-Rossler ve arkadaşları (1994a) kadın şizofrenlerde psikopatolojinin şiddeti ile serum östradiol düzeyleri arasında negatif bağıntı bulmuşlardır. Belirtiler östradiol yüksek düzeydeyken iyileşme göstermiştir. Ayrıntılı incelemeler östradiol ile düşünce bozukluğu alt-ölçeği arasında anlamlı bir ters bağıntı olduğunu, ama östradiol ile Hamilton Depresyon Ölçeği ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği skorları arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bu nedenle araştırmacılar östradiol ile psikopatoloji ilişkisinin bir şekilde şizofreniye özgül olabileceğini düşünmüşlerdir. Aynı hasta grubunda düşük östrojen dönemindeki yatışlar anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur. Hastaların çoğunda östradiol düzeyleri belirgin olarak düşük seyretmiştir (Riecher-Rossler ve ark. 1994b).

Yatarak tedavi gören 65 kadın şizofrenle yapılan bir çalışmada (Gattaz ve ark. 1994) hastalar âdet döngüsünün düşük östrojen evresinde yatırılmışlarsa daha düşük nöroleptik dozuna ihtiyaç duydukları bildirilmiştir. Bu durum yatış sonrasında giderek yükselen östrojen düzeylerinin tedavi yanıtı üzerindeki olumlu etkisine bağlanmıştır.

Âdet döngüsünün değişik evrelerinde psikopatolojide farklılıklar olduğunu ortaya koyan bu çalışmalardan hareketle Nordström ve arkadaşları (1998) D2 reseptörlerini inceleyen bir PET çalışması yapmıştır. 5 sağlıklı kadında menstrüel siklusunun değişik dönemlerinde (1 kadında iki ardışık folliküler dönemde, 4 kadında bir folliküler bir luteal dönemde) PET ile D2 reseptör yoğunluğu ölçülmüştür. Deneklerin hiçbirinde adet evresine göre D2 reseptör yoğunluğunda bir değişiklik saptanmamıştır. Araştırmacılar östrojenin merkezî dopaminerjik iletimi farklı mekanizmalarla etkileyebileceğini, mevcut yöntemle D2 reseptör

tör yoğunluğundaki çok küçük değişimlerin yeterince saptanamıyor olabileceğini, striatum dışındaki bölgelerde âdet döngüsüne bağlı D2 reseptör değişiklikleri görülebileceğini belirterek, âdet döngüsüne bağlı semptom değişiklikleri gösteren hastalarda benzer incelemelerin değişik sonuçlar verebileceğini düşünmüşlerdir.

Gebelik sırasındaki yüksek östrojen düzeylerinin kadınları psikozdan koruyabileceği yönünde bazı veriler de vardır. Kadın şizofrenlerin gebelik süresince belirtilerinde iyileşme olduğu, doğum sonrasında ise psikoza yatkın oldukları gözlenmiştir. Doğum sonrası psikoz nedeniyle yatışların doğum öncesi yatışlardan nispeten daha fazla olduğu belirtilmiştir (Kendell ve ark. 1987). Postmenapozal kadınlar da premenapozal kadınlara göre psikoza daha fazla yatkınlık göstermektedir (Seeman 1983).

### **Gonadal Steroid Düzeyleri**

Oades ve Schepker (1994) ergenlik döneminde başlayan şizofrenisi olan genç kadın hastalarda östrojen, progesteron, testosteron ve DHEAS düzeylerini incelemiş, şizofrenlerde östrojen düzeyleri sağlıklı kontrollerden düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada nöroleptiklerin östrojen düzeylerini hafif derecede etkileyebileceği, östrojen düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Riecher-Rossler ve arkadaşları (1994b) 32 şizofren hastanın hepsinde östradiol ve progesteron düzeylerini düşük bulmuşlardır. Kulkarni ve arkadaşları (1996) hastaneye yeni yatmış 11 şizofrenik kadının 8'inde (%72) östradiol düzeyini düşük bulmuşlardır. Huber ve arkadaşları (2001) kadın şizofrenleri, duygulanım bozukluğu olan kadınlar ve sağlıklı kadın deneklerle karşılaştırdıkları çalışmada şizofrenlerde östradiol düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Bu farklılık şizofrenler ile sağlıklı kontroller arasında çok belirgin iken, duygulanım bozukluğu olan kadınlardan istatistiksel olarak farklı değildi. Araştırmacılar östrojen düşüklüğünün belli bir tanı grubuna özgül olmayıp, bu bulgunun akut psikiyatrik hastalık ve hastaneye yatış stresi nedeniyle artan kortizol düzeyinin yarattığı hipotalamik aşağı-ayarlanmaya bağlı olabileceği yorumunu getirmişlerdir. Ancak şizofrenlerdeki östradiol düzeyi aynı stres faktörlerini paylaşan duygudurumu bozukluğu hastalarından yine de daha düşüktü. Diğer bir olasılık da, hasta grubunda belirgin olarak yüksek olan prolaktin düzeyinin östradiol düzeyini etkilemesidir. Ancak bu çalışmada, prolak-

tin ile östrojen düzeyi arasında bir bağıntı saptanmamış, prolaktin düzeyi yüksek ve düşük olan hastalar arasında da östrojen düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle gözlenen hormonal değişiklikler psikotik hastalığın henüz bilinmeyen bir patofizyolojik mekanizmasına bağlı olabilir.

Şizofrenide gonadotropinleri ve gonadal fonksiyonu araştıran çeşitli çalışmalarda, erkek kronik şizofrenlerde de HPG eksen anormallikleri bildirilmiştir. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında, erkek şizofrenlerde bazal luteinizan hormon (LH), follikül stimülan hormon (FSH) ve testosteron düzeyleri, spontan LH salgısı dalgalanmalarında azalma gibi bulgular saptanmıştır (Brambilla ve ark. 1980, Ferrier ve ark. 1983). Gonadotropin salıverdirici hormon (GnRH) ile yapılan uyarım çalışmalarında da erkek şizofrenlerde LH ve FSH yanıtlarının körelmiş olduğu saptanmıştır (Ferrier ve ark. 1983, Cantalamessa ve ark. 1984).

Dilbaz ve arkadaşları (1998) erken ve geç başlangıçlı kadın ve erkek şizofreni hastalarında HPG eksenini incelemişlerdir. Erken ve geç başlangıçlı gruplar arasında HPG eksenini hormonları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, erken başlangıçlı şizofreni grubunda FSH ve progesteron, geç başlangıçlı şizofreni grubunda ise LH, FSH ve progesteron düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Bu çalışmalar şizofrenide bir gonadal eksen bozukluğuna işaret etmektedir. Ancak bunların birçoğunda yöntemsel sorunlar vardır. Gonadotropin ölçümlerinin zamanlaması ve sıklığı, çalışma grubunda 50 yaşın üzerinde hastaların bulunması, hasta seçimindeki tanı kriterlerinin net olarak belirtilmemiş olması gibi sorunlar sonuçların yorumlanmasını ve güvenilirliğini zorlaştırmaktadır. Bu sayılan değişkenleri kontrol ederek yapılan bir çalışmada Brown ve arkadaşları (1995) erkek şizofrenlerle sağlıklı kontroller arasında LH salgı sıklığı, ortalama LH düzeyi, GnRH'a LH yanıtı ve testosteron düzeyi açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Mason ve arkadaşları (1988) ortalama testosteron düzeylerinin paranoid şizofrenlerde anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Diğer birtakım çalışmalarda ise şizofrenlerde testosteron düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur (Siris ve ark. 1980). Rasanen ve arkadaşları (1999) erkek şizofrenler, kişilik bozukluğu olan erkek suçlular ve sağlıklı kontrollerde testosteron düzeylerini karşılaştırmışlardır. Serum testos-

teron düzeyleri kişilik bozukluğu olanlarda diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş, şizofrenlerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Şizofrenlerde testosteron düzeyleri diğer iki gruba göre yaş arttıkça daha hızlı azalma göstermiş, ayrıca şizofrenlerde testosteron düzeyleri ile nöroleptik tedavinin süresi arasında ters bağıntı bulunmuştur.

### **Nöroleptiklerin HPG Eksene Etkileri**

Birçok çalışmada kadın şizofrenlerin erkeklere göre daha az nöroleptik dozuna ihtiyaç gösterdikleri ve daha iyi ve daha hızlı bir ilâç yanıtı verdikleri belirtilmiştir (Meltzer ve ark. 1983, Szymanski ve ark. 1995, Canuso ve ark. 1998). Bu durum genellikle östrojenin antidopaminerjik etki göstermesi ile açıklanmaktadır. Fakat kadınlarda nöroleptik kan düzeylerinin daha yüksek olması da buna katkıda bulunuyor olabilir. Östrojen ve progesteron, sitokrom P450 enzim sistemi inhibe ederek, birçok antipsikotik ilâcın kan düzeyini yükseltme potansiyeline sâhiptir (Shenfield ve Griffen1991).

Nöroleptiklerin HPG eksenini üzerinde uzun vâdedeki etkileri konusunda çelişkili bulgular vardır. Bâzı araştırmacılar nöroleptiklerin HPG eksenini inhibe edici etkisi olduğunu belirtirken (Brown ve ark. 1981), diğerleri kronik nöroleptik tedavisinin herhangi bir etkisi olmadığını bildirmiştir (Ferrier ve ark. 1982).

Riecher-Rössler ve arkadaşları, (1994) kadın şizofrenlerle yaptıkları çalışmada, nöroleptiklerle serum östradiol düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu nöroleptiklerin akut dönemde serum östradiol düzeylerini doğrudan etkilemediğini düşündürmektedir.

Brambilla ve arkadaşları (1975) ise nöroleptik ilâçların HPG fonksiyonu bozuk olan şizofrenlerde hormon düzeylerini normal ya da normalin alt sınırı düzeylere çıkardığını bildirmiştir.

Dilbaz ve arkadaşları (1998) erken ve geç başlangıçlı şizofreni hastaları ile yaptıkları çalışmada, erken başlangıçlı grupta östradiol düzeyi ile, geç başlangıçlı grupta ise DHEAS düzeyi ile nöroleptik kullanım süresi arasında pozitif bağıntı bulmuşlardır.

Kaneda ve Fujii (2000) 56 erkek şizofrenle 14 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, kronik şizofrenlerde testosteron düzeylerinin azalmış olduğunu ve serum testosteron düzeyi ile nöroleptik dozu arasında pozitif bağıntı olduğunu, kronik nöroleptik te-

davisinin testosteron salgısını arttırdığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada LH ve FSH düzeyleri açısından şizofrenler ve kontroller arasında fark saptanmamış, FSH düzeyi ile nöroleptik dozu arasında ters bağıntı bulunmuştur.

Araştırmacılar erkek şizofrenlerdeki HPG bozukluklarına birkaç şekilde açıklama getirmişlerdir: Birincisi, şizofreni henüz bilinmeyen bir mekanizma ile testosteron salgısında azalmaya neden olabilir. İkincisi, azalmış testosteron salgısının bozukluğun gelişmesinde rolü olabilir. Nöroleptikler şizofrenideki işlev bozukluğunu ortadan kaldırarak HPG fonksiyonunu düzeltiyor olabilir. Diğer yandan, katekolaminler de testosteron azalmasına katkıda bulunuyor olabilir. Çünkü katekolaminler sâdece hipotalamik salgılatıcı faktörlere değil, çevresel hormon bezlerine de uyarıcı veya inhibitör yönde etki edebilmektedir. Bir dopamin agonisti olan bromokriptin'in sıçanlarda testosteron üretimini doğrudan inhibe ettiği bilinmektedir. Bu nedenle şizofrenlerde artmış olduğu düşünülen dopaminerjik aktivite bu hastalardaki testosteron düşüklüğünden sorumlu olabilir. Nöroleptikler de dopaminerjik aktiviteyi azaltarak testosteron yükselmesini sağlıyor olabilir. Bu yükselmenin gonadotropinleri negatif geri-bildirim (feedback) etkisi ile baskılayacağı göz önüne alındığında, nöroleptik dozu ile FSH düzeyi arasındaki ters bağıntı da açıklanabilir.

Klasik nöroleptiklerin terapötik dozlarda gonadal eksen hormonlarını pek etkilemediği düşünülmektedir. Ancak tiyoridazin'in LH ve testosteron düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (Brown ve ark. 1981). Haloperidol, pimozid, flupentiksol ve sülpirid'in LH veya testosteron üzerinde hiç veya çok az etkisi olduğu belirtilmektedir (Markianos ve ark. 1999, Siris ve ark. 1980). Amisülpirid sağlıklı kişilerde i.v. yolla verildiğinde LH düzeyini etkilememektedir (Wetzel ve ark. 1994). Haloperidol ile testosteron ve LH düzeyinde azalma ancak yüksek dozlarda (30-60 mg/gün) bildirilmiştir (Rinieris ve ark. 1989). Risperidon ve klozapin'in de HPG eksenini hormonlarında belirgin değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (Markianos 1999).

### **Tedavi Çalışmaları**

Şizofrenlerde östrojenin potansiyel tedavi edici etkisini araştıran çok az çalışma vardır. Kulkarni ve arkadaşları (1996) şizofren veya şizoaffektif bozukluğu olan premenapozal kadınlarda standart nöroleptik tedaviye 0.02 mg/gün östradiol eklemişlerdir. Tedavinin beşinci gününde, nöroleptik+östradiol alan grup-

ta pozitif semptomları değerlendirme ölçeği skorları sâdece nöroleptik alan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, tedavinin 15. gününde ise her iki grup arasında skorlar açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışma nöroleptik+östradiol alan hastaların daha hızlı iyileşme gösterdiğini belirtmektedir.

Şizoaffektif bozukluğu olan ve belirtileri premenstrüel alevlenme gösteren 48 yaşındaki bir kadın hastada, 5 aylık transdermal östrojen tedavisi serum östradiol düzeylerinde ve hastanın öznel iyilik hissinde artış sağlamıştır (Korhonen ve ark. 1995). Östrojen tedavisinin başlanmasından 1 ay sonra hasta psikotrop tedaviyi kendi isteği ile kesmiş ve sonraki 1 yılda relaps göstermemiştir. 49 yaşındaki post-menapozal bir kadın şizofrende nöroleptik tedaviye östrojen eklenmesi ile pozitif semptomlarda azalma sağlanmış, östrojenin kesilmesiyle pozitif semptomlar yeniden tedavi öncesi düzeye dönmüştür (Lindamer ve ark. 1997).

Bu gözlemler östrojenin psikotik semptomların başlangıcını geciktirmedeki veya şiddetini azaltmaktaki potansiyel önemine işaret etmektedir. Özellikle hâlen geliştirilmekte olan ve hormonun feminize edici etkilerini taşımayan, özgül olarak beyin östrojen reseptörlerini hedef alan seçici östrojen reseptör modulatorleri hem erkek hem de kadın şizofrenlerde muhtemel bir tedavi seçeneği olabilir.

### **Nöroleptik Yan Etkileri ve Gonadal Hormonlar**

Östrojenin nöroleptik ilaç alan kadın ve erkeklerdeki yan etki profilindeki farklılıklardan da sorumlu olduğu belirtilmiştir (Seeman ve Lang 1990). Kadınlarda parkinsonizm, akatizi ve tardif diskinezinin daha sık görüldüğü gözlenmiştir (Seeman ve Lang 1990, Session ve ark. 1994). Östrojen, tardif diskineziyi iyileştirici etki göstermektedir. Ancak, menopozda östrojen düzeyinin azalması ile kadınlarda, nöroleptiklerin âni kesilmesini takiben ortaya çıkan dopamin aşırı duyarlılığına benzer bir mekanizma ile tardif diskinezi ortaya çıkmaktadır (Seeman ve Lang 1990, Bedard ve Boucher 1986). Gonadal hormon düzeylerindeki düşüşün beyin dopamin reseptör sayısını azaltarak ve striatumdan çıkan GABA-A reseptörlerinde dengesizlik yaratarak şizofreniye ve diskinezilere yatkınlık yaratabileceği ileri sürülmüştür (Bosse ve DiPalo 1996).

Östradiol tedavisinin erkeklerdeki ekstrapiramidal belirtiler üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada,

diskinetik hareketlerin yoğunluğunda hafif bir azalma gözlenmiştir (Villeneuve ve ark. 1980). Bâzi çalışmalarda da östradiolün parkinsonizm belirtilerini arttırdığı bildirilmiştir (Session ve ark. 1994). Postmenapozal bir kadın hastada östrojen tedavisi ile tardif diskinezi düzelmiş ancak, el titremesi gibi ekstrapiramidal belirtiler kötüleşmiştir (Thompson ve ark. 2000). Belirtileri âdet döngüsüne bağlı değişiklikler gösteren parkinson hastası premenapozal bir kadında leuprolid asetat ile farmakolojik menopoz oluşturularak östrojenin baskılanması, belirtilerde azalma sağlamıştır (Session ve ark. 1994). Seeman ve Lang (1990) kadınların parkinsonizme daha yatkın oluşunu östrojen ve nöroleptiklerin dopamin reseptör blokajındaki aditif etkisine bağlamış, nöroleptik yan etkilerinin âdet döngüsüne paralel dalgalanmalar gösterebileceğini ileri sürmüşlerdir. Thompson ve arkadaşları (2000) kadınlarda gonadal steroidlerdeki âdet döngüsüne bağlı dalgalanmaların ekstrapiramidal yan etkilerin şiddetine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada, beklenenin tersine akatizi ve tremor gibi ekstrapiramidal belirtiler östrojenin yüksek olduğu dönemde iyileşme göstermiştir. Bu etkilerin nöroleptik cinsine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Yan etkiler östrojenin yüksek olduğu dönemde konvansiyonel nöroleptik alan hastalarda iyileşme gösterirken, atipik nöroleptik alan grupta belirgin değişiklik göstermemiştir. Bu bulgudan hareketle, araştırmacılar östrojen hipotezinin geliştirilmesi gereğine dikkat çekmişlerdir. Östrojen psikotik semptomlar üzerinde nöroleptik-benzeri bir etki gösteriyor olsa da, nöroleptik yan etkilerini aynı mekanizma ile etkilemiyor olabileceğini belirtmişlerdir. Hayvan deneylerinde mezolimbik ve mezostriatal dopamin sistemlerinin östrojene farklı yanıtlar verebileceğinin gösterilmiş olmasını da bu görüşlerine dayanak göstermişlerdir. Bu deneylerde, östrojenin mezolimbik dopamin sistemini düzenlediği (semptom azalması), buna karşılık mezostriatal sistemi baskıladığı (yan etki azalması) gözlenmiştir (Bedard ve Boucher 1986).

Şizofrenide HPG eksenine ile ilgili çalışmalar birçok ilginç ama çoğu zaman da birbiri ile çelişen bilgiler sağlamıştır. Şizofrenlerde HPG eksenine ve diğer endokrin sistemlerde birtakım farklılıklar vardır. Ancak pek çok kafa karıştırıcı etken açık seçik bulguların elde edilmesini engellemektedir. Gelecekteki çalışmaların bu faktörleri mümkün olduğunca kontrol edecek şekilde tasarlanması ve şizofreninin heterojenliğinin daha iyi anlaşılması bu karışıklığın giderilmesine katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

- Bedard PJ, Di Paolo T, Langelier P, Poyet P, Labrie F. Behavioural and biochemical evidence of an effect of estradiol on striatal dopamine receptors. In: Fuxe K, Gustafsson JA, Wetterberg L, editors. Steroid hormone regulation of the brain. Oxford, Pergamon Press, 1981. p 331-339.
- Bedard PJ, Boucher R, Daigle M, Di Paolo T. Similar effect of estradiol and haloperidol on experimental tardive dyskinesia in monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9(4):375-379.
- Bedard PJ, Boucher R. Estradiol can suppress haloperidol-induced supersensitivity in dyskinetic monkeys. *Neurosci Lett* 1986; 64:206-210.
- Bosse R, Di Paolo T. The modulation of brain dopamine and GABAA receptors by estradiol: a clue for CNS changes occurring at menopause. *Cell Mol Neurobiology* 1996; 16(2):199-212.
- Brambilla F, Guerrini A, Guastalla A, Rovere C, Riggi F. Neuroendocrine effects of haloperidol therapy in chronic schizophrenia (abstract). *Psychopharmacologia* 1975; 44:17-22.
- Brambilla F. Neuroendocrine function in schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg* 1980; 80:421-435.
- Brown AS, Hembree WC, Friedman JH, Kaufmann CA, Gorman JM. The gonadal axis in men with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995; 57:231-239.
- Brown WA, Laughren TP, Williams B. Differential effects of neuroleptic agents on the pituitary-gonadal axis in men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:1270-1272.
- Cantalamesa L, Catania A, Silva A, Orsatti A, Baldini M, Mosca G, Zanussi C, Cazzullo CL. Gonadotropin response to gonadotropin releasing hormone in acute schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1984; 8:411-417.
- Canuso CM, Goldstein JM, Green AI. The evaluation of women with schizophrenia. *Psychopharm Bull* 1998; 34(3):271-277.
- Cyr M, Ghribi O, Di Paolo T. Regional and selective effects of oestradiol and progesterone on NMDA and AMPA receptors in the rat brain. *Journal of Neuroendocrinology* 2000; 12:445-452.
- Di Paolo T, Daigle M, Labrie F. Effect of estradiol and haloperidol on hypophsectomized rat brain dopamine receptors. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9:399-404.
- Dilbaz N, Güz H, Arıkan M. Erken başlangıçlı şizofren hastalarda serum gonadal seks hormonları: kontrollü bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998; 8(2):94-99.
- Dluzen D, Ramirez V. In vitro progesteron modulates amphetamine stimulated dopamine release from the corpus striatum of castrated male rats treated with estrogen. *Neuroendocrinology* 1990; 52:517-520.
- Dupont A, Di Paolo T, Gagne B, Barden N. Effects of chronic estrogen treatment on dopamine concentrations and turnover in discrete brain nuclei of ovariectomized rats. *Neurosci Lett* 1981; 22:69-74.
- Ferrier IN, Cotes PM, Crow TJ, Johnstone EC. Gonadotropin secretion abnormalities in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1982; 12:263-273.
- Ferrier IN, Johnstone EC, Crow TJ, Rincon-Rodriguez I. Anterior pituitary hormone secretion in chronic schizophrenics: responses to administration of hypothalamic releasing hormones. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:755-761.
- Fink G, Sumner BEH, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25:764-775.
- Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen J. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. *Behav Brain Res* 1999; 105:53-68.
- Gattaz WF, Vogel P, Riecher-Rössler A, Soddu G. Influence of the menstrual cycle phase on the therapeutic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 36:137-139.
- Gordon JH, Diamond BI. Antagonism of dopamine supersensitivity by estrogen: neurochemical studies in animal model of tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1981; 16(4):365-371.
- Hafner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991; 38:125-134.
- Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1993; 33:207-209.
- Hruska R, Novak M. Estrogen treatment increases the density of D1 dopamine receptors in the rat striatum. *Brain Res* 1988; 442:349-350.
- Huber TJ, Rollnik J, Wilhelms J, von zur Mühlen A, Emrich HM, Schneider U. Estradiol levels in psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26:27-35.
- Irwin R, Lin S, Rogawski M, Purdy RH, Paul SM. Steroid potentiation and inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor-mediated intracellular Ca<sup>++</sup> responses: structure-activity studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:677-682.
- Kaneda Y, Fujii A. Effects of chronic neuroleptic administration on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of male schizophrenics. *Prog Neuro-Psychopharmacol ( Biol Psychiatr* 2000; 24:251-258.
- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150:662-673.
- Korhonen S, Saarijärvi S, Aito M. Successful estradiol treatment of psychotic symptoms in the premenstrual phase: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:237-238.
- 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* 1996; 20:247-252.
- Levesque D, Di Paolo T. Rapid conversion of high into low striatal D2-dopamine receptor agonist binding states after an acute physiological dose of 17-beta-estradiol. *Neurosci Lett* 1988; 88:113-118.
- Lindamer LA, Lohr JB, Harris J, Jeste DV. Gender, estrogen and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33(2):221-228.
- Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Switch from neuroleptics to clozapine does not influence pituitary-gonadal axis hormone levels in male schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9:533-536.
- Marx CE, Lieberman JA. Psychoneuroendocrinology of



- schizophrenia. *Psychiatric Clin North America* 1998; 21(2):413-434.
- Mason JW, Giller EL, Kosten TR. Serum testosterone differences between patients with schizophrenia and those with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1988; 23:357-366.
- Meltzer HY, Busch DA, Fang VS. serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response. *Psychiatry Res* 1983; 9:271-283.
- Nausidea PA, Koller WC, Weiner WJ, Klawans HL. Modification of postsynaptic dopaminergic sensitivity by female sex hormones (abstract). *Life Sci* 1979; 25:521-526.
- Nordström AL, Olsson H, Halldin C. *Psychiatry Res (Neuroimaging Section)* 1998; 83:1-6.
- Oades R, Schepker R. Serum gonadal steroid hormones in young schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19:373-385.
- Olney J, Farber N. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 998-1007.
- Österlund MK, Halldin C, Hurd YL. Effects of chronic 17 $\beta$ -estradiol treatment on the serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNA and binding levels in the rat brain. *Synapse* 2000; 35:39-44.
- Park-Chung M, Wu F, Farb D. 3-alpha-5-beta-pregnan-20-one-sulfate: a negative modulator of the NMDA-induced current in cultured neurons. *Mol Pharmacol* 1994; 46:146-150.
- Ramirez V, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996; 17:402-439.
- Rasanen P, Hakko H, Visuri S, Paanila J, Kapanen P, Suomela T, Tiihonen J. Serum testosterone levels, mental disorders and criminal behaviour. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:348-352.
- Riecher-Rossler A, Hafner H, Dutsch-Strobel A, Oster M, Stumbaum M, vanGulick-Bailer M, Loffler M. Further evidence for a specific role of estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1994a; 36:492-495.
- Riecher-Rossler A, Hafner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994b; 20:203-213.
- Rinieris P, Hatzimanolis J, Markianos M, Stefanis C. Effects of treatment with various doses of haloperidol on the pituitary-gonadal axis in male schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1989; 22:146-149.
- Seeman MV. Interaction of sex, age and neuroleptic dose. *Compr Psychiatry* 1983; 24(2):125-128.
- Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990; 16:185-194.
- Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1641-1647.
- Session DR, Pearlstone R, Jewelewicz R, Kelly AC. Oestrogens and Parkinson's disease. *Med Hypotheses* 1994; 42:280-282.
- Shenfield GM, Griffen JM. Clinical pharmacokinetics of contraceptive steroids: an update. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20:15-37.
- Siris S, Siris E, van Kammen D, Docherty JP, Alexander PE, Bunney WE. Effects of dopamine blockade on gonadotropins and testosterone in men. *Am J Psychiatry* 1980; 137(2):211-215.
- Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, Chackos M, Koreen A, Jody D, Kane J, Woerner M, Cooper T. Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152(5):698-703.
- Thompson KN, Kulkarni J, Sergejew AA. Extrapyramidal symptoms and oestrogen. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:130-134.
- Van Hartesveldt C, Joyce JN. Effects of estrogen on the basal ganglia. *Neurosci Biobehav Rev* 1986; 10:1-14.
- Villeneuve A, Cazejust T, Cote M. Oestrogens in tardive dyskinesia in male psychiatric patients. *Neuropsychobiology* 1980; 6:145-151.
- Wetzel H, Wiesner J, Hiemke C, Benkert O. Acute antagonism of dopamine D<sub>2</sub>-like receptors by amisulpiride: effects on hormone secretion in healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 1994; 28:461-473.