

## Ανασκόπηση Review

# Η σημασία του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών για την Ψυχιατρική

Η. Μουρίκης, Ι. Ζέρβας

*Ειδικό Ιατρείο Ψυχικής Υγείας Γυναικών, Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
«Αιγινήτειο» Νοσοκομείο*

Ψυχιατρική 2007, 18:19–28

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) αποτελεί τη συνηθέστερη ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και εμφανίζει μια περίπλοκη αλλά ενδιαφέρουσα αναπαραγωγική και μεταβολική διάσταση. Η επίδραση των ενδοκρινικών-ορμονικών δυσλειτουργιών στη ψυχική σφαίρα είναι γνωστή και αποτελεί από καιρό αντικείμενο επιστημονικής μελέτης. Τα τελευταία χρόνια, η ψυχιατρική έρευνα έχει επικεντρώσει το ενδιαφέρον της στο κυτταρικό επίπεδο. Τα στεροειδή, είτε προέρχονται από περιφερική σύνθεση (π.χ. ωοθήκες) είτε συντίθενται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (νευροστεροειδή), έχουν νευροπλαστικές επιδράσεις και εμπλέκονται σε όλα σχεδόν τα γνωστά νευρομεταβιβαστικά συστήματα. Έτσι, η στεροειδική απορρύθμιση που προκαλείται στο PCOS σχετίζεται με τις ψυχικές εκδηλώσεις τόσο στο παθοφυσιολογικό όσο και στο κλινικό επίπεδο. Στην κλινική ψυχιατρική πράξη, το PCOS σχετίζεται με τη διπολική διαταραχή και τη θεραπεία της, την επιληψία, την κατάθλιψη, τις διαταραχές γνωστικών λειτουργιών, τις διαταραχές ύπνου, τις διαταραχές πρόσληψης τροφής και τις σωματόμορφες διαταραχές. Σε ψυχολογικό επίπεδο, οι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο μπορεί να εμφανίζουν θλίψη, άγχος, δυσaréσκεια για την εικόνα του σώματός τους, έλλειψη σεξουαλικής ευχαρίστησης και μειωμένη ποιότητα ζωής. Είναι σκόπιμο λοιπόν ο κλινικός ψυχίατρος να έχει υπόψη του τόσο τις ψυχιατρικές όσο και τις ψυχολογικές διαστάσεις του συνδρόμου, ώστε να μπορεί να παρεμβαίνει αρτιότερα και ασφαλέστερα στη θεραπεία των ασθενών του.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, Ψυχοενδοκρινολογία, Ψυχιατρική, στεροειδικές ορμόνες αναπαραγωγής, ανασκόπηση.

### **Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών**

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) αποτελεί την πλέον συνήθη ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με επικράτηση που υπολογίζεται στο 4–11% (ανάλογα με τη μελέτη) των γυναικών αυτού του ηλικιακού φάσματος.<sup>1,2</sup> Ωστόσο, θα πρέπει να διαχωρίζεται το απεικονιστικό εύρημα πολυκυστικών ωοθηκών (PCO) (συχνότητα μέχρι και 30% στο γυναικείο προεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό) από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Γυναίκες με πολλαπλές κύστες στις ωοθήκες δεν εμφανίζουν κατ' ανάγκη και PCOS.<sup>3</sup>

Η παρουσία του PCOS χαρακτηρίζεται από: (α) oligo-ωορρηξία και/ή ανωορρηξία, (β) στοιχεία υπερανδρογονισμού (κλινικά και/ή βιοχημικά), (γ) πολυκυστικές ωοθήκες. Για τη διάγνωση απαιτούνται δύο από τα παραπάνω τρία κριτήρια και πρέπει να έχουν αποκλειστεί άλλες διαταραχές (συγγενείς υπερπλασίες επινεφριδίων, ανδρογόνο-εκκριτικοί όγκοι, σύνδρομο Cushing κ.λπ.).<sup>4</sup> Οι ωοθήκες εμφανίζονται σε σημαντικό ποσοστό μεγαλύτερες του φυσιολογικού, με σκληρή και παχυσμένη κάψα. Ιστολογικά, διαπιστώνεται η ύπαρξη ωοθυλακίων σε όλα τα στάδια ανάπτυξης και με πυκνό στρώμα. Η εικόνα αυτή οφείλεται στη συνεχή τονική διέγερση των θυλακίων, αλλά όχι μέχρι σημείου ωοθυλακιόρρηξης. Μπορεί επομένως τα ωοθυλακία να παραμείνουν επί μήνες ως θυλακικές κύστες.<sup>5</sup>

Το PCOS σχετίζεται με αναπαραγωγικές διαταραχές, όπως είναι οι διαταραχές εμμήνου ρύσεως και η υπογονιμότητα (κυρίως ως αποτέλεσμα δυσχέρειας σύλληψης), ενώ όταν επιτυγχάνεται κύηση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αποβολές. Επιπλέον, εμφανίζεται συχνά διαβήτης και υπέρταση κατά την κύηση. Το PCOS σχετίζεται επίσης με γυναικολογικούς καρκίνους (ενδομητρίου, ωοθηκών, αλλά και μαστού).<sup>6–9</sup>

Στο 50% των ασθενών εμφανίζεται παχυσαρκία, συχνά ανδροειδούς τύπου,<sup>1</sup> και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μεταβολικές διαταραχές εκτός κύησης, όπως αντίσταση (ανοχή) στη δράση της ινσουλίνης, διαβήτης τύπου II, υπερλιπιδαιμία και, ως επακόλουθο, καρδιαγγειακά προβλήματα.<sup>10–12</sup> Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί συχνή μεταβολική ανωμαλία στο PCOS, εμφανιζόμενη στο 40% των πασχουσών, ενώ το 9% περίπου από αυτές έχει αδιάγνωστο διαβήτη τύπου II (εννεαπλάσια συχνότητα συγκριτι-

κά με το 1% επικράτησης αυτού του τύπου διαβήτη στο γενικό πληθυσμό).<sup>13,14</sup>

Συχνή επίσης είναι η δυσλιπιδαιμία,<sup>15</sup> η οποία σε συνδυασμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία οδηγεί συχνά σε μεταβολικό σύνδρομο.<sup>16</sup> Η σημασία του γεγονότος αυτού για τον ψυχιατρικό πληθυσμό είναι προφανής.

Στο PCOS εμφανίζονται επιπλέον αυξημένα επίπεδα LH στο πλάσμα, αυξημένος λόγος LH/FSH και υψηλή στάθμη ανδρογόνων, στην οποία συμβάλλουν πιθανά και τα επινεφρίδια. Τα επίπεδα της SHBG (sex hormone binding globulin) είναι μειωμένα.<sup>1,10</sup> Ο υπερανδρογονισμός και η δυσλειτουργική παραγωγή ωαρίων μπορούν να προκαλέσουν υπερτρίχωση, ακμή και αλωπεκία.

Αιτιολογικά, εμπλέκονται και γενετικοί παράγοντες που αφορούν στις ωοθήκες, τα επινεφρίδια και την παραγωγή ανδρογόνων και παραπέμπουν σε αυτοσωμική επικρατητικότητα πολλαπλώς επηρεαζόμενη.<sup>17</sup>

### **Η σχέση ωοθηκικών ορμονών και κεντρικού νευρικού συστήματος**

Οι ορμόνες των ωοθηκών, εκτός από περιφερική, έχουν και κεντρική δράση, καθώς επηρεάζουν πλήθος νευρομεταβιβαστικών συστημάτων και εμπλέκονται στην παθογένεση ποικίλων διαταραχών. Στο γυναικείο οργανισμό, οι κύριες θέσεις παραγωγής στεροειδών είναι τα επινεφρίδια και οι ωοθήκες. Νεότερα στοιχεία αναφέρονται σε στεροειδή που παράγονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), τα νευροστεροειδή. Στο ΚΝΣ έχουν ταυτοποιηθεί πολλά ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στην παραγωγή νευροστεροειδών, ενώ παράλληλα προάγουν το μεταβολισμό ωοθηκικών στεροειδών σε πιο ενεργούς μεταβολίτες.<sup>18</sup> Για παράδειγμα, στον ιππόκαμπο, που θεωρείται τόπος παραγωγής νευροστεροειδών,<sup>19</sup> η συγκέντρωση οιστραδιόλης είναι εξαπλάσια από την περιφερική της συγκέντρωση στο πλάσμα.<sup>20</sup> Το σημαντικό για την Ψυχιατρική είναι ότι η δράση αυτής της «ενδογενούς» οιστραδιόλης φαίνεται να εμπλέκεται ενεργά στη νευροπλαστικότητα.<sup>21</sup> Εξάλλου, πολλαπλές αναφορές έχουν γίνει για τη νευροπροστατευτική δράση των οιστρογόνων. Η οιστραδιόλη επιδρά στους ενδοπυρηνικούς υποδοχείς της και προκαλεί γονιδιακή έκφραση, που καταλήγει στην παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων BDNF και NGF (BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor, NGF: Nerve Growth Factor). Οι παράγοντες αυτοί ευοδώ-

νουν τη συναπτογένεση και προλαμβάνουν την απόπτωση, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την παθοφυσιολογία των ψυχιατρικών διαταραχών.<sup>22-26</sup>

Επίσης, νέα αποτελέσματα δημοσιεύονται σχετικά με το ρόλο των ανδρογόνων στο ΚΝΣ. Τα προκύπτοντα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της εμπλοκής των ανδρογόνων τόσο στη γνωστική λειτουργία όσο και στη ρύθμιση της διάθεσης, πιθανά λόγω της νευροπλαστικής τους δράσης στον ιππόκαμπο. Η ειδική αυτή δράση φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω διαφορετικών μηχανισμών από τους μέχρι τώρα γνωστούς ως αρρενοποιητικούς μηχανισμούς σε μη νευρωνικούς στόχους και πιθανά χωρίς περιφερικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι, η χρήση 5α-διυδροτεστοστερόνης ή διυδροεπιανδροστερόνης σε συνδυασμό με φλουταμίδη προκαλεί μεγάλη συναπτική πυκνότητα στον ιππόκαμπο πειραματοζώων. Η ίδια αγωγή δεν φαίνεται να επιδρά στο βάρος του προστάτη.<sup>27</sup> Σε πιλοτικές μελέτες, οι ουσίες αυτές έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για την άνοια τύπου Alzheimer και την πολλαπλή σκλήρυνση.<sup>28</sup>

Οι ωοθηκικές ορμόνες διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό παθητικά (είναι λιπόφιλα μόρια χαμηλού μοριακού βάρους)<sup>29</sup> και οι συγκεντρώσεις τους στο ΚΝΣ είναι μεγαλύτερες κατά την αναπαραγωγική περίοδο, ενώ μειώνονται μετά την εμμηνόπαυση.<sup>30,31</sup>

Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη μπορούν να επιδρούν στο νευρικό ιστό με τρεις τρόπους: (α) μέ-

σω σύνδεσής τους σε ειδικούς υποδοχείς με στόχο τη γονιδιακή έκφραση, (β) επηρεάζοντας τη σύνδεση υποδοχέα με το σύστημα δεύτερων αγγελιοφόρων ή (γ) ρυθμίζοντας ιοντικούς διαύλους.<sup>32,33</sup> Έχουν βρεθεί δύο τύποι υποδοχέων οιστρογόνων, ERα και ERβ, με ευρεία κατανομή στο ΚΝΣ και στόχο τη γονιδιακή έκφραση μετά τη σύνδεσή τους με οιστρογόνα.<sup>34-37</sup>

Τα οιστρογόνα επιδρούν σε πληθώρα νευρομεταβιβαστικών συστημάτων (πίνακας 1): (α) Στο σεροτονινεργικό σύστημα αυξάνουν τη σύνθεση 5HT μέσω τρυπτοφάνης-υδροξυλάσης,<sup>38</sup> επηρεάζουν την επαναπρόσληψη της 5HT καθώς επιδρούν στην παραγωγή του SERT (Serotonin Reuptake Transporter) και επηρεάζουν την αποδόμηση 5HT μέσω MAO.<sup>38-41</sup> (β) Στο νοραδρενεργικό σύστημα έχουν βρεθεί ετεροϋποδοχείς ERα και ERβ, σε α1, α2 και α6 νευρώνες σε πειραματοζώα.<sup>42</sup> Η παραγωγή νοραδρεναλίνης φαίνεται ότι επηρεάζεται από τα οιστρογόνα, καθώς αυτά επιδρούν στην τυροσίνη-υδροξυλάση.<sup>43</sup> (γ) Στο γλουταμινεργικό σύστημα, η χρόνια έκθεση σε οιστραδιόλη αυξάνει τον αριθμό των γλουταμινικών δενδριτικών απολήξεων μέσω αποκλεισμού GABA και άρσης αναστολής του BDNF.<sup>44-46</sup> Τα οιστρογόνα επίσης αυξάνουν την παραγωγή της R υποομάδας του NMDA σε νευρώνες του ιπποκάμπου μέσω ευόδωσης της γονιδιακής έκφρασης.<sup>47</sup> (δ) Στο GABAεργικό σύστημα, τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκλυση GABA και μεταβάλλουν τον αριθμό των GABA υποδοχέων.<sup>48</sup> Επιπλέον, μέσω της αλοπρεγνανολόνης, που είναι μεταβολίτης της προγεστερόνης, αυξάνουν το χρόνο

**Πίνακας 1.** Δράσεις οιστρογόνων σε νευρομεταβιβαστικά συστήματα.

Σύστημα-στόχος	Τρόπος δράσης οιστρογόνων
Σεροτονινεργικό σύστημα	• Επίδραση σε σύνθεση-αποδόμηση-επαναπρόσληψη 5HT
Νοραδρενεργικό σύστημα	• Ετεροϋποδοχείς οιστρογόνων σε α1, α2 και α6 νευρώνες
	• Επίδρασεις στην παραγωγή νοραδρεναλίνης
Γλουταμινεργικό σύστημα	• Αύξηση γλουταμινικών δενδριτικών απολήξεων
	• Αύξηση παραγωγής R υποομάδας των NMDA υποδοχέων στον ιππόκαμπο
GABAεργικό σύστημα	• Αύξηση έκλυσης GABA
	• Μεταβολές στον αριθμό GABA υποδοχέων
	• Αύξηση του χρόνου που οι GABA υποδοχείς παραμένουν διαπερατοί
Χολινεργικό σύστημα	• Έκλυση νευροπλαστικών παραγόντων
	• Βελτίωση χολινεργικής μεταβίβασης μέσω παραγωγής ενζύμων και υποδοχέων
Σύστημα ενδογενών οπιοειδών	• Επίδρασεις σε μ και κ υποδοχείς οπιοειδών
	• Αύξηση εγκεφαλινών που έχουν υψηλή συγγένεια με μ και δ υποδοχείς οπιοειδών

που ο GABA<sub>A</sub> υποδοχέας παραμένει διαπερατός.<sup>33</sup> (ε) Στο χολινεργικό σύστημα, η εμπλοκή οιστρογόνων σε χολινεργικούς νευρώνες του πυρήνα του Meynert προκαλεί έκλυση νευροπλαστικών παραγόντων BDNF και NGF. Επίσης, προάγει τη χολινεργική μεταβίβαση παράγοντας, μέσω γονιδιακής έκφρασης, ένζυμα και υποδοχείς που ευοδώνουν τη μνημονική λειτουργία. Τελικά, βελτιώνουν την απάντηση του χολινεργικού συστήματος σε πιθανή χρήση αναστολέων χολινεστεράσης.<sup>22</sup> (στ) Τέλος, τα οιστρογόνα επιδρούν σε μ και κ οπιοειδείς υποδοχείς<sup>49,50</sup> και αυξάνουν τις εγκεφαλίνες που έχουν υψηλή συγγένεια με τους μ και δ οπιοειδείς υποδοχείς.

Τα παραπάνω νευρομεταβιβαστικά συστήματα εμπλέκονται ενεργά, σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, στην παθογένεση ψυχιατρικών αλλά και νευρολογικών διαταραχών (π.χ. ημικρανία).<sup>51</sup>

### **Ψυχικές επιπτώσεις του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών**

Το PCOS εμφανίζει και εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα, καθώς συσχετίζεται με κατάθλιψη, άγχος, δυσαρέσκεια από την εικόνα του σώματος, έλλειψη σεξουαλικής ευχαρίστησης και μειωμένη ποιότητα ζωής. Γενικά, υπολογίζεται πως περίπου 15% των γυναικών με PCOS βιώνουν αυξημένο ψυχολογικό stress.<sup>52</sup>

Η κατάθλιψη, τόσο σε συμπτωματικό όσο και σε συνδρομικό επίπεδο, συναντάται συχνά στο PCOS, με άλλοτε άλλη συχνότητα (λόγω ασυμφωνίας στα κριτήρια PCOS και στα ερωτηματολόγια κατάθλιψης).<sup>53-59</sup> Στα συμπτώματα θλίψης εμπλέκεται η στειρότητα και η παχυσαρκία, χωρίς όμως να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι διαδραματίζουν κάποιο σοβαρό ρόλο στην εμφάνιση υψηλότερων ποσοστών καταθλιπτικής συνδρομής.<sup>60</sup> Η αυξημένη συχνότητα αρνητικής εικόνας σώματος στις γυναίκες που πάσχουν από PCOS<sup>61</sup> πιθανά επηρεάζει τη διάθεση, προκαλώντας θλίψη και άγχος.<sup>53,55</sup> Στο πλαίσιο του άγχους, ιδεοψυχαναγκαστικά συμπτώματα αναφέρονται συχνότερα μεταξύ γυναικών με PCOS απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό.<sup>53</sup>

Οι γυναίκες με PCOS φαίνεται να περιγράφουν χαμηλότερο επίπεδο σεξουαλικής ικανοποίησης συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Τα επίπεδα τεστοστερόνης, η αντίσταση στην ινσουλίνη και οι διαταραχές κύκλου δεν φαίνεται να εμπλέκονται.<sup>53,57,62</sup>

Η ψυχολογική επίδραση του PCOS μπορεί να καταγραφεί σε ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής. Το PCOSQ (Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire) έχει αναπτυχθεί με αυτόν το σκοπό και επικεντρώνεται σε συναίσθημα, υπερτρίχωση, προβλήματα βάρους, διαταραχές περιόδου και στειρότητα.<sup>63</sup> Στις ΗΠΑ και στη Μεγάλη Βρετανία φαίνεται ότι τα προβλήματα βάρους απασχολούν περισσότερο τις πάσχουσες, ενώ οι διαταραχές περιόδου και η στειρότητα έχουν ηπιότερη βαρύτητα στις εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής τους.<sup>64-66</sup> Η υποκειμενική αξιολόγηση των παραπάνω διαταραχών επηρεάζεται από πολιτισμικές επιδράσεις. Έτσι, στις γυναίκες με καταγωγή από τη Βραζιλία ή από μουσουλμανικές χώρες υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπερτρίχωση και η στειρότητα επηρεάζουν περισσότερο τις πάσχουσες.<sup>67,68</sup>

Παρόλο που το PCOS φαίνεται να επηρεάζει ψυχολογικά σε μεγάλο βαθμό τις ασθενείς, συγκριτικά μικρός αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί σε αυτή τη διάσταση του συνδρόμου.

### **Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στην κλινική ψυχιατρική πράξη**

Λόγω των πολλαπλών ορμονικών και μεταβολικών επιδράσεων, το PCOS εμπλέκεται συχνά στην καθημερινή ψυχιατρική πράξη και σχετίζεται με διπολική διαταραχή, επιληψία, ημικρανία, κατάθλιψη, διαταραχές γνωστικής λειτουργίας, διαταραχές ύπνου, διαταραχές πρόσληψης τροφής και σωματόμορφες διαταραχές.

#### **Διπολική διαταραχή**

Το ψυχιατρικό επιστημονικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί τα τελευταία χρόνια κυρίως στη διπολική διαταραχή, στη χρήση σταθεροποιητικών φαρμάκων και στην αλληλοδιαπλοκή τους με το PCOS. Η επικράτηση αναπαραγωγικών-ορμονικών διαταραχών σε πάσχουσες από διπολική διαταραχή φαίνεται να είναι αυξημένη: Η μελέτη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων έχει δείξει διαταραχές στα επίπεδα LH-FSH με συχνότητα μέχρι και 67%, διαταραχές διάρκειας του κύκλου μέχρι και 59% και ολιγομηνόρροια έως και 18% (ωστόσο, οι μελέτες αυτές περιελάμβαναν σχετικά μικρά δείγματα ασθενών). Οι παραπάνω διαταραχές φαίνεται να επηρεάζονται από τη χρήση σταθεροποιητών της διάθεσης, αλλά συχνά προϋπάρχουν της λήψης φαρμακευτικής αγωγής. Η χρήση όμως των σταθεροποιητικών φαρμάκων, κυρίως του βαλπροϊκού, περιπλέκει την εικόνα,

καθώς επηρεάζει την ορμονική ομοιόσταση. Σε μια πρόσφατη μελέτη<sup>69</sup> βρέθηκε ότι σε 86 διπολικές γυναίκες υπό θεραπεία με βαλπροϊκό οι 9 (10,5%) παρουσίασαν πρωτοεμφανιζόμενες διαταραχές κύκλου και αύξηση ανδρογόνων στον πρώτο χρόνο λήψης της αγωγής. Η πιθανώς αιτιολογική σχέση βαλπροϊκού-PCOS αυξάνει την έκθεση διπολικών γυναικών σε κινδύνους υπερπλασίας του ενδομητρίου, μειωμένης γονιμότητας και μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για την ποιότητα ζωής και την ψυχολογική ισορροπία.<sup>70</sup>

Έχουν εκφραστεί τρεις θέσεις που αφορούν στη συσχέτιση βαλπροϊκού-διπολικής διαταραχής-PCOS:

- Το βαλπροϊκό πιθανά προκαλεί άμεσα PCOS. Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω της προκαλούμενης από την αγωγή αύξησης του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) και της αντίστασης στην ινσουλίνη, με παράλληλη αύξηση ανδρογόνων.<sup>71</sup> Σε βιοχημικό επίπεδο, το βαλπροϊκό πιθανώς επιδρά στην παραγωγή ωοθηκικών ανδρογόνων μέσω δράσης στη χρωματίνη και αύξησης έκφρασης στεροειδοπαγωγών γονιδίων.<sup>72</sup> Νεότερα δεδομένα (2006), τα οποία προέκυψαν μετά από 17μηνη παρακολούθηση γυναικών με διπολική διαταραχή που ελάμβαναν βαλπροϊκό (N=14), υποδεικνύουν ότι η διακοπή της λήψης βαλπροϊκού οδηγεί σε βελτίωση των σχετιζόμενων με το PCOS αναπαραγωγικών ανωμαλιών χωρίς παράλληλη μεταβολή του BMI.<sup>70</sup> Επίσης, όταν χρησιμοποιείται σταθεροποιητική αγωγή άλλη από το βαλπροϊκό το ποσοστό εμφάνισης ολιγομηνόρροιας με αύξηση των ανδρογόνων είναι μόλις 1,4% (N=144), ενώ με τη χορήγηση βαλπροϊκού ανέρχεται στο 10,5% (N=86).<sup>71</sup> Τα παραπάνω αποτελέσματα θα πρέπει να συνεκτιμηθούν με τη μη πρόκληση ορμονικών διαταραχών ή ιστολογικών και μορφολογικών ανωμαλιών στις ωοθήκες υγιών πειραματοζώων μετά από 15μηνη έκθεσή τους σε βαλπροϊκό, παρά τη σαφή επίδρασή του στην αύξηση του βάρους του σώματός τους.<sup>73</sup>
- Οι διαταραχές της διάθεσης καθώς και η επιληψία προκαλούν την ανάπτυξη πολυκυστικών ωοθηκών: Λόγω της ανατομολειτουργικής συνάφειας αμυγδαλής-ιπποκάμπου-υποθαλάμου, πιθανές επιληπτοειδείς εκφορτίσεις οδηγούν σε ανωμαλίες του υποθαλαμικού GNRH, διαταράσσοντας την έκλυση γοναδοτροπινών και την ωοθηλακική ορμονοσύνθεση, προκαλώντας τελικά PCOS.<sup>71,74</sup>
- Η τρίτη εκδοχή πρόκλησης PCOS υποστηρίζει ότι τα συμπτώματα των πολυκυστικών ωοθηκών φαί-

νεται να είναι συχνότερα σε εξαρχής πάσχουσες, πριν από τη χρήση σταθεροποιητικής αγωγής. Η χρήση καρβαμαζεπίνης ως ενζυμικού επαγωγέα του P450 επιταχύνει το μεταβολισμό των ανδρογόνων στο ήπαρ, μειώνοντας τη βιολογικά δραστική τεστοστερόνη πλάσματος. Αντίθετα, το βαλπροϊκό, ένας ενζυμικός αναστολέας, δεν επιταχύνει το μεταβολισμό των ανδρογόνων. Ορισμένα σταθεροποιητικά φάρμακα, λοιπόν, αντισταθμίζουν την αύξηση των ανδρογόνων μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης PCOS και κάποια άλλα όχι. Έτσι, το βαλπροϊκό δεν είναι ο πρωταρχικός αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης PCOS, αλλά πιθανά εμπλέκεται στη διατήρηση υψηλού επιπέδου ανδρογόνων, καθώς δεν ευοδώνει το μεταβολισμό τους.<sup>71</sup>

### **Επιληψία-ημικρανία**

Ανάλογα θέματα αντιμετωπίζονται και σε διαταραχές όπως η επιληψία και η ημικρανία, που συχνά εμπλέκονται στην καθημερινή κλινική πρακτική της Ψυχιατρικής, χωρίς ωστόσο να αποτελούν κύριους θεραπευτικούς στόχους της. Στην επιληψία, η συνηθισμένη με PCOS μελετάται εδώ και δεκαετίες και, παρόμοια με τη διπολική διαταραχή, λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων και μικρών δειγμάτων, δεν είναι ξεκάθαρη η σχέση επιληψίας-πολυκυστικών ωοθηκών-βαλπροϊκού. Στην επιληψία, η επικράτηση του PCOS κυμαίνεται από 6,5–27,8%, το απεικονιστικό εύρημα πολυκυστικών ωοθηκών κυμαίνεται από 10,8–6,1%<sup>75</sup> και διαταραχές κύκλου διαπιστώνονται περίπου στο 30% (έναντι 14% στο γενικό πληθυσμό).<sup>76</sup> Στην ημικρανία, οι ωοθηκικές ορμόνες φαίνεται να διαδραματίζουν σοβαρό ρόλο και υπάρχουν κλινικά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι ωοθηκικές ορμονικές μεταβολές επηρεάζουν τον ημικρανικό πόνο.<sup>51</sup> Ημικρανικές κρίσεις με ή χωρίς αύρα φαίνεται να απαντούν διαφορετικά σε μεταβολές των ωοθηκικών ορμονών.<sup>77</sup> Απ' όσο γνωρίζουμε, διαταραχές όπου υπο-ουδικά επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα γίνονται ουδικά εγκαθιστώντας αυτόματη δραστηριότητα (φαινόμενο συνδούλισης-kindling, σε διπολική διαταραχή, επιληψία και ημικρανία) δεν έχουν μελετηθεί παράλληλα υπό το πρίσμα των ωοθηκικών ορμονών και των διαταραχών τους.

### **Κατάθλιψη**

Πέραν της διπολικής διαταραχής, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται και με άλλες διαταραχές της διάθεσης. Η κατάθλιψη φαίνεται να έχει

μεγαλύτερη επικράτηση μεταξύ των γυναικών με PCOS απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Αναλυτικότερα, η μηνιαία επικράτηση συμπτωμάτων κατάθλιψης και καταθλιπτικού συνδρόμου για τις πάσχουσες από PCOS υπολογίζεται ότι φθάνει μέχρι και 50% (ενώ για το γενικό πληθυσμό είναι 10%), λαμβανομένων υπόψη βέβαια μεθοδολογικών περιορισμών που αφορούν κυρίως στο δείγμα.<sup>78</sup>

Παλαιότερες μελέτες έχουν δώσει ανάλογα αποτελέσματα, με αυξημένα –συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό– καταθλιπτικά συμπτώματα σε γυναίκες με PCOS. Ωστόσο, τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να συνεκτιμώνται με τα προβλήματα και τις αποτυχίες προσπαθειών τεκνοποίησης σε γυναίκες με PCOS, που προδιαθέτουν για ποικίλες καταθλιπτικές αντιδράσεις και συμπτώματα πένθους (42% έναντι 6% του γενικού πληθυσμού).<sup>79</sup>

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το PCOS φαίνεται επίσης να σχετίζεται με την αυξημένη περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και τον υψηλότερο BMI. Μάλιστα, η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ότι αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου.<sup>10</sup> Η αυξημένη περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την κατάθλιψη, όπως επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα πολλών ερευνών ήδη από 20ετίας.<sup>78</sup> Η ινσουλίνη επηρεάζει τα επίπεδα 5HT στο ΚΝΣ.<sup>80</sup> Η απορρύθμιση της κεντρικής 5HT πιθανά οδηγεί σε δυσλειτουργία της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω νευροενδοκρινικών μηχανισμών.<sup>81</sup> Τελικά, ο συνδεδεμένος παθοφυσιολογικός μηχανισμός μεταξύ PCOS και κατάθλιψης δεν είναι σαφής, αλλά ο ρόλος της ινσουλίνης φαίνεται πρωταρχικός.<sup>78</sup> Η καταθλιπτική διάθεση έχει επίσης συσχετιστεί με τον BMI. Η παχυσαρκία και η αύξηση βάρους αποτελούν ψυχοπαιστικά ερεθίσματα και θα μπορούσαν να αποτελούν αίτιο. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο και με άλλα δυναμικά ψυχοπαιστικά συμπτώματα των PCOS, όπως η ακμή, η αλωπεκία και η υπερτρίχωση. Πιθανολογείται και εδώ ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί κοινό αιτιολογικό παράγοντα, καθώς συσχετίζεται θετικά με τον BMI.<sup>78</sup> Έχει παρατηρηθεί επίσης μικρότερο ποσοστό κατάθλιψης μεταξύ γυναικών που πάσχουν από PCOS και λαμβάνουν συστηματικά αντισυλληπτικά, συγκριτικά με εκείνες που δεν λαμβάνουν, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τα δεδομένα του γενικού πληθυσμού, καθώς στο PCOS τα αντισυλληπτικά φαίνεται να έχουν, με άγνωστο μηχανισμό, αντικαταθλιπτική δράση.<sup>78</sup> Στην καταθλιπτική διάθεση πιθανόν να εμπλέκεται και η παρου-

σία αυξημένων ανδρογόνων στο PCOS. Τα ανδρογόνα ενοχοποιούνται τόσο για κατάθλιψη στο γυναικείο πληθυσμό, όταν τα επίπεδά τους είναι αυξημένα, όσο και για αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ευδώνοντας έτσι καταθλιπτικογόνους μηχανισμούς και οδηγώντας ορισμένους να χορηγούν αντιδιαβητικά δισκία (μετφορμίνη) σε συνδυασμό με σκευάσματα που έχουν αντιανδρογονική δράση (π.χ. σπείρονο-λακτόνη), στην προσπάθεια βελτίωσης περιπτώσεων ανθεκτικής κατάθλιψης σε γυναίκες με PCOS.<sup>82</sup>

### **Άνοια**

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, που παρατηρείται στο PCOS, φαίνεται να εμπλέκεται ως συνδεδεμένος κρίκος μεταξύ των καταθλιπτικών διαταραχών και της άνοιας τύπου Alzheimer.<sup>83</sup> Αν και ο μηχανισμός ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη στο ΚΝΣ δεν είναι γνωστός, το αποτέλεσμα πιθανόν είναι πέραν της διαταραχής μεταβολισμού της γλυκόζης και οδηγεί στην εμφάνιση νευρωνικών αλλοιώσεων σε κρίσιμες περιοχές (π.χ. στο μεταιχμιακό σύστημα), που οδηγούν τελικά σε προοδευτική νευροεκφύλιση.<sup>83</sup> Πληθυσμοί όπως οι γυναίκες με PCOS που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, βρίσκονται πιθανά σε αυξημένο κίνδυνο για γνωστική έκπτωση συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό,<sup>83</sup> καθώς η ινσουλινική απορρύθμιση αυξάνει τις πιθανότητες για γνωστική δυσλειτουργία και άνοια τύπου Alzheimer.<sup>84,85</sup>

### **Διαταραχές ύπνου**

Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, ως προεξάρχουσα δυσλειτουργία στο PCOS, αλλά και η παχυσαρκία, φαίνεται να συνδέουν το PCOS με την υπνική άπνοια. Σε δύο πρόσφατες δημοσιεύσεις<sup>86,87</sup> υποστηρίζεται ότι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αποτελεί το βασικότερο παράγοντα κινδύνου (συγκριτικά με άλλους παράγοντες, όπως ο BMI, η ηλικία, τα επίπεδα τεστοστερόνης) σε γυναίκες με PCOS για αποφρακτική υπνική άπνοια και εξεσημασμένη υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας: Γυναίκες πάσχουσες από PCOS βρέθηκαν να έχουν 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα υπνικής αναπνευστικής δυσλειτουργίας από την ομάδα ελέγχου (17% έναντι 0,6%).<sup>86,87</sup> Ανάλογα αποτελέσματα, που εμπλέκουν το PCOS μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη και της παχυσαρκίας με την υπνική άπνοια, έχουν βρεθεί και σε άλλες μελέτες.<sup>88-91</sup>

### **Διαταραχές πρόσληψης τροφής**

Το PCOS και η σχέση του με τις διαταραχές πρόσληψης τροφής αποτελεί αντικείμενο έρευνας τα τελευταία χρόνια, καθώς όλο και νεότερα στοιχεία προστίθενται υπογραμμίζοντας τη συσχέτισή τους. Στη βουλιμία, η οποία έχει συγκεντρώσει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, φαίνεται να εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα υπερηχογραφικά πολυκυστικές ωθήκες, υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης, ακμή και διαταραχή εμμηνου ρύσεως, ενώ στις ασθενείς με PCOS φαίνεται να υπάρχει απορρύθμιση της όρεξης.<sup>74</sup> Τα υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων έχουν ενοχοποιηθεί στο PCOS για αδυναμία ελέγχου της παρορμητικής συμπεριφοράς λήψης τροφής και την έντονη επιθυμία ("craving") για υδατάνθρακες.<sup>92,93</sup> Η χρήση ανταγωνιστών τεστοστερόνης (flutamide) έχει δείξει βελτίωση της εικόνας.<sup>74</sup> Σε μια μελέτη του 2001<sup>94</sup> δεν βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ διαταραχής επεισοδιακής υπερφαγίας (binge eating) ή ψυχογενούς βουλιμίας και υπερηχογραφικής εικόνας πολυκυστικών ωθηκών.<sup>94</sup> Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη,<sup>95</sup> που επιβεβαίωσε την αυξημένη συχνότητα PCOS σε βουλιμικές γυναίκες (επικράτηση PCOS σε βουλιμικές γυναίκες 16,6%, έναντι 5–10% στο γενικό πληθυσμό), υποστηρίζεται ότι η πρωτοπαθής ενδοκρινική μεταβολική διαταραχή ευθύνεται για τη βουλιμική συμπεριφορά κυρίως λόγω αυξημένων ανδρογόνων (υψηλότερος δείκτης T/SHBG: Testosterone-sex hormone-binding globulin), που προκαλούν τελικά και αυξημένη συχνότητα υπερτρίχωσης (20,8%).

Από την άλλη πλευρά, έχει υποστηριχθεί και η άποψη ότι τον αιτιολογικό σύνδεσμο μεταξύ απεικονιστικά διαγνωσμένων πολυκυστικών ωθηκών και βουλιμίας αποτελεί η ίδια η υπερβολική διατροφική συμπεριφορά, καθώς η επίλυση της διατροφικής διαταραχής έχει τελικά θετική επίπτωση στη μορφολογία των ωθηκών.<sup>96</sup>

Εκτός όμως από τη βουλιμία, το PCOS εμπλέκεται και στην ψυχογενή ανορεξία. Από τις 38 ασθενείς με αμηνόρροια που εξετάστηκαν σε πρόσφατη μελέτη,<sup>97</sup> οι 11 πληρούσαν τα κριτήρια για ψυχογενή ανορεξία και PCOS. Υποστηρίζεται ότι οι υπέρβαρες γυναίκες με PCOS παροτρύνονται να χάσουν βάρος και στην πορεία δημιουργείται ανορεκτική συμπεριφορά, που επιβαρύνει τις διαταραχές του κύκλου. Ωστόσο, η επάνοδος του BMI στα φυσιολογικά επίπεδα δεν επαναφέρει την κανονικότητα της εμμή-

νου ρύσεως, εξαιτίας της πρωτοπαθούς διαταραχής. Κλινικά, ο σχετικά υψηλότερος BMI πριν από την απώλεια βάρους, οι διαταραχές κύκλου που προϋπάρχουν της διατροφικής στέρησης, η ακμή και η υπερτρίχωση οδηγούν το θεράποντα σε υποψία συννοσηρότητας PCOS-ψυχογενούς ανορεξίας. Σε περίπτωση συννοσηρότητας ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα LH και οιστραδιόλης. Τα παραπάνω κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία κατευθύνουν τη διάγνωση, ώστε να γίνει τελικά διαφορετική φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση (αντισυλληπτική αγωγή κ.λπ.).<sup>73</sup>

### **Σωματόμορφες διαταραχές**

Το PCOS έχει επίσης συσχετιστεί με σωματόμορφες διαταραχές.<sup>98,99</sup> Έτσι, συμπτώματα που παραπέμπουν σε σωματική πάθηση αλλά που δεν εξηγούνται πλήρως από αυτή, φαίνεται να συνυπάρχουν με το PCOS σε ποσοστό μεγαλύτερο από το αναμενόμενο και συχνά προκαλούν σωματοποιητική διαταραχή ή αδιαφοροποίητη σωματόμορφη διαταραχή. Ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι οι γυναίκες που παραπονούνται για σωματικά συμπτώματα είναι πιθανότερο να ελέγχονται λεπτομερέστερα, με αποτέλεσμα τη συχνότερη διάγνωση του PCOS.

### **Επίδραση φαρμακευτικής αγωγής στην ωθηκική λειτουργία**

Στην κλινική πράξη είναι γνωστό ότι η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στα επίπεδα προλακτίνης. Έτσι, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το προϋπάρχον PCOS ή άλλες ωθηκικές δυσλειτουργίες όταν χρησιμοποιούνται αντιντοπαμινεργικοί παράγοντες. Η φαρμακοεπόμενη υπερπρολακτιναιμία φαίνεται να μην εξηγεί πλήρως τις διαταραχές κύκλου και τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων που παρατηρούνται σε γυναίκες πάσχουσες από σχιζοφρένεια.<sup>100</sup> Η επιδείνωση της παραπάνω εικόνας επηρεάζει τη συμμόρφωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Συμπερασματικά, το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών αποτελεί μια συχνή ορμονική δυσλειτουργία των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας και είναι σκόπιμο ο κλινικός ψυχίατρος να έχει υπόψη του τις ψυχολογικές και ψυχιατρικές του προεκτάσεις, ώστε να μπορεί να επεμβαίνει αρτιότερα και ασφαλέστερα στη θεραπεία των ασθενών του.

# Polycystic ovary syndrome

H. Mourikis, J. Zervas

Department of Psychiatry, University of Athens, "Eginition" Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:19–28

The Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age with complex but interesting reproductive and metabolic ramifications. The effects of various endocrine-hormonal dysfunctions in psychiatry are well known and have been targeted by scientific study for quite some time. During the past few years, psychiatric research has shifted its interest to the cellular level. Steroids that originate in the periphery (e.g. ovaries), as well as those synthesized by the central nervous system (neurosteroids), have neuroplastic effects and interfere with almost all known neurotransmitter systems. Therefore steroid de-regulation that is caused by the PCOS is related to psychiatric symptomatology on both a pathophysiological and a clinical level. In medical psychiatric practice, PCOS is related to many disorders: bipolar disorder and its treatment, epilepsy, depression, cognitive disorders, sleep disorders, eating disorders, and somatoform disorders. On a psychological level, women suffering from PCOS may display depressive symptoms, anxiety, body image dissatisfaction, diminished sexual interest, and compromised quality of life. Therefore, we believe that it is useful for the clinical psychiatrist to keep in mind the psychiatric and the psychological aspects of PCOS, and their impact on patient diagnosis, course and treatment.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, Psychoendocrinology, Psychiatry, reproductive steroids, review.

## Βιβλιογραφία

1. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000, 132:989–993
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:3078–3082
3. Polson DW, Adams J, Wadsworth J et al. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1988, i:870–872
4. The Rotterdam ESHRE/SRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004, 19:41–47 (Review)
5. Αραβαντινού ΔΙ. *Παθολογία της γυναίκας*, 1985:144–145
6. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003, 361:1810–1812
7. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001, 7:522–525
8. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983, 61:403–407
9. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996, 88:554–559
10. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995, 333:853–861
11. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001, 52:401–419
12. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992, 71:599–604
13. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Care* 1999, 22:141–146
14. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:165–169
15. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001, 111:607–613
16. Gluck CJ, Papananna R, Wang P et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003, 52:908–915
17. Legro RS, Strauss JF III, Fox J et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:14956–14960



18. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid biosynthesis in the human brain and its clinical implications. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 1007:64–78
19. Prange-Kiel J, Wehrenberg U, Jarry H et al. Para/autocrine regulation of estrogen receptors in hippocampal neurons. *Hippocampus* 2003, 13:226–234
20. Hojo Y, Hattori TA, Enami T et al. Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017 $\alpha$  and P450 aromatase localized in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:865–870
21. von Schassen C et al. Oestrogen synthesis in the hippocampus: Role in axon outgrowth. *J Neuroendocrinol* 2006, 18:847–856
22. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. 2nd ed, 2000:551–558
23. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001, 63:29–60
24. Wise PM. Estrogens and neuroprotection. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 13:229–230
25. Bisagno V, Bowman R, Luine V. Functional aspects of estrogen in neuroprotection. *Endocrine* 2003, 21:33–41
26. Kajta M, Beyer C. Cellular strategies of estrogen-mediated neuroprotection during brain development. *Endocrine* 2003, 21:3–9
27. MacLusky NJ, Hajszan T, Prange-Kiel J et al. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience* 2006, 138:957–965, Epub 2006 Feb 20 (Review)
28. Gold SM, Voskuhl RR. Testosterone replacement therapy for the treatment of neurological and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 2006, 7:625–630
29. Aloisi AM. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. *Clin J Pain* 2003, 19:168–174
30. Bixo M, Andersson A, Winblad B et al. Progesterone, 5 $\alpha$ -pregnane-3,20-dione and 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnane-20-one in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *Brain Res* 1997, 764:173–178
31. Bixo M, Backstrom T, Winblad B et al. Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, 55:297–303
32. Kelly MJ, Qiu J, Wagner EJ et al. Rapid effects of estrogen on G protein-coupled receptor activation of potassium channels in the central nervous system (CNS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002, 83:187–193
33. Twyman RE, Macdonald RL. Neurosteroid regulation of GABA<sub>A</sub> receptor single-channel kinetic properties of mouse spinal cord neurons in culture. *J Physiol* 1992, 456:215–245
34. Welch KM, Choudhuri R, Cui L et al. Estrogen regulation of gene expression in cortical spreading depression: relevance to menstrual migraine. *Headache* 2002, 42:440
35. Gundlach C, Kohama SG, Mirkes SJ et al. Distribution of estrogen receptor beta (ER $\beta$ ) mRNA in hypothalamus, midbrain and temporal lobe of spayed macaque: continued expression with hormone replacement. *Brain Res Mol Brain Res* 2000, 76:191–204
36. McEwen BS. Invited review: estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001, 91:2785–2801
37. Pau CY, Pau KY, Spies HG. Putative estrogen receptor beta and alpha mRNA expression in male and female rhesus macaques. *Mol Cell Endocrinol* 1998, 146:59–68
38. Pecins-Thompson M, Brown NA, Kohama SG et al. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in rhesus macaques. *J Neurosci* 1996, 16:7021–7029
39. Pecins-Thompson M, Brown NA, Bethea CL. Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, 53:120–129
40. Smith LJ, Henderson JA, Abell CW et al. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:2035–2045
41. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C et al. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 2002, 23:41–100
42. Simonian SX, Herbison AE. Differential expression of estrogen receptor and neuropeptide Y by brainstem A1 and A2 noradrenaline neurons. *Neuroscience* 1997, 76:517–529
43. Kandel E, Schwartz JH, Jessell T. *Principles of neural science*. 4th ed. McGraw Hill Medical, 2000
44. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci* 1992, 12:2549–2554
45. Woolley CS. Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus. *Horm Behav* 1998, 34:140–148
46. Murphy DD, Segal M. Regulation of dendritic spine density in cultured rat hippocampal neurons by steroid hormones. *J Neurosci* 1996, 16:4059–4068
47. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS et al. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. *J Neurosci* 1996, 16:6830–6838
48. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a “sex hormone” novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol* 2000, 21:95–101
49. Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL et al. Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. *Pain* 1999, 83:243–248
50. Gordon FT, Soliman MR. The effects of estradiol and progesterone on pain sensitivity and brain opioid receptors in ovariectomized rats. *Horm Behav* 1996, 30:244–250
51. Martin VT, Behbehni M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis—Part I. *Headache* 2006, 46:3–23
52. Derogatis LR. SCL-90-R. Administration, scoring and procedures manual. Baltimore, Clinical Psychometric Research, 1983
53. Eisenbruch S, Hahn S, Kowalsky D et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5801–5807
54. Weiner CL, Primeau M, Ehrmann DA. Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med* 2004, 66:356–362
55. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol* (In press)
56. Hollinrake EM, Abreu A, Sparks A. *Increased risk of depression in women with polycystic ovary syndrome*. Proceedings of the 61st Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, Montreal, Canada, 2005
57. McCook JG. The influence of hyperandrogenism, obesity and infertility on the psychosocial health and well-being of women with polycystic ovary syndrome (Dissertation). *Ann Arbor MI, University of Michigan*, 2002
58. Keegan A, Liao LM, Boyle M. “Hirsutism”: a psychological analysis. *J Health Psychol* 2003, 8:327–345

59. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord* 2003, 74:299–304
60. Himelein, Melissa J, Thatcher et al. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2006, 61: 723–732
61. Kitzinger C, Willmott J. “The thief of womanhood”: women’s experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med* 2002, 54:349–361
62. Hahn S, Janssen OE, Tan S et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005, 153:853–860
63. Cronin L, Guyatt G, Griffith L et al. Development of a health-related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:1976–1987
64. Guyatt G, Weaver B, Cronin L et al. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome, a self-administered questionnaire, was validated. *J Clin Epidemiol* 2004, 57:1279–1287
65. Jones GL, Benes K, Clark TL et al. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod* 2004, 19:371–377
66. McCook JG, Reame NE, Thatcher SS. Health-related quality of life issues in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005, 34:12–20
67. Hashimoto DM, Schmid J, Martins FM et al. The impact of the weight status on subjective symptomatology of the polycystic ovary syndrome: a cross-cultural comparison between Brazilian and Austrian women. *Anthropol Anz* 2003, 61:297–310
68. Schmid J, Kirchengast S, Vytiska-Binstorfer E et al. Infertility caused by PCOS—health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria. *Hum Reprod* 2004, 19:2251–2257
69. Joffe H, Cohen LS, Suppes T et al. Valproate. Is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2006, 59:1078–1086
70. Joffe H et al. Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: A preliminary report. *Biol Psychiatry* 2006, 60:1978–1381
71. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: A review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24:322–334
72. Nelson-DeGrave VL et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004, 145:799–808
73. Ferin M, Morrell M, Xiao E et al. Endocrine and metabolic responses to long-term monotherapy with antiepileptic drug valproate in the normally cycling Rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2908–2915
74. Klipstein KG, Goldberg J. Screening for bipolar disorder in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *J Affect Disord* 2006, 91:205–209
75. Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: A review of the evidence. *Drugs* 2003, 63:1185–1223
76. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006, 6(Suppl 3):23
77. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis-Part 2. *Headache* 2006, 46:365–386
78. Rasgon NL et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord* 2003, 74:299–304
79. Brown AJ. Depression and insulin resistance: Applications to polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2004, 47:592–596
80. Finleiwicz DP. Endocrine regulation neurotransmitter transporters. *Epilepsy Res* 1999, 37:203–210
81. Okamura F et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 2000, 49:1255–1260
82. Rasgon NL et al. Common treatment of polycystic ovarian syndrome and major depressive disorder: Case report and review. Current drug. *Endocr Metab Immune Disord Drugs Targets* 2002, 2:97–102
83. Rasgon NL, Kenna HA. Insulin resistance in depressive disorders and Alzheimer’s disease: Revisiting the missing link hypothesis. *Neurobiol Aging* 2005:103-107
84. Luchsinger J, Tang M, Shea S et al. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004, 63:1187–1992
85. Messier C. Diabetes, Alzheimer’s disease and apolipoprotein genotype. *Exp Gerontol* 2003, 38:941–946
86. Vgontzas AN et al. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005, 9:211–224
87. Vgontzas AN et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: Role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:517–520
88. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997, 18:774–800
89. Fogel RBMA, Pillar G, Pittman SD et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1175–1178
90. Gopal M, Duntley S, Uhles M et al. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002, 3:401–404
91. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep-disordered breathing, sleepiness, and insulin resistance: is the latter a consequence, a pathogenetic factor, or both? *Sleep Med* 2002, 3:389–391
92. Sund C et al. High levels of free testosterone in women with bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 90:397–398
93. Cotrufo P et al. Aggressive behavioural characteristics and endogenous hormones in women with bulimia nervosa. *Neuropsychobiology* 2000, 42:58–61
94. Michelmore KF et al. Polycystic ovaries and eating disorders: are they related? *Hum Reprod* 2001, 16:765–769
95. Naessen S et al. Polycystic ovary syndrome in bulimic women – a review evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006, 22:388–394
96. Morgan JF et al. Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: a 9-year follow-up study. *Fertil Steril* 2002, 77:928–931
97. Pinhas-Hamiel Orit et al. Clinical and laboratory characteristics of adolescent with both polycystic ovary disease and anorexia nervosa. *Fertil Steril* 2006, 85:1949–1851
98. Orestein H, Raskind MA, Wyllie D et al. Polysymptomatic complaints and Briquet’s syndrome in polycystic ovary disease. *Am J Psychiatry* 1986, 143:768–771
99. Bruce-Jones W, Zoless G, White P. Polycystic ovary syndrome and psychiatric morbidity. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993, 14:111–116
100. Canuso CM et al. Antipsychotic medication prolactin elevation and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 2002, 111:11–20

Αλληλογραφία: Η. Μουρίκης, Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αιγινήτειο Νοσοκομείο», Βασ. Σοφίας 72–74, 115 28, Αθήνα, Τηλ.: 210-80 67 794, 694 488 1249