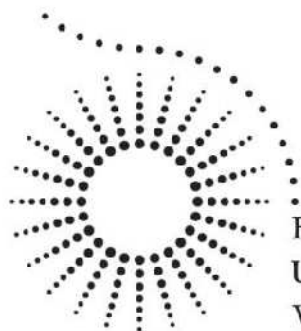


Univerzita Karlova v Praze

Filozofická fakulta

Katedra psychologie



FILOZOFICKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY
V PRAZE

Bakalářská práce

Jana Augustinová

Vliv hormonů štítné žlázy a nadledvin na psychické funkce

**The influence of thyroid and adrenal hormones on mental
functions**

Praha 2015 Vedoucí práce: MUDr. Gabriela Šivicová

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala MUDr. Gabriele Šivicové za vstřícný přístup, poskytnutí cenných rad, inspiraci a vedení této bakalářské práce, dále pak panu doktoru Uhlářovi za inspiraci a podnětné připomínky.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně, že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 28. 4. 2015

Jana Augustinová

Abstrakt

Tato práce se zabývá působením hormonů štítné žlázy a nadledvin na psychické funkce, konkrétně tedy kognitivní funkce a emoce. V případě hormonů nadledvin navíc syndromem vyhoření a stresem, jež sice nespádají pod psychické funkce, ale jsou úzce propojeny s psychikou i danými hormony. Text je členěn do dvou částí. První, teoretická, pojednává o anatomických a histologických strukturách těchto dvou orgánů, zabývá se hormony, jež produkují, jejich vlivem na celkový tělesný stav a patologií. Stěžejní pasáž teoretické části tvoří popis působení hormonů obou orgánů na výše vyjmenované psychické funkce. Práce vychází převážně z výzkumů dřívějších i současných, ale především zahraničních. Ve druhé, empirické části je předložen návrh na longitudinální výzkum hladin kortizolu a tyroxinu při léčbě deprese.

Klíčová slova:

hormony, štítná žláza, nadledviny, psychické funkce, kognitivní funkce, emoce, stres, kortizol, tyroxin

Abstract

This thesis focuses on effects of thyroid and adrenal hormones on mental functions, especially on cognitive functions and emotions. In the case of adrenal hormones it will also focus on stress and burnout syndrome, which are not considered as mental functions, but are connected to both psyche and the above mentioned hormones. The text is divided into two parts. The first, theoretical part deals with the anatomy and histology of these two organs, hormones that they produce and their influence on overall physical condition and pathology. The main section of this theoretical part deals with the description of influence of thyroid hormones and adrenal glands on the above mentioned mental functions. This work is based on both earlier and contemporary research, but predominantly on foreign research. In the second, empirical part, a proposal for longitudinal study of cortisol and thyroxine levels during depression treatment is presented.

Klíčová slova:

Hormones, thyroid gland, adrenal gland, mental functions, cognitive functions, emotions, stress, cortisol, thyroxine

Obsah

| | |
|--|----|
| Seznam použitých zkratk | 9 |
| Úvod | 10 |
| LITERÁRNĚ-PŘEHLEDOVÁ ČÁST | 11 |
| 1 Endokrinní systém | 11 |
| 1.1 Orgány endokrinního systému | 11 |
| 1.2 Hormony | 12 |
| 2 Psychické funkce, stres a syndrom vyhoření | 14 |
| 2.1 Kognitivní funkce..... | 14 |
| 2.2 Emoce..... | 15 |
| 2.2.1 Změny emocí | 16 |
| 2.3 Stres..... | 16 |
| 2.3.1 Zvládání stresu..... | 17 |
| 2.3.2 Syndrom vyhoření | 17 |
| 3 Štítná žláza | 19 |
| 3.1 Anatomie a histologie | 19 |
| 3.2 Hormony štítné žlázy | 20 |
| 3.3 Změněná sekrece tyroidních hormonů | 20 |
| 3.3.1 Eufunkční struma..... | 21 |
| 3.3.2 Hypothyreóza | 21 |
| 3.3.3 Hypertyreóza | 22 |
| 3.4 Tyroidní hormony v těhotenství a při vývoji fetu | 22 |
| 3.5 Tyroidní hormony a psychické funkce..... | 23 |
| 3.5.1 Kognitivní funkce | 23 |
| 3.5.2 Emoční poruchy..... | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 3.5.3 Tyroidní změny v těhotenství, psychické funkce a mozkový vývoj fetu | 27 |
| 4 Nadledviny | 29 |
| 4.1 Anatomie a histologie | 29 |
| 4.1.1 Dřeň nadledvin | 29 |
| 4.1.2 Kůra nadledvin | 29 |
| 4.2 Hormony nadledvin..... | 30 |
| 4.2.1 Katecholaminy..... | 30 |
| 4.2.2 Steroidní hormony | 31 |
| 4.3 Změněná sekrece hormonů nadledvin..... | 32 |
| 4.3.1 Medullární hypofunkce | 32 |
| 4.3.2 Medullární feochromocytom | 32 |
| 4.3.3 Korová nedostatečnost..... | 32 |
| 4.3.4 Hyperkortizolismus | 33 |
| 4.4 Hormony nadledvin a lidská psychika | 33 |
| 4.4.1 Kognitivní funkce | 34 |
| 4.4.2 Emoční funkce a stres..... | 37 |
| 4.4.3 Syndrom vyhoření | 39 |
| NÁVRH VÝZKUMU | 41 |
| 1 Úvod | 41 |
| 2 Metodologie | 43 |
| 2.1 Výběr respondentů | 43 |
| 2.2 Analýza proměnných | 43 |
| 2.3 Výzkumná otázka..... | 44 |
| 2.4 Hypotézy | 44 |
| 2.5 Průběh výzkumu..... | 44 |
| 3 Analýza dat | 46 |
| 3.1 Analýza kortizolu a T3..... | 46 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2 Statistická analýza | 46 |
| 4 Diskuse | 47 |
| Závěr | 50 |
| Seznam použité literatury | 51 |

Seznam použitých zkratk

ACTH – adrenokortikotropní hormon

ADHD – porucha pozornosti s hyperaktivitou

CNS – centrální nervová soustava

DOPA – dihydroxyfenilalanin

rT3 – reverzní trijotyronin

T3 – trijodtyronin

T4 – tyroxin

TBG – transportní bílkoviny

TSH – tyreostimulační hormon

Úvod

Již od pradávna se ve východním světě uplatňoval celostní přístup k člověku. V západní kultuře narůstá popularita holistických přístupů, psychosomatického přístupu, konceptu bio-psycho-sociální jednoty atd. teprve v posledních letech, a to jak v řadách odborníků, tak laické veřejnosti. Čím dál tím více také dochází k propojování psychologie s jinými vědami. Toto propojování je velmi podnětné a v jistém slova smyslu nevyhnutelné. Časté je spojení psychologie s biologií, což je patrné právě v této práci, která se zabývá působením hormonů na psychické funkce.

Jelikož je problematika hormonů velice obsáhlá a endokrinní systém složitý, vybrala jsem si pro svou práci dva endokrinní orgány, štítnou žlázu a nadledviny. Tyto orgány a jejich hormony jsou často zkoumány lékaři a biology, kteří se primárně věnují jejich vlivu na somatickou stránku. Vliv těchto hormonů na psychické funkce není tak dobře probádán a výsledky bývají nejednoznačné. V oblasti kognitivních funkcí jsou poměrně časté výzkumy týkající se paměti, na poli emocí spíše poruch, hlavně deprese. Hormony vylučované nadledvinami jsou hojně spojovány se stresovými reakcemi, kterým se v práci věnuji také, přestože nespádají pod psychické funkce.

Práce je členěna do dvou částí. Cílem první, literárně-přehledové části je poskytnutí náhledu na endokrinní systém a jednotlivé psychické funkce, dále podrobnější popis anatomie a fungování vybraných orgánů, tedy štítné žlázy a nadledvin. Hlavním cílem je zmapování vlivu hormonů těchto dvou orgánů na psychické funkce, potažmo stres.

Cílem návrhu na výzkum, který tvoří druhou část práce, je popis designu longitudinálního výzkumu, jenž je zaměřen na měření hladin kortizolu a tyroxinu při léčbě pacientů trpících depresivní poruchou.

V textu se vyskytují latinské termíny a názvy děl, jež jsou psány kurzívou, a dále přímé citace, jež jsou psány kurzívou a umístěny do uvozovek. Veškeré zdroje uváděné v práci jsou citovány dle normy APA, překlady cizojazyčných zdrojů jsou autorské.

LITERÁRNĚ-PŘEHLEDOVÁ ČÁST

1 Endokrinní systém

Endokrinní systém je funkčně jednotný systém žláz s vnitřní sekrecí, jež jsou na sobě závislé a vzájemně se ovlivňují (poškození jedné žlázy může mít dopad i na žlázy či orgány ostatní). Celý systém je v úzkém propojení s centrální nervovou soustavou (CNS), některé žlázy podléhají autoregulaci, jiné jsou řízeny vegetativním nervovým systémem. Žlázy s vnitřní sekrecí vylučují látky, hormony, jež putují krví a regulačně působí na orgány jiné. Produkce hormonů probíhá buď jednotlivě, nebo jako série specifických inkretů (vnitřních výměšků). Rozdílné hormony jsou v rozdílné míře produkovány v závislosti na pohlaví či věku (Hanč & Pádr, 1982).

1.1 Orgány endokrinního systému

Jelikož se jednotlivé orgány endokrinního systému vzájemně ovlivňují, je podstatné alespoň jednoduše představit jeho části. Jak uvádí Greenspan a Baxter (2003), dají se orgány (a jimi vylučované hormony) rozdělit na čistě ženské, mužské a společné oběma pohlavím:

- Specificky ženské
 - Vaječníky (*ovarium*)
 - Žluté tělísko (*corpus luteum*)
 - Plodové lůžko (*placenta*)
- Specificky mužské
 - Varlata (*testes*)
- Společné oběma pohlavím
 - Hypothalamus

- Hypofýza (*glandulae pituitariae*)
- Epifýza (*corpus pineale*)
- Štítná žláza (*glandulae thyroideae*)
- Příštítná tělíška (*glandulae parathyroideae*)
- Játra (*hepar*)
- Ledviny (*renes*)
- Nadledviny (*glandulae suprarenalis*)
- Slinivka břišní (*pancreas*)
- Žaludek (*stomachus*)
- Střevo (*intestinum*)

Nadledviny a štítná žláza budou jako stěžejní část této práce samostatně rozebrány v následujících kapitolách.

1.2 Hormony

Celestin (2013) uvádí, že se v roce 1855 Brown-Sequard, nazývaný „otec endokrinologie“, začal zabývat vnitřní sekrecí a žlázami, jež jsou s ní spojeny, a zavedl léčbu různých poruch a nemocí pomocí extraktů ze žláz s vnitřní sekrecí zvířat. Později se pro tyto žlázy začalo užívat pojmu „endokrinní“. Brown-Sequard svými studii podnítl zájem o hlubší prozkoumání této oblasti, což vedlo k mnoha novým poznatkům na poli endokrinologie. Bayliss a Starling (1902) objevili sekretin, první známý hormon vylučovaný pankreatem, když se zabývali studiem nervových vlivů, jež postihují trávení. Zjistili, že vylučování této látky je nezávislé na nervové soustavě, a publikovali svůj objev v *Journal of Physiology*. V té době pojem „hormon“ neexistoval, jako první jej použil již zmíněný profesor fyziologie na University College of London Ernest Starling v červnu roku 1905 v jedné ze svých přednášek. Starling (1905) si vypůjčil řecký výraz „horman“ pro „vybuzení“ či „rozrušení“ a samotné hormony chápal jako určité chemické posly, putující od jedné buňky či skupiny buněk do jiné, jež mohou

působit na aktivitu a růst různých částí těla. Do češtiny je lze přeložit rovněž jako „působky“.

Výzkum první poloviny 20. století se soustředil na žlázy s vnitřní sekrecí a hormony, jež tyto žlázy produkují. Jména jednotlivých hormonů byla odvozována od příslušných žláz či orgánů, jež hormony vylučují, což se týká i hormonů nadledvinek a štítné žlázy, kterými se práce zabývá (Tata, 2005). Tata (2005) také uvádí výčet důležitých objevů, například v roce 1926 provedl Harington první chemickou syntézu hormonu štítné žlázy, tyroxinu. Od té doby vznikalo množství výzkumů funkcí těchto a jiných hormonů.

Hormony ovlivňují veškeré orgány a funkce našeho těla, vývoj fetu, tělesný a sexuální vývoj či psychické fungování (nálada, emotivita, chuť k jídlu, paměť či učení). Neprobíhá-li vylučování správně, mohou se objevovat abnormality (Greenspan & Baxter, 2003).

2 Psychické funkce, stres a syndrom vyhoření

V této kapitole krátce představím psychické funkce, kterými se zabývám ve zbytku práce, dále stres a syndrom vyhoření.

2.1 Kognitivní funkce

Mezi kognitivní funkce patří pozornost, vnímání, paměť, učení a myšlení. Tyto funkce jsou v nepřetržité interakci.

Okolo nás neustále probíhá spousta dějů a je nemožné věnovat se všem. Pozornost nás chrání před zahlcením podněty, pomáhá nám vybírat si, které informace vpustíme do vědomí a které budeme ignorovat. Selektivita je základní vlastností pozornosti. Pozornost je buď aktivní, kdy si sami volíme, vědomě i nevědomě, na jaké informace se zaměříme, nebo pasivní, bezděčná, která většinou reaguje na významné či výrazné signály. Objektem zájmu pozornosti jsou podněty vnitřní i vnější (Plháková, 2011).

S pozorností je silně spjatá schopnost vnímání neboli percepce. Vnímání probíhá skrze smyslové orgány, reaguje na podněty, třídí je, organizuje a dodává jim smysl (Sternberg, 2002). Výsledkem vnímání jsou vjemy. Existuje teorie, která říká, že vnímání je konstruktivní děj, jenž je značně ovlivněn dřívějšími zkušenostmi. Další teorie předpokládá přímou percepci, která reaguje na významné podněty a je nezávislá na učení či zkušenosti (Plháková, 2011).

Další kognitivní funkcí je paměť, na kterou je v této práci ze všech kognitivních složek kladen zřetel nejvíce. Pomocí paměti si vybavujeme situace z minulosti, abychom je byli schopni užít v přítomnosti. Paměť zahrnuje určitý vstup, kódování informace, její uchování a následně vybavení a další použití (Sternberg, 2002). Neexistovala-li by paměť, život by byl sledem událostí, jež by k sobě neměly vztah (Plháková, 2011).

Dělení paměti je mnoho, Sternberg (2002) uvádí některá z nich:

- Krátkodobá × střednědobá × dlouhodobá
- Vizuální × akustická × sémantická

- Implicitní (nevědomá, sloužící k zapamatování si dovedností) × explicitní (vědomá, zahrnující fakta či vzpomínky)
- Deklarativní (uchovává data v podobě, v jaké byla vštípena) × procedurální (uchovává sled postupů, jež vedou k celkům)

Paměť je základním předpokladem pro schopnost učení. Učení probíhá na základě životních zkušeností, pomocí nichž si osvojujeme nové znalosti, dovednosti či postoje. Naučené chování se nedědí, ani není vrozené, jako je tomu u reflexů nebo instinktů, pomáhá nám získat nové adaptace během krátké chvíle. Učení nám pomáhá přizpůsobit se dynamicky se měnícímu prostředí okolo nás. Učení je převážně bezděčné, či dokonce probíhá bez účasti vědomí. Existuje učení záměrné, při kterém se uplatňuje myšlení či vůle (Plháková, 2011).

Myšlení je nejsložitější kognitivní proces odehrávající se uvnitř, takže jej nemůžeme pozorovat. Myšlení nám pomáhá zpracovávat a využívat informace, formovat pojmy, nacházet vztahy a souvislosti, usuzovat, vyvozovat závěry, řešit problémy a nově vzniklé situace. Při myšlení provádíme různé operace s pojmy, vjemy, představami nebo abstraktními znaky. Výsledkem je nový poznatek, který nemusí být vždy žádoucí nebo správný. Myšlení můžeme dělit na konkrétní, při kterém manipulujeme s vjemy, názorné, kde operujeme s představami, a abstraktní, při kterém používáme symboly či pojmy (Plháková, 2011).

2.2 Emoce

Emoce, emocionální prožitky můžeme rovněž označit slovem city, nicméně na rozdíl od citů zahrnují také výrazovou složku a složku fyziologickou. Prožívání emocí můžeme chápat jako odchylky od jinak klidného prožívání. Emoce mají zabarvení negativní i pozitivní (Plháková, 2011). Emoce jsou velice proměnlivé, stejná situace v nás může vyvolat pokaždé jinou emoční reakci. Záleží na našem celkovém rozpoložení a všech situačních vlivech. Každá emoce se může projevat v různých intenzitách a podobách, reakce nejsou unifikované (Stuchlíková, 2000). Trvá-li určité emoční ladění delší dobu, hovoříme o náladě (Plháková, 2011). V této práci se z emocí věnuji převážně úzkostem a vlivu hormonů na poruchy nálad neboli emoční poruchy.

2.2.1 Změny emocí

Mezi emoční poruchy patří deprese, mánie či bipolární porucha. „*U těchto poruch je základní vlastností porucha afektivity nebo nálady směrem k depresi (současně s úzkostí nebo bez ní) nebo k euforii. Tato změna nálady je obvykle doprovázena změnou v celkové aktivitě. Většina ostatních symptomů jsou buď sekundární k změnám nálady a aktivity, nebo mohou být snadno v tomto kontextu vysvětleny. Většina z těchto poruch má tendenci k recidivám. Začátek individuální fáze je často vyvolán stresovou událostí nebo situací.*“ (MKN-10, 2008, s. 203). Při hypomanii má jedinec mírně zvýšenou náladu, energii a aktivitu, u mánie jsou tyto složky zvýšeny nadměrně, potřeba spánku a jídla je snížena. U deprese je nálada i aktivita naopak snížena, je narušena schopnost koncentrace, spánek i chuť k jídlu. Častým doprovodem jsou pocity viny, méněcennosti, snížena sebedůvěra a vůle. U bipolární poruchy se střídají manické a depresivní fáze (MKN-10, 2008).

2.3 Stres

Šolcová (1995) uvádí, že stres je odpověď na nadměrné požadavky, ať už psychického, či fyzického charakteru, je to nesoulad mezi požadavky, které jsou na nás kladeny, a naší neschopností tyto požadavky vyplnit. Podnět, jež stres vyvolává, se nazývá stresor. „*O tom, zda se pro nás určitá situace stane stresorem, rozhoduje jednak charakteristika stresoru, jednak naše psychika, naše vnímání a naše hodnocení této situace. Vyhodnotíme-li situaci jako ohrožující, tedy jako takovou, jejímž požadavkům nemůžeme dostát, vyvolává v nás stresovou odpověď.*“ (Kebza & Šolcová, 2004, s. 13).

Dělení stresu dle Selyeho (1966):

- Akutní × chronický
- Psychický × fyzický
- Eustres (prospěšný) × distres (škodlivý)

Vliv stresu na organismus je závislý na rozložení účinků stresorů v čase a na způsobu řešení stresogenní situace. Je-li stres akutní, jednorázový a je-li přiměřeně

vyřešen, nemá výraznější dopad na lidské zdraví, a dokonce může vést k posílení organismu. Chronický, nezvládnutý stres představuje značné riziko pro lidské zdraví (Kebza, 2005).

2.3.1 Zvládání stresu

Metodám zvládání stresu se říká copingové strategie. Ficková (1993) coping chápe jako úsilí zvládnout podmínky, které vyžadují nebo přesahují míru adaptačních schopností jedince, a poukazuje na to, že je třeba rozlišovat adaptaci a coping. Adaptací se myslí vyrovnání se s podmínkami či situacemi, které jsou běžné, poměrně dobře zvládnutelné, kdežto jako coping se označuje reakce na nadměrné zátěžové situace.

Uzel (2008) definuje zvládání stresu jako proces řízení vnějších i vnitřních faktorů, které jsou člověkem ve stresu hodnoceny jako ohrožení jeho zdroje. Za jeden z důležitých faktorů považuje vnímání umístění centra kontroly. Má-li někdo vnitřní centrum kontroly, znamená to, že se cítí jako člověk, který může okolní dění ovládat. Má-li člověk vnější centrum kontroly, disponuje pocitem, že okolní dění není v jeho rukou.

2.3.2 Syndrom vyhoření

Tento psychologický fenomén je velmi úzce spjat se stresem, zejména tím chronickým. Jedná se o stav psychického vyčerpání, projevujícího se v oblasti kognitivních funkcí, emocí či výkonnosti (Kebza, 2005). Osoby se syndromem vyhoření často zažívají příznaky podobné depresi, ale ty jsou zaměřeny pouze na profesi, se kterou je tento syndrom spojen. Dále se vyskytuje emoční oploštělost, únavový syndrom, prožitek psychického či fyzického vyčerpání, snížená schopnost soustředění či jiné poruchy v kognitivní oblasti (Kebza & Šolcová, 1998). Součástí tohoto syndromu je vyrovnávání se s vlastními pocity, starostmi, úzkostí, pocity beznaděje a zoufalství. V pokročilejších fázích dochází k pochybám o smyslu vlastní existence a touze odvrátit se od svého dosavadního, především profesního života (Kebza, 2005).

Do stavu syndromu vyhoření se často dostávají lidé, kteří jsou následkem své práce v trvalém intenzivním stresu a jsou obvykle velmi zaujatí svou činností

(Křivohlavý, 1998), rizikovou skupinu tvoří pomáhající profese, jako jsou lékaři, psychologové či záchranáři (Soares & Jablonska, 2004).

3 Štítná žláza

3.1 Anatomie a histologie

Největším endokrinním orgánem v lidském těle je štítná žláza (Greer, 1990), latinským názvem *glandula thyroidea* (Woodburne & Burkel, 1994). Žláza vzniká vchlípením epitelu hltanu (*farynx*) (Němec & Zamrazil, 2005), roste dolů před průdušnicí (*trachea*), kde se dělí a vytváří skupiny buněčných provazců (Greenspan & Baxter, 2003), jež se formují a umožňují vznik dvou laloků štítné žlázy (*lobus dexter et sinister*) (Bowen, 1999). Laloky jsou spojeny tenkou částí zvanou istmus (*istmus glandulae thyroideae*) (Petrovický, 2001). Na kořeni jazyka je možno spatřit základ žlázy (*foramen caecum*), následuje sestupná část (*ductus thyroglossus*), jejíž zbytky tvoří v dospělosti cysty vyplněné hlenem, ty jsou uloženy v krku mezi chrupavkou štítnou (*cartilago thyroidea*) a kořenem jazyka (*radix linguae*). Distální konec je připojen k istmu v místě zvaném *lobus pyramidalis*. Istmus se nalézá pod prstencovou chrupavkou (*cartilago cricoidea*) mezi vrcholem chrupavky štítné a jugulární jamkou. Laloky mají hruškovitý tvar.

Celá žláza má „motýlovitý“ tvar, je hnědočervené barvy a je uložena v krku, blízko první části průdušnice a hrtanu (Bowen, 1999). Hmotnost je závislá mimo jiné na příjmu jodu, věku a pohlaví (ženy mají štítnou žlázu větší), pohybuje se okolo 20–30 g a velikost je 5–8 cm (Němec & Zamrazil, 2005). Růst žlázy směrem nahoru je omezen úponem k chrupavce štítné, je-li štítná žláza zvětšena (= struma, je viditelná, hmatná), míří dozadu či dolů. Za horním lalokem se nacházejí dva páry příštítných tělísek (*glandulae parathyroideae*) (Greenspan & Baxter, 2003).

Štítná žláza je bohatě cévně zásobena. Z oblouku aorty vniká *arteria brachiocephalica*, z tyreocervikálního svazku *arteria subclavia* a malá *arteria thyroidea* a ze společné karotidy *arteria thyroidea*. Průtok krve žlázou za normálních podmínek je okolo 5 ml/min., při hypertyreóze je průtok zvýšen a často doprovázen šelestem a vibracemi či jemným chvěním (Greenspan & Baxter, 2003).

Štítná žláza se skládá ze skupin folikulů různé velikosti, jež jsou v klidovém období ploché a při stimulaci tyreostimulačního hormonu (TSH) se rozšíří (Greenspan & Baxter, 2003).

3.2 Hormony štítné žlázy

Mezi hormony produkované folikulárními buňkami štítné žlázy patří tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3). Obsahují 59–65 % jódu, který do těla vstupuje potravou nebo vodou. Doporučený příjem jódu je 150 µg/den, je-li příjem menší než 50 µg/den, tyreoida hypertrofuje (vzniká struma) a objevuje se hypotyreóza. Jód je v žaludku měněn na jodid, ten je rychle absorbován ze zažívacího traktu a distribuován v extracelulární tekutině, slinách a mléčné žláze. Zásobní množství jódu ve štítné žláze je cca 8–10 mg a využívá se v období jódového deficitu (Greenspan & Baxter, 2003).

Oba uvedené hormony jsou důležité již pro vývoj plodu a mozku (Trojan, 2003), stimulují metabolické aktivity většiny tkání, zvyšují bazální metabolismus, regulují metabolismus tuků a sacharidů, tělesný růst, srdeční činnost, reprodukční funkce a v neposlední řadě funkce psychické (Bowen, 2010), jež budou rozebrány zvlášť.

Hypothalamus za pomoci mechanismu zpětné vazby určuje hladiny T3 a T4 a v případě potřeby vyšle signál směrem k hypofýze, jež vylučuje TSH do krevního řečiště, jímž cestuje do štítné žlázy a způsobuje vylučování T4 (Harvard health publications, 2007). T4 je hlavním produktem štítné žlázy, je považován za prohormon, v periférii se mění buď na účinný T3, nebo na reverzní trijotyronin (rT3), jenž je metabolicky neaktivní. V cílové tkáni se hormony štítné žlázy váží na jaderné receptory a ovlivňují buněčné procesy, urychlují metabolismus a zajišťují adekvátní vývoj organismu (Němec & Zamrazil, 2005). Na transportu těchto hormonů v krvi se podílí transportní bílkovina (TBG) (Němec & Zmrazil, 2005).

3.3 Změněná sekrece tyroidních hormonů

Dle článku uveřejněného v *Harvard health publications* (2007) trpí poruchou štítné žlázy více než 13 milionů amerických obyvatel (většinou žen), nad 80 % se jedná o sníženou funkci štítné žlázy – hypotyreózu, v ČR je to minimálně 5 % populace, u žen středního až vyššího věku 10–15 % populace (Němec & Zamrazil, 2005).

3.3.1 Eufunkční struma

Při tomto onemocnění se jedná o zvětšení štítné žlázy, při kterém nejsou patrné žádné další patologické procesy. Příčinou bývá nedostatek tyroidních hormonů buď kvůli vrozeným defektům, pubertě, těhotenství, následku jiných chorob, léků, či kvůli nedostatku jódu. Častá je komprese trachey, jež vede ke změně hlasu (Němec & Zamrazil, 2005).

3.3.2 Hypotyreóza

Snížená funkce štítné žlázy je komplex onemocnění s různými příčinami, ale se základním rysem nedostatku hormonů štítné žlázy (Němec & Zamrazil, 2005). Primární hypotyreóza je nejčastějším onemocněním činnosti štítné žlázy a spočívá v onemocnění štítné žlázy samotné. Dalším případem je sekundární hypotyreóza, jež má příčinu v onemocnění hypotalamo-hypofyzární osy (Kronenberg & Williams, 2008).

Při primární hypotyreóze je produkce TSH v normě, ale štítná žláza jej není schopna adekvátně vstřebávat a produkuje nepřiměřeně malé množství T4. Příčinou primární hypotyreózy je často autoimunitní onemocnění zvané Hashimotova choroba či nedostatek jódu, častým jevem je také u těhotných žen a v některých případech je příčina neznámá (Hurd, 2006).

Sekundární hypotyreóza, rovněž nazývaná hypofyzární hypotyreóza, je způsobena dysfunkcí hypotalamu či hypofýzy. Často je narušena schopnost hypofýzy produkovat dostatečné množství TSH, což bývá způsobeno tumorem právě v hypofyzární oblasti, méně častou příčinou je také infiltrace zánětlivých buněk či cizorodých látek do hypofýzy (Sidhaye, 2004).

Hurd (2006) uvádí, že oba typy hypotyreózy ovlivňují celé tělo, vedou k jeho zpomalení, což má za následek mentální i fyzickou stagnaci. Mezi prvotní příznaky patří slabost, únava, nárůst váhy, zácpa, růst hmotnosti, hrubý hlas, zhoršená kvalita vlasů a nehtů, poruchy srdeční činnosti, zhoršení kognitivních funkcí, zmatenost, demence, problémy v emoční oblasti, jež vedou k depresím či úzkostem (Lynn & Lynn, 2006), po delší době se může objevit také zpomalení řeči, zhoršená kvalita pokožky, poruchy menstruačního cyklu či častější pocity chladu (Hurd, 2006).

3.3.3 Hypertyreóza

Zvýšená činnost štítné žlázy (nazývána též tyreotoxikóza) je charakteristická zvýšenou sekrecí T3 a T4 a současně odpovědí tkání na tuto sekreci (Bahn et al., 2011). Bahn et al. (2011) uvádí jako možnou příčinu velký přísun jódu, autoimunitní onemocnění Gravesovu chorobu, zánět štítné žlázy na podkladě virové infekce či v těhotenství, nádory. Příčiny jsou tedy odlišné, klinický obraz má některé složky společné, jiné typické pro jednotlivé choroby. Mezi společné znaky patří hmotnostní úbytek, svalová slabost, chátření, sklon k arytmiím, pocení, unavitelnost, průjmy, menstruační obtíže, potíže se spánkem či koncentrací, svědění nebo ztráta vlasů, zvýšený oční lesk, zhoršená kvalita nehtů a vlasů (Češka, 2010; Němec & Zamrazil, 2005). Tremont et al. (2003) popisuje výskyt anxiózy a emočních poruch u pacientů s hypertyreózou, často doprovázených podrážděností, viditelným třesem a únavou. V některých případech tyto symptomy přetrvávají nějaký čas po vyléčení pacienta.

Autoimunitní Gravesova choroba je podmíněna tvorbou abnormálního stimulatoru, jenž se váže na TSH receptory, a vyvolává tak jejich trvalou stimulaci s hypersekrecí tyroidních hormonů. V některých případech mohou převažovat látky blokující oproti stimulačním, což vede k hypotyreóze. Gravesova choroba je dominantou mladších žen s rodinnou zátěží a je často kombinována s autoimunitním onemocněním dalších žláz (Langerhansových ostrůvků, kůry nadledvin, gonád či hypofýzy). Typickým znakem je oftalmopatie (Němec & Zamrazil, 2005).

3.4 Tyroidní hormony v těhotenství a při vývoji fetu

V těhotenství jsou patrné výkyvy hladiny tyroidních hormonů v krvi. Soldin et al. (2004) zjistili signifikantní rozdíl hladiny T3, T4, TSH a TBG mezi prvním a třetím trimestrem těhotenství. Lima et al. (1997) podotýkají, že ke správnému mozkovému vývoji je potřeba adekvátního množství tyroidních hormonů, jež mají za následek růst dendritů a axonů, formování synapsí, buněčnou migraci či myelinizaci neuronů a genezi glií. Tyto jevy začínají v intrauterinním období. Ahmed et al. (2008) tvrdí, že v prvních 10 až 12 týdnech gestačního období na plod působí pravděpodobně hormony matky,

v období druhého a třetího trimestru hormony matky i plodu společně, po porodu již jen hormony plodu samotného.

V případě vážné hypotyreózy ženy dochází často k neplodnosti (Bowen, 2010).

3.5 Tyroidní hormony a psychické funkce

T3 a T4 jsou nezbytné pro normální chování, intelektuální a neurologický vývoj. Působí na CNS již od raného vývoje a dále pak po celý život (Rivas & Naranjo, 2007). Jak uvádí Ahmed et al. (2008), tyroidní hormony regulují neuronální stavbu, růst a synaptogenezi v průběhu vývoje a jakékoliv výkyvy v hladině těchto hormonů mohou mít za následek mentální retardaci, emoční poruchy či různé behaviorální změny.

3.5.1 Kognitivní funkce

Tyroidní nedostatečnost mění mozkovou činnost, konkrétně je nedostatek T3 a T4 spojen s biochemickými změnami v oblasti hipokampu a zhoršuje tak paměť i samotné učení (Squire, 2004). Nedostatek jódu matky v těhotenství může způsobit kretenismus či mentální retardaci, deficit tyroidních hormonů v průběhu života zase behaviorální a kognitivní abnormality, například potíže s pamětí, pozorností a učením (Rivas & Naranjo, 2007).

Asher (1949) byl prvním výzkumníkem, jenž poukázal na vliv hypotyreózy na mozkové funkce. Baldini et al. (1997) zkoumali kognitivní funkce (hlavně paměť) u pacientů s hypotyreózou a došli k závěrům, že toto onemocnění skutečně zhoršuje zapamatování si. Paměť, náladu a pozornost také testoval Burmeister et al. (2001). Dle této studie má hypotyreóza vliv na vybavování informací z paměti, ale nemá vliv na náladu, verbální učení, rychlost zpracování informací nebo na přepínání pozornosti, z čehož vyplývá, že zhoršení paměti při hypotyreóze nemá souvislost s pozorností. Smith et al. (2002) zjistili, že hypotyreóza v dospělosti nemá za následek pouze zhoršenou schopnost zapamatování či učení, ale že je v některých případech asociována také s psychotickým chováním, halucinacemi a zmateností.

Capet et al. (2000) ověřili, že snížená sekrece T3 a T4 opravdu významně narušuje pozornost, paměť, prostorovou orientaci a motorické funkce, ale přispěli

důležitým poznatkem, že tento kognitivní úpadek při hypotyreóze je významnější s rostoucím věkem. U pacientů starších 75 let byl zkoumán vliv hypotyreózy na rozvoj demence (Resta et al., 2012). Z jejich výsledků vyplynulo, že u hypotyreoidních pacientů existuje 2× vyšší riziko rozvoje demence než u probandů kontrolní skupiny, ale například dlouhodobá paměť či selektivní pozornost zůstávají beze změn.

Willoughby et al. (2013) před nedávnem přišli s poznatkem, že studií týkajících se hypotyreózy a paměti bylo vytvořeno mnoho, ale doposud nikdo nezkoumal autobiografickou paměť, u které je známo, že souvisí s hipokampálními změnami. Autobiografická paměť se týká jak paměti sémantické, tak epizodické, ale hipokampus je spojován převážně s pamětí epizodickou. Studie využila autobiografických rozhovorů se 79 dětmi, z nichž 26 bylo léčeno s ranou hypotyreózou, 23 se narodilo matkám, jež v těhotenství hypotyreózou trpěly, a 30 bylo zdravých, sloužících jako kontrolní vzorek. Hypotyreoidní skupiny vykazovaly oproti kontrolní skupině zdravých dětí slabost v epizodické autobiografické paměti (neuměly si vybavit podrobnosti a vizuální detaily prožitých událostí), ale ne v sémantické.

Ne vždy je hypotyreóza spojena s horší pamětí. Montero-Pedrazuela et al. (2011) jako první vytvořili zajímavý experiment, ve kterém chtěli zjistit vliv nízké hladiny T3 a T4 na emoční učení. Výzkumníci testovali paměť krys na základě strachu pomocí klasického pavlovského podmiňování. Výsledky ukázaly, že jedinci, již onemocněli hypotyreózou v dospělosti, byli lepší v zapamatování si událostí spojených se strachem a byli si je schopni pamatovat po delší dobu, než tomu bylo u jedinců kontrolní skupiny. Bylo zjištěno, že nedostatek T3 a T4 také zvyšuje pravděpodobnost vytvoření si emocionální vzpomínky.

Vliv tyroidních hormonů na poruchu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) je diskutabilní. McDonald et al. (1998) provedli výzkum na myších nesoucích zmutovaný lidský hormon štítné žlázy, tudíž se výsledky dají přenést na lidi samotné. Subjekty se syndromem odolnosti proti hormonům štítné žlázy trpěly ve větší míře ADHD, při testování vykazovaly vyšší hyperaktivitu, bdělost a zhoršenou schopnost učení oproti kontrolnímu vzorku. Andersen et al. (2014) provedli rozsáhlý výzkum na vzorku 857 014 dánských matek a zjistili, že nesprávná funkce štítné žlázy v těhotenství může vést ke zvýšenému riziku ADHD, či dokonce k autismu u dětí, nicméně Spencer et al. (1995) při zkoumání vzorku 132 dětí ve věku mezi 4–18 lety s diagnózou ADHD

nezjistili výkyvy hladin T3 a T4. Podobný výzkum s podobnými výsledky provedli Toren et al. (1997). Z těchto výsledků by se dalo vyvozovat, že již existující ADHD nemá vliv na hladiny tyroidních hormonů, ale dysbalance těchto hormonů může mít za následek projevy podobné ADHD.

Již zmíněná studie Capeta et al. (2000) poukázala na výrazné kognitivní zlepšení u subjektů, jejichž hladiny tyroidních hormonů byly pomocí léčby uvedeny do normy, tudíž nelze pochybovat o přímém vlivu hladiny T3 a T4 na kognitivní funkce.

3.5.2 Emoční poruchy

Poruchy štítné žlázy jsou již dlouho asociovány s poruchami nálad. Mezi nejčastější emoční poruchy spojené s hypertyreózou či hypotyreózou jsou úzkosti a deprese, méně časté, nicméně také se vyskytující, jsou mánie či bipolární porucha (Hu et al., 2013). U nižších hladin tyroidních hormonů jsou typické poklesy nálad, u vyšších hladin naopak nálady expanzivní, ale nemusí tomu tak být vždy. Jsou zaznamenány případy hypotyroidních pacientů vykazujících manické rysy (Khemka et al., 2011). Extein et al. (1980) měřili hladiny TSH pacientům s manickou poruchou a následně pacientům s bipolární poruchou s převahou depresivních stavů. Zjistili, že hodnoty TSH byly u pacientů s manickou poruchou sniženy oproti kontrolní skupině a u pacientů s bipolární poruchou naopak lehce zvýšené.

Depresivní porucha je častým jevem při tyroidní nerovnováze. Existují rozdíly u primární depresivní poruchy a u depresivní poruchy vyvolané dysbalancí tyroidních hormonů. Je potřeba zaměřit se na všechny příznaky, aby se dala lépe rozpoznat příčina. Mezi příznaky deprese vyskytující se u hypotyreózy patří pokleslá nálada, únava, snížená sexuální touha, nespavost a potíže s koncentrací. V případě primární deprese, kde není zjištěna hypotyreóza, se navíc objevují pocity viny, beznaděje či méněcennosti a sebevražedné myšlenky (Philip et al., 2010). Jackson (1998) podotýká, že se tyto symptomy objevit mohou, ale není to nutností, případně se při depresi zapříčiněné tyroidními hormony mohou vyskytnout stejné příznaky jako u deprese primární. Autor poukazuje na jev, jenž se vyskytuje u pacientů s primární depresí, při kterém se u těchto pacientů mohou objevovat mírné změny v činnosti štítné žlázy, jež se po vyléčení navrací k původním hodnotám.

Skupina výzkumníků v čele s Almediou (2007) měřila u skupiny probandů hodnoty tyroidních hormonů a míru depresivity pomocí Hamiltonovy škály depresivity a Beckova dotazníku depresivity. Depresivní symptomy byly u hypotyroidních pacientů 2× až 3× vyšší v porovnání s kontrolní skupinou. Podobnou studii provedli Appolinario et al. (2005), nýbrž nezjistili signifikantní korelace mezi depresivitou a hypotyreózou, nicméně výzkumný vzorek byl příliš malý na to, aby se daly vyvozovat relevantní závěry.

Giynas et al. (2014) porovnávali data 51 pacientů s Hashimotovou chorobou, 45 pacientů s eufunkční strumou a 68 probandů bez tyroidních anomálií. Depresivní porucha byla diagnostikována na základě Beckovy škály deprese u 33 % pacientů s Hashimotovou chorobou, 24 % s eufunkční strumou a 6 % bez tyroidních obtíží, úzkostná porucha byla diagnostikována na základě Beckovy škály úzkosti u 37 % probandů s Hashimotovou chorobou, 24 % probandů s eufunkční strumou a 15 % probandů bez tyroidních obtíží. Výzkumníci zjistili i vyšší výskyt obsesivně-kompulzivní poruchy u probandů s Hashimotovou chorobou (16 %) oproti kontrolnímu vzorku (7 %) a také panické poruchy u skupiny s Hashimotovou chorobou (12 %) oproti skupině kontrolní (2 %)

Aronson et al. (1996) ukázali, že podávání vyšších hodnot T3 snižuje unipolární depresi u pacientů, již jsou rezistentní při léčbě tricyklickými antidepresivy. Baumgartner (2000) zaznamenal obdobný úspěch při podávání T4 rezistentním pacientům. Úspěšnost této léčby činila 50 % a výsledky se týkaly jak pacientů s unipolární depresí, tak s bipolární poruchou. Úskalí obou studií spočívá v malém vzorku pacientů a v absenci dvojité zaslepeného testování.

Tyroidní hormony mají vliv, jak už bylo zmíněno, i na druhý pól emočních poruch, a sice hypománie až mánie. Goldstein & Levitt (2005) popsali případ 12leté dívky, u které byla léčena mentální anorexie pomocí dávek T3. Dva týdny po zahájení léčby byly u pacientky přítomny příznaky hypománie, jako je zvýšená motorická aktivita, euforická nálada a roztěkanost. Další je případ 42leté ženy, jež zaznamenali Iga et al. (2005). Žena byla hospitalizována s těžkými depresemi, po hospitalizaci jí byla diagnostikována Gravesova choroba. Po nasazení hormonální léčby deprese ustoupily a asi po 40 dnech se naopak objevila expanzivní, euforická nálada, klasifikována jako hypománie.

Prevalence subklinické i klinické hypotyreózy v populaci je 2% u žen a 0,2% u mužů do 60 let věku (Boelaert & Franklyn, 2005), dle výzkumu na 66 pacientech trpících bipolární emoční poruchou jich 20 % trpělo subklinickou hypotyreózou (Joffe et al., 1994), Chang et al. (1998) naměřili u bipolárních pacientů vyšší hladiny TSH, ale nižší hodnoty T4. Bipolární poruchu, tentokrát ve vztahu k hypertyreóze zkoumali Hu et al. (2013). Výzkumníci sesbírali data od 21 574 pacientů s hypertyreózou a od stejného počtu probandů bez změněné funkce štítné žlázy. Mezi hypertyroidními pacienty byl zvýšený výskyt bipolární poruchy oproti pacientům bez tyroidní hyperfunkce, přičemž dalším rizikovým faktorem bylo ženské pohlaví, vyšší věk či konzumace alkoholu. Dále studie ukázala, že 1,6 osob z 1000 onemocnělo bipolární poruchou po diagnostikování hypertyreózy.

3.5.3 Tyroidní změny v těhotenství, psychické funkce a mozkový vývoj fetu

Jelikož je matka pro plod v prvním trimestru těhotenství jediným zdrojem tyroidních hormonů, může již mírná, subklinická hypotyreóza mít neblahý vliv na psychické funkce v nastávajícím životě plodu (Rivas & Naranjo, 2007).

Při hypotyreóze matky v těhotenství je narušen mozkový vývoj fetu, což má za následek neurologické deficity, kognitivní a motorické dysfunkce u novorozeného jedince (Man et al., 1991). Haddow et al. (1999) zkoumali těhotné ženy s nižšími hodnotami tyroidních hormonů během těhotenství a následně jejich potomky v rozmezí 7–9 let věku, kterým nebyla diagnostikována hypotyreóza. Děti podstoupily 15 testů zjišťujících úroveň inteligence, pozornosti, jazykových schopností atd. Děti hypotyreoidních matek měly o 4 body méně na Weschlerově škále inteligence pro děti než děti z kontrolní skupiny, rovněž získaly nižší počet bodů v testech pozornosti či prostorové orientace.

Hypertyreóza matky není pro vývoj fetu také ideální, nicméně její následky (co se psychického či neurologického dopadu týče) nebývají tak fatální jako u hypotyreózy. Henrichs et al. (2010) měřili hodnoty TSH v krvi gravidních žen. Děti těch žen, jež měly v průběhu těhotenství vyšší koncentrace TSH měly lehce opožděný verbální a neverbální projev v raném dětství.

Pienda-Reynoso et al. (2010) ve své studii zkoumali vliv neonatální a perinatální hypotyreózy u těhotných kryš na úzkostné a depresivní chování jejich potomků. Při perinatální hypotyreóze dochází ke snížené hladině T3 v období kritického vývoje mozku. Tento stav má za následek kognitivní a neurologické postižení, jež souvisí se změnami chování, pozornosti a emočními poruchami. Bylo prokázáno, že krysy s hypotyreózou měly sníženou tělesnou hmotnost a hlavně vykazovaly znaky úzkostného a depresivního chování a také mentální retardace při dospívání. U subjektů, jimž byla nasazena hormonální terapie, psychiatrické obtíže vymizely. Autoři předpokládají obdobné výsledky u lidských jedinců.

Vyvstává otázka možnosti nápravy vzniklých problémů. Rivas & Naranjo (2007) tvrdí, že nápravná léčba nefunguje ve všech případech. Vznikají-li v důsledku tyroidních změn v těhotenství potíže v podobě mentální retardace, poruch paměti či pozornosti, následky jsou ireverzibilní a ani včasná hormonální léčba nezabírá. V případě vzniku tyroidních poruch po narození jedince bývají obvykle nejvíce postiženy oblasti jazyka a paměti. V těchto případech včasná hormonální terapie pomáhá (Zoeller & Rovet, 2004).

4 Nadledviny

4.1 Anatomie a histologie

Nadledviny (*glandulae suprarenalis*) jsou párové žlázy trojúhelníkového tvaru, vážící přibližně 8–10 g a jsou uloženy, jak název napovídá, nad ledvinami. Morfologicky se dělí na dvě části – kůru (*cortex glandulae suprarenalis*) a dřeň (*medulla glandulae suprarenalis*) (Parker & Rainey, 2004). Dřeň je kůrou zcela obklopena, zaujímá středovou pozici a její malé části vytváří úzké výběžky. Mezi těmito částmi není ostrá hranice (Goldfien, 2003).

4.1.1 Dřeň nadledvin

Během zárodečného vývoje se z primitivních buněk neurální lišty vytváří sympatický nervový systém. Kolem šestého týdne nitroděložního vývoje začínají tyto buňky migrovat podél centrální žíly a vstupují do adrenální kůry zárodku, kde formují nadledvinovou dřeň, jež je zjištělná okolo devátého týdne zárodečného vývoje. Následně se buňky spojují v Zuckerkandelův orgán, který v průběhu prvního roku života tvoří katecholaminy a poté začíná atrofovat. Dřeň tvoří asi desetinu hmotnosti nadledvin a není od kůry ostře oddělena (Goldfien, 2003).

Bohatou inervaci zajišťují sympatická nervová vlákna (Bowen, 2002), která uvolňují acetylcholin a enkefaliny. Vlákna vnikají do dřene podél krevních cév: *arteria phrenica inferior*, *arteriae renales* a *aorta*, jež mají na starost krevní zásobení (Goldfien, 2003).

4.1.2 Kůra nadledvin

Kůra je mezodermálního původu a ve druhém měsíci embryonálního vývoje se dá identifikovat jako samostatný orgán. V této době se skládá z fetální a definitivní zóny, jež je podobná kůře dospělého jedince. V polovině těhotenství je větší než ledvina a v poměru k celému tělu je větší než žláza dospělého. Na jejím vývoji se podílí adrenokortikotropní hormon (ACTH). Po porodu mizí fetální zóna a do tří let se z vnější

vrstvy kůry vyvine dospělá nadledvina se 3 zónami: *glomerulosa*, *fasciculata* a *reticularis*. Zóna *glomerulosa* produkuje aldosteron, zóna *fasciculata* je nejsilnější a produkuje kortizol a androgeny a vnitřní zóna *reticularis* obklopuje dřeň a také produkuje kortizol a androgeny. Poslední dvě zmíněné zóny jsou řízeny ACTH a při jeho nedostatku atrofují, při nadbytku hypertrofují (Aron & Tyrrell, 2003). Poměr jednotlivých zón je dynamický a až do stáří se neustále mění (Stárka & Zamrazil, 2005).

Bohaté prokrvení kůry zajišťuje *arteria phrenica inferior*, *arteriae renales* a *aorta* stejně jako u dřene. Kůra tvoří přibližně 90 % nadledvin (Baxter & Tyrrell, 1981) a její správné fungování je nezbytné pro přežití. Je řízena mechanismem zpětné vazby mezi nadřazenými centry a samotnou žlázou. Řízení je vícestupňové a reaguje na impulsy ze zevního i vnitřního prostředí (Stárka & Zamrazil, 2005).

4.2 Hormony nadledvin

4.2.1 Katecholaminy

Hlavní skupinu medullárních hormonů tvoří katecholaminy, jež vznikají z tyrosinu, čerpaného z potravy či jater, ten je převeden na dihydroxyfenilalanin (DOPA), z něj za účinku enzymu DOPA-dekarboxylasa vzniká dopamin, následně noradrenalin (*norepinefrin*), který je katalyzován na adrenalin (*epinefrin*) (Goldfien, 2003). Adrenalin je syntetizován hlavně dření nadledvin, noradrenalin mimo to i CNS a periferními sympatickými nervy a jeho obsah v kůře tvoří asi 15–20 % všech katecholaminů. Dopamin, jenž je prekursorem noradrenalinu, je mimo kůru přítomen i v mozku, kde působí jako neurotransmiter (Goldfien, 2003), ale jeho úloha v nadledvinách není plně objasněna (Stárka & Zamrazil, 2005).

Katecholaminy jsou skladovány ve dřeni, jež obsahuje 0,5 mg/g, menší množství 1–5 µg/g obsahuje slezina, mozek, mícha a srdce a stopové množství 0,1–0,5 µg/g nalezneme v játrech, střevě a kosterním svalstvu. K sekreci dochází při stresových stavech, jako je fyzická námaha, infarkt myokardu, angina pectoris, etherová anestésie, chirurgické zákroky, hypoglykemie, či při nedostatku kyslíku. Sekreci zprostředkovává acetylcholin, jenž je uvolňován z pregangliových nervových vláken (Goldfien, 2003).

Účinek katecholaminů je krátkodobý, volný hormon je odstraňován pomocí aktivního zpětného vychytávání do nervových zakončení, případně pomocí přímého vylučování ledvinami. Fyziologický účinek je možný pomocí aktivních signálních drah uvnitř cílových buněk (Goldfien, 2003).

4.2.2 Steroidní hormony

Kůra nadledvin vylučuje steroidní hormony, mezi něž patří glukokortikoidy v čele s kortizolem, mineralokortikoidy v čele s aldosteronem, androgeny, podobné pohlavním hormonům, jejichž produkce je nízká (Bowen, 2002), a v nepatrné míře také estrogeny a gestageny. Na produkci těchto hormonů se významně podílí cholesterol, ale schéma jejich tvorby je velmi složité. Glukokortikoidy jsou řízeny pomocí hypothalamo-hypofýzo-adrenální osy, mineralokortikoidy mají řízení mimohypofyzární a androgeny jsou řízeny z hypofýzy ACTH. Kůra ovlivňuje metabolismus sacharidů, bílkovin i tuků, reguluje množství vody v organismu a pomáhá zachovávat homeostázu, stará se o stresové reakce a v neposlední řadě má za následek protizánětlivý a imunosupresivní účinek (Stárka & Zamrazil, 2005).

Nadledvinová kůra není schopná ukládat větší množství steroidních hormonů, ale při stimulaci reaguje téměř okamžitě vyplavováním hormonů do krevního řečiště (Stárka & Zamrazil, 2005).

Kortizol je secernován systémem hypothalamo-hypofýzo-adrenální osy, jenž bývá nazýván „systémem stresovým“ (O'Connor et al., 2000, p. 324), v množství 15–30 mg/den, jeho hladina v průběhu dne kolísá. Ráno dosahuje maxima, minima před půlnocí (Stárka & Zamrazil, 2005). Nereaguje na percepci světla, ale na spánkové rytmy. Tento systém je stále aktivní, ale při působení stresových podnětů (fyzických i psychických), svou aktivitu nadále zvyšuje. Systém aktivuje organismus, hlavně CNS a svaly, a snaží se tak o obnovu homeostázy (O'Connor et al., 2000).

Glukokortikoidy jsou z 90 % vázány na transkortin, jenž je tvořen játry a chrání hormony před rychlou inaktivací v játrech. Hladina transkortinu stoupá vlivem estrogenů a hormonů štítné žlázy. Mineralokortikoidy či syntetický kortikoid dexamethason nejsou na transkortin vázány, tudíž u těchto hormonů dochází k rychlejšímu metabolickému obratu.

Stejně jako katecholaminy, jsou i glukokortikoidy zpětně vychytávány (z 80–90 %), jen malé množství je vylučováno ledvinami (Stárka & Zamrazil, 2005).

4.3 Změněná sekrece hormonů nadledvin

4.3.1 Medullární hypofunkce

Medullární hypofunkce se vyskytuje zřídka samostatně, nejčastěji u pacientů, již podstoupili kortikosteroidní substituční terapii. Tyto osoby netrpí vážnými klinickými obtížemi. V případě hypofunkce, jež je následkem autoimunitního onemocnění nebo diabetu, může nastat vyšší náchylnost k těžkým hypoglykemiím (Goldfien, 2003).

4.3.2 Medullární feochromocytom

Toto onemocnění, při kterém je přítomen nádor v oblasti dřeně nadledvin, se vyskytuje buď samostatně, nebo jako součást endokrinní neoplazie, při které je postiženo zároveň několik endokrinních žláz. V obou případech se jedná o onemocnění vzácné. Příznaky nejsou jednoznačné, mohou se podobat nejrůznějším chorobným stavům, a tak je obtížné chorobu diagnostikovat, nicméně se objevuje hypertenze, záchvatovitě bolesti hlavy doprovázené pocením, nauzeou či bolestmi v oblasti hrudníku (Stárka & Zamrazil, 2005). Onemocnění udeřuje v atakách, při kterých dochází ke zvýšené sekreci adrenalinu a noradrenalinu, mezi atakami je sekrece v normě, tudíž bývají pacienti často bez symptomů (Goldfien, 2003).

4.3.3 Korová nedostatečnost

Nadledvinová nedostatečnost se projevuje teprve při vyřazení 90 % nadledvinové kůry, nicméně se latentní nedostatečnost může projevit při zátěžových stavech. Insuficience je buď akutní, nebo chronická, ale zpravidla postihuje produkci všech steroidních hormonů. Příčinou je buď poškození nadledviny samotné, tehdy hovoříme o primární nedostatečnosti čili Addisonově chorobě, nebo nedostatečná či chybějící centrální stimulace, tedy sekundární nedostatečnost.

V případě Addisonovy choroby jsou nadledviny zničeny v důsledku autoimunitního onemocnění (68 % postižených), zánětu, metastáz či degenerativních procesů, a dochází ke zvýšené produkci ACTH, který se v počátcích onemocnění snaží zabránit poklesu kolujícího kortizolu. Mezi hlavní příznaky patří svalová slabost, únava, zabarvení kůže a sliznic, pokles hmotnosti, nauzea, hypotenze, hypoglykemie, bolesti v břiše, chuť na slané a průjem či zácpa (Stárka & Zamrazil, 2005).

4.3.4 Hyperkortizolismus

Cushingův syndrom, stejně jako jakákoliv jiná nadledvinová hyperfunkce je reakcí organismu na zátěžové podněty. Opět se jako u dalších typů onemocnění rozlišuje primární (nejčastěji nádor v oblasti nadledvin) a sekundární hyperfunkce (celkově zvýšená produkce ACTH či potíže v jeho rytmicitě) (Stárka & Zamrazil, 2005).

Běžně u tohoto onemocnění dochází ke zvýšené sekreci ACTH, a tím pádem i kortizolu, případně mineralokortikoidů či adrenálních androgenů. Mezi hlavní příznaky patří obezita, kožní problémy (průsvitná kůže, strie), hustější ochlupení, hypertenze, dysfunkce gonád, psychické odchylky, svalová slabost, osteoporóza a velký pocit žízně (Aron & Tyrrell, 2003).

4.4 Hormony nadledvin a lidská psychika

Jak uvádí McEwen & Sapolsky (1995), hormony nadledvinek jsou primárně spjaty se stresovou reakcí, medullární katecholaminy spíše se stresem akutním, glukokortikoidy kortexu zase s déletrvajícím, chronickým, jenž může vést ke kognitivním poruchám, zvláště potížím v oblasti deklarativní paměti. Katecholaminy jsou vylučovány ihned po prožití stresové reakce, glukokortikoidy s latencí i několika minut.

Hormony nadledvin ovlivňují psychické fungování různými způsoby. Některé následky snížené či zvýšené sekrece těchto hormonů nemají vliv pouze na jednu složku (kognici, emoce či stresové reakce), vše je propojeno. V následujících podkapitolách jsem se pokusila o přibližné, orientační rozdělení účinků dle zmíněných složek, nicméně

například podkapitola kognitivních funkcí obsahuje zmínky o stresu, jelikož stresový podnět má za následek zvýšení hladin kortizolu, což ovlivňuje kognitivní fungování.

4.4.1 Kognitivní funkce

Glukokortikoidní a mineralokortikoidní receptory se ve velkém množství nachází v oblasti hipokampu a jsou úzce spjaty s kognitivními funkcemi, jež by mohly být narušeny zvýšenou či sníženou glukokortikoidní a mineralokortikoidní stimulací (De Kloet, 2014).

Vyšší míra stresu zvedá hladiny glukokortikoidů, hlavně kortizolu. Z důvodu akutního, krátkodobého stresu a expozici steroidních hormonů jsme schopni si lépe pamatovat události, které by potencionálně mohly ohrozit organismus, kvůli chronického stresu a dlouhodobého působení steroidních hormonů nastává naopak zhoršení paměti, hlavně deklarativní. To vše se odehrává právě skrze adrenální hormony (McEwen, 2001). Pro ilustraci první situace předkládám experimentální studii, již provedl Cahill et al. (1994). V této studii byl probandům přečten jeden ze dvou příběhů. V prvním příběhu jede chlapec s matkou do nemocnice navštívit otce, tam jsou chlapci popisovány lékařské postupy. Druhý příběh je stejný, ale chlapce cestou srazí auto. Následkem emočního (stresového) podnětu dochází k uvolnění většího množství steroidních hormonů a k lepšímu zapamatování informací, jež následují.

Druhý případ, tedy nepříznivé působení na kognitivní funkce, ověřil již Wolkowitz et al. (1990). Podával jedné skupině probandů 80 mg prednisonu (syntetický kortikoid) denně po dobu 5 dní a další skupině jednorázově 1 mg dexametazonu (syntetický kortikoid). Obě skupiny výrazně více chybovaly ve verbálním paměťovém testu oproti skupině kontrolní. Young et al. (1999) podávali probandům 2× denně 20 mg hydrokortizolu (rovněž syntetický kortikoid) po dobu 10 dnů, aby zjistili jeho efekt na paměť, učení a výkon. Tyto funkce byly měřeny pomocí Cambridgské baterie neuropsychologický testů. Výsledky odhalily, že dlouhodobě zvýšená hladina glukokortikoidů vede ke zhoršení některých kognitivních funkcí (prostorová orientace, pracovní paměť, asociační učení). V testu Tower of London, měřícím výkonnostní funkce, nebyly shledány rozdíly oproti kontrolní skupině.

V minulosti také proběhly studie zabývající se vztahem kortizolu a sociální paměti. Takahashi et al. (2004) se zabývali testováním sociální paměti (asociační paměť obličej-jméno) u 30 studentů ve věku 19–25 let. Probandi byli vystaveni sociálnímu stresu, byla jim změřena hladina kortizolu a následně byli testováni testem sociální paměti (kontrolní skupina nebyla vystavena stresující situaci, byla jim pouze měřena hladina kortizolu). Před testem se měli účastníci snažit zapamatovat si 20 obličejů s přiřazenými jmény. Po zapamatování byly náhodně zobrazovány jednotlivé obličeje a probandi měli správně přiřadit jména. Výzkumníci rozdělili probandy na ty, již měli vysokou sekreci kortizolu po vystavení sociálnímu stresu, a ty, již měli sekreci nízkou. Probandi s vysokou odezvou měli výrazně narušenou sociální paměť.

Lupien et al. (2002) vytvořili studii účinku kortikosteroidů u mladší populace, a to konkrétně u 14 mužů ve věku 20–30 let. Každému z probandů bylo podáno jak placebo, tak kortizolová infuze a metyrapon, jenž inhibuje syntézu kortizolu. U probandů byla testována kapacita paměti a deklarativní paměť pomocí memorování skupin konkrétních a abstraktních slov. Testování bylo několikrát opakováno. Z výsledků vzešlo, že paměťový výkon poklesl o 8 % při podávání hormonů oproti podávání placeba.

Lupien et al. (1994) se dříve věnovali i studii kognitivního postižení způsobeného dlouhodobě nadměrnou expozicí glukokortikoidů u starší populace. Výzkumný vzorek tvořilo 19 zdravých probandů ve věkovém rozmezí 60–80 let. Po dobu čtyř let byli probandi testováni pomocí paměťových, pozornostních a jazykových testů a zároveň jim byly měřeny hladiny kortizolu. V průběhu těchto let u 38 % probandů (skupina A) hladina kortizolu nadměrně stoupla, u 46 % (skupina B) stoupla, ale byla stále v normě, a u zbývajících 16 % (skupina C) zůstala stabilní či mírně klesla. U skupiny A bylo patrné zhoršení explicitní paměti a selektivní pozornosti oproti probandům ze skupiny B a C.

U starší populace je častý výskyt Alzheimerovy choroby a předpokládá se spojitost s hladinou glukokortikoidů (Scheltens et al., 2002). Elgh et al. (2006) zkoumali 16 probandů s mírnou až střední Alzheimerovou chorobou, kterým dělali krevní testy a měřili kognitivní funkce pomocí testu kognitivních funkcí Mini-Mental State Exam pro zjištění demence, dále Weschlerova paměťového a inteligenčního testu, Reyova paměťového testu pro epizodickou paměť a neverbálního paměťového testu. U pacientů

s mírnou až střední Alzheimerovou chorobou byla nalezena spojitost mezi sníženou vizuálně-prostorovou a epizodickou pamětí a vyššími hladinami kortizolu. Působení kortizolu na kognitivní funkce je široce studované téma. Dalším zkoumajícím byl Beluche et al. (2010), jenž pozoroval 197 probandů ve věku 65–90 let. Zjistil, že vysoké ranní hladiny kortizolu ve slinách korelovaly s nižší úrovní vizuální paměti u žen a nižší kolísání hladiny v průběhu dne bylo spojováno s celkovým kognitivním úpadkem u obou pohlaví. Na druhou stranu Comijs et al. (2010) ve své longitudinální studii zkoumali 154 osob ve věku 65–88 let a zjistili horší verbální zapamatování a pomalejší zpracování informací u obou pohlaví, nicméně když opakovali testy po 6 letech, nenašli spojitost mezi vyšší hladinou kortizolu a kognitivním úpadkem. Gaysina et al. (2014) vysvětlují rozdíl ve výsledcích posledních dvou zmiňovaných studií pomocí rozdílné metodologie, již autoři využívali.

Gaysina et al. (2014) chtěli zjistit vliv dosaženého vzdělání a úrovně kognitivních schopností v dětském věku na hladiny kortizolu v průběhu dne a úroveň kognitivních funkcí ve středním věku. Výzkumníci testovali kognitivní funkce probandů ve věku 8, 11 a 15 let, ve věku 26 let byla zjišťována úroveň vzdělání. Ve věku 60+ byly účastníkům měřeny několikrát denně hladiny kortizolu a úroveň kognitivních funkcí. Na základě statistické analýzy výzkumníci zjistili vysokou korelaci mezi kognitivní úrovní v dětství, dosaženým vzděláním a verbální pamětí ve věku 60+. Nižší hladiny večerního kortizolu a kratší reakční čas pozitivně koreloval s vyšším skóre v testech kognice v dětství, ale ne s dosaženým vzděláním.

Nedostatek adrenálních hormonů také ovlivňuje kognitivní fungování, jako je tomu u Addisonovy choroby. Tito pacienti si obvykle stěžují na potíže s pamětí a pozorností. Výzkumů v této oblasti je méně a jsou spíše doménou posledních let. Na vzorku 27 pacientů s Addisonovou chorobou bylo provedeno krátké telefonické testování kognitivních funkcí. Pacienti měli v porovnání s kontrolním vzorkem zdravých probandů znatelně horší výsledky v oblasti epizodické a operační paměti, nenašly se rozdíly v pozornosti, výkonných funkcích (řešení problémů) a rychlosti zpracování podnětů. Nicméně pacienti, trpěli onemocněním delší dobu, hůře skórovali ve všech kognitivních subtestech (Henry & Thomas, 2014). Schultebrucks et al. (2015) provedli první přímou kontrolovanou studii týkající se Addisonovy choroby a kognitivních funkcí. 30 pacientů bylo opět testováno v oblastech pozornosti, řešení problémů, slovní, vizuální, operační a autobiografické paměti. Pacienti s Addisonovou

chorobou dopadli mnohem hůře při testování pozornosti, v ostatních oblastech nebyly nalezeny signifikantní rozdíly.

Ovlivnění paměti hormony nadledvin je, jak jsem již zmínila, ambivalentního rázu a je tomu tak i v případě katecholaminů. McEwen & Sapolsky (1995) se domnívají, že paměť pozitivně ovlivňují katecholaminy (jejichž produkce je také vyšší při zátěžových situacích), které přivádí do mozku kyslík a hlavně glukózu. Nicméně při dlouhodobější expozici či nadměrně vysokých hladinách nastává opačný účinek. Výzkum v oblasti vlivu nadledvinových katecholaminů není příliš rozšířen, valná většina výzkumů se zabývá rolí mozkových katecholaminů, jež fungují jako neurotransmitery.

4.4.2 Emoční funkce a stres

Hormony nadledvin nejenže ovlivňují výše popsané kognitivní funkce, ale také emotivitu, afektivitu a jsou úzce spjaty se stresovými reakcemi. V případě vlivu těchto hormonů na emoční funkce dochází ke kruhovým reakcím. Emoční výkyvy či stres mohou mít vliv na sekreci hormonů nadledvin, jež dále působí na emoční funkce. Například u nadprodukce steroidních hormonů (Cushingův syndrom) dochází u většiny pacientů k emoční labilitě, zvýšené dráždivosti, strachu, úzkostem, emočním poruchám (mániím i depresím). Ojedinele se vyskytují těžké psychické poruchy (těžká deprese, psychózy s halucinacemi a paranoiou, výjimečně sebevražedné sklony). Výskyt tohoto onemocnění je častý u mladších žen (20–40 let, poměr vůči mužům 8 : 1) s rodinnou zátěží, z čehož vyplývá, že spouštěč je často psychogenního (stresového) původu. (Aron & Tyrrell, 2003).

U stresové reakce a depresivního syndromu existuje podobnost ve formě zvýšené sekrece kortizolu a katecholaminů. V případě deprese je stresový systém dlouhodobě ve větší pohotovosti, než je norma, což vede k dlouhodobým následkům, například k již několikrát zmíněnému Cushingovu syndromu (Gold et al., 1988).

Co se týče úzkostných a depresivních poruch, různé experimenty potvrdily jejich spojitost s vyššími hladinami kortizolu (Takahashi et al., 2005b). Owens et al. (2014) se začali zajímat o biologické prediktivní faktory deprese. Experimentátoři měřili 1 858 adolescentním probandům hladiny ranního kortizolu a míru depresivity na základě

sebehodnocení symptomů. Probandi byli rozděleni do podskupin dle výšky hladiny kortizolu (nízká, vysoká) a míry depresivních syndromů. Skupina A s nízkou mírou depresivních symptomů i kortizolu, skupina B s nízkou mírou kortizolu a vyšší mírou depresivních syndromů, skupina C s vyššími hladinami kortizolu a nízkou mírou depresivity a skupina D, kde bylo zařazeno 17 % probandů s vysokými hladinami naměřeného kortizolu i vyšším výskytem depresivních symptomů. Po 36 měsících od tohoto testování byl u skupin B–D 1,6× až 7,1× vyšší výskyt klinické deprese než u skupiny A. Autoři rovněž zjistili korelaci mezi hladinami kortizolu a pravděpodobností výskytu klinické deprese na základě pohlaví. V případě mužského pohlaví byla nejrizikovější skupinou pro výskyt deprese skupina D, u žen skupina C, z čehož vyplývá, že vyšší hladina kortizolu může sloužit na základě této studie jako prediktivní faktor výskytu deprese pouze u chlapců v adolescentním věku.

V případě korelace úzkostnosti a vyšších hladin kortizolu způsobených sociálním stresem nacházíme negativní výsledky. Například Ježová et al. (2004) testovala 15 probandů s vyšší hladinou úzkostnosti a 12 probandů s nižší hladinou úzkostnosti. Tito probandi byli vystaveni sociálnímu stresu v podobě veřejné promluvy. Před i po promluvě jim byly měřeny hladiny hormonů. U obou skupin hladiny ACTH, kortizolu, epinefrinu a norepinefrinu v důsledku vystavení stresoru stouply, nicméně u subjektů s vyšší naměřenou úrovní úzkostnosti byly naměřeny nižší hladiny těchto hormonů než u subjektů s nižší naměřenou úrovní úzkostnosti. Studie tedy nepotvrdila hypotézu, že sociální stres vede k vyšším hladinám kortizolu při vyšší úzkostnosti. Podobné výsledky přinesl obdobný výzkum Young et al. (2000), kteří se zabývali pacienty s primární depresí a jejich hladinami kortizolu při stresové zátěži. Rovněž nepotvrdili hypotézu, že sociální stres vede k vyšším hladinám kortizolu při primární depresi.

Při zkoumání spojitosti mezi sociální fobií a úrovní kortizolu ovlivněné sociálním stresem byly objeveny pozitivní korelace. 18 pacientů se sociální fobií a 17 probandů tvořících kontrolní skupinu bylo podrobena dvěma stresorům. Jeden zahrnoval fyzickou aktivitu, u druhého museli probandi pronést řeč za jednostranným zrcadlem směrem k publiku. Hladiny kortizolu byly měřeny před stresovými situacemi a po nich. 14 probandů kontrolní skupiny mělo 50% nárůst hladiny kortizolu v důsledku slovního projevu, zbývající 3 měli naopak 17% pokles. U 7 probandů experimentální skupiny byl zaznamenán nárůst kortizolu o více než 90 %. Všem účastníkům byla

rovněž měřena míra úzkosti, pacienti se sociální fobií byli hodnoceni jako úzkostnější. V případě fyzického cvičení nebyly zaznamenány rozdíly v hladinách kortizolu u experimentální a kontrolní skupiny (Furlan et al., 2001).

Takahashi et al. (2005a) zkoumal vztah mezi osobnostmi s vysokou interpersonální důvěrou, jež byla měřena pomocí „General Trust Scale“, a hladinami kortizolu ovlivněnými sociálním stresem. Výzkum proběhl na 20 mužích a Spearmanova korelace odhalila silnou negativní korelaci mezi hladinou kortizolu ovlivněnou sociálním stresem a interpersonální důvěrou, což znamená, že probandi s vyšší úrovní interpersonální důvěry vykazovali nižší neuroendokrinní odezvu vyvolanou sociálním stresem.

4.4.3 Syndrom vyhoření

S touto problematikou pravděpodobně úzce souvisí sekrece hormonů hypothalamo-hypofýzo-adrenální osy, zvláště kortizolu a katecholaminů (Kebza, 2005), nicméně výzkumy, jež byly provedeny, přichází s rozdílnými závěry. Grossi et al. (2003) porovnávali hladiny kortizolu u 43 žen s vysokým skóre v Shirom-Melamed Burnout Questionnaire a u 20 žen s nízkým skóre ve stejném dotazníku, nicméně nezjistili žádné signifikantní výsledky. Pruessner, Hellhammer & Kirschbaum (1999) zjistili u skupiny učitelů, která vysoce skórovala v Maslach Burnout Inventory, nižší hladiny kortizolu, ale vyšší nárůst po probuzení oproti kontrolní skupině. Stejně tak tomu bylo i v experimentu DeVenteho et al. (2003), kde pacienti se syndromem vyhoření měli stejné hladiny kortizolu v průběhu celého dne, vyjma první hodiny po probuzení, kdy byly naměřeny vyšší hodnoty u pacientů se syndromem vyhoření. Melamed et al. (1999) také naměřili vyšší hodnoty ranního, ale i odpoledního kortizolu, tentokrát u skupiny 59 dělníků s klinickým či subklinickým syndromem vyhoření. K opačným výsledkům dospěli Morgan et al. (2002). Při studii 41 vojáků americké armády zjistili korelace mezi syndromem vyhoření, nižšími hodnotami kortizolu po probuzení a zároveň vyššími hodnotami ve večerních hodinách. V dlouhodobější studii trvající 4 měsíce měřili Moch et al. (2003) 1× měsíčně hladiny kortizolu v moči 16 pacientek trpících syndromem vyhoření, které byly v té době zapsány do programu zvládání stresu, a stejného počtu žen kontrolní skupiny. Nižší hladiny kortizolu byly naměřeny u experimentální skupiny pacientek bez ohledu na probíhající intervenci.

Studie Mommersteega et al. (2006) odhalila nižší úroveň kortizolu ve slinách po probuzení u 22 pacientů, již byli na nemocenské dovolené s diagnostikovaným syndromem vyhoření. Nicméně se tato experimentální skupina oproti kontrolní skupině nelišila v úrovni kortizolu po zbytek dne. Pacienti se zúčastnili 14 sezení psychoterapeutické intervence, jež vedla k signifikantnímu nárůstu předtím nízkých hladin ranního kortizolu. Grossi et al. (2005) porovnával 22 probandů, jež nízko skórovalo v Shirom-Melamed Burnout Questionnaire, 20, jež skórovalo středně, a 22 vysoce skórujících probandů se syndromem vyhoření. V případě mužského vzorku nebyly nalezeny rozdíly, ale vysoce skórující ženy měly signifikantně vyšší nárůst ranních hladin kortizolu než ženy s nízkým skóre. Autoři Oosterholt et al. (2014) provedli novější výzkum na vzorku 32 pacientů s diagnostikovaným syndromem vyhoření, 29 probandů se subklinickým syndromem vyhoření a 30 zdravých probandů kontrolní skupiny. U všech probandů byly sbírány vzorky kortizolu několikrát v průběhu dne, byl měřen jeho nárůst po probuzení a byly také sepsány stížnosti ohledně psychického a fyzického stavu jednotlivých probandů. Jak výzkumníci očekávali, skupina s klinickým syndromem vyhoření reportovala více stížností ohledně svého fyzického i psychického stavu než skupina subklinická a ta zase více než skupina kontrolní. Co se týká hladin kortizolu, kortizolový nárůst byl do 30 minut po probuzení u subklinické a klinické skupiny nižší než u skupiny kontrolní. Hladiny kortizolu v průběhu dne byly u experimentálních skupin nižší než u kontrolní, nicméně ne příliš výrazně.

Za inkonzistentnost výsledků pravděpodobně mohou metodologické odlišnosti nebo různé neošetřené intervenující faktory. Studie využívají rozdílných psychometrických nástrojů, různých kritérií pro diagnostikování syndromu vyhoření i výzkumných vzorků. Jen některé studie kontrolovaly intervenující faktory, jako afektivitu, depresivitu či úzkostnost.

NÁVRH VÝZKUMU

Hladiny kortizolu a tyroxinu při léčbě deprese

1 Úvod

Jak je patrné z literárně-přehledové části, tyroidní hormon tyroxin i hormon kůry nadledvin kortizol jsou spojovány s depresivní poruchou.

V případě T3 jsou k nalezení výzkumy výskytu deprese při snížené činnosti štítné žlázy, které bohužel často dochází k rozdílným výsledkům. Výzkum na skupině pacientů léčících se s hypotyreózou provedli například Almedia et al. (2007), kteří zjistili, že hypotyroidní pacienti vykazují až 3× vyšší depresivní symptomy než kontrolní vzorek. Obdobný výzkum provedli Apollinario et al. (2005), ale nezjistili žádné signifikantní korelace mezi mírou depresivity a sníženou činností štítné žlázy. Nedávný výzkum, který provedli Giynas et al. (2014) přišel se závěrem, že až 33 % pacientů se sníženou funkcí štítné žlázy trpí depresivní poruchou. Nicméně jsem neobjevila žádný relevantní výzkum, který by se zabýval opačným postupem, konkrétně měřeními hodnot hormonů štítné žlázy u pacientů s depresí. To mě přivedlo k myšlence vytvořit návrh na takový výzkum.

Jelikož mým zájmem bylo propojit hormony obou orgánů zahrnutých v této práci, rozhodla jsem se přidat k návrhu také měření hladin nadledvinového hormonu kortizolu. Existují výzkumy týkající se úrovní hladin kortizolu a výskytu deprese, které ukazují, že se deprese objevují při nadbytku kortizolu (Takahashi et al., 2005b). Mezi tyto výzkumy patří například výzkum Owense et al. (2014), kteří přišli se závěrem, že hladiny kortizolu u adolescentů mohou predikovat pozdější výskyt deprese.

V současnosti není, alespoň v dostupných zdrojích, k nalezení výzkum, který by se zabýval společným měřením hladin zmíněných hormonů při depresi. Vytvořila jsem proto návrh na výzkum hladin hodnot T3 a kortizolu v čase při léčbě pacientů s depresí pomocí antidepresiv.

Tento výzkum by mohl pomoci objasnit alespoň některé fyziologické mechanismy stojící za tímto složitým a častým onemocněním a také poskytnout odrazový můstek pro obdobné výzkumy v této oblasti. Jelikož žádný podobný výzkum nebyl pravděpodobně proveden, je možné, že výzkumníci znalejší této oblasti nepředpokládají, že by mohl přinést nové poznatky.

2 Metodologie

2.1 Výběr respondentů

Výzkum by byl proveden na 50 probandech ve věku 18–50 let. Výzkumný vzorek by tvořili dosud neléčení pacienti s diagnostikovanou klinickou depresí. Ve vzorku by byl stejný poměr mužů a žen, jako je v populaci, věkové rozložení a socioekonomický status by opět odpovídaly populačnímu.

Nábor probandů by probíhal za spolupráce vybraných psychiatrických a psychologických pracovišť. Lékaři a psychologové by nabízeli pacientům s dosud neléčenou klinickou depresí možnost účastnit se tohoto dlouhodobého výzkumu, podmínkou by bylo dodržování pravidelné léčby. Přihlášení by byli rozděleni do skupin dle věku, pohlaví a socioekonomického statusu a náhodným losováním vybráni tak, aby splňovali populační rozdělení.

Bylo by potřeba zjistit, zda vybrané osoby netrpí některým chronickým somatickým či psychickým onemocněním, jež by mohlo vést ke zkreslení výsledků výzkumu. Probandi by museli uvést svůj zdravotní stav, při nejistotě by byli podrobeni lékařské prohlídce. Bylo by vhodné, aby probandi nebyli vystaveni dlouhotrvajícímu stresu, což se týká hlavně osob pracujících jako lékaři či manažeři. Nevyhovující probandi by byli vyřazeni a na jejich místo dosazeni kandidáti noví.

Účast na tomto výzkumu by byla zcela dobrovolná s možností kdykoliv odstoupit a motivovaná příspěvkem vědě. Probandi by byli obeznámeni s cílem a průběhem výzkumu na úvodním setkání, kde by také podepsali informovaný souhlas.

2.2 Analýza proměnných

- Nezávislá proměnná: skóre v Beckově sebesuzovací škále deprese
- Závislá proměnná: hladina kortizolu ve vzorku slin, hladina T3 v krvi
- Intervenující proměnné: fyzický a psychický stav účastníka, konzumace léků, alkoholu či cigaret, mimořádné události, rozdílný životní styl probandů

2.3 Výzkumná otázka

Mění se hodnoty kortizolu ve slinách a zároveň T3 v krvi u pacientů před a v průběhu léčby deprese?

2.4 Hypotézy

H₁: Hladina kortizolu bude v průběhu léčby klesat.

H₂: Hladina T3 bude v průběhu léčby stoupat.

2.5 Průběh výzkumu

Před samotným výzkumem by proběhl předvýzkum na 10 libovolných probandech. Tento pilotní výzkum by umožnil vyzkoušet odběr a uchování vzorku slin a krve a odhalil by potencionální metodologické nedostatky.

Výzkum, jak jsem již zmínila, by byl longitudinální. Sběr dat by probíhal před započatím léčby a dále půl roku, rok a dva roky po započatí léčby. Půl roku po započatí léčby se obvykle vyskytují zlepšení, proto byl zvolen tento interval. U někoho může účinek nastoupit později, proto jsou přidány i další termíny. Při každém termínu by byly vzorky odebrány 3 po sobě jdoucí dny pro přesnější výsledky a snížení intervenujících proměnných.

Při každém měření by pacienti vyplnili Beckovu sebesuzovací škálu deprese, byly by jim odebrány vzorky slin pro změření hladin kortizolu a to do 30 minut po probuzení a v průběhu dopoledne by byly odebrány vzorky krve pro změření hodnot T3. Kortizol ve slinách by byl měřen například pomocí Salivette[®], který umožňuje odběr slin pomocí žvýkání speciální tyčinky. V mezidobí by probandi užívali stanovené léky.

Účastníci by vyplnili informovaný souhlas a byli by poučeni o tom, jak a kdy odebírat vzorky slin a kdy a kde se mají dostavit k odběru krve a k testování pomocí Beckovy sebesuzovací škály deprese. Odběr slin by si mohli předem vyzkoušet.

Probandi by zároveň byli upozorněni, jak důležité je pečlivě dodržovat časy odběrů slin. Důležité by bylo, aby před odběrem vydrželi nejíst, nepít a nečistit si zuby,

aby nedošlo ke zkreslení vzorku. V průběhu testovacích dnů by bylo vhodné vyvarovat se konzumaci alkoholu a cigaret.

Bylo by důležité, aby se probandi neléčili s žádným chronickým onemocněním, jež by mohlo výsledky znehodnotit. Také by bylo vhodné, aby neměli vysoce stresující povolání, jako je například vedení velkých firem či přílišná míra zodpovědnosti (lékařské profese atd.). Všechny tyto skutečnosti by mohly nepříznivě ovlivnit výsledky výzkumu.

Samotné testování by mělo vždy probíhat ve dnech, které jsou běžné a ve kterých nejsou probandi vystaveni neobvyklým či stresujícím situacím. Testovací rozmezí půl roku, rok a dva roky jsou pouze orientační, nebylo by potřeba je dodržovat s přesností na jeden den. Účastníci by měli být obeznámeni, že mají zaznamenávat významné či stresující situace do archů k tomu určených. Zaznamenávali by charakter události a její časové trvání.

Jak již bylo zmíněno, úroveň deprese by byla měřena pomocí Beckovy sebesozuzovací škály deprese a to v den každého probíhajícího měření. Dále by účastníci vyplnili své demografické údaje, jako je věk, pohlaví, bydliště a socioekonomický status. Účastníci by dostali jeden arch, kam by zaznamenávali mimořádné události po dobu celého výzkumu, a další, kam by zaznamenávali své aktivity, události, konzumované návykové látky, léky, čas spánku a probuzení a časy jednotlivých odběrů v průběhu testovacích dní.

Vzorky krve a slin by byly uchovány ve speciálních dózách se štítky s informacemi o datu a času sběru, naměřené hodnoty T3 a kortizolu by byly zapsány v tabulkách k tomu určených. Vzorky slin by probandi uchovávali v mrazáku a následně je přinesli s sebou na odběr krve do výzkumného střediska.

Na konci výzkumu by se uskutečnilo nepovinné společné setkání všech probandů, kde by byly zveřejněny výsledky studie, a proběhla by diskuze, při které by probandi mohli vznést své připomínky, návrhy a dojmy z celé studie.

3 Analýza dat

3.1 Analýza kortizolu a T3

V první fázi analýzy dat by bylo zapotřebí provést analýzu hladin kortizolu ze vzorku slin a T3 z krve v laboratoři.

3.2 Statistická analýza

Ve druhé fázi by bylo nutné provést analýzu změny skořu v Beckově sebeuposuzovací škále deprese, hladiny T3 v krvi a kortizolu ve slinách v čase, konkrétně před léčbou a dále 6, 12, 24 a 48 měsíců po jejím započetí. Jelikož jsou všechny proměnné kvantitativní, bylo by vhodné použít příslušný model analýzy rozptylu, kterým je jednofaktorový model s opakovanými observacemi.

4 Diskuse

V literárně-přehledové části se zabývám dvěma orgány, a to štítnou žlázou a nadledvinami. Větší část práce je věnována nadledvinám, jelikož jejich struktura je složitější, skládají se ze dvou částí (kůra a dřev), které vylučují větší množství hormonů. Rovněž jejich souvstažnost k lidské psychice je značnější, například hormon kortizol je primárně spojen se stresovými reakcemi, kdežto hormony štítné žlázy jsou v první řadě spjaty s účinky biologickými a zkoumání jejich účinků na psychické funkce je druhořadé.

Považuji za důležité představit tyto orgány také z anatomického a histologického pohledu, porozumět jejich účinkům na celé tělo, ne jen na psychiku, jelikož tyto hormony obvykle působí na všechny komponenty a ne izolovaně. Z tohoto důvodu se v práci, na první pohled poměrně rozsáhle, věnuji biologickým aspektům. Ráda bych podotkla, že vzhledem ke složitosti těchto struktur a snaze vystihnout to nejdůležitější je úsek věnovaný právě biologickým aspektům přiměřený.

Ve stěžejní části práce, která se věnuje vlivům hormonů na psychické funkce, vycházím převážně z výzkumů, případně zahraničních článků, jelikož není přístupná žádná ucelená publikace věnující se této problematice. Snažila jsem se vycházet z výzkumů co nejvíce aktuálních, nicméně občas bylo zapotřebí citovat i výzkumy staršího data, jelikož výzkumy nové bývají často úzce specializované, kdežto starší se věnují problematice obecněji. Dalším problémem, se kterým jsem se v průběhu práce potýkala, je častá inkonzistentnost výsledků, která je důsledkem rozdílné metodologie při experimentování. Mnoho výzkumů nemá dostatečně reprezentativní vzorek, je zaměřeno na specifickou populaci či používá specifické diagnostické či testové metody. Možným důvodem je také nesprávné pochopení působení některých hormonů na vybrané psychické funkce.

Jak jsem již zmínila, nebylo možno plně a souměrně obsáhnout všechny psychické funkce. U některých psychických funkcí nebyla zaznamenána ovlivnitelnost hormony, některé zaujaly výzkumníky více, jiné méně. Například z kognitivních funkcí je rozebírána hlavně paměť, z emocí poruchy, zvláště deprese, a to jak u hormonů štítné žlázy, tak u hormonů nadledvin.

Obdobně je tomu i u samotných hormonů. Produkty štítné žlázy T3 a T4 bývají zkoumány současně, kdežto u hormonů nadledvin často dominuje kortizol, a například

medullární katecholaminy v souvislosti s psychickým fungováním zkoumány prakticky nejsou. Z tohoto důvodu je podstatná část kapitoly „Nadledviny“ věnována právě kortizolu.

V práci se věnuji také stresu a syndromu vyhoření, ačkoliv nespadají pod psychické funkce, nicméně jsou úzce spjaty jak s psychikou obecně, tak s působením rozebíraných hormonů nadledvin, tudíž jsem považovala za příhodné je do práce zařadit.

V literárně-přehledové části často dochází k překrývání kapitol, jako tomu je v případě stresu, jenž zasahuje do podkapitoly „4.4.2 Emoční funkce a stres“, ale také „4.4.3 Syndrom vyhoření“. Je to z toho důvodu, že některé části jsou natolik propojeny, že je obtížné je efektivněji rozdělit, proto dělení těchto podkapitol slouží pouze k lepší orientaci a větší přehlednosti práce.

V druhé části podávám návrh na longitudinální výzkum změn hladin kortizolu a T3 v čase u probandů s diagnostikovanou klinickou depresí. Jelikož je výzkum dlouhodobý, vidím první úskalí v ochotě probandů spolupracovat po dobu dvou let. Rovněž by bylo obtížné ošetřit množství intervenujících proměnných.

Problematický by mohl být výběr probandů, jelikož studie počítá s probandy, jimž byla diagnostikována deprese, ale doposud se neléčili pomocí psychofarmak. V tomto případě vidím nesnáze ve shánění těchto probandů a také v tom, že každý jedinec trpí depresí způsobenou jinou příčinou, a je tak pro něj vhodný specifický typ medikace. Může se stát, že některým jedincům budou vyhovovat první léky a zlepšení stavu nastane téměř okamžitě, jiní mohou hledat vhodnou metodu léčby po celou dobu výzkumu.

Potíž by mohl způsobovat fakt, že by probandi odebírali vzorky slin sami bez dozoru, mohlo by docházet k nedodržení instrukcí či časů odběrů.

Výzkum by mohly ovlivnit také rozdílné denní rytmy probandů či zažívané situace. Ideální by bylo zajistit obdobné životní podmínky u všech probandů, to je ale nemožné. Je jasné, že každý jedinec bude zažívat jiné mimořádné situace, například vlivem svého osobnostního nastavení, profesního nebo osobního života.

Hladiny kortizolu může nepříznivě ovlivnit samotný charakter výzkumu, jež mohou někteří jedinci vnímat jako stresující.

Další problémy mohou nastat během vyhodnocování dat. Beckova sebesposuzovací škála deprese nemusí podávat vždy plnohodnotné výsledky, jelikož nelze zaručit upřímné odpovědi probandů.

Problém by mohl nastat i při vyhodnocování kortizolové analýzy nebo při statistickém zpracování dat.

Výsledky této studie by mohly poskytnout větší porozumění fyziologickým mechanismům při depresivním onemocnění, alespoň z hlediska vyplavování kortizolu a T3.

Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo podat přehled o hormonech štítné žlázy a nadledvin, zvláště o jejich působení na psychické funkce. Jelikož tyto hormony neovlivňují všechny sféry lidského psychického fungování, zaměřuji se převážně na emoční poruchy, stres a kognitivní funkce, hlavně na paměť.

V prvních dvou kapitolách poskytuji obecný úvod k problematice, a sice popis endokrinního systému, jednotlivých psychických funkcí a stresu.

Následující kapitola „Štítná žláza“ je první ze dvou hlavních kapitol. V první části kapitoly se věnuji popisu anatomického a histologického fungování, popisu secernovaných hormonů, patologiím v případě nesprávného fungování tohoto orgánu a působení těchto hormonů na vývoj fetu. V další části jsem se snažila zachytit vliv tyroidních hormonů na kognitivní funkce, zahrnující paměť, učení, zpracování informací a kognitivní změny při Alzheimerově chorobě, dále vliv na poruchy emocí, což zahrnuje úzkost, deprese, hypománii až mánii a bipolární poruchu. Závěr jsem věnovala dopadu změněných tyroidních hodnot matky v těhotenství na kognitivní vývoj dítěte.

Druhou hlavní kapitolou, čtvrtou v celkovém pořadí, je kapitola s názvem „Nadledviny“. Obdobně jako u kapitoly „Štítná žláza“ jsem se nejprve věnovala popisu anatomie a histologie, vylučovaným hormonům a patologii. Ve druhé části kapitoly jsem rovněž rozebrala vliv nadledvinových hormonů, hlavně kortizolu, na kognitivní funkce (převážně paměť, jelikož ta je těmito hormony ovlivněna nejvíce, či inteligence), emoční poruchy (deprese, úzkost), stres a syndrom vyhoření.

V druhé části práce jsem podala „Návrh výzkumu“, jenž je zaměřen na hladiny kortizolu a tyroxinu při léčbě pacientů trpících depresivní poruchou. Výzkum je longitudinální, spočívá v porovnávání hladin jmenovaných hormonů v čase u pacientů léčících se s depresí.

Přestože jsem se snažila toto téma postihnout co nejdříve, jsem si vědoma, že by bylo možno rozpracovat problematiku podrobněji, čemuž brání omezený rozsah bakalářské práce. Oblast hormonů a psychického fungování je velice rozsáhlá a má stále co nabídnout, tuto práci je možno chápat jako podklad pro důkladnější rozpracování a realizaci výzkumu v rámci diplomové práce.

Seznam použité literatury

- Ahmed, O., El-Gareib, El-Bakry, A., El-Tawab, S., & Ahmed, R. (2008). Thyroid hormones states and brain development interactions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 26(2), pp. 147–209.
- Almeida, C., Brasil, M. A., Costa, A. L., Reis, F. A., Reuters, V., Teixeira, P., ... Vaisman, M. (2007). Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. *Revista Brasileira De Psiquiatria*, 29(2), 157–159.
- Andersen, S., Laurberg, P., Wu, C., & Olsen, J. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics*, 121(11), pp. 1365–1374.
- Appolinario, J. C., Fontenelle, L. F., Rodrigues, A. C., Segenreich, D., & Fontes, R. (2005). Symptoms of depression and anxiety among patients with subclinical hypothyroidism. = Sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com hipotireoidismo subclínico. *Jornal Brasileiro De Psiquiatria*, 54(2), pp. 94–97.
- Aron, D., & Tyrrell, B. (2003). Glukokortikoidy a adrenální androgeny. In F. Greenspan, J. Baxter, *Základní a klinická endokrinologie* (pp. 336–379). Praha: H&H.
- Aronson, R., Offman, H., Joffe, R., & Naylor, D. (1996). Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. *Archives of General Psychiatry*, 53(9), pp. 842–848.
- Asher, R. (1949). Myxoedematous madness. *British Medical Journal*, 22, 555–562.
- Bahn, R., Burch, H., Cooper, D., Garber, J., Greenlee, M., Klein, I. (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists. *Thyroid*, 21(6), pp. 593–646.
- Baldini, I. M., Vita, A., Mauri, M.C., Amodei, V., Carrisi, M., Bravin, S., & Cantalamessa, L. (1997). Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21, 925–935.

Baumgartner, A. (2000). Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 3(2), pp. 149–165.

Baxter, J., & Tyrrell, J. (1981). The adrenal cortex. In P. Felig et al., *Endocrinology and metabolism* (pp. 385–510). New York: McGraw hill book company.

Bayliss, W., & Starling, E. (1902). The mechanism of pancreatic secretion. *Journal of Physiology*, 28(5). Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1540572/>

Beluche, I., Carrière, I., Ritchie, K., & Ancelin, M. (2010). A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychological Medicine*, 40(6), pp. 1039–1049.

Boelaert, K., & Franklyn, J. (2005). Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology* (187), pp. 1–15.

Bowen, R. (1999). Functional anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Colorado State University*. Retrieved from: <http://arbl.cvmb.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/tyroid/anatomy.html>

Bowen, R. (2002). Functional anatomy of the adrenal gland. *Colorado State University*. Retrieved from: <http://www.rivendell.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/adrenal/anatomy.html>

Bowen, R. (2010). Mechanism of action and physiologic effects of thyroid hormones. *Colorado State University*. Retrieved from:

<http://arbl.cvmb.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/tyroid/physio.html>

Burmeister, L. A., Ganguli, M., Hiroko, H. D., Toczek, T., DeKosty, S. T., & Nebes, R. D. (2001). Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid*, 11(12), 1177–1185.

Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. (1994). B-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* (371), pp. 702–704.

Capet, C., Jégo, A., Denis, P., Noël, D., Clerc, I., Cornier, A., ... Doucet, J. (2000). L'altération cognitive au cours de l'hypothyroïdie est-elle réversible avec le traitement substitutif?. *La Revue de Médecine Interne*, 21(8), pp. 672–678.

Celestin, L. (2013). Charles-Edouard Brown-Séguard: The biography of a tormented genius. *Springer*. Retrieved from: http://books.google.cz/books?id=i7VeBAAAQBAJ&pg=PA216&lpg=PA216&dq=brown+-+seguard+internal+secretion&source=bl&ots=8kYrq_Vf0A&sig=WPv7KHGhJhBcLrLoq8rndUJLnKg&hl=cs&sa=X&ei=r2gMVKmSK4agyAO9roCIBA&ved=0CDoQ6AEwAw#v=onepage&q=brown%20-%20seguard%20internal%20secretion&f=false

Chang, K., Keck, P., Stanton, S., McElroy, S., Strakowski, S., & Geraciotti, T. (1998). Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biological Psychiatry*, 43(10), pp. 730–733.

Comijs, H., Gerritsen, L., Penninx, B., Bremmer, M., Deeg, D., & Geerlings, M. (2010). The Association Between Serum Cortisol and Cognitive Decline in Older Persons. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(1), pp. 42–50.

Češka, R. (2010). *Interna*. Praha: Triton.

DeKloet, E. (2014). From receptor balance to rational glucocorticoid therapy. *Endocrinology*, 155(8), pp. 2754–2769.

De Vente, W., Olf, M., Van Amsterdam, J., Kamphuis, J., & Emmelkamp, P. (2003). Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses. *Occupational and Environmental Medicine*, 60, pp. 54–61.

Elgh, E., Lindqvist Åstot, A., Fagerlund, M., Eriksson, S., Olsson, T., & Näsman, B. (2006). Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 59(2), pp. 155–161.

Extein, I., Pottash, A., Gold, M., Cadet, J., Sweeney, D., Davies, R., & Martin, D. (1980). The thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone in mania and bipolar depression. *Psychiatry Research*, 2(2), pp. 199–204.

- Ficková, E. (1993). *Determinanty zvládania stresu: I. Teoretické prístupy*. *Československá psychologie*, 37(1), 37–42.
- Furlan, P., DeMartinis, N., Schweizer, E., Rickels, K., & Lucki, I. (2001). Abnormal salivary cortisol levels in social phobic patients in response to acute psychological but not physical stress. *Biological Psychiatry*, 50(4), pp. 254–259.
- Gaysina, D., Gardner, M., Richards, M., & Ben-Shlomo, Y. (2014). Cortisol and cognitive function in midlife: The role of childhood cognition and educational attainment. *Psychoneuroendocrinology*, (7), pp. 189–198.
- Giynas Ayhan, M., Uguz, F., Askin, R., & Gonen, M. (2014). The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. *General Hospital Psychiatry*, 36(1), pp. 95–98.
- Gold, P., Goodwin, F., & Chrousos, G. (1988). Clinical and biochemical manifestations of depression: Relationship to the neurobiology of stress. *The New England journal of medicine*, (319), pp. 348–353.
- Gold, P. (1998). A healthy body in a healthy mind – vice versa – the damaging power of "uncontrolable" stress. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(6), pp. 1842–1845.
- Goldfien, A. (2003). Dřeň nadledvin. In F. Greenspan, J. Baxter et al., *Základy klinické endokrinologie* (pp. 405–427). Praha: H&H.
- Goldstein, B., & Levitt, A. (2005). Thyroxine-associated hypomania. *Journal of the American Academy of Child*, 44(3), pp. 211.
- Greer, A. (1990). *The thyroid gland*. New York: Raven Press.
- Greenspan, F., & Baxter, J. (2003). *Základní a klinická endokrinologie*. Praha: H&H.
- Grossi, G., Perski, A., Evengård, B., Blomkvist, V., & Orth-Gomér, K. (2003). Physiological correlates of burnout among women. *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 55 (issue 4), pp. 309–316.

- Grossi, G., Perski, A., Ekstedt, M., Johansson, T., Lindström, M., & Holm, K. (2005). The morning salivary cortisol response in burnout. *Journal of Psychosomatic Research*, 59(2), pp. 103–111.
- Haddow, J., Palomaki, G., Allan, W., Williams, J., Knight, G., Gagnon, J., ... Klein, R. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*, 341(8), pp. 549–555.
- Hanč, O., & Pádr, Z. (1982). *Hormony, Úvod do jejich chemie a biologie*. Praha: Academia.
- Henrichs, J., Bongers-Schokking, J., Schenk, J., Ghassabian, A., Schmidt, H., Visser, T., ... Tiemeier, H. (2010). Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The generation R study. *The journal of clinical endocrinology*, 95(9), pp. 4227–4234.
- Henry, M., & Thomas, K. (2014). Episodic memory impairment in Addison's disease: results from a telephonic cognitive assessment. *Metabolic Brain Disease*, 29(2), pp. 421–430.
- Hu, L., Shen, C., Hu, Y., Chen, M., Tsai, C., Chiang, H., ... Kato, T. (2013). Hyperthyroidism and risk for bipolar disorders: A nationwide population-based study. *PLoS ONE*, 8(8), pp. 1–5.
- Hurd, R.. (2006). Hypothyroidism - primary. *Endocrine surgery encyclopedia* [online]. Retrieved from: http://endocrinesurgery.ucla.edu/patient_education_adm_hypothyroidism_primary.html
- Iga, J., Taniguchi, T., & Ohmori, T. (2005). Mood swing from severe depression to mania following acute alteration of thyroid status. *General Hospital Psychiatry*, 27(6), pp. 451–453.
- Jackson, I. (1998). The thyroid axis and depression. *Thyroid*, 8(10).
- Jezova, D., Makatsori, A., Duncko, R., Moncek, F., & Jakubek, M. (2004). High trait anxiety in healthy subjects is associated with low neuroendocrine activity during

psychosocial stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(8), pp. 1331–1336.

Joffe, R., Young, L., Cooke, R., & Robb, J. (1994). The thyroid and mixed affective states. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(2), pp. 131–132.

Kebza, V. (2005). *Psychosociální determinanty zdraví*. Praha: Academia.

Kebza, V., & Šolcová, I. (1998). Burnout syndrom: teoretická východiska, diagnostické a intervenční možnosti. *Československá psychologie*, (5), pp. 429–448.

Khemka, D., Ali, J., & Koch, C. (2011). Primary hypothyroidism associated with acute mania: Case series and literature review. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 119(8), pp. 513–517.

Kronenberg, H., & Williams, R. (2008). *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders/Elsevier.

Křivohlavý, J. (1998). *Jak neztratit nadšení*. Praha: Grada.

Lima, F., Trentin, A., Rosenthal, D., Chagas, C., & Moura Neto, V. (1997). Thyroid hormone induces protein secretion and morphological changes in astroglial cells with an increase in expression of glial fibrillary acidic protein. *Journal of Endocrinology*, 154(1), pp. 167–175.

Lupien, S., Lecours, A., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N., & Meaney, M. (1994). Basalcortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience*, (14), pp. 2893–2903.

Lupien, S., Wilkinson, C., Brière, S., Ménard, C., Ng Ying Kin, N., & Nair, N. (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 27(3), pp. 401–416.

Lynn, W., & Lynn, J. (2007). Hypothyroidism is easily overlooked. *Practitioner*, (251), pp. 61–62.

Man, E., Brown, J., & Serunian, S. (1991). Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Annals of clinical & laboratory science*, 21(4), pp. 227–239.

McDonald, M., Wong, R., Goldstein, G., Weintraub, B., Cheng, S., & Crawley, J. (1998). Hyperactivity and learning deficits in transgenic mice bearing a human mutant thyroid hormone beta1 receptor gene. *Learning & memory*, 5(4–5), pp. 289–301.

McEwen, B., & Sapolsky, R. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), pp. 205–216.

McEwen, B. (2001). Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Science*, (933), pp. 265–277.

Melamed, S., Ugarten, U., Shirom, A., Kahana, L., Lerman, Y., & Froom, P. (1999). Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels. *Journal of Psychosomatic Research*, 46(6), pp. 591–598.

Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: MKN-10 : desátá revize. (2008). Praha: Bomton Agency.

Moch, S., Panz, V., Joffe, B., Havlik, I., & Moch, J. (2003). Longitudinal changes in pituitary-adrenal hormones in South African women with burnout. *Endocrine*, 21, pp. 267–272.

Mommersteeg, P., Keijsers, G., Heijnen, C., Verbraak, M., & Van Doornen, L. (2006). Cortisol deviations in people with burnout before and after psychotherapy: A pilot study. *Health Psychology*, 25(2), pp. 243–248.

Montero-Pedrazuela, A., Fernández-Lamo, I., Alieva, M., Pereda-Pérez, I., Venero, C., & Guadaño-Ferraz, A. (2011). Adult-onset hypothyroidism enhances fear memory and upregulates mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the amygdala. *Plos ONE*, 6(10), pp. 1–10.

Morgan, C., Cho, T., Hazlett, G., Coric, V., & Morgan, J. (2002). The impact of burnout on human physiology and on operational performance: A prospective study of soldiers enrolled in the combat diver qualification course. *Yale J Biol Med*, (75), pp. 199–205.

Němec, J., & Zamrazil, V. (2005). Štítná žláza. In L. Stárka, V. Zamrazil et al., *Základy klinické endokrinologie* (pp. 81–108). Praha: Maxdorf.

- O'Connor, T., O'Halloran, D., & Shanahan, F. (2000). The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM*, 93(6), pp. 323–333.
- Oosterholt, B., Maes, J., Van der Linden, D., Verbraak, M., & Kompier, M. (2014). Burnout and cortisol: Evidence for a lower cortisol awakening response in both clinical and non-clinical burnout. *Journal of Psychosomatic Research*, (14).
- Parker, K., & Rainey, W. (2004). The adrenal glands. In J. Griffin, S. Ojeda, *Textbook of endocrine physiology* (pp. 319–348). New York: Oxford University Press.
- Petrovický, P. (2001). *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi*. (1. vyd., 463 s.) Martin: Osveta.
- Philip, N., Carpenter, L., Tyrka, A., & Price, L. (2010). Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(5), pp. 709–722.
- Pineda-Reynoso, M., Cano-Europa, E., Blas-Valdivia, A., Hernandez-Garcia, R., Franco-Colin, M., & Ortiz-Burton, R. (2010). Hypothyroidism during neonatal and perinatal period induced by thyroidectomy of the mother causes depressive-like behavior in prepubertal rats. *Neuropsychiatric disease and treatment*, (6), pp. 137–143.
- Plháková, A. (2011). *Učebnice obecné psychologie*. Praha: Academia.
- Pruessner, J., Hellhammer, D., & Kirschbaum, C. (1999). Burnout, Perceived Stress, and Cortisol Responses to Awakening. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), pp. 197–204.
- Resta, F., Triggiani, V., Barile, G., Benigno, M., Suppressa, P., A. Giagulli, V., ... Sabba, C. (2012). Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Dysfunction in the Elderly. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 12(3), 260–267.
- Rivas, M., & Naranjo, R. (2007). Thyroid hormones, learning and memory. *Genes, brain & behaviour*, 6(1), pp. 40–44.
- Selye, H. (1966). *Život a stres*. Bratislava: Obzor.

Scheltens, P., Fox, N., Barkhof, F., & De Carli, C. (2002). Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: Beyond exclusion. *Lancet Neurol*, (1), pp. 13–21.

Schultebrasucks, K., Wingenfeld, K., Heimes, J., Quinkler, M., & Otte, C. (2015). Cognitive function in patients with primary adrenal insufficiency (Addison's disease). *Psychoneuroendocrinology*, (55), pp. 1–7.

Sidhaye, A. (2004). Hypothyroidism - secondary. *Endocrine surgery encyclopedia* [online]. Retrieved from: http://endocrinesurgery.ucla.edu/patient_education_admin_hypothyroidism_secondary.html

Smith, J., Evans, A., Costall, B., & Smythe, J. (2002). Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neuroscience & Biobehavioral Review*, (26), pp. 45–60.

Soares, J., & Jablonska, B. (2004). Psychosocial experiences among primary care patients with and without musculoskeletal pain. *European Journal of Pain*, 8(1), pp. 79–89.

Soldin, O., Tractenberg, R., Hollowell, J., Jonklaas, J., Janicic, N., & Soldin, S. (2004). Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: Trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*, 14(12), pp. 1084–1090.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Guite, J., & Harding, M. (1995). ADHD and thyroid abnormalities: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36(5), pp. 879–885.

Squire, L. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, (82), pp. 171–177.

Stárka, L., & Zamrazil, V. (2005). Choroby nadledvin. In L. Stárka, V. Zamrazil et al., *Základy klinické endokrinologie* (pp. 148–180). Praha: Maxdorf.

Starling, E. (1905). The Croonian Lectures: On the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet*, 166(4275).

Sternberg, R. (2002). *Kognitivní psychologie*. Praha: Portál.

- Stuchlíková, I. (2002). *Základy psychologie emocí*. Praha: Portál.
- Šolcová, I. (1995). *Umíte si poradit se stresem?* Praha: Národní centrum podpory zdraví.
- Takahashi, T., Ikeda, K., Ishikawa, M., Tsukasaki, T., Nakama, D., Tanida, S., & Kameda, T. (2004). Social stress-induced cortisol elevation acutely impairs social memory in humans. *Neuroscience Letters*, *363*(2), pp. 125–130.
- Takahashi, T., Ikeda, K., Ishikawa, M., Kitamura, N., Tsukasaki, T., Nakama, D., & Kameda, T. (2005a). Interpersonal trust and social stress-induced cortisol elevation. *NeuroReport*, *16*(2), pp. 197–199.
- Takahashi, T., Ikeda, K., Ishikawa, M., Kitamura, N., Tsukasaki, T., Nakama, D., & Kameda, T. (2005b). Anxiety, reactivity, and social stress-induced cortisol elevation in humans. *Neuroendocrinology Letters*, *4*(26), pp. 351–354.
- Tata, J. (2005). One hundred years of hormones. *Science and Society*, *6*(6). Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1369102/>
- Thyroid deficiency and mental health. (2007). *Harvard health publications* [online]. Retrieved from: <http://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/tyroid-deficiency-and-mental-health>
- Toren, P., Karasik, A., Eldar, S., Wolmer, L., Shimon, I., Weitz, R., ... Laor, N. (1997). Thyroid function in attention deficit and hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *31*(3), pp. 359–363.
- Tremont, G., Stern, R., Cestervelt, H., Bishop, C., & Davis, J. (2003). Neurobehavioral functioning in thyroid disorders. *Medicine and health*, *68*(10), pp. 318–322. Retrieved from: <http://med.brown.edu/neurology/articles/gt31803.pdf>
- Trojan, S. (2003). *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada Publishing.
- Uzel, J. (2008). *Bezpečný podnik – prevence a zvládání stresu*. Praha: Výzkumný ústav bezpečnosti práce.

Willoughby, A., McAndrews, P., & Rovet, J. (2013). Effects of early thyroid hormone deficiency on children's autobiographical memory performance. *Journal of Neuropsychological Society*, 19(4), pp. 419–429.

Wolkowitz, O., Reus, V., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., ... Pickar, D. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *American Journal of Psychiatry*, 147(10), pp. 1297–1303.

Woodburne, R., & Burkel, W. (1994). *Essentials of human anatomy*. New York: Oxford University Press.

Young, A., Sahakian, B., Robbins, T., & Cowen, P. (1999). The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology*, 145(3), pp. 260–266.

Young, E., Lopez, J., Murphy-Weinberg, V., Watson, S., & Akil, H. (2000). Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(4), pp. 411–418.

Zoeller, R., & Rovet, J. (2004). Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *Journal of Neuroendocrinology*, (16), pp. 809–818.