

Endokrinní systém a psychiatrie

Cyril Höschl¹

Úvod

Psychiatrie a endokrinologie jsou obory, které se vzájemně ovlivňovaly a prolínaly po celou dobu své existence v rámci moderní medicíny. Zvláštním případem tohoto spojení byla psychoneuroendokrinologie, která nahlížela mozek jako svým způsobem endokrinní orgán a pomocí mapování jeho projevů (měření hladin hormonů s centrálně řízeným výdejem, popř. aplikací stimulačních či inhibičních testů) se snažila mapovat neurochemické děje přímo v mozku (tzv. okénková hypotéza – hormony jako okénko do mozku; přehled viz Höschl 1989). V současné době se endokrinologie v psychiatrii uplatňuje zejména v souvislosti s endokrinními důsledky antipsychotické léčby, jakým je především vzestup prolaktinémie při podávání antipsychotik a snížená glukózová tolerance případně riziko výskytu diabetes mellitus II. typu při léčbě antipsychotiky. Předmětem studia je také hyperkortizolémie při stresu a afektivních poruchách, která vede k dlouhodobým následkům včetně možné atrofie hipokampu, a oblast osy štítné žlázy, která souvisí s afektivními poruchami v několika směrech: fenomenologie, diagnostiky a terapie. V prvním případě je to překrývání klinických příznaků hypotyreózy a deprese (únava, malátnost, hypobulie, ztráta motivace, fyzická slabost), v druhém případě je to využití TRH testu k diagnostice deprese, kdy je nižší odezva TSH po exogenním podání TRH a v třetím případě je to adjuvantní podání hormonů štítné žlázy při farmakorezistentní

¹ Prof.MUDr.Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych, Centrum neuropsychiatrických studií, Ústavní 91, 18103 Praha 8.

depresi, které se doporučuje k augmentaci antidepresiv a tedy k prolomení farmakorezistence (Goodwin et al. 1997; přehled Höschl 1989).

Neuroendokrinologie v psychiatrii

Pro neuroendokrinologii ve vztahu k psychiatrii se často užívá názvu psychoneuroendokrinologie. Bude tomu 70 let, co Ernest a Berta Scharrerovi identifikovali sekreční neurony hypotalamu a otevřeli tak cestu neuroendokrinologii. O několik let později se po neurofyziologické a neurochemické cestě vydala i psychiatrie.

Chápání vztahu hormonů a chování tak prodělalo zásadní proměnu. Je to proměna od práce A.A. Bertholda (1849), který pozoroval vliv kastrace na chování drůbeže, ba dokonce od dob čínských alchymistů, kteří podávali testikulární tkáň při snížené potenci, přes pozoruhodný sumář Bleulerův (1954) a pokusy z té doby definovat endokrinní psychosyndromy, až po zformování psychoneuroendokrinologie jako interdisciplinární výzkumné strategie v biologické psychiatrii. Touto proměnou nabyla endokrinologie v psychiatrii nového obsahu, „propadla“ se z oblasti fenomenologie směrem k molekulární biologii.

Biologická psychiatrie se s endokrinní fyziologií dnes střetává na molekulární úrovni. Základními východisky takto definované disciplíny jsou:

Organismus má tři hlavní systémy přenosu informací: nervový, hormonální a imunitní. Hranice mezi nimi jsou rozmazané („fuzzy“). Tyto systémy komunikují také mezi sebou. Jednou z jejich společných vlastností je přenos poselství vazbou působku na receptor. Některé působky mohou být přitom společné, např. hormony jako neurotransmitery. Nejdůležitějším uzlem integrace chování, neuronálních procesů a hormonální regulace je hypotalamus, resp. limbický systém. Možnost mapovat jeho funkci prostřednictvím sledování hladin cirkulujících hormonů anebo jejich odpovědi na různé stimuly či suprese byla podkladem tzv. okénkové hypotézy, která předkládala hypotalamus a hypofýzu jako „okénko do mozku“. V době, kdy radioimunoanalýza (RIA) a další laboratorní metody umožnily stanovovat přímo hypotalamické spouštěče (liberiny) a kdy zobrazovací

metody jako pozitronová emisní tomografie (PET) dovolují mapovat mozkové receptory, ztrácí ovšem okénková hypotéza poněkud svůj původní význam.

V dobách, kdy bylo studium vztahů mezi hormony a chováním teprve v počátcích, snažili se lékaři popisovat psychopatologii provázející jednotlivá endokrinní onemocnění. Tak při hypertyreóze se nacházela anxiety, deprese či hypomanie, změna dynamogenie, neurastenické příznaky, hysteriformní projevy, až exogenní reakční typy (Bonhoeffer). Při hypotyreóze to bylo zpomalené psychomotorické tempo, únava, prodloužené reakce, pokleslé libido, hypomnézie, deprese, někdy až iluze, halucinace a zmatenost. Při hypopituitarismu typu Simmondsovy nebo Sheehanovy kachexie mohou být i deliria a organické syndromy afektivní či hypomnestické. U Cushingova syndromu může být přítomna apatie, deprese, méně často euforie, častěji úzkosti a někdy i halucinace. Při hypoparathyreóze je podrážděnost, hypoprosexie, případně akutní reakční stavy. Při adrenogenitálním syndromu je předčasná psychická maturace a maskulinizace dívek. Při m. Addison je snižená dynamogenie, apatie, abulie, někdy i psychotické projevy. Pozorují se změny v chování u kastrátů, u geneticky podmíněných poruch, v menopauze, v premenstruu aj. Vzhledem k mnohoznačnému sdílení jednotlivých prvků chování různými motivačními stavy a naopak a ke stejně mnohoznačnému přiřazování jednotlivých motivačních stavů různým biologickým podmínkám a naopak imponují nutně tzv. endokrinní psychosyndromy jako nespecifické a pro potřebu nozologie neužitečné. Později se zdůrazňovalo, že studium těchto vztahů je třeba rozdělit na působení „shora dolů“, tj. mozku na hormony, a na „zdola nahoru“, tj. hormonů na mozek.

Mezi působení „shora dolů“ se počítaly:

- neuroendokrinní a endokrinní účinky psychofarmak, např. vzestup prolaktinu (PRL) po antipsychotikách²;
- vlivy lézí v oblasti hypotalamu na neurosekreci;
- neurohumorální změny u afektivních poruch, u schizofrenie, mentální anorexii, při agresivitě, alkoholismu, psychosociálním trpaslictví atd.

Jako působení „zdola nahoru“ se sledovaly:

- hormonální vlivy na učení a paměť, zejména inhibiční účinky analogů ACTH a vazopresinu na vyhasínání naučené úhybné reakce u krys;
- účinky hypotalamických peptidů na chování, např. zvýšená aktivita krys po intraventrikulárním podání tyreoliberinu (TRH), snížená po somatostatinu, antidepressivní účinky TRH u žen, částečně antidepressivní účinky melanostatinu (MIF), navození sexuálního chování ovarioektomovaných a hypofyzektomovaných krys po luliberinu (LHRH);
- Výpočetní EEG, např. spektrální frekvenční analýza EEG signálu s „profily hormonů“, kdy androgeny připomínaly profily antidepressiv, profil cyproteronacetátu připomínal anxiolytika a profil TRH psychostimulancia;
- vliv hormonů na ontogenezi, kdy například deficit androgenů během kritické periody pohlavní diferenciacie genetických sameček vede k samičí organizaci CNS a deficit hormonů štítné žlázy k mentální retardaci a kretenismu;
- psychologické koreláty menstruačního cyklu a p.o. antikoncepce;
- užití antiandrogenů při korekci sexuálních deviací;
- vliv hormonální léčby na psychopatologii.

² Starší název pro antipsychoticky působící léky byl neuroleptika.

Ačkoliv uvedené dělení je možné, nebralo nic na mnohoznačnosti vztahu hormonů a chování.

Tab. 1: Psychofarmakologické schéma (upraveno podle Höschl 1989 a doplněno).

Příklad	Dopamin	Noradrenalin	Serotonin	Acetylcholin	GABA	Endorfiny	Glutamát	
mediátoru receptoru	D ₁₋₅	α ₁ α ₂	β ₁ β ₂	5-HT ₁₋₁₆	M,N	GABA _{A,B}	μ,χ,δ,σ	NMDA (NR ₁₋₃), AMPA (GluR _{A-D}), kainat (GluR ₅₋₇ ; KA ₁₋₂)
agonisty	apomorfin	metoxamin klonidin	adrenalin salbutamol	5-HTP LSD	arekolin	baklofen	morfin	L-glutamát
antagonisty	haloperidol	fenoxybenzami yohimbín	izoproterenol propranolol pindolol	metysergid cyproheptadin	atropin	pikrotoxin	naloxon	NR: ketamin, MK 801
prekursoru metabolitu	tyrozin, fenylalanin, L-DOPA	L-DOPA		tryptofan	cholin, lecitin	L-glutamát	POMC	L-glu
farmak	HVA	MHPG	5-HIAA	-	-	-	-	-
preparátu	neuroleptika (NL)	antidepresiva (AD)		Cholinomimetika, kognitiva* ↑ některá NL a AD ↓	anxiolytika	opiáty	↑NL (nepřímo) ↓ketamin; MK801	
	Haloperidol	Imipramin Nortriptylin Amitriptylin	fluoxetin IMAO	Fysostigmin, donepezil ↑ Atropin ↓	Diazepam	β-endorfin	...	
psychopatologie	myšlení psychomotorika	emotivita obživa	smutek	paměť, intelekt emotivita	úzkost psychomotorika	bolest emotivita	Myšlení, kognitivní funkce	
nosos	schizofrenie	mentální porucha	anorexie? depressivní	demence Alzheimerova typu	Neuróza Úzkostné poruchy	?	schizofrenie	
anatomie	nigrostriální, mezokortikální, mezo limbický,	hypotalamus, diencefalon, retikulární formace, spodina 4.komory nc. coeruleus	epifýza, mezencefalon hypotalamus, retikul. formace, nc. raphe, sn. nigra, striatum, kůra	difúzní talamický projekční systém, corp. gen. lat., nc. basalis Meynerti, kůra (15% neuronů)	ubikviterní	hypofýza, hypotalamus, limbický systém	Kůra, kortiko-striální spoje aj.	
kotransmiteru	CCK	NPY	Látka P	VIP	?	?	Glycin, d-serin	

Vysvětlivky: GABA=kyselina gamaaminomáselná; 5-HTP=5-hydroxytryptofan; LSD=lysergamid; DOPA=dioxyfenylalanin; HVA=kys.homovanilová; MHPG=3-metoxi-4-hydroxyfenylglykol; IMAO=inhibitory monoaminoxidázy; CCK= cholecystokinin; NPY= neuropeptid Y; POMC=proopiomelanokortin; VIP=vasoaktivní intestinální peptid; NMDA= N-metyl-D-aspartát; AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionová kyselina). *Kognitiva jsou většinou inhibitory acetylcholinesterázy a mají tak cholinomimetický efekt
Pozn.: „Mediátor bolesti“, Látka P je specifickým agonistou neurokininových NK1 receptorů v mozku. Jejich agonizace vyvolává u laboratorních zvířat averzivní reakce, antagonizace morfoliny (MK869 aj.) působí naopak antidepresivně jak v animálním modelu, tak u člověka.

Tab. 2 Centrální řízení některých hormonů u člověka

Mediátor /receptor Hormon	DA	NA		β	5-HT	Ach	GABA	E	Liberiny (α RH) /statiny (α IH)
		α							
		1	2						
ACTH	(\pm)	+	(-)	(\pm)	+	+	-	-	CRH
PRL	--	N	(-)	N	++	(0 \pm)	(0 \pm)	+	TRH, PRH, PIH
STH=GH	+(-)	+	N	-	+	(+)	(0 \pm)	0+	GHRH, GIH
TSH	(-)	(+)	N	N	(-)	N	N	N	TRH
LH	-	N	(+)	N	(-)	(+)	N	-	LHRH

Pozn.: + stimulace; - inhibice; 0 žádný vliv; (\pm) rozporné či nedostatečné nálezy;
N chybí údaje; šedě zvýrazněny markantní nálezy využívané v praxi

V současné době jsme svědky řešení problému v rámci psychofarmakologického paradigmatu, které člení mozek na okruhy definované mediátory zprostředkujícími synaptický přenos a které s sebou přineslo také okénkovou hypotézu vycházející z toho, že jak hormonální, tak behaviorální projevy jsou řízeny shodnými mediátorovými systémy, jejichž výkyvy se projevují v obou těchto oblastech. **Tabulka 1** shrnuje

přehledně a zjednodušeně současné psychofarmakologické paradigma. Ze studia poruch na úrovni prekurzorů a metabolitů hlavních mediátorů a z poznatků o mechanismu účinku psychofarmak se utvářely představy o mediátorových (dnes se má za to, že spíše receptorových a postreceptorových) změnách u duševních onemocnění. K tomu přistoupilo studium monoaminergního řízení hormonální soustavy; jeho nejdůležitější výsledky u lidí shrnuje **tabulka 2**.

Porovnáváním údajů v obou tabulkách se vlastně vytvářely hypotézy o hormonálních výkyvech u duševních onemocnění. Testování těchto hypotéz bylo náplní psychoneuroendokronologie, která měla kompletizovat psychofarmakologické paradigma.

Obecně psychoneuroendokrinologické hypotézy vycházely z představy, že je-li na pozadí určité psychopatologie nějaká porucha přenosu

nervového signálu, pak by se měla projevit i tam, kde se tento signál zúčastní neuroendokrinních regulací. Při jeho snížení by např. měly být buď nižší hladiny jím stimulovaných hormonů (v krvi, v moči nebo v likvoru), nebo alespoň nižší odezvy těchto hormonů na stimulační či vyšší odezvy na inhibice. Obrácené nálezy by se měly vyskytovat při zvýšení přenosu signálu. Signály se v psychoneuroendokrinologii a ve farmakologii klasifikují nejčastěji podle typu receptoru.

Odezvy různých hormonů se také hodnotily v testech s hypotalamickými spouštěči – liberiny (TRH-test, LHRH-test, CRH-test) a v testech supresních (DST) – v domácí literatuře viz Höschl et al. 1985, Novotná a Höschl 1988. Výsledky těchto testů se interpretovaly s přihlédnutím k tomu, že jak podaný liberin, tak jím stimulovaný hormon mohou být ovlivněny (synergisticky či antagonisticky) nějakou předpokládanou poruchou v přenosu nervového signálu. Podobně se posuzovaly odezvy hormonů na různé fyziologické stimulační, jako jsou inzulinová hypoglykémie (stimuluje výdej STH a ACTH, patrně výkyvem v systémech NA, DA a 5-HT), spánek (mnohé hormony mají v noci akrofázi), chlad aj.

Celkově lze říci, že výsledky neuroendokrinních výzkumů byly nakonec dosti rozporné a demonstrují spíše rozpad původního psychofarmakologického paradigmatu než jeho posílení. V **tab. 3** jsou shrnuty pouze nejčastější a nejméně rozporné nálezy. Z nich se jako nejspolehlivější a pro praxi užitečný jeví vzestup PRL po neuroleptikách (Mohr et al. 1999) a do jisté míry i TRH-test a DST u depresí.

Hyperprolaktinémie po antipsychotikách: klinické důsledky

Vliv antipsychotik (dříve nazývaných neuroleptika) na hladiny prolaktinu je studován zhruba od poloviny 70. let. V krátkodobých akutních studiích se opakovaně ukázalo, že po jednorázovém parenterálním nebo ústním podání fenothiazinu následuje 2-10 násobné zvýšení hladin prolaktinu

v séru u člověka. Podobně při dlouhodobém podávání se jak u mužů, tak u žen našlo zhruba trojnásobné zvýšení prolaktinémie po třech dnech, které se ještě dále zdvojnásobilo po několika týdnech léčby neuroleptiky.

Jednorázová injekce depotního preparátu flufenazin enantátu vyvolá zvýšení prolaktinémie v trvání až 28 dní. Významné zvýšení prolaktinu se našlo stejně tak po podání butyrofenonů (haloperidolu) a dalších antipsychotik.

Tyto konzistentní nálezy hyperprolaktinémie po antipsychotikách, která jsou vesměs antagonisty dopaminových D₂ receptorů (tab. 1), vedly k domněnce, že existuje nějaká souvislost mezi schopností vyvolat hyperprolaktinémii a antipsychotickým působením. Věc je však složitější, neboť prolaktin, který je vydáván adenohipofýzou, je pod inhibiční dopaminergní kontrolou tuberoinfundibulárních neuronů, nikoli však jiných dopaminergních drah. Vzestup prolaktinu je tedy dán působením antipsychotik právě na tuberoinfundibulární systém, který je však pouze jedním ze čtyř dopaminergních systémů v mozku. Se zavedením antipsychotik II. generace, která hyperprolaktinémii zdaleka nevyvolávají v takové míře jako klasická antidepresiva (i když i zde jsou výjimky jako amisulprid), a zejména po zkušenostech s klozapinem se ukázalo, že mezi antipsychotickým působením a elevací prolaktinu může existovat disociace. Jinými slovy, že mohou být účinná antipsychotika, která významně nezvyšují hladinu prolaktinu v krvi.

Toto tvrzení je doloženo i rozdílným poměrem hodnoty striatální/hypofyzární ED₅₀ (mg/kg) pro obsazenost dopaminových D₂ receptorů: amisulprid (17/0.026 = 654), risperidon (0.89/0.081 = 14), quetiapin (24/4.1 = 6), olanzapin (0.30/0.43 = 0.7). (Kapur et al, 2002).

V některých pokusech s klozapinem se dokonce zjistilo, že jeho jednorázové podání snížilo prolaktinémii až o 16 % (!). Tento nálezy potvrdily i další studie a dokonce se zjistilo, že dlouhodobé (6týdenní) podávání klozapinu vedlo ke snížení prolaktinémie až o 80 % Nicméně

ostatní antipsychotika II. generace (např. sulpirid, amisulprid, risperidon, ziprasidon, sertindol, iloperidon, olanzapin, quetiapin a zotepin), hladinu prolaktinu přece jen také zvyšují, byť v různé míře. Risperidon více, olanzapin, quetiapin a ziprasidon podstatně méně, nebo dokonce v některých případech prolaktin i snižují, podobně jako aripiprazol, který má přitom výrazné antipsychotické působení. Hyperprolaktinémie po antipsychotikách má závažné klinické důsledky a je na pozadí řady vedlejších účinků včetně amenorhei, galaktorhei, sexuálních dysfunkcí, zduření prsních bradavek a osteoporózy. Tyto účinky jsou závažné zejména u chronických psychotiků (pacientek s chronickou schizofrenií), kteří jsou léčeni. těmito preparáty dlouhodobě, někdy po celý život (Goodnick et al. 2002).

Hyperglykémie, diabetes mellitus a psychofarmaka

Prvovýskyt hyperglykémie, popř. exacerbace již dříve rozpoznávaného diabetes mellitus byly opakovaně hlášeny v souvislosti s užíváním některých antipsychotik II. generace, zejména klozapinu, olanzapinu a quetiapinu (Domon a Cargile 2002; Koller et al. 2001; Koller a Doraiswamy 2002; Procyshin et al. 2000; Sobel et al. 1999). Navíc se ukázalo, že i lék, který tradičně s hyperglykemií spojován nebyl, risperidon, je rovněž spojen s rizikem vyššího výskytu těchto komplikací. Hyperglykémie se přitom u většiny pacientů objevuje do tří měsíců po zahájení terapie a v některých případech po vynechání léků ustupuje. Pravá příčina hyperglykémie po antipsychotikách II. generace zůstává nejasná. Hyperglykémie totiž u většiny pacientů přichází poměrně brzy po nasazení léků, a tak se zdá, že je poměrně nezávislá na případném váhovém přírůstku, ke kterému při léčbě těmito antipsychotiky mnohdy dochází. Váhový přírůstek pochopitelně zvyšuje inzulínovou rezistenci a tak přispívá k *pozdnímu* nástupu hyperglykémie. Ovšem přestože při léčbě klozapinem a olanzapinem je opakovaně

zaznamenán významný váhový přírůstek, časové vztahy mezi nástupem léčby a nástupem hyperglykémie výrazně zpochybňují hypotézu, že by zvýšená tělesná hmotnost byla jedinou příčinou deteriorace glukózové tolerance při léčbě antipsychotiky II. generace. Poměrně rychlý nástup hyperglykemizujícího působení antipsychotik II. generace by mohl svědčit pro přímý toxický účinek těchto látek na funkci beta-buněk Langerhansových ostrůvků nebo na transport glukózy do buněk. Pokusy na zvířatech však ukázaly, že tyto látky neovlivňují přímo výdej inzulínu, ať již bazální nebo stimulovaný. Pouze klozapin poněkud zvýšil uvolnění inzulínu z beta buněk po 4 hodinách za bazálních podmínek, avšak nikoli po stimulaci glukózou. Haloperidol naopak glukózou stimulovaný výdej inzulínu po 4 hodinách poněkud inhiboval. Velikost těchto změn je však v porovnání s působením jiných látek zanedbatelná. Žádné z významně hyperglykemizujících antipsychotik, jako je např. olanzapin, nevykazovalo v pokusech na zvířeti signifikantní účinek na uvolnění inzulínu. V jiné studii se však ukázalo, že risperidon a klozapin inhibují vychytávání značené deoxyglukózy v závislosti na dávce. Šlo o model s využitím buněk krysího feochromocytomu (Ardizzone et al. 2001). Metabolit klozapinu, desmetylklozapin, byl v tomto smyslu ještě účinnější. Inhibice se objevila velice rychle (do 15 minut po podání) a bylo možné ji antagonizovat zvyšujícími se dávkami neradioaktivní 2-deoxyglukózy. Tyto výsledky naznačují, že přinejmenším některá antipsychotika či jejich metabolity by přece jenom mohla inhibovat transport glukózy do buněk centrálního nervového systému. Vzhledem k relativně nízké koncentraci glukózy v extracelulárním prostoru mozku a naopak vysokým koncentracím antipsychotik tamtéž, mohou být tyto účinky významné. Lze spekulovat, že toto působení na neurony, jež se podílejí na řízení energetické přeměny a metabolismu, může být na pozadí pozorované hyperglykémie, hmotnostního přírůstku a možná mnoha

dalších nežádoucích účinků (Ardizzone et al. 2001). Studie *in vitro* naznačují, že mezi jednotlivými antipsychotiky II. generace mohou být co do rizika hyperglykémie velké rozdíly a že tyto rozdíly nejsou dány váhovým přírůstkem jako takovým, nýbrž do značné míry souvisejí s chemickou strukturou mateřské látky nebo jejího metabolitu. Na základě hlášených případů hyperglykémie v souvislosti s užíváním antipsychotik lze odhadnout diabetogenní potenciál jednotlivých látek: klozapin > olanzapin > risperidon > haloperidol. Navzdory nedostatečnému množství důkazů o kauzalitě a míře rizika hyperglykémie při léčbě antipsychotiky, se již dnes zdá být žádoucí pacienty, kteří užívají antipsychotika II. generace, skrínkově vyšetřovat na diabetes (glykémie na lačno > 6,0 mmol/l indikuje riziko diabetu). Klinici, ať již internisté, tak zejména psychiatři, by si měli být vědomi možných klinických důsledků glukózové hyperosmolarity, jako je sedace a zmatenost, neboť tyto příznaky spolu s nedostatkem náhledu u psychiatrických pacientů mohou vést k nedostatečnému anebo příliš pozdnímu rozpoznání příznaků diabetu. Přesto, že empiricky se výměna antipsychotika za jiné ze stejné skupiny ukázala být u některých pacientů s hyperglykémií užitečná, nejsou dostatečné podklady k odhadu relativního diabetogenního potenciálu jednotlivých antipsychotik a odhadu charakteristik pacienta, které přispívají k reverzibilitě (popř. ireverzibilitě) diabetogenních změn. Záměna léků navíc může být spojena s rizikem exacerbace psychotických příznaků.

Přesto, že výše citované studie neshledávají přímou souvislost mezi diabetogenním působením antipsychotik II. generace a nárůstem hmotnosti, je suspektní, že ta antipsychotika, která hmotnostní přírůstek nevyvolávají, jako např. ziprasidon, jsou také spojena s malým rizikem výskytu diabetes mellitus II. typu.

Afektivní poruchy a diabetes mellitus

Glukózová tolerance se rovněž intenzivně studuje v souvislosti s etiopatogenezí a léčbou deprese. Je známo, že hlavním mozkovým neuromediátorem, který je cílem farmakoterapeutických intervencí při léčbě deprese, je serotonin. Serotoninová transmise se podílí na řízení spánku, příjmu potravy, nálady, sexuálních funkcí a dalších dějů. Zdá se, že u některých podtypů depresivní poruchy, tzv. zimních depresí, se uplatňuje zvláštní patogenetický řetězec vedoucí od glycidového metabolismu k obratu serotoninu a regulaci nálady. Lze si představit, že po jednorázovém příjmu potravy stoupluvší glykémie vyvolá výdej inzulínu, který jednak změní spektrum volných aminokyselin ve prospěch tryptofanu, jenž je prekurzorem serotoninu, a jednak facilituje přestup tryptofanu přes hematoencefalickou bariéru do mozku a tím dodává „palivo“ k výrobě serotoninu. Požití sladkého tak tedy nahrazuje podání antidepresiva, což evokuje možnou souvislost se starým lidovým „obalily se mu nervy tukem“. Nejde o obalování nervů tukem, ale jde o souvislost mezi periferním glycidovým metabolismem a centrálním obratem serotoninu. Když zvážíme, že v některých potravinách, zejména v čokoládě, je kromě cukru obsažen také tryptofan jako prekurzor, a navíc magnézium, které také působí v mnoha případech příznivě, máme spekulativní vysvětlení preference chuti na čokoládu u některých zimních depresí jako na dlani. Sami jsme studovali reciproční vztah mezi senzitivitou k inzulínu a centrální serotoninovou aktivitou. Naše hypotéza byla podpořena nálezy ukazujícími, že serotoninový agonista D-fenfluramin, popř. specifický inhibitor reuptake serotoninu fluoxetin, zvyšují periferní citlivost k inzulínu a klinicky zlepšují stav inzulín-non-dependentního diabetes mellitus. V naší studii jsme sledovali vztah mezi centrální serotonergní aktivitou a periferní

citlivostí inzulínu u zdravých dobrovolníků s normální glykemií a s normálními hladinami glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). K odhadu centrální serotonergní aktivity jsme použili D-fenfluraminový test (FF-test). FF-testem se zjišťují změny v plazmatických hladinách prolaktinu po podání serotoninového agonisty D-fenfluraminu. Takto stimulovaná hladina prolaktinu odráží centrální serotonergní aktivitu. Periferní citlivost k inzulínu jsme zjišťovali hyperinzulínovým euglykemickým klampem. V něm se určuje množství glukózy, které je nezbytné k udržení normální glykemie po podání standardizované dávky inzulínu. Takto jsme prokázali, že skutečně existuje vztah mezi centrální serotonergní aktivitou a periferní citlivostí k inzulínu, přinejmenším u zdravých dobrovolníků. Přitom jsme nenašli korelaci mezi odpovědí prolaktinu ve fenfluraminovém testu a tělesnou hmotností. Usuzujeme tedy, že hmotnost není rozhodující faktor, který by zprostředkovával vztah mezi centrální serotoninovou aktivitou a citlivostí k inzulínu. Naše nálezy jsou v souladu s klinickými pokusy, které ukazovaly, že serotonergní látky se mohou uplatnit v léčbě inzulinové rezistence a naopak, že modality zvyšující citlivost k inzulínu by mohly facilitovat serotoninovou aktivitu v mozku a vykazovat tak určité antidepressivní účinky (Horáček et al. 1999).

Zajímavá je navíc epidemiologie deprese ve vztahu ke glycidovému metabolismu. Epidemiologické studie jasně ukazují vysokou prevalenci velké deprese v populaci somaticky nemocných osob. Zatímco v obecné populaci je prevalence velké deprese zhruba 2-4 %, v ambulancích primární péče je to již 5-9 % a u hospitalizovaných nemocných 10-14 % (Katon a Sullivan 1990). Výrazná komorbidita deprese a kardiovaskulárních onemocnění, včetně skutečnosti, že jedno je rizikovým faktorem pro druhé, jsou všeobecně známy. Z endokrinologického hlediska je však důležité upozornit, že deprese je v porovnání s obecnou populací také častější

u nemocných s diabetem, i když nikoli častější než u některých jiných obecně medicínských stavů. Deprese sama o sobě má negativní vliv na regulaci glykémie a dokonce existuje studie, která prokázala souvislost deprese s rozvojem diabetické retinopatie. Souvislost mezi mikrovaskulárními či makrovaskulárními komplikacemi diabetu a depresí dosud prokázána nebyla (Carney 1998). Na základě přehledu zhruba 20 studií, které byly publikovány počátkem 90. let, se dá odhadnout, že bodová prevalence deprese (tj. procento pacientů, kteří v kterémkoli momentě časového rozvoje diabetu trpí zároveň velkou depresí) se pohybuje okolo 20 %, zatímco celoživotní prevalence (procento diabetiků, u kterých se v jakémkoli momentě svého života objeví epizoda velké deprese) se pohybuje okolo 33%. Naopak, nemocní trpící velkou depresí mají více než dvojnásobné riziko, že se u nich objeví diabetes II. typu v porovnání s pacienty bez deprese (RR=2,23; 95% CI=0,9-5,55). Přitom se zdá, že mezi oběma typy diabetu není v míře rizika výskytu deprese zásadní rozdíl, resp. se tento rozdíl dá těžko rozklíčovat vzhledem k věkové závislosti takového rizika. Zdá se, že u pacientů I. typu se onemocnění objevuje *před* rozvojem deprese častěji než u pacientů II. typu, kde bývá kauzalita spíše obrácená (Gavard et al 1993; Eaton et al. 1996). Někteří autoři si také dali práci s mapováním příznaků při diabetu spojeném s depresí: při hyperglykémii se objevuje žízeň a časté močení, při hypoglykémii zmatené myšlení, třes a pocení. Tyto příznaky se mohou u depresivního pacienta s diabetem objevit, jestliže si vinou narušení svého soustředění vezme inzulínu příliš (hypoglykémie) nebo příliš málo (hyperglykémie). Zatímco katecholaminy snižují výdej inzulínu a zvyšují plazmatickou hladinu glukózy, tak prekurzory serotoninu (jako L-tryptofan), látky uvolňující serotonin (fenfluramin) a látky blokující zpětný příjem serotoninu do zakončení (fluoxetin, citalopram) shodně snižují rezistenci k inzulínu. U fluoxetinu to v labo-

ratorních pokusech bylo o více než 50 %. Podobně jako tricyklická antidepresiva, také antidepresiva III. generace (SSRI) byla zkoumána a užívána k léčbě diabetické neuropatie. V této indikaci však musí být dávky vyšší než je obvyklá dávka při léčbě deprese (u paroxetinu tedy okolo 40 mg na den, u sertralinu v dávkách eskalujících až na 150 mg na den). Nedostatečné povědomí o těchto souvislostech a nedostatečné diagnostické a terapeutické dovednosti na úrovni všeobecných lékařů vedou k tomu, že je deprese u somaticky nemocných včetně diabetiků nedostatečně diagnostikována a nedostatečně anebo nevhodně léčena.

Kortikoidy a duševní poruchy

Hypothalamo-hypofyzo-nadledvinová osa je intenzivně studována v souvislosti s duševními poruchami, zejména s afektivními poruchami. Depresivní nemocní vykazují vyšší tlak na aktivitu kortikotropní osy a nejméně v 50 % je u nich nacházen únik ze suprese v dexametazonovém supresním testu (Höschl et al. 1985). Dexametazonový supresní test (DST) má pro diagnózu velké afektivní poruchy poměrně vysokou specifitu (až 95%). V souvislosti s pracemi Sapolského (Sapolsky 1985; 1986; 2000; 1990) se dostává do popředí možnost patogenetického působení buď chronicky anebo výrazně zvýšené kortizolémie vlivem vleklého stresu, např. u týraných dětí nebo u jedinců v dlouhodobě subdominantním postavení. Dnes se považuje za prokázáno, že kortikosteroidy u savců poškozují hipokampus, zejména CA3 pyramidové buňky. Hipokampální atrofie vyvolaná kortikosteroidy může hrát důležitou roli v patogenezi různých psychiatrických poruch jako je deprese, demence či posttraumatická stresová porucha. Hipokampus je nezbytný pro konsolidaci krátkodobé paměti a pro řízení hypothalamo-hypofyzo-nadledvinové osy. Znamky hipokampálního poškození (dysregulace hypothalamo-

hypofyzárně-nadledvinkové osy v kombinaci s narušením paměti) se zjišťují u afektivních poruch, u Alzheimerovy demence a u posttraumatické stresové poruchy. V nálezech zobrazovacích metod (magnetická rezonance) se volumetricky zjišťuje zmenšení objemu hipokampu, jehož povaha není dodnes přesně prozkoumána. Tak se přesně neví, do jaké míry je na jeho pozadí úbytek neuronů, glie či vody a do jaké míry je reverzibilní. Tomuto neurotoxickému působení kortikoidů může být do značné míry zabráněno jednak farmakologickými prostředky, jako podáváním antagonistů CRH, antiglukokortikoidních látek, GABA-ergně působících látek, serotonergních antidepresiv, tianeptinu aj., a nefarmakologickými prostředky, jako je kognitivně-behaviorální psychoterapie (přehled Höschl a Hájek 2001).

V této kapitole jsme se omezili na konceptuálně a klinicky nejdůležitější oblasti průniku psychiatrie a endokrinologie. Popis sexuální diference, léčba sexuálních dysfunkcí a parafilií, metabolické aspekty poruch příjmu potravy, neurobiologie agrese, psychotropní účinky steroidů a dalších hormonů a komorbidita jednotlivých endokrinních poruch a onemocnění s psychiatrickými poruchami přesahují rámec tohoto přehledu. Zde odkazujeme na monografie a učebnice v domácím písemnictví (Höschl 1989; Höschl et al. 2004) a na novější monografie zahraniční.

Literatura:

1. Carney C. Diabetes Mellitus and major depressive disorder: an over view of prevalence, complications and treatment. *Depress Anxiety*, 1998; 7:149-157.
2. Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman III AM, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine, and structural analogues of clozapine. *Brain Res.* 2001;923:82-90.

3. Domon SE, Cargile CS. Quetiapine-associated hyperglycemia and hypertriglyceridemia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:495-496.
4. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II. diabetes. A Prospective population – based study. *Diabetes Care*, 1996;19:1097-1102.
5. Gavard JA, Lustman PJ, Close RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An Epidemiological Evaluation. *Diabetes Care*, 1993;16:1167-1178.
6. Goodnick PJ, Rodrigues L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother.* 2002; 3(10):1381-1391.
7. Goodwin GM, Nolen WA: Treatment of bipolar depressive mood disorders: Algorithms for pharmacotherapy. (Group: Bourgeois ML, Conti L, Fischer P, Gastpar M, Griffiths JM, Höschl C, Kapitaný T, Malt UF, Muscettola G, Papadimitriou GN, Potter WZ, Puzynski S, Swinkels JA, Zarate CA jr.). *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1; 1997: S9-S12.
8. Horáček J, Kuzmiaková M, Höschl C, Anděl M. Bahbouh R. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, 1999;24:785-797.
9. Höschl C., Hájek T.: Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatric research challenge. *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251:Suppl.2,II/81-II/88.
10. Höschl C., Stárka L., Roth Z., Vokálková J., Jaššová J.: A specific laboratory test for primary depression. *Acta Univ. Carolinae Medica*, 31, 1985, No. 5-6, str. 347-364.
11. Höschl C.: *Neuroendokrinologie v psychiatrii*. Avicenum, Praha 1989, 232s. (monografie).
12. Höschl C., Libiger J., Švestka J. (editoři): *Psychiatrie*. Tigris, Praha 2.vyd. 2004, 881s. (učebnice)
13. Kapur S, Langlois X, Vinken P, Megens AA, De Coster R, Andrews JS. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Sep;302(3):1129-34.
14. Katon W, Sullivan MD. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry*, 1990;51(Suppl 6):3-11).

- 15.Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-852.
- 16.Koller EA, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes mellitus. *Am J Med* 2001;111:716-23.
- 17.Mohr P, Horáček J, Motlová L, Libiger J, Czobor P. Effects of haloperidol treatment on prolactin response to D-fenfluramine challenge in acute schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;141(3):322-325.
- 18.Novotná D., Höschl C.: Výběr novější zahraniční literatury o DST v psychiatrii. Zprávy VÚPs č.86, Praha 1988.
- 19.Procyszyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000;45:668-669.
- 20.Sapolsky RM, Rulsinelli WA. Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science*, 1985; 229:1397-1400.
- 21.Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*, 1990; 10:2897-2902.
- 22.Sapolsky RM. A mechanisms for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci*. 1985;5:1228-1232.
- 23.Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. *J neurosci*, 1986;6:2240-2244.
- 24.Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57:925-935.
- 25.Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychol* 1999;60:556-557.

Tab. 3 Hlavní nálezy v psychoneuroendokrinologii

Onemocnění	Hormonální osa					
	ACTH	PRL	STH	TSH	GnH	Převládající interpretace
Schizofrenie	nižší odezva ACTH v metopironovém testu u hebefreniků; jinak normální nálezy	normální nálezy; zvýšení PRL je však dobrým ukazatelem blokády D-receptoru TIDS a tedy i biodostupnosti neuroleptik	nižší odezva po apomorfinu u starších nemocných, zejména schizofrenie II. typu*; vyšší odezva u akutních a u produktivní symptomatologie (bludy, halucinace)	normální nálezy	Nekonzistentní pokles produktivity	TIDS je u schizofreniků poměrně intaktní; neuroleptika jsou spolehlivě antidopaminergní; poměry v dopaminergních systémech u schizofrenií obou typů podle Crowa* se patrně liší
Afektivní poruchy	Vyšší produktivita; asi u 50% depresivních nesuprese v DST; nižší odezva ACTH po CRH	protofázie PRL; ojedinělé tendence ke snížení PRL u bipolárních a ke zvýšení u monopolárních depresí; po některých antidepresivech výjimečně vzestup, po nomifenzinu pokles PRL	nižší odezva STH na stimulace cestou α -receptorů	u části depresivních nižší odezva TSH po TRH („State marker“); narušený cirkadiální rytmus TSH	nižší LH u depresivních postmenopauzálních žen oproti nedeprativním postmenopauzálním ženám	porucha α -receptorů; susp. nadprodukce některých liberinů (CRH); desynchronizace cirkadiálních rytmů; porucha glukokortikoidních receptorů
Senilní demence Alzheimerova typu	ojediněle nesuprese v DST	vesměs normální nálezy	nižší odezva STH na klonidin	tendence k nižší odezvě TSH po TRH (věkem? depresi?)	snížení (věkem?)	defekt téměř všech přenosových systémů
Mentální anorexie	mírně zvýšená kortizolémie, někdy nesuprese v DST	vrchol vzestupu PRL po stimulacích zpožděn; bazální hladiny PRL normální nebo zvýšené	až o 50 % vyšší bazální hladiny STH; odezva STH na L-Dopa a apomorfin nižší; ojediněle paradoxní vzestup STH po TRH	opožděná odezva TSH po TRH; známky hypotyreoidismu jako při malnutricích	amenorea; snížení LH, estradiolu a progesteronu; narušená pozitivní zpětná vazba estrogenní na gonadotropiny	část nálezů shodná s nálezy u malnutrice obecně; pozn.: nachází se hyperinzulinémie, proto léčba inzulinem nemá opodstatnění
Alkoholismus	Mírná hyperkortizolémie; ojediněle nesuprese v DST	vyšší odezva PRL na TRH v intoxikaci, v kocovině nižší	nižší STH v intoxikaci, v kocovině vyšší	nekonzistentní nálezy	u chroniků hypogonadismus	není

Zkratky: TIDS=tuberoinfundibulární dopaminergní systém; ostatní viz text.