

ОТНОШЕНИЕ ВТОРИ КЪМ ЧЕТВЪРТИ ПРЪСТ НА РЪКАТА (2П:4П) ПРИ БОЛНИ ОТ ШИЗОФРЕНИЯ – ПРЕДВАРИТЕЛНИ ДАННИ

Ж. Апостолов¹, Хр. Кожухаров¹, Зл. Стоянов²

Key words: schizophrenia, sex hormones, testosterone, digit ratio, 2D:4D

ВЪВЕДЕНИЕ

Напоследък се затвърждава хипотезата, че шизофренията е резултат от нарушения в нормалното развитие на мозъка, а не следствие от дегенеративни процеси в мозъчната кора – шизофренията като прогресиращо невроонтогенетично заболяване (12,18,20). В тази връзка се търси етиологичната и патогенетичната роля на фактори, които оперират в критични периоди от развитието на мозъка, особено в пренаталния период (11). Закономерно вниманието привличат половите хормони, специално тестостерона, които имат важен организиращ (структурен) ефект върху мозъка в края на първия триместър от интраутеринното развитие и в перинаталния период (6). За пренаталните нива на половите стероиди може индиректно да се съди по стойностите на отношението между дължините на 2-и и 4-и пръст на ръката (2П:4П) (8,13,14). Високите пренатални нива на тестостерон (или високото отношение тестостерон/естрогени) обуславят по-ниски стойности (“мъжки тип”) на 2П:4П, и обратно – по-ниските относителни нива на тестостерон (ниско отношение тестостерон/естрогени) се асоциират с по-ви-

¹Катедра по психиатрия и медицинска психология

²Катедра по физиология и патофизиология, Медицински университет – Варна

SECOND TO FOURTH DIGIT RATIO (2D:4D) IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS: PRELIMINARY DATA

Zh. Apostolov, Hr. Kozhuharov,
Zl. Stoyanov

Schizophrenia is thought to be a neurodevelopmental brain disorder. In this context, attempts have been made to identify the etiological and pathogenetic roles of factors operating at critical periods of brain development, i.g. prenatal influences of sex steroids. A putative biomarker for the prenatal levels of testosterone and for the effects of the sex steroids is 2nd to 4th digit ratio (2D:4D): the high prenatal levels of androgens (or the high ratio of testosterone/estrogens) determine lower values of 2D:4D. The aim of the present study was to compare the 2D:4D ratios between 16 male schizophrenia patients and 32 healthy males. It was found that the average right hand 2D:4D and the difference between right and left 2D:4D (Dr-l) are significantly lower in schizophrenics than in healthy controls. The results obtained suggest that schizophrenia patients have been exposed in utero at higher levels of testosterone.

соки стойности (“женски тип”) на 2П:4П (8,13,14).

До момента няколко проучвания търсят асоциация между пренаталните нива на тестостерона, като анализират стойностите на 2П:4П при шизофренни пациенти. Получените резултати са нееднозначни. В литературата обаче широко се цитират данните на Arato et al. (5) и на Collinson et al. (7), съобщаващи, че стой-

ностите на 2П:4П са по-високи при шизофренно болни отколкото при здравите контроли. Това се тълкува като доказателство за етиологичното значение на ниските нива на пренаталния тестостерон (и протективния ефект на естрогените) за развитието на шизофрения на по-късен етап от индивидуалния живот (15,25).

Търсенето на асоциация между пренаталните нива на тестостерона (или отношението тестостерон/естрогени) е обосновано и от гледна точка на схващанията, че шизофренията е заболяване, при което е нарушена нормалната латерализация на мозъчните функции (17,21). Добре известни са теориите, според които отклонения в нормалните нива на пренаталния тестостерон обуславят “аномална церебрална доминантност” (9,10). Наши данни от предишни проучвания (22,23) ни карат да сме по-склонни да приемем постановките в хипотезата на Geschwind and Galaburda, а именно, че по-високи от нормалните интраутеринни нива на тестостерон, действат през критични периоди от феталното развитие на мозъка, обуславят дяснохемисферна доминантност по реч, лявохемисферна зрително-пространствена доминантност и леворъкост, т.е. “аномална доминантност”. От тази хипотеза обаче следва, че ако нарушената церебрална латерализация и редуцираният декстралитет в мануалната доминантност при шизофрения се дължат (поне отчасти) на повишени нива на пренаталния тестостерон, то пациентите с шизофрения би трябвало да имат по-ниски стойности на 2П:4П в сравнение със здрави. Разминаването между нашите очаквания и появилите се данни за по-високи стойности на 2П:4П при шизофреници ни мотивира да направим собствено сравнение на стойностите на 2П:4П при здрави и пациенти с шизофрения. В тази публикация се съобщават предварителните резултати, получени в началния етап от проучването ни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани бяха 16 мъже болни от шизофрения и контролна група от 32 здрави мъже. Всички изследвани бяха десноръки. Типът на мануална доминантност се определяше чрез въпросник и манипулативни тестове (виж 3). Предпочетени бяха мъже, за да се избегне ефектът на пола: знае се, че съществуват полови различия както в стойностите на 2П:4П, така и в честотата на шизофренията (14,1,4). Данните на един пациент не бяха включени в анализа поради съществена разлика от средните за групата (доказана чрез критерия на Шовене).

Измерването на дължините на 2-и и 4-и пръст (необходими за изчисляване на 2П:4П) ставаше по фотокопия на вентралната повърхност на ръцете (виж 13). Преди фотокопирането с тънък писец се маркираше гънката в основата на 2-и и 4-и пръст, намираща се най-близо до дланта. На фотокопията, посредством калипер с точност до 0.05 mm, се измерваше разстоянието от средата на маркерната линия до върха на пръста. Изчисляваха се и се сравняваха три параметъра: 2П:4П на дясната ръка; 2П:4П на лявата ръка; разликата между 2П:4П на дясната и лявата ръка (2П:4Пд-л).

Статистическата обработка на данните бе осъществена по методите на вариационния анализ с използване на t-тест на Student.

РЕЗУЛТАТИ

Получените резултати са представени в таблица 1. Видно е, че стойностите на 2П:4П са по-ниски при пациентите с шизофрения, като за 2П:4П на дясната ръка разликата е статистически достоверна ($t=2.111$, $p<0.05$). Достоверни са и разликите в третия параметър – 2П:4Пд-л, който има по-ниска (отрицателна) стойност при шизофреници ($t=2.108$, $p<0.05$).

Таблица 1. Стойности на 2П:4П (средна±стандартна девиация) при болни от шизофрения и здрави мъже

Параметри на 2П:4П	Пациенти M ± SD	Здрави контроли M ± SD
2П:4П дясна ръка	0.946* ± 0.036	0.966 ± 0.028
2П:4П лява ръка	0.949 ± 0.030	0.957 ± 0.024
2П:4П _{д-л} (дясна – лява)	-0.003* ± 0.014	0.009 ± 0.024

* $p < 0.05$

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото проучване бяха сравнени стойностите на 2П:4П между пациенти с шизофрения и здрави лица с цел да се направят индиректни заключения за етиологичната и патогенетичната роля на пренаталните нивата на половите хормони за развитието на шизофрения. Ние намерихме, че стойностите на 2П:4П при шизофреници са по-ниски от тези при здрави. Резултатите ни не съвпадат с резултатите на Arato et al. (5) и Collinson et al. (7), но са в съзвучие с данните на Venkatasubramanian et al. (24).

Както вече бе посочено по-горе, по-високият пренатален тестостерон (или високото отношение тестостерон/естрогени) обуславя по-ниски стойности на 2П:4П (16), а според Manning et al. (14) и по-ниски стойности на 2П:4П_{д-л}. Освен това, според много автори връзката между 2П:4П и тестостерон е отразена по-ярко в пръстовата формула на дясната ръка (14). В този контекст, намерените от нас по-ниски стойности на 2П:4П именно на дясната ръка и отрицателни стойности на 2П:4П_{д-л} при шизофреници могат да се тълкуват като свидетелство, че те са били експонирани in utero на по-високи тестостеронови нива. Ако възприемем тезата, че при шизофрения е нарушена нормалната церебрална латерализация, то е логично да се обърнем към споменатата вече хипотеза на Geschwind и Galaburda, която твърди, че именно по-високите нива тестостерон допринасят за “аномална церебрална доминантност” и леворъкост. В светлината на тази хипоте-

за стават обясними и данните от анализи на (десно-/лево-) ръкостта при шизофрения: съобщава се за снижен декстралитет и повишена честота на леворъкост сред пациентите с шизофрения (17,19). Според наши непубликувани данни процентът на леворъките сред болни от шизофрения може да достигне 20%.

В заключение, получените резултати дават основания да се предполага, че болните от шизофрения са били експонирани in utero на по-интензивни тестостеронови въздействия. Това би обяснило и нарушенията в церебралната доминантност при шизофрения, тъй като отклонения в пренаталните нива на половите стероиди се считат отговорни и за възникването на “аномална доминантност”. Нужни са обаче допълнителни изследвания на по-голям брой пациенти, включително и жени, за да се твърди с по-голяма убеденост за съществуването на асоциация между по-високи нива на пренаталния тестостерон и шизофрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маринов П. (2010) Шизофренията, „АСЯ – Росен Младенов“.
2. Сивков С., Акабалиев В. (2003) Невроонтогенетични основи на шизофренията. Хермес.
3. Стоянов Зл. (1998) Полови различия в честотата на някои функционални асиметрии сред младите българи. Годишен сборник ИМАБ, 4(2), 303-305.

4. Aleman A., Kahn R. S., Selten J. P. (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 60(6), 565-571
5. Arato M., Frecska E., Beck C., An M., Kiss H. (2004) Digit length pattern in schizophrenia suggests disturbed prenatal hemispheric lateralization. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 191-194.
6. Chura L., Lombardo M., Ashwin E., Auyeung B., Chakrabati B., Bullmore E., et al. (2010) Organizational effects of fetal testosterone on human corpus callosum size and asymmetry. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 122-132.
7. Collinson S., Lim M., Chaw J., Verma S., Sim K., Rapisarda A., Chong S. (2010) Increased ratio of 2nd to 4th digit (2D:4D) in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 176, 8-12.
8. Dressler, S. G., Voracek, M. (2011) No association between two candidate markers of prenatal sex hormones: digit ratios (2D:4D and other) and finger-ridge counts. *Developmental Psychobiology*, 53(1), 69-78.
9. Geschwind N., Galaburda A. (1985) Cerebral lateralization. *Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and program for research*. *Archives of Neurology*, 42 (May), 428-459.
10. Grimshaw G., Bryden M., Finegan J. (1995) Relations between prenatal testosterone and cerebral lateralization in children. *Neuropsychology*, 9, 68-79.
11. Hultman C., Sparen P., Takei N., Murray R., Cnattingius S. (1999) Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ*, 318(7181), 421-426.
12. Ismail B., Cantor-Graae E., McNeil F. (1998) Minor Physical Anomalies in Schizophrenic Patients and Their Siblings. *Am J Psychiatry* 155(12), 1695-1702.
13. Lutchmaya, S., Baron-Cohen, S., Raggatt, P., Knickmeyer, R., Manning J. T. (2004) 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Human Development*, 77(1-2), 23-28.
14. Manning, J. T., Scutt, D., Wilson, J., Lewis-Jones, D. I. (1998) The ratio of 2nd to 4th digit: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction*, 13(11), 3000-3004.
15. Markham J. A. (2012) Sex steroids and schizophrenia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, September, 13(3), 187-207.
16. McIntyre M. (2006) The use of digit ratios as markers for perinatal androgen action. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 4, 10.
17. Oertel-Knöchel V, Linden DE. Cerebral asymmetry in schizophrenia. *Neuroscientist*. 2011 Oct;17(5):456-67.
18. Raedler T., Knable M., Weinberger D. (1998) Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(1), 157-161.
19. Satz P., Green F. (1999) Atypical Handedness in Schizophrenia: Some Methodological and Theoretical Issues. *Schizophrenia Bulletin*, 25(1), 63-78.
20. Sivkov S., Akabaliev V. (2004) Discriminating Value of Total Minor Physical Anomaly Score on the Waldrop Physical Anomaly Scale between Schizophrenia Patients and Normal Control Subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), 361-366.
21. Sommer I., Aleman A., Ramsey N., Bouma A., Kahn R. (2001) Handedness, language lateralization and anatomical asymmetry in schizophrenia. *Br J of Psychiatry*, 178, 344-351.

22. Stoyanov Z., Marinov M., Pashalieva I. (2009) Finger length ratio (2D:4D) in left- and right-handed males. *International Journal of Neuroscience*, 119(7), 1006 – 1013.
23. Stoyanov Z., Nikolova P., Pashalieva I. (2011) Season of birth, Geschwind and Galaburda hypothesis, and handedness. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 2011, 16 (5), 607-619.
24. Venkatasubramanian G., Arasappa R., Rao N., Gangadhar B. (2011) Digit ratio (2D:4D) asymmetry and schneiderian first rank symptoms: Implication for Cerebral lateralization theories of schizophrenia. *Laterality*, 16(4), 499-512.
25. Walder D., Andersson T., McMillan A., Breedlove S., Walker E. (2006) Sex Differences in digit ratio (2D:4D) are disrupted in adolescents with schizotypal personality disorder: Altered prenatal gonadal hormone levels as a risk factor. *Schizophrenia Research*, 86, 118-122.

Адрес за кореспонденция:

д-р Живко Апостолов
гр. Варна, ул. Ген. Колев 87, вх. А, ап. 3
e-mail: zhapostolov@gmail.com