

Rola suplementacji testosteronu w psychiatrii

The role of testosterone in psychiatry

dr hab. n. med. Michał Wiciński, dr. n. med. Bartosz Malinowski, Mikołaj Czerwiński, lek. Grzegorz Liczner, lek. Karolina Długi, lek. Mateusz Ozorowski, lek. Grzegorz Chojacki, lek. Monika Szambelan, mgr Ewelina Sawicka, lek. Dawid Adamkiewicz, lek. Monika Adamkiewicz, lek. Sebastian Rewerski, lek. Paweł Szyperski, mgr Anna Domanowska, lek. Alicja Appelt, lek. Aleksander Marciniak

Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Michał Wiciński

PDF www.lekwpolsce.pl

Streszczenie: Testosteron odgrywa istotną rolę w męskim układzie rozrodczym oraz jako hormon anaboliczny. Mniej znanym, ale równie istotnym obszarem działania testosteronu jest sfera psychiczna. Wyniki badań pokazują, że testosteron łagodzi przebieg depresji i wykazuje działanie poprawiające nastrój. Jest to związane przede wszystkim z jego działaniem na receptory serotoninowe. U starszych mężczyzn, według niektórych publikacji, testosteron poprawia pamięć i inne funkcje poznawcze. To wynik działania antyapoptotycznego na komórki nerwowe, dzięki czemu procesy neurodegeneracyjne ulegają spowolnieniu. U chłopców i młodych mężczyzn z niedoborem testosteronu, wynikającym np. z zespołu Klinefeltera, suplementacja testosteronu poprawia wyniki w nauce. W schizofrenii niedobór testosteronu jest związany z działaniem leków neuroleptycznych. Suplementacja testosteronu może tu być jednak zalecana z innego powodu – hormon ten posiada szerokie działanie regulujące stężenie dopaminy, dzięki czemu wspomaga podstawową terapię lekami neuroleptycznymi. Suplementacja testosteronu może dawać korzystne efekty również w chorobie afektywnej dwubiegunowej i w ADHD, jednak kwestia ta wymaga dokładniejszych badań. **Słowa kluczowe:** testosteron, suplementacja, psychiatria, funkcje poznawcze.

Abstract: Testosterone plays a major role in male reproductive system. Less known is its impact of testosterone on psychal factors. Results of searches show, that testosterone has mood-improving effect and alleviates symptoms of depression. This activity of testosterone is connected with its impact on serotonin receptors. According to literature, testosterone has an improving effect for memory and another cognitive functions for elder men. It is a results of anti-apoptotic activity on nerve cells, what makes neurodegenerative processes slower. For boys and young men supplementation of testosterone ameriorate school's results. Patients with schizophrenia have a testosterone deficiency as a result of using neuroleptic medicaments. In this group supplementation of testosterone can be recommended for the another reason – testosterone has a dopamine regulating effect, what supports action of neuroleptic drugs. Results of some searches show, that supplementation of testosterone can has a advatageous effect for patients with bipolar disorder or with ADHD, but this things needs further analysis. **Keywords:** testosterone, supplementation, psychiatry, cognitive functions.

» Wprowadzenie

Testosteron to główny męski hormon płciowy i hormon anaboliczny, pełniący istotne funkcje w organizmie. Odpowiada za kształtowanie męskich cech płciowych, mineralizację kości oraz zwiększenie masy mięśniowej [1]. Jego niedobór, na przykład wskutek otyłości, prowadzi to niepłodności [2]. Inną przyczyną niedoboru testosteronu jest hipogonadyzm, zarówno wrodzony, jak i wtórny.

Suplementacja testosteronu jest stosowana od wielu lat w terapii zaburzeń płodności, hipogonadyzmu, opóźnionego rozwoju płciowego. Pojawiają się również doniesienia o korzystnym wpływie testosteronu na insulinooporność i układ krążenia [3] – u mężczyzn ze stabilną dławicą piersiową pozwala lepiej znosić wysiłek fizyczny [4].

Wciąż słabo poznanym polem działania tego hormonu jest jego wpływ na psychikę. Potwier-

dzono, że testosteron powoduje zwiększenie objętości takich struktur jak gałka biała, jądro półleżące i ciało migdałowe [5]. Różnorodność mechanizmów działania testosteronu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) przedstawiono na ryc. 1.

Celem niniejszej pracy jest przegląd dotychczasowych wyników badań dotyczących wpływu testosteronu oraz jego suplementacji na parametry związane z psychiką. Poruszono problem wpływu suplementacji testosteronu na psychikę mężczyzn z jego niedoborami oraz zwrócono uwagę na możliwe korzyści z suplementacji testosteronu w niektórych chorobach psychicznych.

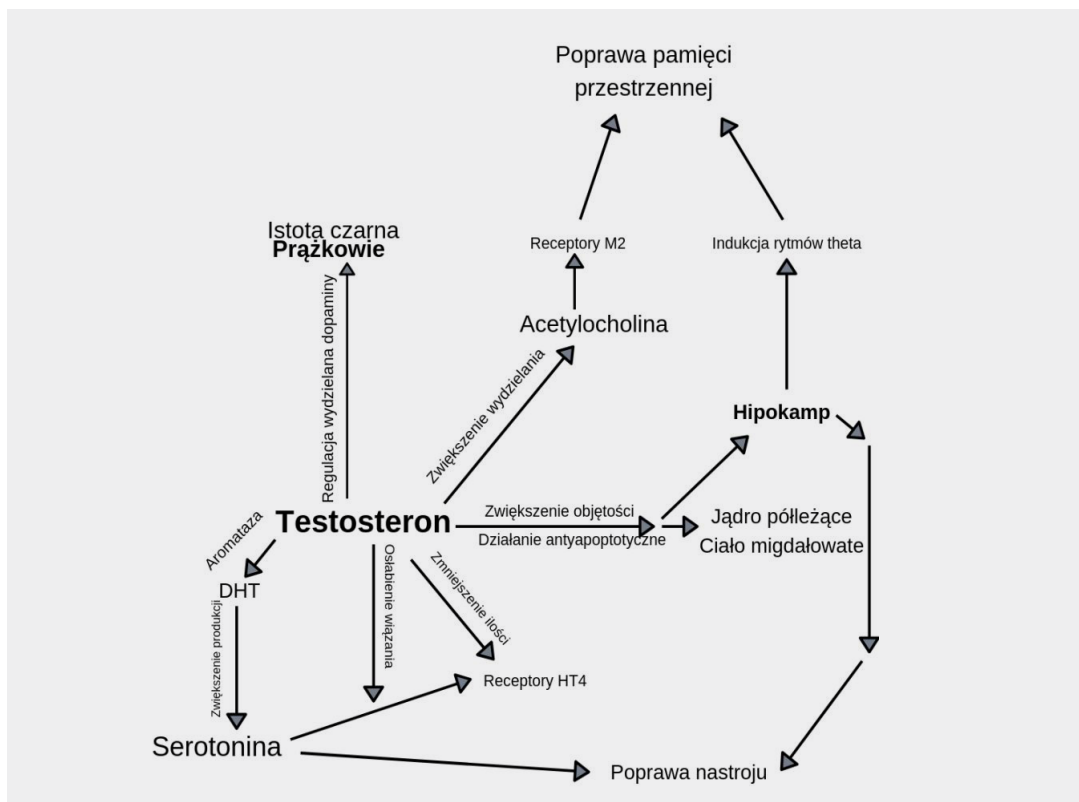
» Wpływ na depresję

Niedobór testosteronu, zwłaszcza u starszych mężczyzn, jest związany z częstszym występowaniem depresji. W literaturze można znaleźć dane dotyczące występowania niedoboru testo-

steronu u 40% mężczyzn, u których terapia depresji nie przynosi oczekiwanych efektów [7].

W pracy [8] przedstawiono metaanalizę danych z Testim Registry w USA. Brano pod uwagę dane od 762 pacjentów. Spośród nich 704 osoby (92,4%) prezentowały jakiegokolwiek objawy depresyjne, mierzone za pomocą międzynarodowej skali PHQ-9. Przed rozpoczęciem leczenia 17,3% pacjentów prezentowało umiarkowanie lub ciężkie objawy depresji (PHQ-9 \geq 15). Po 12-miesięcznym podawaniu testosteronu poziom testosteronu wzrósł około dwukrotnie, natomiast odsetek pacjentów prezentujących umiarkowanie lub ciężkie objawy depresji spadł do 2%. Jednocześnie aż 60% pacjentów nie prezentowało żadnych objawów depresji (przed rozpoczęciem leczenia odsetek ten wynosił 31%).

Przeciwdepresyjny efekt testosteronu prawdopodobnie wiąże się z działaniem tego hormonu na receptory 5-HT₃, GABA_A [9,12] oraz 5-HT₄ [10].



Ryc. 1 Działanie testosteronu w ośrodkowym układzie nerwowym

Działanie receptora 5-HT₄ jest związane z białkiem G, wywiera swoje działanie poprzez aktywację cykazy adenylowej, produkującej cAMP [11].

Zespół Perfalk E. i wsp. [10] badał wpływ hormonów płciowych estradiolu i testosteronu na wiązanie się serotoniny z receptorami 5-HT₄. W badaniu wzięło udział 41 zdrowych mężczyzn. Poziom wiązania się serotoniny mierzono za pomocą badania PET centralnego układu nerwowego u pacjentów. Głównym wnioskiem było stwierdzenie negatywnej korelacji pomiędzy poziomem testosteronu we krwi ze stopniem wiązania serotoniny z receptorami 5-HT₄. Autorzy badania postawili dwie hipotezy dotyczące tego mechanizmu. Jedną z nich to bezpośredni efekt działania testosteronu na jądrowe receptory dla steroidów komórek posiadających receptor 5-HT₄. Druga hipoteza mówi o zmienionej dostępności receptorów 5-HT₄ związanej z mechanizmami kompensacyjnymi, spowodowanej prawdopodobnie przez napięcie serotonergiczne.

Bethea C.L. i wsp. [13] badali na małpach – makakach japońskich (*Macaca fuscata*) m.in. wpływ androgenów na poziom serotoniny w centralnym układzie nerwowym. Mały po-

dzielono na cztery grupy, którym podawano testosteron, testosteron z dutasterydem, testosteron z letrozolem oraz grupę kontrolną, której podawano placebo. Na 2 tygodnie przed zakończeniem badania dodano kolejne dwie grupy i rozpoczęto podawanie im dihydrotestosteronu (DHT) z inhibitorem aromatazy androsta-1,4,6-trien-3,17-dionem (ATD), a w drugiej grupie flutamidu (bloker receptoru androgenowego) z ATD. W momencie pobierania próbek do badania makakom podano fenfluraminę, która indukuje wydzielanie serotoniny. Autorzy badania w podsumowaniu stwierdzili, że same androgeny nie mają wpływu na wydzielanie serotoniny, natomiast duży wpływ na ten proces ma aromataza, której aktywność jest indukowana przez testosteron i DHT (tab.1).

Warto wspomnieć o jeszcze jednym możliwym mechanizmie działania testosteronu na depresję. Jest to opisany przez Gheorghe A. i wsp. [14] wpływ hormonów płciowych, w tym testosteronu, na neurogenezę w obrębie hipokampa. Za pomocą badania rezonansem magnetycznym (MRI) potwierdzono zmniejszenie objętości hipokampa u osób z depresją [15,16]. We-

Tabela 1. Działania testosteronu wpływające na poprawę nastroju

L.p.	Bezpośrednie działanie testosteronu	Mediator	Receptor	Efekt molekularny	Efekt kliniczny
1	Zmniejszenie wiązania serotoniny z receptorami HT ₄	Serotonina	HT ₄	Zwiększenie poziomu wolnej serotoniny	Poprawa nastroju
2	Zmniejszenie dostępności receptorów HT ₄	Testosteron	Jądrowe receptory dla androgenów	Zmniejszenie ilości receptorów HT ₄ na powierzchni komórki	Poprawa nastroju
3	Indukowanie aktywności aromatazy	Aromataza	-	Zwiększenie wydzielania serotoniny	Poprawa nastroju
4	Pobudzenie receptorów androgenowych w OUN	Testosteron	Jądrowe receptory dla androgenów	Wydłużenie życia neuronów	Wzrost objętości hipokampa, spadek częstości depresji

dług wcześniejszych opracowań [17,18], przynajmniej 30-dniowa suplementacja testosteronu (w dawce 0,5-1 mg/kg m.c.) lub DHT (w dawce 0,25-0,5 mg/kg m.c.) zwiększała przeżywalność nowo powstałych neuronów w hipokampie.

» Wpływ na funkcje poznawcze

Wyższy poziom testosteronu wpływa korzystnie na funkcje kognitywne – pamięć, koncentrację i zdolności językowe [21,29], ale tylko wtedy, gdy jest luźno związany z białkami. Całkowity poziom testosteronu nie wykazuje korelacji z jakością funkcji kognitywnych, z kolei wysoki poziom białka SHBG, wiążącego testosteron, koreluje negatywnie z działaniem funkcji poznawczych [21].

Badania na zwierzętach pozwalają postawić hipotezę, że wpływ testosteronu i jego pochodnych na funkcje kognitywne jest związany ze zwiększonym wydzielaniem acetylocholin oraz modulacją receptorów nikotynowych [29].

Acetylocholina odgrywa główną rolę jako neuroprzekaznik w hipokampie [30,33] – generuje powstawanie rytmów theta, modulujących indukcję potencjałów długo trwających (LTP) w neuronach obszaru CA1 [33], odpowiedzialnych m.in. za pamięć przestrzenną [28]. Poprzez wpływ na wydzielanie wapnia z magazynów zależnych od 1,4,5-trisfosforanu inozytolu wzmacnia przewodzenie synaptyczne [33]. Jej wydzielanie wzrasta podczas nauki [31], w literaturze opisano także badania na szczurach, w których zaobserwowano zwiększony wyrzut acetylocholin podczas wykonywania przez zwierzęta zadań związanych z pamięcią przestrzenną [35,36]. Natomiast receptory muskarynowe odgrywają ważną rolę w konsolidacji pamięci przestrzennej [32].

Zespół Klinefeltera to najczęstszy zespół genetyczny u mężczyzn [19-21]. W jego przebiegu oprócz hipogonadyzmu występuje często otyłość brzuszna, zespół metaboliczny i niska gę-

stość kości [19]. Ponadto, według różnych danych [20], 25-70 % pacjentów z tym zespołem wykazuje objawy depresji, a także skarży się na stany lękowe.

Badania za pomocą testów na funkcje kognitywne: pamięć, umiejętności językowe, koordynację wzrokowo-ruchową oraz zdolność do nauki u chłopców z zespołem Klinefeltera, wskazują na upośledzenie tych funkcji [24]. Według niektórych hipotez może to być związane z mniejszą objętością hipokampa, gdzie w niektórych rejonach, np. w neuronach piramidowego obszaru CA1, znajduje się duża ilość receptorów androgenowych [25].

W badaniu przeprowadzonym przez Folland-Ross i wsp. [22] w grupie chłopców z zespołem Klinefeltera przez 2 lata suplementowano oksandrolon w dawce 0,6 mg/kg m.c./dobę. Następnie pomiary struktur OUN dokonane za pomocą MRI pozwoliły ustalić, że objętość hipokampa w grupie poddanej terapii oksandrolonem uległa zwiększeniu w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo u chłopców w grupie badawczej poprawiła się pamięć przestrzenna, jedna z funkcji poznawczych, za której działanie odpowiada hipokamp. Potwierdza to wnioski z wcześniejszych badań [6], które mówią o poprawie funkcjonowania struktur OUN zawierających dużą ilość receptorów androgenowych, związanej z suplementacją testosteronu.

Testosteron ma działanie neuroprotektoryjne. Jest to związane z łagodzeniem skutków stresu oksydacyjnego [59] oraz działaniem antyapoptotycznym na neurony [26]. Aktywuje kinazę MAPK/ERK, która działa na kinazę Rsk, fosforylującą proapoptotyczne białko Bad, co powoduje jego deaktywację [60] (tab. 2).

Wydłuża to czas życia neuronów, w związku z czym można wnioskować o korzystnym wpływie testosteronu na funkcje mózgu u starszych mężczyzn. Wyniki badań dostarczają jednak in-

Testosteron ma działanie neuroprotektoryjne. Jest to związane z łagodzeniem skutków stresu oksydacyjnego oraz działaniem antyapoptotycznym na neurony.

nych informacji. Zbiorcza analiza wyników różnych prac wykazuje, że pomimo wystąpienia korzystnych efektów, m.in. w odniesieniu do pamięci, suplementacja testosteronu nie ma znaczącego statystycznie wpływu na funkcje poznawcze u starszych mężczyzn [26].

Podobnych wniosków dostarcza randomizowane badanie przeprowadzone przez Resnick i wsp. [27]. W badaniu brało udział prawie 500 mężczyzn, podzielonych na grupę badawczą i grupę placebo. Po rocznej suplementacji testosteronu, w dawce 50 mg/dobę nie wykazano powiązanej z nią poprawy pamięci i innych funkcji kognitywnych.

W innej metaanalizie [28] autorzy zauważają, że brak widocznego klinicznie wpływu suplementacji testosteronu na funkcje kognitywne może się wiązać z brakiem lub niewielkim ich upośledzeniem przed rozpoczęciem leczenia.

» Wpływ na schizofrenię

Schizofrenia występuje u mężczyzn nieco częściej niż u kobiet [37], ponadto szczytowy wiek zachorowań na tę chorobę koreluje z okresem najwyższego stężenia testosteronu w młodości [38].

W przypadku schizofrenii niskie stężenie testosteronu i wynikające z tego problemy, w tym dysfunkcje seksualne, wiążą się ze stosowaniem w terapii antagonistów receptora D_2 [39]. Leki przeciwpsychotyczne działają na receptory dopaminowe w szyszynce, co powoduje wydzielanie prolaktyny, hamującej wydzielanie testosteronu [40]. Jednakże androgeny, jak i sam testosteron zwiększają zewnątrzkomórkowy poziom dopaminy w korze przedczołowej [41]. Przypuszcza się, że proces ten wiąże się ze zmniejszeniem powinowactwa do transportera norepinefryny (NET) [42]. Nie jest to mechanizm potwierdzony; inną hipotezą jest deregulacja wydzielania dopaminy, spowodowana wpływem gonadektomii (jakiej poddano szczury biorące udział w badaniu) na gęstość neuronów w korze przedczołowej [43].

Suplementacja testosteronu może służyć przeciwdziałaniu wystąpienia niepożądanych objawów stosowania leków neuroleptycznych – ze względu na działanie regulujące ilość dopaminy w obrębie szlaku nigrostriatalnego [44,45] (tab. 3). Przez receptory androgenowe wpływa na ilość recepto-

Tabela 2. Działania testosteronu wpływające na poprawę funkcji poznawczych

L.p.	Bezpośrednie działanie testosteronu	Mediator	Receptor	Efekt molekularny	Efekt kliniczny
1	Wiązanie się z białkiem SHBG	Białko SHBG	-	Zmniejszenie stężenia wolnego testosteronu	Stabszy korzystny efekt wpływający na funkcje poznawcze
2	Zwiększenie wydzielania acetylocholin	Acetylocholina	Receptory androgenowe neuronów w obszarze CA1 hipokampa	Indukcja rytmów theta	Poprawa pamięci przestrzennej
3	Zwiększenie wydzielania acetylocholin	Acetylocholina, trifosforan inozytolu	M2	Uwalnianie wapnia, poprawa przewodnictwa synaptycznego	Poprawa pamięci, konsolidacja pamięci przestrzennej
4	Aktywacja kinazy MAPK/ERK	Białko Bad	Kinaza MAPK/ERK, kinaza Rsk	Ograniczenie apoptozy, wydłużenie życia neuronów	Opóźnienie wpływu procesów neurodegeneracyjnych na pamięć

rów dla dopaminy i na ilość transporterów, efekty te są jednak różne w prążkowie i w substancji czarnej [44]. Zwiększa ilość mRNA kodującego białka tworzące receptory D_1 , D_2 i D_5 oraz białka VMAT2 i DAT, regulujące przezbłonowy transport dopaminy. Ponadto zwiększa aktywność hydroksylazy tyrozynowej (TH) syntetyzującej dopaminę [45]. Podobne działanie testosteronu na TH odkryto w prążkowie, jednak tutaj aktywność dopaminy (*turnover*) jest mniejsza [44]. Obrót dopaminy jest zwiększony również z powodu przyspieszenia jej rozkładu – testosteron bezpośrednio wpływa na zwiększenie ilości mRNA poprzez zwiększenie aktywności COMT oraz MAO_A i MAO_B zarówno w prążkowie, jak i w gałce bladej.

Pewne nadzieje związane ze stosowaniem testosteronu w terapii schizofrenii u pacjentów z niedoborem testosteronu daje przypadek opisany przez Jha i Garg [47]. Pacjent z hipogonadyzmem trafił do szpitala z objawami schizofrenii. Klasyczna terapia nie przynosiła efektów, dopiero włączenie do niej suplementacji testosteronu doprowadziło do poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Wśród mężczyzn z zespołem Klinefeltera występuje większa zachorowalność na choroby psychiczne, w tym schizofrenię, jednak badania dotychczas nie potwierdziły związku pomiędzy występowaniem tej aneuploidii i niższym poziomem testosteronu a wyższą częstością zachorowań [46].

» Suplementacja w chorobie dwubiegunowej

Suplementacja testosteronu, oprócz wspomnianego wcześniej korzystnego wpływu na psychikę pacjenta, może wywierać też znaczący wpływ negatywny. Elboga i Sayiner opisują przypadek pacjenta z hipogonadyzmem hipogonadotropowym. U pacjenta podczas leczenia testosteronem rozwinęła się choroba afektywna dwubiegunowa, która ustąpiła po zastosowaniu odpowiednich leków [48]. Potwierdzono natomiast, że niski poziom testosteronu koreluje z objawami depresyjnymi w chorobie dwubiegunowej [49,50], natomiast nie ma wpływu na częstość występowania zachowań samobójczych [50]. Z kolei wysoki poziom testosteronu pojawia się w fazie maniakalnej [51]. Zależności te według Keshri i wsp. [50] mogą wynikać z zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz ze współistniejącego stanu zapalnego – w badaniu potwierdzono podwyższenie stężenia IL-17 we krwi podczas fazy depresyjnej.

» Suplementacja w ADHD

Suplementacja testosteronu u dzieci niesie wiele zagrożeń. Testosteron hamuje oś podwzgórze-przysadka-jądra, przez co zatrzymuje spermatogenezę i może powodować niepłodność [52].

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi to zaburzenie występujące u 5-10% dzieci [53]. Wśród chłopców z tą choro-

Tab 3. Działania testosteronu wpływające na regulację wydzielania dopaminy w układzie nigrostriatalnym

L.p.	Substancja podlegająca działaniu testosteronu	Działanie substancji w szlaku nigrostriatalnym	Efekt działania na poziom dopaminy
1.	Receptory dopaminergiczne D_1 , D_2 , D_5	Umożliwienie działania dopaminy na komórki	Nie występuje
2.	Białka VMAT2, DAT	Transport przezbłonowy dopaminy	Zwiększenie transportu dopaminy do wnętrza neuronu
3.	Hydroksylaza tyrozynowa	Synteza dopaminy	Zwiększenie stężenia dopaminy
4.	MAO _A , MAO _B , COMT	Rozkład dopaminy	Przyspieszenie <i>turnover</i> dopaminy

bą ok. 2 razy częściej występuje dysfunkcja jąder. Duże badania kohortowe [54,55] dotyczące krótko- i długoterminowego stosowania metylofenidatu nie potwierdzają wpływu tego leku na zwiększenie częstotliwości dysfunkcji jąder, pomimo takich działań metylofenidatu jak obniżenie poziomu testosteronu, opóźnienie dojrzewania płciowego [56], spowolnienie rozwoju fizycznego [57] i przyspieszenie metabolizmu testosteronu [58].

» Podsumowanie

Suplementacja testosteronu z pewnością pozostanie tematem kontrowersyjnym, zwłaszcza w dziedzinie pozornie odległej jak psychiatria.

Pewne działania testosteronu, takie jak wpływ na nastrój i stany depresyjne, zostały potwierdzone [8] i suplementacja z pewnością poprawi jakość życia pacjenta.

Wpływ testosteronu na funkcje poznawcze jest niewątpliwie pozytywny, jednak odniesione korzyści zależą od pacjenta, u którego chcemy zastosować suplementację – u starszych mężczyzn efekty są mniej widoczne [26,27].

Perspektywę dla dalszych badań stwarzają niektóre doniesienia [47,52, 56-58] dotyczące roli testosteronu lub jego braku w patogenezie niektórych chorób związanych z psychiką. W tej dziedzinie konieczne są kolejne badania, które pozwolą na jednoznaczną ocenę korzyści i ryzyka suplementacji testosteronu.



Pismienictwo

- Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG (Feb 1987). Biological actions of androgens. *Endocrine Reviews*. 1987;8(1):1-28.
- Abdel-Fadeil MR, Abd Allah ESH, Iraqy HM, Elgamal DA, Abdel-Ghani MA. Experimental obesity and diabetes reduce male fertility: Potential involvement of hypothalamic Kiss-1, pituitary nitric oxide, serum vaspin and visfatin. *Pathophysiology*. 2019 Feb 5. pii: S0928-4680(18)30401-2.
- Bassil N, Alkaade S, Morley JE (Jun 2009). The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009;5(3):427-48.
- English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2000;102:1906-1911.
- Wierenga LM, Bos MGN, Schreuders E, Vd Kamp F, Peper JS, Tamnes CK, Crone EA. Unraveling age, puberty and testosterone effects on subcortical brain development across adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 May;91:105-114.
- Hranilovich JE, Dahl JA, Forbes RE, Chen EE, Toga J, Dinov AW, et al. Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity. *Cerebral Cortex*. 2011;21:636-646.

- Polakovich AS, Tadros NN, Ostrowski KA, Hedges JC. Benefits and Consequences of Testosterone Replacement Therapy: A Review. *Eur Endocrinol*. 2013 Mar;9(1):59-64.
- Khera M, Bhattacharya RK, Blick G, Kushner H, Nguyen D, Miner MM. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRIUS). *Aging Male*. 2012 Mar;15(1):14-21.
- Khera M. Patients with testosterone deficit syndrome and depression. *Arch Esp Urol*. 2013 Sep;66(7):729-36.
- Perfalk E, Cunha-Bang SD, Holst KK, Keller S, Svarer C, et al. Testosterone levels in healthy men correlate negatively with serotonin 4 receptor binding. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Jul;81:22-28. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.03.018. Epub 2017 Mar 22.
- Blondel O, Vandecasteele G, Gastineau M, Leclerc S, Dahmoune Y, Langlois M, Fischmeister R. Molecular and functional characterization of a 5-HT4 receptor cloned from human atrium. *FEBS Lett*. 1997 September; 412(3):465-74.
- Wetzel CH, Hermann B, Behl C, Pestel E, Rammes G, Ziegglänsberger W, et al. Functional antagonism of gonadal steroids at the 5-hydroxytryptamine type 3 receptor. *Mol Endocrinol*. 1998 Sep;12(9):1441-51.
- Bethea CL, Reddy AP, Robertson N, Coleman K. Effects of aromatase inhibition and androgen activity on serotonin and behavior in male macaques. *Behav Neurosci*. 2013 Jun;127(3):400-14.
- Gheorghie A, Qiu W, Galea LAM. Hormonal Regulation of Hippocampal Neurogenesis: Implications for Depression and Exercise. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018 Nov 10.
- McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(1):41.
- Videbech P, Ravnikilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatr*. 2004;161(11):1957-1966.
- Spritzer MD, Galea LA (Testosterone and dihydrotestosterone, but not estradiol, enhance survival of new hippocampal neurons in adult male rats. *Dev Neurobiol*. 2007;67(10):1321-1333.
- Spritzer MD, Ibler E, Inglis W, Curtis MG. Testosterone and social isolation influence adult neurogenesis in the dentate gyrus of male rats. *Neuroscience* 2011;195:180-190.
- Lizarazo AH, McLoughlin M, Vogiatzi MG. Endocrine aspects of Klinefelter syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Nov 30.
- Skakkebaek A, Moore PJ, Pedersen AD, Bojesen A, Kristensen MK, Fedder J, et al. Anxiety and depression in Klinefelter syndrome: The impact of personality and social engagement. *PLoS One*. 2018 Nov 9;13(11):e0206932.
- Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Apr;50(4):707-12.
- Foland-Ross LC, Ross JL, Reiss AL. Androgen treatment effects on hippocampus structure in boys with Klinefelter syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Feb;100:223-228.
- Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D. Primary structure and functional expression of the 5HT3 receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science*. 1991 Oct 18;254(5030):432-7.
- Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MPD, Kushner H, et al. 2008. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet*. 2008; Part A 146A:708-719.
- Frankfurt M & Luine V. The evolving role of dendritic spines and memory: interaction (s) with estradiol. *Hormones and behavior*. 2015;74:28-36.
- Holland J, Bandelow S, Hogervorst E. Testosterone levels and cognition in elderly men: a review. *Maturitas*. 2011 Aug;69(4):322-37.
- Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Gill TM, Shumaker SA, et al. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. *JAMA*. 2017 Feb 21;317(7):717-727.
- Yeap BB, Page ST, Grossmann M. Testosterone treatment in older men: clinical implications and unresolved questions from the Testosterone Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):659-672.
- Tan RS, Pu SJ. A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease. *Aging Male*. 2003 Mar;6(1):13-7.
- Mitsushima D. Sex steroids and acetylcholine release in the hippocampus. *Vitam Horm*. 2010;82:263-77.

Całość pismienictwa dostępna w redakcji.

Autor korespondujący:

Mikołaj Czerwiński

mczzerwinski96@wp.pl

Nadesłano: 10.04.2019; Copyright© Medyk Sp. z o.o.