

*Agnieszka Baranowska-Bik, Wojciech Zgliczyński

Zespół psychoendokryny w wybranych endokrynopatiach

Psychoendocrine syndrome in selected endocrinopathies

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

zespół psychoendokryny, kortyzol, IGF-1, hormon wzrostu

Key words

psychoendocrine syndrome, cortisol, IGF-1, growth hormone

Adres/address:

*Agnieszka Baranowska-Bik
Klinika Endokrynologii CMKP,
Szpital Bielański
ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa
tel./fax +48 (22) 834-31-31
klinendo@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Od początku XX wieku obserwuje się zainteresowanie związkami pomiędzy endokrynologią a psychiatrią. Pomimo postępu medycyny doświadczalnej wzajemne, złożone relacje pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym a układem endokrynnym nadal nie zostały całkowicie wyjaśnione. Na podstawie obserwacji klinicznych stwierdzono, że objawy psychiczne często towarzyszą endokrynopatiom. Zespół psychoendokryny to stan, w którym występują zaburzenia sfery psychicznej (zaburzenia nastroju, zaburzenia nępe- du psychomotorycznego oraz zaburzenia popędów) oraz nieprawidłowe funkcjonowanie narządów wydzielania wewnętrznego.

Celem niniejszej pracy było przedstawienie wzajemnych relacji pomiędzy wybranymi hormonami (kortyzolem, IGF-1 i hormonem wzrostu) a funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego w warunkach prawidłowych i stanach przebiegających z zaburzeniami stężeń powyższych hormonów. Omówiono także objawy psychiczne występujące u chorych z zespołem Cushinga, niedoczynnością kory nadnerczy, akromegalią i niedoborem hormonu wzrostu.

Summary

Since beginning of the 20 century an interest in correlation between endocrinology and psychiatry has been observed. Despite the progress in basic and experimental medicine, until today the exact relationship between the central nervous system and endocrine system has not been fully elucidated. However, based on clinical observations it has been established that psychiatric symptoms frequently accompany endocrinopathies. Consequently, the psychoendocrine syndrome is diagnosed when psychiatric abnormalities (mood, psychomotor and impulse disorders) coexist with impairment of endocrine system.

The aim of this review was to present correlations between selected hormones (cortisol, IGF-1 and growth hormone) and brain function both under normal condition and disturbed hormonal state. We also presented the psychiatric symptoms observed in patients with Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, acromegaly and growth hormone deficiency.

WSTĘP

W ostatnich latach w naukach medycznych istnieje tendencja do prowadzenia badań z pogranicza różnych specjalizacji. Pozwala to na całościowe ujęcie problemów medycznych i jednocześnie na zindywidualizowane (spersonalizowane) podejście do pacjenta.

ZESPÓŁ PSYCHOENDOKRYNNY

Zagadnienie zespołu psychoendokrynnego nie jest tematem nowym. Na początku XX wieku francuski psychiatra Paul-Marie Laignel-Lavastine po raz pierwszy użył terminu „psychiatria endokrynologiczna”. Nowa dziedzina miała obejmować badania nad powiązaniem pomiędzy osobowością a układem endokrynnym, któ-

ry w ówczesnym czasie był dogłębnie analizowany (1). W latach 20. XX wieku Zygmunt Freud zasugerował możliwość istnienia zależności pomiędzy występowaniem nerwicy a nadmiarem lub niedoborem substancji biologicznie czynnych produkowanych w organizmie lub dostarczanych z zewnątrz. Freud odniósł się również do wpływu tych hipotetycznych w owych czasach substancji na zaburzenia właściwości chemicznych organizmu (2). Kontynuatorem badań nad zespołem psychoendokrynnym był szwajcarski lekarz psychiatra Manfred Bleurer, który w latach 50. XX wieku stworzył szkołę psychoendokrynologii. Głównym obszarem zainteresowania Bleurera były: zespół psychoendokryny oraz ocena zaburzeń psychopatologicznych

w chorobach o podłożu endokrynologicznym, w tym w akromegalii, chorobie Cushinga, chorobie Addisona czy w chorobie Gravesa (3).

Obecnie dzięki postępowi nauk podstawowych możliwe jest dogłębne poznanie podstaw biologicznych objawów psychicznych oraz mechanizmów odpowiadających za powstawanie zaburzeń endokrynych. Pomimo postępu medycyny doświadczalnej wzajemne, nadal nie wyjaśniono całkowicie złożonych relacji pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym a układem endokrynym. Tym niemniej na podstawie obserwacji klinicznych niezaprzeczalny jest fakt, że objawy psychiczne często towarzyszą endokrynopatiom (4, 5). Uznaje się, że triada objawów towarzysząca zaburzeniom układu dokrewnego, charakterystyczna dla zespołu psychoendokrynnego, to:

- zaburzenia nastroju,
- zaburzenia napędu psychomotorycznego,
- zaburzenia popędów (łaknienia, pragnienia, snu, popędu płciowego).

Najczęściej obserwuje się zaburzenie nastroju (3). W niektórych schorzeniach endokrynologicznych odsetek chorych z nasiloną depresją sięga nawet 60% (jak ma to miejsce w hiperkortyzolemii endogennej) (6).

Objawy psychiczne w chorobach układu dokrewnego mogą być wynikiem hiper- lub hiposekrecji hormonów i peptydów. W niektórych przypadkach nie można wykluczyć roli procesów patologicznych prowadzących jednocześnie do powstania zaburzeń endokrynych, jak i psychicznych. Przykładem takich interakcji jest proces autoimmunologiczny, który jednocześnie może dotyczyć gruczołów wydzielania dokrewnego i ośrodkowego układu nerwowego. Do ujawnienia się zaburzeń psychicznych dochodzić może także w przebiegu leczenia chorób układu endokrynnego z zastosowaniem farmakoterapii oraz radioterapii czy też operacji, szczególnie w obrębie OUN.

GLIKOKORTYKOIDY A OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

Kortyzol uwalniany z kory nadnerczy wpływa na cały organizm, łącznie z ośrodkowym układem nerwowym, poprzez działanie receptorów glikokortykoidowych i mineralokortykoidowych. Oba typy receptorów wiążących kortyzol działają jako czynniki transkrypcyjne aktywowane ligandem i indukują powolnie zachodzące procesy transkrypcji genów. W tym mechanizmie dochodzi do zmiany ekspresji białek, zaburzeń struktury i czynności komórek docelowych (7). Kortyzol może także indukować szybko działające procesy pozagenomowe (8). Podstawową funkcją kortyzolu w warunkach fizjologicznych jest, poza zachowaniem homeostazy, adaptacja organizmu do stresu. Krótkotrwały stres i związany z nim wyrzut kortyzolu są zjawiskami korzystnymi, a procesy zachodzące w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w układzie limbicznym, odpowiadają za mechanizm tzw. „flight or fight” („uciekaj lub walcz”). Jednakże w przypadku długotrwałego nadmiaru kortyzolu (endo- lub egzogenego) docho-

dzi do szeregu niekorzystnych zmian, w tym także na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (9). Hiperkortyzolemia zaburza sekrecję i aktywność neurohormonalną, prowadzi do zmian morfologicznych w obszarze hipokampa i pozostałych części układu limbicznego oraz w innych regionach OUN, w tym także do zaniku kory mózgowej (10). Pod wpływem wysokich stężeń kortyzolu dochodzi do nadprodukcji mieliny przez zwiększoną populację oligodendrocytów. Zmniejsza się także ilość prawidłowych neuronów (11). Nadmiar ACTH w przebiegu ACTH-zależnego zespołu Cushinga dodatkowo może nasilać istniejące w hiperkortyzolemii procesy patologiczne w OUN (12).

Klinicznie konsekwencją zmian w ośrodkowym układzie nerwowym związanych z przewlekłą hiperkortyzolemią jest występowanie objawów psychicznych, zaburzeń snu i czuwania oraz upośledzenie procesów poznawczych (8).

Chorzy z zespołem Cushinga w większości prezentują objawy depresyjne o różnym stopniu nasilenia. U nawet 50-60% pacjentów depresja ma przebieg ciężki (10). W porównaniu do populacji ogólnej częściej dochodzi do prób samobójczych. U części chorych może wystąpić choroba afektywna dwubiegunowa. Nie ma różnicowania co do częstości występowania lub przebiegu depresji w zależności od typu zespołu Cushinga (ACTH-zależny lub niezależny) (13). Poza tym u chorych z hiperkortyzolemią obserwuje się napady lękowe, drażliwość i płacliwość. Pacjenci wycofują się z dotychczas pełnionych ról społecznych. W wyniku upośledzenia regulacji snu i czuwania oraz bezdechów nocnych dochodzi do nasilonych zaburzeń ilościowych i jakościowych snu, co pogłębia istniejące deficyty koncentracji i pamięci. Ze względu na wywołane hiperkortyzolemią zaburzenia elektrolitowe oraz zaniki mięśniowe, chorzy zgłaszają osłabienie, wzmożoną męczliwość, co w początkowym okresie choroby może być mylone z zaburzeniami depresyjnymi. W wyniku hipogonadyzmu występują zaburzenia popędu płciowego (3, 4, 14).

Należy podkreślić, iż większość objawów psychicznych obserwowanych u chorych z hiperkortyzolemią (obniżenie nastroju, utrata zainteresowań, zaburzenia popędów, zaburzenia poznawcze, uczucie zmęczenia) należy do objawów tzw. depresji dużej (10). Nierzadko chorzy z nierozpoznaną hiperkortyzolemią przechodzą (najczęściej nieskuteczne) leczenie psychiatryczne (14). Leczenie choroby podstawowej (operacyjne, farmakologiczne) u większości chorych znosi występujące objawy psychiatryczne (15).

Niedobór glikokortykoidów może negatywnie wpływać na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, gdyż zależność pomiędzy stężeniem kortyzolu a prawidłową czynnością mózgu ma charakter U-kształtny (16, 17).

U pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy w zależności od szybkości rozwoju niedoczynności oraz formy (podkliniczna/jawna) obraz kliniczny, w tym

również stan psychiczny, może się różnić pod względem nasilenia objawów (18).

Chorzy, szczególnie w początkowym okresie choroby, zgłaszają objawy niespecyficzne: osłabienie, zmęczenie, obniżenie libido. W późniejszych stadiach choroby mogą pojawić się objawy depresyjne pod postacią apatii, negatywizmu, drażliwości i wycofania społecznego. Ze względu na utratę masy ciała, upośledzenie łaknienia, występujące wymioty, hipotensję chorzy mogą być błędnie diagnozowani w kierunku anoreksji (3).

U większości chorych po zastosowaniu hydrokortyzonu w dawkach substytucyjnych objawy ustępują.

HORMON WZROSTU I IGF-1 A OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

Hormon wzrostu i IGF-1 biorą udział w regulacji wzrostu i dojrzewania mózgu. Ponadto hormony te wpływają na procesy związane z pamięcią. Niektóre efekty działania GH są związane z wpływem obwodowego IGF-1, ale należy mieć na uwadze również możliwość lokalnej produkcji IGF-1 w OUN (19). Interesującym jest fakt, że GH i IGF-1 mogą działać synergistycznie, ale GH może także oddziaływać na poziomie OUN indywidualnie, bez pośrednictwa IGF-1. GH i IGF-1 wpływają na astrocyty, oligodendrocyty i neurony na wiele sposobów. Udowodniono, że hormony w stężeniach fizjologicznych mają działanie neuroprotektoryjne. Ponadto IGF-1 zwiększa proliferację komórek progenitorowych oraz nowych neuronów i oligodendrocytów oraz nasila rozwój naczyń krwionośnych w obrębie hipokampa. Poza tym wydaje się, że IGF-1 jest mediatorem procesów antyapoptotycznych. Zarówno GH, jak i IGF-1 odgrywają rolę w szeregu procesów fizjologicznych zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym, m.in. w neurotransmisji, metabolizmie glukozy, regulacji przepływu mózgowego. Opisano także udział GH i IGF-1 w mechanizmach uczenia się i pamięci (15).

Nadmiar GH i wtórnie IGF-1 prowadzi do szeregu nieprawidłowości wszystkich układów i narządów. Również ośrodkowy układ nerwowy, ze względu na obecność receptorów dla GH i IGF-1, podlega wpływowi tych hormonów.

Konsekwencje aktywnej akromegalii w zakresie zdrowia psychicznego to m.in.: depresja, występowanie lęków, upośledzenie funkcji poznawczych oraz

zaburzenia osobowości. U pacjentów z akromegalią występują niska samoocena i obniżona jakość życia, co wynika ze współistnienia z chorobą niepełnosprawności, zmiany wyglądu czy przewlekłego bólu (20). Leczenie choroby podstawowej (normalizacja stężeń IGF-1 i GH) u części chorych nie znosi objawów psychicznych, co może potwierdzać tezę, że zmiany w obrębie OUN pod wpływem nadmiaru GH i IGF-1 są utrwalone (21).

NIEDOBÓR GH

U dorosłych niedobór hormonu wzrostu może towarzyszyć zaburzeniom funkcji społecznych w życiu zawodowym i prywatnym. Do objawów zgłaszanych przez chorych należą: wycofanie społeczne, nieodczuwanie radości, utrata zainteresowań, uczucie zmęczenia, drażliwość, zaburzenia funkcji poznawczych oraz dysfunkcje seksualne. Jakość życia najczęściej jest opisywana przez chorych jako niska (22). Zastosowanie rekombinowanego hormonu wzrostu u dorosłych prowadzi do znaczącej poprawy stanu psychicznego i normalizacji jakości życia (23).

U dzieci niedobór hormonu wzrostu wywołuje szereg konsekwencji psychologicznych. Obserwuje się zaburzenia obrazu ciała, wycofanie społeczne, niską samoocenę. Stres i zaburzenia depresyjne mogą nasilić istniejące zaburzenia osi podwzgórze-przysadka w zakresie wydzielania GH (22). Skuteczne leczenie preparatami hormonu wzrostu może znacząco poprawić jakość życia dziecka (24).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, można stwierdzić, iż nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania nadnerczy oraz zaburzenia osi somatotropowej przysadki mają związek z zaburzeniami psychicznymi obserwowanymi u pacjentów. Z obserwacji klinicznych wynika, że zaburzenia w sferze psychicznej mogą wyprzedzać wystąpienie innych objawów lub też dominować w obrazie choroby. Ponadto współistnienie chorób układu endokrynnego i nieprawidłowości psychicznych w sposób znaczący pogarsza jakość życia chorych. Zatem diagnostyka w kierunku chorób układu dokrewnego u chorych zgłaszających się do psychiatry może pozwolić na postawienie pełnego rozpoznania i zastosowanie skutecznego leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- Shorter E: Endocrine Psychiatry in Historical Perspective. in: *Textbook* (Ed. Martin P.) 2013. <http://inhn.org/textbook/endocrine-psychiatry-in-historical-perspective.html>
- Hutto B: Subtle psychiatric presentations of endocrine diseases. *Psychiatric Clinics of North America* 1998; 21(4): 905-916.
- Rymaszewska J: Konsultacje psychiatryczne w endokrynologii. *Psychiatria w praktyce klinicznej* 2007; 7(2): 60-65.
- Sonino N, Tomba E, Fava GA: Psychosocial approach to endocrine disease. *Adv Psychosom Med* 2007; 28: 21-33.
- Sonino N, Fava GA: Psychological aspects of endocrine disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(1): 1-7.
- Wolkowitz OM, Rothschild AJ: Psychoneuroendocrinology: the scientific basis of clinical practice. 1 ed., American Psychiatric Pub, Washington D.C. 2003.
- De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS et al.: Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19(3): 269-301.
- Strelzyk F, Hermes M, Naumann E et al.: Tune it down to live it up? Rapid, nongenomic effects of cortisol on the human brain. *J Neurosci* 2012; 32(2): 616-625.
- Dedovic K, Duchesne A, Andrews J et al.: The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* 2009; 47(3): 864-871.

10. Sonino N, Fallo F, Fava GA: Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11(2): 95-104.
11. Chetty S, Friedman AR, Taravosh-Lahn K et al.: Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Mol Psychiatry* 2014. doi: 10.1038/mp.2013.190.
12. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES et al.: Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 19-40.
13. Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR et al.: Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25(4): 192-198.
14. Gotch PM: Cushing's syndrome from the patient's perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(3): 607-617.
15. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B: A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(6): 715-720.
16. McEwen BS: Cortisol, Cushing's Syndrome, and a Shrinking Brain – New Evidence for Reversibility. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 87(5): 1947-1948.
17. Nass RD, Frank Y: *Cognitive and Behavioral Abnormalities of Pediatric Diseases*. 1 ed., Oxford University Press 2010.
18. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF: The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18(4): 450-459.
19. Yan H, Mitschelen M, Bixler GV et al.: Circulating IGF1 regulates hippocampal IGF1 levels and brain gene expression during adolescence. *J Endocrinol* 2011; 211(1): 27-37.
20. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H et al.: Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(5): 691-701.
21. Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC et al.: Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): E392-402.
22. Assad G: *Understanding Mental Disorders Due To Medical Conditions or Substance Abuse*. Brunner/Mazel, New York 1995.
23. Mo D, Blum WF, Rosilio M et al.: Ten-Year Change in Quality of Life in Adults on Growth Hormone (GH) Replacement for GH Deficiency: An Analysis of the Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; jc20142892. doi: 10.1210/jc.2014-2892
24. Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K et al.: Effect of growth hormone treatment on quality of life in Japanese children with growth hormone deficiency: an analysis from a prospective observational study. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23(3): 83-92.

otrzymano/received: 15.10.2014
zaakceptowano/accepted: 07.11.2014