

Wprowadzenie do neuroendokrynologii

Marek Mędraś

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Autor przedstawił powiązania między układami endokrynologicznym i nerwowym, które najbardziej uwidaczniają się w zakresie budowy i czynności układu podwzgórzowo-przysadkowego. Związki te są dostrzegalne także we wszystkich fazach rozwoju osobniczego. W okresie płodowym różnicowanie płciowe mózgu jest uwarunkowane między innymi czynnością androgenną, a hormony tarczycy płodowej modulują rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Opóźnione lub przedwczesne dojrzewanie płciowe w wielu przypadkach ma tło ośrodkowe, podobnie jak wiele zaburzeń funkcji rozrodczych (u obu płci).

Autor zwrócił również uwagę na wywodzące się neuroektodermi, występujące w różnych miejscach organizmu, nowotwory, które tworzą grupę guzów neuroendokrynych, a także wyeksponował tło ośrodkowe, występującego w sporcie wyczerpującym, zespołu przetrenowania związanego prawdopodobnie z podwyższeniem stężenia serotoniny (5-HT) (także kwasu gammaminobutyrowego [GABA, *gamma aminobutyric acid*]) oraz obniżeniem stężeń dopaminy i noradrenaliny.

Na zakończenie uwagę poświęcono zmianom psychicznym wywołanym zaburzeniami hormonalnymi, a także coraz częstszym stosowaniem substancji androgenno-anabolicznych, szczególnie przez osoby młode.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (1): 1–6

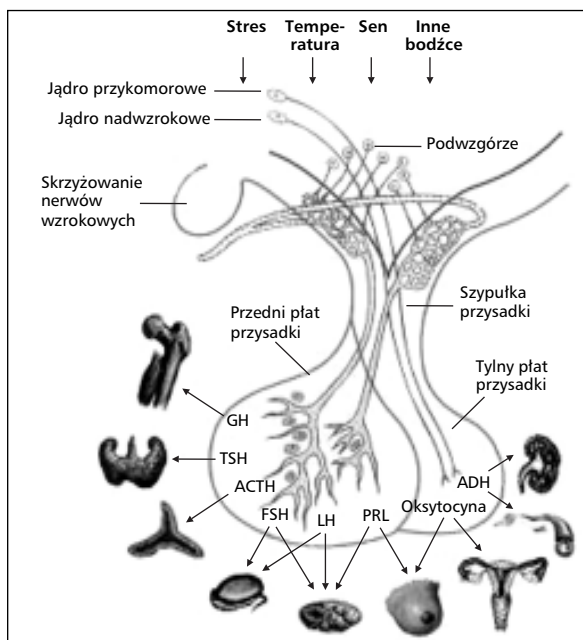
Słowa kluczowe: układ podwzgórzowo-przysadkowy, wrodzona niedoczynność tarczycy, opóźnione dojrzewanie płciowe, przedwczesne dojrzewanie płciowe, zespół Kallmanna, choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego, guzy neuroendokryne, jadłowstręt psychiczny, zespół przetrenowania, substancje androgenno-anaboliczne

Układy endokrynologiczny i nerwowy człowieka tylko pozornie są od siebie odległe. Na pytanie, co łączy oba te układy, należałoby odpowiedzieć, że niemal wszystko. Miejscem, w którym najwyraźniej, wręcz makroskopowo, uwidaczniają się związki zachodzące między mózgiem a gruczołami dokrewnymi, jest układ podwzgórzowo-przysadkowy, tworzący jednostkę zespalającą czynności neuroendokrynologiczne. Te dwa układy tworzą system kontrolujący przepływ informacji między praktycznie wszystkimi komórkami i tkankami, a więc wpływają na większość funkcji organizmu.

Poprzez podwzgórze do przysadki mózgowej, za pośrednictwem neurohormonów produkowanych przez neurony jąder podwzgórza, przekazywane są informacje z ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zakończenia tych komórek znajdują się w obszarze wyniosłości przyśrodkowej i tworzą tam połączenia wspólnie z siecią naczyń włosowatych tętnicy przysadkowej górnej. W ten sposób neurohormony są uwalniane bezpośrednio do krążenia i żyłami wrotnymi przenikają do części gruczołowej przysadki mózgowej. Inne neurony podwzgórza łączą się bezpośrednio z częścią nerwową przysadki mózgowej (ryc. 1).

Poza podwzgórzem, neurohormony występują w wielu miejscach OUN, a także w zakończeniach nerwowych, pełniąc rolę neuroprzekaźników lub neuromodulatorów. Przekazywanie informacji w układzie nerwowym odbywa się szybko — często z rozprzestrzenieniem na duże i odległe obszary, ale kosztem znacznego wydatku energetycznego. Układ endokryny działa wolniej, z pewną bezwładnością, ale i mniejszym kosztem energetycznym. Neuroprzekaźniki są uwalniane w określonych miejscach (niekiedy w dużych ilościach) i nie

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Marek Mędraś
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel.: 0 71 784 25 53
e-mail: marekmedras@poczta.pf.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 1, 1–6
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2009 Via Medica



Rycina 1. Schemat układu podwzgórze–przysadka–gruczoł obwodowy. Za zgodą z: Bednarek-Tupikowska G. Postawy endokrynologii. W: Mędras M. (red.). Endokrynologia wysiłku fizycznego sportowców. MedPharm, Wrocław 2009 [w druku]; GH (*growth hormone*) — hormon wzrostu (somatotropina); TSH (*thyrotropin-secreting hormone*) — hormon tyreotropowy (tyreotropina); ACTH (*adrenocorticotropin hormone*) — hormon adrenokortykotropowy (adrenokortykotropina); FSH (*follicle stimulating hormone*) — hormon folikulotropowy (folikulostymulina); LH (*luteinizing hormone*) — hormon luteotropowy (luteotropina); PRL (*prolactin*) — prolaktyna; ADH (*antidiuretic hormone*) — adiuretyna (wazopresyna)

dochodzi do ich rozprzestrzeniania w całym organizmie. Natomiast hormony krążą we krwi i ogólnie są dostępne we wszystkich miejscach organizmu, a biologicznie oddziałują na te komórki, które mają właściwe receptory.

O aktywności układu endokrynologicznego decyduje nie tylko stopień syntezy i sekrecji hormonów, aktywność procesów ich metabolizmu, ale także stężenie białek transportujących (stężenie „wolnego” hormonu) oraz czynność specyficznych receptorów.

Wzajemne powiązania między układem nerwowym a endokrynym mają najczęściej charakter sprzężeń zwrotnych — ujemnych lub dodatnich. Pierwszy typ sprzężeń polega na tym, że wzrost aktywności jednego układu wygasza aktywność drugiego, a sprzężenie zwrotne dodatnie występuje wówczas, gdy określone ośrodki wzajemnie się pobudzają.

Ten sam związek może być zarówno neuroprzebieżnikiem, jak i hormonem w tradycyjnym rozumieniu. Katecholaminy produkowane przez rdzeń

kory nadnerczy mogą być uznawane za hormony, ale gdy są uwalniane przez komórki w mózgu — są typowymi neuromediatorami. W OUN jest wytwarzanych wiele hormonów i ich receptorów, na przykład podwzgórze uznaje się zwykle za typowe miejsce syntezy tyreoliberyny (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*), ale więcej tego czynnika wytwarzają inne części OUN. Działanie TRH jako neuroprzebieżnika wywołuje odpowiedź ogólną: podwyższoną aktywność ruchową, pobudzenie, drżenie i wzmożoną współczulną aktywność obwodową.

W różnych częściach mózgu wykazano obecność: dopaminy, hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), hormonu związanego z genem kalcytoniny (CGRH, *calcitonin gene related-hormone*), somatostatyny, hormonu uwalniającego gonadotropiny, wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), gastryny, sekretyny, cholecystokininy. Substancje te są zarówno hormonami, jak i neuroprzebieżnikami. W mózgu wytwarzane są także neurosteroidy, które działają przede wszystkim lokalnie.

Obecności niektórych hormonów typowych dla podwzgórza nie stwierdzono w innych częściach mózgowia, mimo że na przykład somatoliberyna (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) występuje w różnych innych tkankach; tarczycy, płucach, jądrach, nerkach. Zarówno hormony, jak i neurotransmitery są także wykrywane w różnych tkankach, których nie zalicza się do układu endokrynnego czy nerwowego. Mechanizmy działania neurotransmiterów i hormonów są podobne.

Wzajemne powiązania układów endokrynnego i nerwowego ujawniają się we wszystkich okresach życia człowieka — ma z nimi do czynienia zarówno endokrynolog, jak i neurolog. Warto zaznaczyć, że zaburzenia hormonalne wydzielania steroidów płciowych w okresie płodowym, wywołane chorobami matki lub płodu, mogą nie tylko wpływać decydująco na rozwój cielesno-płciowy, ale także na różnicowanie płciowe OUN, co w przyszłości może modyfikować ukierunkowanie i nasilenie popędu płciowego czy dezintegrować procesy identyfikacji psychoseksualnej. Aktywna androgenizacja podwzgórza u płodów płci męskiej (pochodzenia gonadalnego) powoduje zniesienie *a priori* cyklicznej funkcji układu podwzgórzowo-przysadkowego i tym samym warunkuje toniczne wydzielanie gonadotropin u dorosłych mężczyzn [1, 2].

Niedoczynność tarczycy u płodu powoduje nieodwracalne i nasilone zmiany w rozwijającym się mózgu (związane głównie z zaburzeniem rozwoju

dróg piramidowych i pozapiramidowych), objawiające się poważnymi defektami neurologicznymi i intelektualnymi. Schorzenie to może być wynikiem małego spożycia jodków (obszary wola endemicznego), zaburzeniami w procesie zstępowania tarczycy (z okolicy podstawy języka), czemu zwykle towarzyszy zaburzenie jej czynności, a także przenikaniem przeciwciał przeciw-tarczycowych przez łożysko w przypadku schorzeń autoimmunologicznych matki. Innymi przyczynami mogą być defekty metaboliczne syntezy hormonów tarczycy u płodu, czy leczenie tyreostatyczne matki, a także błędy lekarskie, na przykład podanie ciężarnej jodu promieniotwórczego. Niedawno opublikowano uzgodnione stanowisko wielu towarzystw endokrynologicznych, w którym zaprezentowano między innymi wytyczne z zakresu profilaktyki jodowej. Uznano, że podawanie kobietom ciężarnym preparatów zawierających jod powinno być obowiązującą zasadą. Zaleca się, aby codzienne spożycie jodu przez kobiety w okresie rozrodczym wynosiło 150 μg na dobę, natomiast w okresie ciąży i karmienia piersią powinno być zwiększone do 250 μg na dobę [3–5].

Wzajemne ściśle relacje między układami endokrynologicznym i nerwowym są jeszcze bardziej widoczne w okresie pokwitania. W tym czasie nasila się aktywność podwzgórzowego generatora pulsów, prowadząc w konsekwencji do zwiększenia wydzielania gonadotropin i steroidów płciowych przez gonady. Skutkiem tego jest rozwój płciowy, pokwitaniowy skok wzrostu (synergizm działania steroidów płciowych z hormonem wzrostu [GH, *growth hormone*]) oraz płodności.

Wiele zaburzeń w OUN, na przykład: nowotwory, zmiany rozwojowe, choroby zakaźne, ropnie, ziarniniaki, torbiele, a także urazy (!), chemio- czy radioterapia, mogą na przykład doprowadzić do przedwczesnego dojrzewania płciowego. Relacje neuroendokrynologiczne pojawiają się także w przypadkach określanych jako „przedwczesne, idiopatyczne, izoseksualne, centralne dojrzewanie płciowe”, które jest w istocie stosunkowo mało poznany zaburzeniem neurologicznym. U tych chorych stwierdza się często nieprawidłowy zapis elektroencefalograficzny, ograniczenie rozwoju umysłowego, często jednak bez uchwytne neurologicznego uszkodzenia organicznego. Dynamika procesu dojrzewania płciowego w tych stanach może być podobna do obserwowanej u dzieci zdrowych lub mogą wystąpić przerwy w postępie pokwitania. Wiele parametrów hormonalnych jest w tym zaburzeniu prawidłowych (np. odpowiedź ze strony gonadotropin w teście z GnRh) [6].

Również w dysfunkcji OUN upatruje się przyczyny konstytucjonalnie opóźnionego dojrzewania płciowego. Stwierdza się je u około 0,6% populacji i wykazuje ono wyraźne występowanie rodzinne. Szczególnie trudne jest wczesne rozróżnienie między tym stanem a hipogonadyzmem hipogonadotropowym. Podłoże wielu postaci tego hipogonadyzmu, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, wiąże się z dysfunkcją w OUN — tak jest, na przykład, w zespole Kallmanna (hipogonadyzm hipogonadotropowy z agenezją opuszki węchowej z anosmią i genetycznie uwarunkowanym brakiem GnRh). Przypadki te występują z częstością 1 na 10–16 tys. osób, zwykle u mężczyzn, z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym lub dominującym, związanym z chromosomem X. W klasycznej postaci stwierdza się mutację genu KAL-1, który koduje białko zbliżone budową do cząsteczek adhezyjnych komórek neuronowych. Oprócz licznych objawów somatyczno-endokrynologicznych obserwuje się także: upośledzenie umysłowe, ruchy mimowolne, głuchotę nerwową, objawy mózdkowe, oczopląs itp. (ryc. 2). Obecnie osoby te mogą się stawać płodne dzięki leczeniu hormonalnemu lub zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu i przekazywać defekt potomstwu [7].

Warunkiem prawidłowych cykli menstruacyjnych, a również sprawnie przebiegającej sperma-



Rycina 2. Zespół węchowo-płciowy — zespół Kallmanna (archiwum własne)

togenezy, a więc także uzyskania optymalnego stopnia płodności, jest pulsacyjne w zakresie częstotliwości i amplitudy wydzielanie GnRH. Pulsacyjna i rytmiczna czynność jest wewnątrzpochodną właściwością neuronów produkujących czynnik uwalniający gonadotropiny, która może być modulowana przez różne hormony i neurotransmitery, na przykład wydzielanie GnRh hamują opioidy endogenne, podobnie jak: hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), kortyzol, prolaktyna (PRL, *prolactin*), dopamina i serotonina.

Również w przypadkach niedoboru energetycznego (głodzenie, jadłowstręt psychiczny) obserwuje się zmiany pulsacji GnRH. Mechanizm tego zjawiska jest złożony. Biorą w nim udział między innymi neurony OUN specyficznie wrażliwe na stężenie glukozy oraz nerw błędny. Mediatorami są także katecholaminy, neuropeptyd Y (NPY, *neuropeptide Y*) i CRH. Glukozowrażliwe komórki OUN są aktywowane przez głodzenie, wzrost stężeń insuliny i leptyny. W przypadkach anoreksji stwierdza się także obniżenie stężeń: estradiolu, progesteronu, T4 (T3), insuliny, glukozy, GH, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) i białka wiążącego insulinopodobne czynniki wzrostu 1 (IGFBP-1, *insulin-like growth factor binding protein 1*), obniżenie 24-godzinne profilu wydzielania leptyny oraz wzrost kortyzolemii. Opisano także podwyższone stężenie NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym, obniżone stężenia β -endorfiny, podwyższone stężenia kortykoliberyny (CHR, *corticotropin releasing hormone*) i adiuretyny (ADH, *antidiuretic hormone*). Chociaż zaburzenia te cofały się po normalizacji masy ciała, to jednak następowało to powoli. U pacjentek, które uzyskały prawidłową masę ciała, ale nie wróciły u nich miesiączki, stężenia NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym nadal były podwyższone.

W okresie menopauzy obserwuje się wzrost stężenia gonadotropin, co jest między innymi konsekwencją zmiany rytmu pulsacji wydzielania GnRH. Zmniejsza się także hamujące działanie β -endorfiny. Neurony GnRh-ergiczne nie mają receptorów steroidowych, a pulsacyjne wydzielanie GnRh zależy od zmian w interakcji między hamującym działaniem kwasu gamma-aminomasłowego a stymulacją α -adrenergiczną (w której pośredniczą β -endorfiny hamujące wydzielanie noradrenaliny). Niektóre objawy przekwitania, na przykład „wary” (uderzenia gorąca i zlewne nocne poty), często połączone z zaburzeniami rytmu serca, występujące u 75% kobiet, są zapoczątkowywane w podwzgórze. Powyższą reakcję prawdopodobnie wyzwała

aktywacja układów adrenergicznego, dopaminergicznego lub serotonergicznego. W ich trakcie dochodzi do nagłego wzrostu stężenia hormonu luteotropowego (LH, *luteinizing hormone*), jednak wzrost ten nie jest ich bezpośrednią przyczyną, ponieważ objawy te pojawiają się także u kobiet z usuniętą przysadką mózgową. Zasadnicze znaczenie w powstawaniu objawów wazomotorycznych mogą mieć zmiany stężenia estrogenów.

W ostatnich latach obserwuje się znaczny postęp (w tym także terapeutyczny) w klinice guzów neuroendokrynych (NET, *neuroendocrine tumor*), które wywodzą się z komórek neuroektodermalnych, rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system wewnątrzwydzielniczy. Mogą one dotyczyć jednego narządu lub też zajmować różne organy. Jest to niejednorodna grupa nowotworów występujących z podobną częstością u obu płci. Szczyt zapadalności przypada na 6. dekadę życia. Około 70% NET to guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe, pozostałe występują w drogach oddechowych oraz gruczołach wewnętrznego wydzielania. Wyróżnia się przynajmniej kilkanaście typów guzów — od postaci łagodnych, do bardzo złośliwych, z szybkim agresywnym wzrostem. Najbardziej znanym i najczęstszym nowotworem z tej grupy jest rakowiak, opisany już 100 lat temu (stanowi ok. 50% NET występujących w przewodzie pokarmowym), który najczęściej wydziela serotoninę. W przypadku gdy serotonina i inne produkty są wydzielane do krążenia wrotnego, podlegają metabolizmowi wątrobowemu i nie dochodzi do ogólnych objawów klinicznych, natomiast gdy wystąpią przerzuty do wątroby, objawy rakowiaka są bardziej wyrażone. Schorzenie to objawia się: napadowym zaczerwienieniem twarzy, uciążliwą biegunką, bólami brzucha, dusznością, obrzękami, sinicą oraz bólami stawów, bólami i skurczami mięśni, zmianami zastawkowymi w prawej części serca, teleangiektazjami oraz skurczem oskrzeli. Przyjmowanie leków, które hamują wydzielanie hormonów, zwykle całkowicie eliminuje objawy. Pacjent ma poczucie wyzdrowienia, może normalnie funkcjonować; jakość jego życia radykalnie się poprawia.

Ośrodkowy układ nerwowy uczestniczy także w regulacji gospodarki węglowodanowej. Na poziomie ośrodkowym, prawdopodobnie nadrzędnym koordynującym ośrodkiem jest system receptorów proopiomelanokortynowych, wraz z układem sympatycznym, osią ACTH–kortyzol i GH. Istotną rolę w nadzorowaniu podaży i przyswajania pokarmów odgrywa także układ receptorów

kannabinoidowych, wspólnie z peptydami wydzielanymi w układzie pokarmowym, OUN i tkance tłuszczowej, takimi jak: galanina, NPY, leptyna. Receptory dla insuliny zlokalizowano w podwzgórzu, korze mózgowej, mózdzku, węchomózgowiu i układzie limbicznym. Powiązania kliniczne cukrzycy z zaburzeniami zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego są powszechnie znane endokrynologom i neurologom. Mogą być jednak głębsze niż się wydaje. Insulinooporność wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera (w której stwierdzono gromadzenie β -amyloidu w komórkach wysp trzustkowych [IAPP, *insulinoma amyloid polypeptide*], w 90% podobnego do mózgowego β -amyloidu [APP, *amyloid polypeptide*]). Insulinooporność może także odgrywać rolę w chorobie Parkinsona (80% chorych wykazuje insulinooporność), chorobie Huntingtona (cukrzyca występuje 7 razy częściej niż w populacji ogólnej) czy w ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu III (cukrzyca jest jednym z objawów). Podkreśla się także wiele podobieństw między komórkami β trzustki a komórkami nerwowymi. Ważna jest także konieczność starannego monitorowania gospodarki węglowodanowej w prewencji schorzeń neurodegeneracyjnych [8–11].

Wzajemne interesujące relacje neuroendokrynologiczne ujawniają się także w medycynie sportowej. Jednym z jej problemów jest zespół przetrenowania. Jest to stan, w którym zachwiana została równowaga między stosowanymi bodźcami treningowymi, obciążeniami startowymi a procesami restytucji. Charakteryzuje się on wyraźną niezdolnością do wykonywania wysiłku fizycznego oraz tym, że kilkudniowy lub dłuższy, tradycyjny wypoczynek nie przynosi poprawy. Niektórzy autorzy sugerują, że spowodowane przetrenowaniem przeciętne pogorszenie formy sportowej wynosi nawet 15%, a w skrajnych przypadkach może być znacznie wyższe lub wręcz całkowite. Rezultatem jest nie tylko obniżenie lub całkowita utrata formy sportowej, ale także wzrost zagrożenia uszkodzeniami narządu ruchu — zwiększa się ryzyko urazów (często w wyniku sumowania się przeciążeń i mikro-urazów). Istnieje wtedy ryzyko przedwczesnego zakończenia kariery sportowej. W niektórych badaniach dowiedziono, że u osób z objawami przetrenowania w OUN występuje podwyższenie stężenia 5-HT (również GABA) oraz obniżenie stężeń dopaminy, noradrenaliny i glukagonu. Serotoninę uznaje się za czynnik odgrywający znaczącą rolę w różnych stanach psychicznych i endokrynnych. Od dawna znana jest też zależność między przy-

swajaniem tryptofanu (niezbędny aminokwas, dostarczany z pożywieniem) a syntezą 5-hydroksytryptaminy. Istnieje sugestia oparta na przesłance, że nadmierny i niewłaściwie dozowany trening zaburza metabolizm tryptofanu, a przede wszystkim powoduje nadmierne przedostawanie się tego związku do OUN, co skutkuje wzrostem stężenia 5-HT w mózgu. Także badania na zwierzętach, poddanych dużemu obciążeniu wysiłkiem, dowodzą zwiększonego pobierania tryptofanu przez mózg i wzmożonej syntezy 5-hydroksytryptaminy, której stężenie w wielu badaniach korelowało z objawami zmęczenia i w konsekwencji przyczyniało się do rozwoju stanu podobnego do zespołu przetrenowania u ludzi. Za jedną z przyczyn zwiększonego stężenia tryptofanu w mózgu u osób przetrenowanych przyjmuje się zaburzenia w metabolizmie różnych aminokwasów na skutek zwiększonego na nie zapotrzebowania i zbyt małego spożycia. W szczególności miałyby to dotyczyć rozgałęzionych aminokwasów (leucyna, izoleucyna, walina — aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach [BCAA, *branched chain amino acid*]). Niskie stężenie BCAA miałyby zwiększać przechodzenie tryptofanu do OUN, a wysokie stężenie BCAA we krwi — osłabiać ten proces. Obserwowano korelacje między stężeniem rozgałęzionych aminokwasów we krwi i tryptofanu. Wysoki stosunek stężeń tryptofanu do BCAA, obserwowany w zespole przetrenowania, mógłby się szczególnie przyczyniać do wzrostu syntezy serotoniny w OUN. Do wzrostu stężenia tryptofanu (i 5-HT) u osób z zespołem przetrenowania mogą się również przyczyniać, stosunkowo częste w tym stanie, niedobory glikogenu. Sugerowano, że suplementacja diety BCAA ogranicza pobieranie tryptofanu przez OUN, skutkując zmniejszeniem osłabienia ogólnej wydolności fizycznej i obniżeniem ryzyka rozwoju zespołu przetrenowania [12–15].

Nie można nie wspomnieć o wpływie układu endokrynnego na czynności psychiczne. Zaburzenia hormonalne mogą być przyczyną zmian psychicznych lub też je wyzwać u osób z predyspozycjami genetycznymi. Taki niespecyficzny zespół objawów Bleuler określił jako „zespół psychoendokrynologiczny”, który w ostatnich latach nie występuje tak często, jak to obserwowano jeszcze przed laty, ponieważ nie dopuszcza się obecnie do powstania nasilonych zaburzeń endokrynologicznych. Tym niemniej należy pamiętać, że ciężkie długotrwałe zaburzenia hormonalne mogą prowadzić nawet do organicznego uszkodzenia OUN. Przykładowo, w nadczynności tarczycy z reguły

dominuje lęk napadowy lub uogólniony, z obrazem aktywacji układu sympatycznego, a w niedoczynności tego gruczołu — obniżenie nastroju, apatia, obniżenie napedu psychoruchowego, osłabienie pamięci, czasami zespół depresyjny czy wręcz objawy psychotyczne [16, 17]. W stanach nadczynności kory nadnerczy obserwuje się chwiejność afektywną, drażliwość, lęk — czasem stwierdza się objawy psychotyczne (omamy i urojenia). Najczęściej jednak występują objawy zespołu depresyjnego. Pełny epizod depresyjny pojawia się nawet u 40% chorych z hiperkortycyzmem, rzadziej występują zespoły maniakalne. Długo trwająca nadczynność kory nadnerczy lub intensywna steroidoterapia mogą prowadzić do zaburzeń pamięci, czasem o charakterze utrwalonym.

Na zakończenie warto wspomnieć o znaku obecnych czasów, czyli o nadużywaniu substancji androgenno-anabolicznych (SAA) [18, 19]. Szacuje się, że około 100 tys. osób w Polsce miało z nimi kontakt. Negatywne skutki stosowania SSA są dobrze udokumentowane, ale nie zawsze szeroko znane. Występują u 80% osób stosujących SAA. W sferze psychicznej obserwowano: wzrost agresywności, wybuchowość, pobudzenie, bezsenność, obniżenie libido, włącznie z całkowitą dysfunkcją erekcyjną (na początku stosowania wzrost popędu płciowego). Mogą się pojawić: napady padaczkowe, zespoły maniakalne, urojeniowe, a u osób podatnych może się rozwinąć psychoza. Opisywano także przypadki szału steroidowego, w czasie którego występowały skrajnie gwałtowne zachowania, z zabójstwem włącznie. Stan ten bywa poprzedzony labilnością emocjonalną, uczuciem rosnącego napięcia. Niekiedy u osoby niewykazującej zachowań agresywnych dochodzi do gwałtownego spiętrzenia się emocji. Czynnikiem wyzwalającym może być zupełnie błahy bodziec. W łagodniejszych postaciach dominują: drażliwość, złośliwość, wulgarne wyrażanie się, zmniejszenie samokontroli i krytycyzmu, poczucia winy, lekceważenie norm etycznych, prawnych itp. Zaprzestanie stosowania SAA może się łączyć z rozwojem bezsenności, obniżeniem łaknienia, a także z powstaniem depresji, myślami lub próbami samobójczymi. Substancje androgenno-anaboliczne mogą także pogarszać czynność układu immunologicznego, co może skut-

kować modyfikacją objawów i przebiegu różnych schorzeń, w tym także OUN, co może utrudniać dokonanie prawidłowego rozpoznania. Osoby stosujące SAA długotrwale i w znacznych dawkach, u których doszło do zachorowania, powinny dla własnego dobra bezwzględnie informować o tym lekarzy. Dotyczy to także sytuacji, gdy osoby te mają być poddane zabiegom operacyjnym (w trybie planowym). W takich przypadkach należy rozważyć substytucję androgenami przed zabiegiem operacyjnym i po nim [20].

PIŚMIENNICTWO

1. Auyeung B., Baron-Cohen S., Chapman E., Knickmeyer R., Taylor K. Fetal testosterone and the child systemizing quotient. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155: 123–130.
2. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155: 15–21.
3. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. i wsp. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1–47.
4. Hopfner S., Koechler N., Hopfner B., Rauterberg E.W. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Germany. The development of concerned children in retrospect analysis using the federal state "Hessen". *Klin. Padiatr.* 2007; 219: 206–211.
5. Lewiński A. Endokrynologia — postępy 2007. *Med. Prakt.* 2008; 7–8: 38–49.
6. Krysiak R., Marek B., Okopień B. Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 530–540.
7. Plant T.M. The role of KiSS-1 in the regulation of puberty in higher primates. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155: 11–16.
8. Anthony K., Bingham E., Dunn J., Reed L., Marsden P., Amiel S.A. Altered brain glucose uptake in insulin resistance syndrome: a mechanism for cognitive impairment and abnormal feeding behaviour? 1st International Congress on "Prediabetes and metabolic syndrome", Berlin 13–16 April, 2005.
9. Elmaquist J.K., Marcus J.N. Rethinking the central causes diabetes. *Nat. Med.* 2003; 9: 645–647.
10. Janson J., Laedtke T., Parisi J.E., O'Brein P., Peterson R.C., Butler P.C. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004; 53: 474–481.
11. Sandky R. The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int. J. Neurosci.* 1993; 69: 125–130.
12. Gastman U.A., Lehmann M.J. Overtraining and the BCAA hypothesis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998; 30: 1173–1178.
13. Hackney A.C., Dobridge J., Wilson L.S. The overtraining syndrome in athletes: hypothesis as to development and steps to treatment. *Medicina Sportiva* 2001; 5: 147–159.
14. Rogero M.M., Mendes R.R., Tirapegui J. Neuroendocrine and nutritional aspects of overtraining. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2005; 49: 359–368.
15. Urhausen A., Kindermann W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? *Sports Med.* 2002; 32: 95–102.
16. Koenig F., von Hippel C., Petersdorff T., Kaschka W. Thyroid autoantibodies in depressive disorders. *Acta Med. Austriaca* 1999; 26: 126–128.
17. Rizvi A.A. "Thyrotoxic psychosis" associated with subacute thyroiditis. *South Med. J.* 2007; 100: 837–840.
18. Kanayama G., Pope H.G., Cohane G., Hudson J.I. Risk factors for anabolic-androgenic steroid use among weightlifters: a case-control study. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 71: 77–86.
19. Mottram D.R., George A.J. Anabolic steroids. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 14: 55–69.
20. Medras M., Tworowska U., Jozkow P., Dumanski A., Dubinski A. Postoperative course and anabolic-androgenic steroid abuse — a case report. *Anaesthesia* 2005; 60: 81–84.