

# KORTIZOL A ALDOSTERON JAKO STRESOVÉ HORMONY U SCHIZOFRENIE

souborný článek

Marie Obdržálková<sup>1,2</sup>  
Libor Ustohal<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Brno

<sup>2</sup>Lékařská fakulta MU Brno

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Marie Obdržálková  
Psychiatrická klinika FN Brno  
Jihlavská 25  
625 00 Brno  
e-mail:  
obdrzalkova.marie@fnbrno.cz

Tato práce byla finančně podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno). FN Brno žádným způsobem nezasahovala do obsahu článku.

## SOUHRN

**Obdržálková M, Ustohal L. Kortizol a aldosteron jako stresové hormony u schizofrenie**

Výzkum psychóz, zvláště schizofrenie, je v posledních letech zaměřen na období před jejich propuknutím a těsně po něm. Zajímavým tématem výzkumu se v poslední době stává vliv stresu a dysregulace osy hypothalamus–hypofýza–kůra nadledvin, které zřejmě hrají významnou roli v etiopatogenezi schizofrenie. Výzkum se zaměřuje především na roli kortizolu a přitom se dochází k rozdílným výsledkům. Většina studií však svědčí pro zvýšenou bazální hladinu kortizolu u pacientů s první epizodou psychózy či osob s velmi vysokým rizikem rozvoje psychózy, ale na druhou stranu dynamická kortizolová odpověď na stres je snížena. Další hormon – aldosteron, který byl dlouho považován za mineralokortikoid bez jakékoli funkce v CNS, může dle recentních poznatků rovněž ovlivnit psychické funkce. Existují studie, které prokazují souvislost koncentrací aldosteronu s klinickým stavem u depresivních poruch – s jejich závažností, průběhem a výsledkem. V pilotní studii s pacienty trpícími schizofrenií byly výsledky odlišné než v případě depresivní poruchy – koncentrace aldosteronu byly vyšší u pacientů s delším trváním schizofrenie a nižší závažností psychopatologie, stejně jako poměr aldosteron / kortizol. Vzhledem k chybějícím poznatkům jsou nutné další studie k osvětlení role osy hypothalamus–hypofýza–kůra nadledvin a také kortizolu a aldosteronu jako potenciálních biomarkerů u psychotických poruch, zvláště schizofrenie.

## SUMMARY

**Obdržálková M, Ustohal L. Cortisol and aldosterone as stress hormones in schizophrenia**

Research on psychoses, especially schizophrenia, has been focusing on the period before and just after its onset. An interesting topic of research has recently become the influence of stress and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which seems to play an important role in the etiopathogenesis of schizophrenia. The researchers are focused mainly on the role of cortisol, but the results are different. However, most studies suggest an increased basal cortisol level in patients with first episode of psychosis or people with a very high risk of developing psychosis, but on the other hand, a dynamic cortisol response to stress is reduced. Another hormone, aldosterone, which has been considered as mineralocorticoid without any function in the brain, appears to affect also psychological functions. There are studies showing the association of aldosterone levels related to clinical status (severity, course and outcome) in depressive disorder. In schizophrenia, there is a pilot study that has a different association with the severity of psychopathology of schizophrenia than in the case of depressive disorder, namely aldosterone serum levels were higher in patients with longer duration of schizophrenia and lower severity of psychopathology, as well as aldosterone / cortisol ratio. Because of lack of knowledge, further studies are needed to clarify the role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cortisol and aldosterone as poten-

**Klíčová slova:** psychóza, schizofrenie, stres, kortizol, aldosteron.

tial biomarkers in psychotic disorders, especially schizophrenia.

**Key words:** psychosis, schizophrenia, stress, cortisol, aldosterone.

## ÚVOD

V posledních letech se výzkum schizofrenie zabývá obdobím před rozvojem psychózy a krátce po něm. Je to období důležitých neurobiologických a socio-environmentálních změn.<sup>1</sup> Za velmi významný v etiopatogenezi schizofrenie je považován model vulnerability a stresu (vulnerability stress model). Dle tohoto modelu predisponující biologické faktory zvyšují senzitivitu některých jedinců na stres a činí je vulnerabilnějšími stran rozvoje psychózy pod vlivem stresujících okolností.<sup>2</sup> Cílem tohoto článku je zaměřit se na hlavní biologický systém, který působí v odpovědi na stres, a to osu hypotalamus–hypofýza–kůra nadledvin (HPA osa). Zvláště se budeme věnovat produktu této osy – kortizolu – u pacientů se schizofrenií. V poslední části pak zmíníme i další hormon, který do nedávné doby nebyl se stresem a odpovědí na něj spojován, a tím je aldosteron.

## OSA HYPOTALAMUS–HYPOFÝZA–KŮRA NADLEDVIN U SCHIZOFRENIE

Činnost HPA osy je spuštěna uvolněním kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH) a vazopresinu, které jsou oba syntetizovány v hypotalamu. Tím je aktivována sekrece adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z hypofýzy, což stimuluje sekreci kortizolu z kůry nadledvin. Kortizol pak interaguje s receptory mnoha tkání včetně samotné HPA osy, čímž zpětnovazebně dochází k inhibici další sekrece ACTH z hypofýzy a CRH z hypotalamu.<sup>2</sup> U zdravých jedinců se předpokládají dynamické změny ve struktuře a funkci HPA osy v odpovědi na interní a externí stimuly a požadavky, ať už adaptivní, nebo patologické.<sup>1,3</sup> Odpověď HPA osy na akutní stresory se liší od odpovědi na chronický stres a stresující podmínky. Druhý případ se typicky manifestuje trvale vyššími bazálními hladinami kortizolu. V průběhu času mají tyto vyšší hladiny toxický efekt, včetně působení alterace neuroplasticity.<sup>1</sup>

Dysregulace HPA osy byla dokumentována u velké skupiny somatických a psychických poruch včetně prvních epizod psychózy a také rizikových stavů pro rozvoj psychózy.<sup>1</sup> Dlouhodobě se předpokládala hyperaktivita HPA osy u pacientů v časných fázích psychózy.<sup>1,2</sup> Tato představa poněkud zjednodušovala dynamické změny, ke kterým dochází postupem času u pacientů v riziku psychózy, během první epizody psychózy a v chronických fázích psychotické poruchy. Toto dokládaly novější

výsledky, které původní koncept hyperaktivity HPA osy problematizovaly.<sup>1</sup> Tyto vzájemně si odporující výsledky se pokusili vysvětlit sjednocující hypotézou Shah a Malla. Přišli s tzv. tonicko/fázickým modelem. Ten předpokládá, že u jedinců s rizikem rozvoje psychózy je zvýšená aktivita HPA osy projevující se zvýšenou diurnální hladinou kortizolu, přičemž je oslabena zpětnovazebná inhibice osy (tonická HPA hyperaktivace). Zároveň je však oslabena odpověď HPA osy na akutní psychosociální stres (fázické HPA oploštění), která je u zdravých jedinců zachována.<sup>1</sup>

Většina výzkumů narušení funkce HPA osy nejen u pacientů se schizofrenií se zabývá měřením hladin kortizolu jako nejvýznamnějšího stresového hormonu.

## KORTIZOL JAKO STRESOVÝ HORMON U SCHIZOFRENIE

Poznatků o souvislosti kortizolu a schizofrenie existuje celá řada. Zatímco zvýšené hladiny kortizolu byly zaznamenány v průběhu schizofrenie stejně jako u raných psychóz (ve srovnání se zdravými kontrolami), otázkou zůstává, zda zvýšené hladiny kortizolu jsou spjaté spíše se stresem nově vznikajícího onemocnění či vlastní psychózou. Chaumette et al. v roce 2016 publikovali výsledky z první francouzské kohorty žadatelů o včasnou pomoc (ICAAR), zahrnující subjekty s velmi vysokým rizikem psychózy (UHR), první epizodou psychózy (FEP) a kontroly. Kromě toho autoři vytvořili metaanalýzu dostupných studií popisujících hladiny kortizolu ve slinách u osob s velmi vysokým rizikem psychózy a pacientů s první epizodou psychózy. Ve studii ICAAR byla u 169 jedinců (ve věku 15–30 let) měřena jejich bazální hladina kortizolu a jednotliví účastníci byli zařazeni do tří skupin: UHR, FEP nebo kontrol za použití kritérií Komplexního hodnocení rizikových duševních stavů (CAARMS). Tyto tři skupiny byly porovnány při vstupu do studie a jedinci s UHR a kontroly byli také zařazeni do jednoletého longitudinálního sledování. UHR participanti, u kterých se rozvinula psychóza během prvního roku sledování, byli navíc porovnání s těmi, u nichž ke konverzi do psychózy nedošlo. Bazální hladiny kortizolu nebyly v kohortě ICAAR významně odlišné mezi žádnou ze tří sledovaných skupin (UHR, FEP a kontrolami). Zajímavé je, že počáteční hladiny kortizolu byly korelovány s pozitivními příznaky na konci jednoletého sledování.<sup>4</sup> Metaanalýza odhalila významné zvýšení bazálních hladin kortizolu u UHR

subjektů ve srovnání s kontrolami (8 studií – 1060 jedinců), ale nikoli mezi pacienty s FEP a kontrolami (6 studií – 441 jedinců). Nepřímé srovnání bazálních hladin kortizolu ve slinách provedené mezi osobami s UHR a pacienty s FEP neukázalo statisticky signifikantní rozdíly. Nebyly zjištěny ani žádné rozdíly mezi bazálním kortizolem osob s UHR, u nichž došlo k rozvoji psychózy, a těmi, u nichž k rozvoji psychózy nedošlo (4 studie – 301 jedinců). Autoři svoji práci uzavírají s tím, že metaanalýza (včetně nových údajů) naznačuje, že hladiny bazálního kortizolu jsou zvýšeny u UHR osob ve srovnání se zdravými kontrolami, ale neliší se u pacientů s FEP od těch zaznamenaných u UHR osob nebo kontrol (tab. 1). Autoři dále uvádějí, že existuje mnoho faktorů, které mohly snížit velikost účinku (effect size) u pacientů s FEP, zejména pokud jde o užívání medikace. Dosaďadní zjištění tak podle nich prozatím naznačují, že bazální hladiny kortizolu nemusejí být spolehlivým biomarkerem časné psychózy, avšak dodávají, že jsou potřebné další studie k objasnění přesné role osy HPA v konverzi do psychózy.<sup>4</sup>

Další metaanalýza, publikovaná Bergerem et al., se zaměřila na tzv. Reakci kortizolu na probuzení (Cortisol awakening response – CAR), definovanou jako zvýšené uvolňování kortizolu v reakci na probuzení a vstávání (studováno je zvýšení hladiny kortizolu během prvních 30 minut od chvíle, kdy subjekt vstane). U Reakce kortizolu na probuzení se ukazuje asociace se sociálními a environmentálními rizikovými faktory rozvoje schizofrenie, proto byla u schizofrenie studována jako potenciální biomarker. Autoři do svého systematického přehledu a metaanalýzy zařadili 11 studií s 879 účastníky. Zařazené studie se zaměřily na výzkum Reakce kortizolu na probuzení u pacientů se schizofrenií, první epizodou psychózy a rizikovými duševními stavy. Metaanalýza ukázala sníženou Reakci kortizolu na probuzení u pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami ( $g = -0,426$ , 95 % CI  $-0,585$  až  $0,267$ ,  $p < 0,001$ , 11 srovnání mezi skupinami,  $n = 879$ ). Analýza jednotlivých podskupin ukázala oploštělou Reakci kortizolu na probuzení u pacientů se schizofrenií ( $g = -0,556$ , 95 % CI  $-1,069$  až  $-0,044$ ,  $p < 0,05$ , 2 srovnání mezi skupinami,  $n = 114$ ) a první epizodou psychózy ( $g = -0,544$ , 95 % CI  $-0,731$  až  $-0,358$ ,  $p < 0,001$ , 6 srovnání mezi jednotlivými skupinami,  $n = 505$ ), ale ne u jedinců s rizikem rozvoje duševní poruchy (tab. 1). Autoři svoji práci uzavírají s tím, že je třeba dalších longitudinálních studií k určení potenciálu Reakce kortizolu na probuzení jako biomarkeru s prediktivní hodnotou. Kromě toho

doporučují vedle neuroendokrinních systémů studovat i zánětlivé a metabolické markery.<sup>5</sup>

Další výzkum u pacientů s FEP se zaměřil nejen na kortizol, ale i dehydroepiandrosteron (DHEA) a jeho sulfátovou formu (DHEAS). DHEA a DHEAS jsou neuroaktivní steroidy s antiglukokortikoidními vlastnostmi. Nerovnováha v poměru kortizolu k DHEA se považuje za součást patofyziologických dějů u psychických poruch souvisejících se stresem.<sup>6</sup> Studie Garnerové et al. prospektivně zkoumala cirkulující kortizol, DHEAS a jejich poměr u pacientů s první epizodou psychózy ve srovnání se zdravými kontrolami. Zkoumán byl i jejich vztah k vnímanému stresu, psychotickým, negativním a afektivním symptomům. Hladiny kortizolu a DHEAS analyzované z krve byly získány od 39 drug-naive nebo dosud minimálně léčených pacientů s FEP a 25 kontrol. U 23 pacientů a 15 kontrol proběhlo opakované hodnocení během 12 týdnů. Vnímaný stres byl vyhodnocen pomocí Perceived Stress Scale a symptomy duševní poruchy byly hodnoceny u pacientů s FEP pomocí Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) a Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA). Na počátku nebyly pozorovány žádné rozdíly v hladinách kortizolu, DHEAS nebo v poměru kortizolu/DHEAS mezi pacienty a kontrolami. Ve sledovaném období nenastaly ani žádné rozdíly ve změně těchto biologických proměnných. U pacientů s FEP však bylo zachyceno snížení hladiny kortizolu a poměru kortizolu/DHEAS v čase; toto snížení bylo přímo spojeno se zlepšením deprese, negativních a psychotických symptomů (v posledním případě se to týkalo pouze kortizolu) (tab. 1). Vnímaný stres významně koreloval s DHEAS a poměrem kortizol/DHEAS u kontrol, ale ne u pacientů, což dle autorů pravděpodobně odráželo zhoršenou schopnost hormonální reakce na stres u pacientů s FEP. Autoři studii uzavírají s tím, že jejich zjištění dále podporují zapojení stresového systému do patofyziologie psychotických poruch s potenciálními důsledky pro léčebné strategie, které tyto neurosteroidy moduluji.<sup>6</sup>

Existují i studie, které se zaměřily na to, zda a jak mohou HPA osu ovlivňovat antipsychotika a zda může být účinek antipsychotik na mozek dán alespoň zčásti modulací těchto biologických systémů.<sup>7</sup>

Existují důkazy, že kortizol a také jeden z markerů zánětu – interleukin 6 (IL-6), jsou ovlivňovány antipsychotiky,

Tab. 1. Výsledky nejdůležitějších studií a metaanalýz zkoumajících hladiny kortizolu u pacientů se schizofrenií

<b>Metaanalýza Chaumette et al. (2016)</b>	UHR vs. kontroly: ↑ hladiny bazálního kortizolu u UHR jedinců FEP vs. kontroly: žádné signifikantní rozdíly v bazální hladině kortizolu
<b>Metaanalýza Berger et al. (2016)</b>	↓ Reakce kortizolu na probuzení u pacientů s FEP ve srovnání s kontrolami Oploštělá Reakce kortizolu na probuzení u pacientů se schizofrenií a u pacientů s FEP
<b>Studie Garnerová et al. (2011)</b>	FEP vs. kontroly: žádný rozdíl v bazálních hladinách kortizolu, DHEAS či poměru kortizol/DHEAS Snížení kortizolu a poměru kortizol/DHEAS v čase u pacientů s FEP korelující s poklesem depresivních, negativních a psychotických symptomů (v posledním případě korelující jen s poklesem hladin kortizolu)
<b>Studie Vaessen et al. (2018)</b>	Žádné rozdíly hladin kortizolu u pacientů s psychózou, jejich příbuzných a kontrol Snížená schopnost pacientů s psychózou reagovat na stres změnami hladin kortizolu ve srovnání se zbývajícími skupinami

Pozn.: DHEAS – sulfátová forma dehydroepiandrosteronu; FEP – pacienti s první epizodou psychózy; UHR – subjekty s velmi vysokým rizikem psychózy.

kteřá mohou obnovit „normální“ hladiny těchto biomarkerů a jejich regulaci.<sup>7–9</sup> Nicméně není jasné, zda to odráží přímý účinek těchto léčiv na systém stresové reakce, nebo spíše nepřímý účinek prostřednictvím zmírnění psychotických příznaků. Proto je potřeba zjistit, zda antipsychotika s různými farmakologickými účinky ovlivňují tyto biomarkery stejně či jinak. Změny koncentrací kortizolu byly u pacientů s psychózou zaznamenány po podání antipsychotik první i druhé generace, ale některé důkazy naznačují, že antipsychotika druhé generace by mohla snižovat hladiny kortizolu ve větší míře než antipsychotika první generace.<sup>7,10–13</sup> V roce 2016 byla publikována randomizovaná, dvojité slepá studie Handleyové et al., zaměřená na porovnání účinků jedné dávky dvou odlišných antipsychotik (haloperidolu a aripiprazolu) na hladiny kortizolu, IL-6 a průtoku krve v oblasti hipokampu u 17 zdravých mužů. Subjekty dostaly jednorázovou dávku haloperidolu (3 mg), aripiprazolu (10 mg) nebo placebo. Poté u nich byla opakovaně měřena hladina kortizolu ve slinách, hladiny IL-6 z plazmy a klidový průtok krve mozkem (rCBF). Autoři našli výrazně nižší hodnotu hladiny kortizolu po podání haloperidolu než po podání placebo, ale také aripiprazolu. Hladina IL-6 se rovněž snížila po podání haloperidolu ve srovnání s placebem, ale nikoli s aripiprazolem. Dále byl po podání haloperidolu ve srovnání s placebem zaznamenán vyšší průtok krve hipokampem bilaterálně, po podání aripiprazolu ve srovnání s placebem byl zaznamenán pouze trend ke zvýšení průtoku krve v levém hipokampu. Tyto rozdíly v průtocích krve nebyly pro obě antipsychotika patrné poté, co došlo ke zohlednění hladin kortizolu a IL-6. Výsledky studie dle autorů naznačují, že haloperidol může přímo regulovat HPA osu a imunitní systém prostřednictvím svého farmakologického účinku, kterým je antagonismus D2 receptorů. Dále tato data dle autorů naznačují, že zvýšený průtok krve hipokampem může být dán snížením hladiny kortizolu a IL-6 po podání haloperidolu.<sup>7</sup>

Recentní studie Vaessena et al. z roku 2018 vycházela z údajů publikovaných studií a metaanalýz, které ukazují, že psychóza je spjata se zvýšenými hladinami kortizolu a naopak oploštělou schopností reagovat změnami hladin kortizolu a také že užívání antipsychotik může tyto odchylky zmírnit. V této studii byl sledován celkový kortizol, diurnální změny jeho hladin a reaktivita hladin kortizolu na stres v každodenním životě u pacientů s psychózou, kteří užívali antipsychotickou medikaci (N = 53) i kteří ji neužívali (N = 20), u příbuzných psychotických pacientů v první linii (N = 47) a u zdravých kontrol (N = 67). Vzorky slin byly odebírány během dne po dobu šesti po sobě následujících dnů. Současně byla hodnocena míra stresu zažívaná během denních aktivit a u pacientů závažnost psychopatologie. Oproti očekávání nebyla nalezena žádná odlišnost hladin celkového kortizolu mezi jednotlivými skupinami. Pouze u příbuzných psychotických pacientů bylo zaznamenáno strmější diurnální kolísání hladin kortizolu ve srovnání se zdravými kontrolami; stejný trend byl zaznamenán i u pacientů s psychotickou poruchou užívajících antipsychotika. Pacienti s psychózou (medikovaní i nemedikovaní) však reagovali na stresující aktivity menšími výkyvy hladin kortizolu než zdravé kontroly (tab. 1).<sup>14</sup>

## ALDOSTERON JAKO STRESOVÝ HORMON U SCHIZOFRENIE A DALŠÍCH PSYCHICKÝCH PORUCH

Aldosteron byl dlouho považován pouze za mineralokortikoid bez jakékoli funkce v centrálním nervovém systému. Recentní výzkum ukazuje, že však může ovlivňovat i psychické funkce.<sup>15</sup> Výzkum aldosteronu a systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je založen na několika poznatcích: 1) ACTH stimuluje nejen uvolňování kortizolu, ale i aldosteronu; 2) uvolňování kortizolu je potlačeno agonisty mineralokortikoidních receptorů a 3) angiotenzin II působí uvolnění CRH a vazopresinu z hypotalamu.<sup>16</sup> Existuje několik studií, které se zaměřují na koncentraci aldosteronu v souvislosti s depresivní poruchou. Ve starší studii, do které bylo zařazeno sedm nemedikovaných pacientů s depresivní poruchou, zjistili autoři vyšší hladiny aldosteronu v první i druhé půli noci, zatímco hladina kortizolu vykazovala pouze trend ke zvýšení v první půli noci ve srovnání se zdravými kontrolami.<sup>16</sup>

Do další studie Emanuele et al. zařadili 65 pacientů s depresivní poruchou a 65 zdravých kontrol. Všem subjektům byla odebírána venózní krev v 9.00 h ráno, aby se zabránilo vlivu cirkadiálních rytmů. Hladiny reninu se mezi pacienty a zdravými kontrolami nelišily, avšak hladiny aldosteronu byly cca 2,7krát vyšší u pacientů s depresivní poruchou. Autoři studii uzavírají s tím, že hyperaldosteronismus by mohl být společným rysem pacientů s depresivní poruchou a vést u nich ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku.<sup>17</sup>

Häfner et al. publikovali v roce 2012 studii, v níž zkoumali u 1743 subjektů hladiny aldosteronu a reninu a korelovali je s různými kombinacemi depresivní symptomatiky a života o samotě. Samotná depresivní symptomatika či život o samotě nebyly asociovány s vyšší aktivací RAAS, ale jejich kombinace byla spojena jak se zvýšenými hladinami aldosteronu, tak i reninu (v případě aldosteronu byla tato asociace výraznější).<sup>18</sup>

V další studii zkoumali Segeda et al. koncentrace aldosteronu ve slinách u šedesáti pacientů s depresivní epizodou (37 postmenopauzálních žen a 23 mužů). Vyšetření bylo provedeno dvakrát, v akutní depresivní fázi při přijetí do nemocnice a po dosažení remise. Vzorky slin byly odebírány samotnými pacienty vždy dvakrát denně (mezi 8.00 a 9.00 hodinou ráno a večer). Bylo zjištěno, že koncentrace aldosteronu jsou u žen významně vyšší než u mužů a také významně vyšší v okamžiku přijetí do nemocnice ve srovnání s těmi, které byly získány před propuštěním. Ranní koncentrace aldosteronu (nikoli však večerní) odrážely délku depresivní epizody u žen a také závažnost poruchy (tu u obou pohlaví). Navíc pacienti s depresí měli narušený diurnální rytmus uvolňování aldosteronu. Autoři studii uzavírají s tím, že přináší několik důležitých částí důkazů svědčících pro souvislost aldosteronu s patofyziologií deprese. Dle autorů se konkrétně zdá, že koncentrace aldosteronu ve slinách může odrážet výsledek, trvání a závažnost depresivní epizody, a to v závislosti na pohlaví.<sup>19</sup>

Důkazů o významu aldosteronu a RAAS u depresivní poruchy je tedy již poměrně dost, ale prozatím prakticky neexistují žádná data o jejich významu u schizofrenie. Výjimkou představuje pilotní studie, v níž se autoři

zaměřili na otázku, zda sérové koncentrace aldosteronu korelují se závažností psychopatologie u schizofrenie a zda se liší jeho koncentrace u pacientů s první epizodou schizofrenie od pacientů s delším průběhem této poruchy. Kromě koncentrací aldosteronu byly zkoumány i koncentrace kortizolu a poměr aldosteron / kortizol.<sup>15</sup> Do studie bylo zařazeno celkem 36 pacientů se schizofrenií hospitalizovaných na Psychiatrické klinice v Brně (z toho 13 pacientů s první epizodou). U všech pacientů byla stanovena sérová koncentrace aldosteronu (odběr byl proveden vždy hned ráno ještě předtím, než pacient vstal) a sérové koncentrace kortizolu. Psychopatologie byla měřena pomocí škály Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Nebyla nalezena žádná signifikantní korelace mezi aldosteronem či kortizolem a závažností psychopatologie. Poté byl soubor rozdělen na pacienty s první epizodou schizofrenie a pacienty s delším trváním nemoci, přičemž závažnost psychopatologie byla signifikantně vyšší u pacientů s první epizodou, kteří byli rovněž mladší a měli nižší body mass index (BMI). Sérové koncentrace aldosteronu byly poněkud překvapivě statisticky signifikantně vyšší u pacientů s delším trváním schizofrenie stejně jako poměr aldosteron / kortizol, zatímco koncentrace kortizolu se nelišila. Překvapivě proto, že psychopatologie byla nižší závažnosti právě u této podskupiny pacientů. Autoři práci uzavírají s tím, že cirkulující

aldosteron může odrážet závažnost psychopatologie, ale opačným způsobem než v případě depresivní poruchy. Je však třeba dalších studií, které by pomohly dále osvětlit potenciální hodnotu aldosteronu jako biomarkeru u schizofrenie, případně jiných duševních poruch.<sup>15</sup>

## ZÁVĚR

Výsledky dosavadních výzkumů ukazují, že HPA osa a její narušení zřejmě hraje roli v etiopatogenezi schizofrenie, ale i dalších psychických poruch. Většina studií svědčí pro zvýšenou bazální hladinu kortizolu u pacientů či osob s velmi vysokým rizikem rozvoje psychózy, zároveň však jejich schopnost reakce na stres zvýšeným vylučováním kortizolu se jeví jako oploštěná. Co se týče aldosteronu, je více důkazů svědčících pro jeho roli v etiopatogenezi depresivní poruchy, publikovány však byly první údaje i o jeho hladinách u schizofrenie, které alespoň v pilotní studii měly odlišnou souvislost se závažností psychopatologie schizofrenie než v případě depresivní poruchy. Z těchto pilotních výsledků však zatím nelze vyvozovat jednoznačné závěry. Je proto třeba dalších studií, zejména longitudinálních, které nám umožní více osvětlit roli HPA osy, kortizolu a nově také aldosteronu u schizofrenie a jejich potenciální užití jako biomarkerů.

## LITERATURA

- Shah JL, Malla AK. Much ado about much: Stress, dynamic biomarkers and HPA axis dysregulation along the trajectory to psychosis. *Schizophr Res* 2015; 162 (1–3): 253–260.
- Borges S, Gayer-Anderson Ch, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38 (5): 603–611.
- Pariante CM. Pituitary volume in psychosis: the first review of the evidence. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (2): 76–81.
- Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C et al. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 262–270.
- Berger M, Kraeuter AK, Romanik D et al. Cortisol awakening response in patients with psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2016; 68: 157–166.
- Garner B, Phassoulitis Ch, Phillips LJ et al. Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res* 2011; 45 (2): 249–255.
- Handley R, Mondelli V, Zelaya F et al. Effects of antipsychotics on cortisol, interleukin-6 and hippocampal perfusion in healthy volunteers. *Schizophr Res* 2016; 174 (1–3): 99–105.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011; 70 (7): 663–671.
- Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: The role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2010; 119 (2–3): 234–242.
- Jakovljevic M, Pivac N, Mihaljevic-Peles A et al. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients: A double blind study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (2): 399–402.
- Popovic V, Doknic M, Maric N et al. Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2007; 85 (4): 249–256.
- Tanaka K, Morinobu S, Ichimura M et al. Decreased levels of ghrelin, cortisol, and fasting blood sugar, but not n-octanoylated ghrelin, in Japanese schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (6): 1527–1532.
- Zhang XZ, Zhou DF, Cao LY, Wu YC, Shen ZC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: Association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (8): 1532–1538.
- Vaessen T, Kasanova Z, Hernaes D et al. Overall cortisol, diurnal slope, and stress reactivity in psychosis: An experience sampling approach. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 96: 61–68.
- Ustohal L, Hlavacova N, Mayerova M, Ceskova E, Jezova D. Aldosterone and aldosterone/cortisol ratio is higher in serum of long-term compared to first episode schizophrenia patients: A pilot study. *J Psychiatr Res* 2018; 104: 46–49.
- Murck H, Held K, Ziegenbein M et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared to controls—a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry* 2003; 3: 15.
- Enzo E, Geroldi D, Minoretti P, Coen E, Politi P. Increased plasma aldosterone in patients with clinical depression. *Archives of Medical Research* 2005; 36 (5): 544–548.
- Häfner S, Baumert J, Emeny RT et al. To live alone and to be depressed, an alarming combination for the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS). *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37 (2): 230–237.
- Segeda V, Izakova L, Hlavacova N, Bednarova A, Jezova D. Aldosterone concentrations in saliva reflect the duration and severity of depressive episode in a sex dependent manner. *J Psychiatr Res* 2017; 91: 164–168.