

## Neurobiologie deprese

44. výjezdní zasedání CTS, Loučky, 2. 11. 2013

Cyril Höschl

**D**epresivní syndrom je součástí závažných duševních onemocnění, zejména velké depresivní poruchy a bipolární poruchy. Mezi hlavní příznaky deprese patří pokleslá (smutná, depresivní) nálada, nápadný pokles zájmu či potěšení v činnostech, jež dotyčného dříve bavily, významný hmotnostní úbytek nebo přírůstek, insomnie či hypersomnie, psychomotorická agitovanost či inhibice, únava či ztráta energie, pocity zbytečnosti či nepřiměřené viny, snížená schopnost myslet a soustředit se (hypoprosexie), vracející se myšlenky na smrt nebo suicidální pokusy či tendence, narušení v sociálních, pracovních či jiných důležitých oblastech života, apod. Příznaky nejsou v klasickém pojetí definice důsledkem užívání drogy nebo tělesné poruchy (např. hypothyreózy), nelze je připsat na vrub zármutku, přetrvávají déle než dva měsíce a mohou nabývat i psychotické hloubky. Z této definice, přejaté částečně z diagnostického a statistického manuálu Americké psychiatrické asociace (IV. vydání – DSM-IV) a částečně z mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10), jsou však nyní docela závažné výjimky, ke kterým dochází vinou posunu diagnostického systému podle DSM-5.

### Klasifikace

Podle MKN-10 se poruchy nálady dělily zhruba na dvě velké oblasti (*Deprese a Bipolární porucha*) a deprese pak dále na *Velkou depresivní poruchu* a *Dysthymii*. Velká depresivní porucha se dále dělila na ojedinělou epizodu a rekurentní depresi, bipolární porucha se dělila podle míry vyjádřenosti mánie na typ I a II (BPI a BPII) a podle vleklého průběhu a nižší intenzity se také klasifikovala *Cyklothymie*, o nezařaditelných jednotkách nemluvě. *Bipolární porucha I* se pak klasifikovala buď jako ojedinělá manická epizoda, případně podle charakteru poslední epizody na hypomanickou, manickou, smíšenou nebo depresivní. K tomu přistupovala ještě kategorie „ostatní poruchy nálady“, které se vyskytovaly např. při jiných medicínských stavech nebo při závislostech. Manické či depresivní epizody se také klasifikovaly podle intenzity na mírné, střední a těžké, v částečné remisi a v plné remisi a mohly též vykazovat katatonní rysy nebo nástup časově vázaný do doby kolem porodu.

Těžké epizody mohly být dále děleny podle toho, zda se u nich vyskytly nebo nevyskytly psychotické rysy a tyto psychotické rysy mohly být buď s náladou kongruentní nebo inkongruentní.

Toto schéma se teď v klasifikaci DSM-5 výrazně mění, a to zejména proto, že *Bipolární porucha* se od *Depresivní poruchy* vzdaluje a na základě neurobiologických poznatků a terapeutických zkušeností se přiřazuje spíše k okruhu schizofrennímu, zatímco výchozí kategorie *poruchy nálady* mizí a zůstává pouze doména depresivních poruch, jež se dělí na *Disruptivní poruchu dysregulace nálady* (která do určité míry nahrazuje nesprávně nadužívanou diagnózu *bipolární poruchy* u dětí) a *Velkou depresivní poruchu*, která se dále dělí na poruchu s úzkostným distresem, se smíšenými rysy, s melancholickými rysy, s atypickými rysy, s kongruentními/nekongruentními psychotickými známkami, s katatoní, s periporodním nástupem, se sezónním průběhem (to vše podle míry intenzity na mírnou, střední a těžkou); dále se určuje, zda je v částečné či plné remisi. Další kategorií je *perzistentní depresivní porucha* (dysthymie), která se dále klasifikuje podobně jako velká depresivní porucha a navíc se u ní také ještě rozlišuje, zda jde o časný nástup (do 21 let) či

pozdní nástup (nad 21). Dalšími kategoriemi jsou *Premenstruační dysforická porucha*, *látkami/léky indukovaná depresivní porucha* a *Depresivní porucha kvůli jiným lékařským stavům* (ta se dále dělí podle toho, zda se u ní vyskytují depresivní rysy, smíšené rysy apod.).

Nouzovou kategorií je diagnóza „*Jiné specifikované depresivní poruchy*“, kam patří rekurentní krátká deprese, jež nesplňuje časové kritérium, dále krátkodobá depresivní epizoda, která na rozdíl od předchozí se neopakuje a depresivní epizoda s nedostatečnými příznaky. „Odpadkovým košem“ je pak kategorie *Nespecifikovaná depresivní porucha*. Výskyt poruch nálady v populaci vykazuje pohlavní dimorfismus v případě *Velké depresivní poruchy* (prevalence u mužů je okolo 2-3 %, u žen 5-10 %), zatímco u *Bipolární poruchy* jde o prevalenci zhruba (!) vyrovnanou, okolo 1-1,2 %. Hlavními riziky pro rozvoj deprese je alkoholismus, ztráta rodiče v anamnéze, deprese, vleklý stres a komorbidity v anamnéze, zatímco pro *Bipolární poruchu* je to především *Bipolární porucha* v rodinné anamnéze.

### Konceptualizace deprese

Depresivní porucha, tak jako každé jiné multifaktoriální onemocnění, může být chápána jako výsledek střetu **rizikových faktorů**, **přídavných faktorů** a **spouštěčů** (katastrofy), které například v případě infarktu myokardu znamenají rodinnou anamnézu a časnou výživu; přídavnými faktory je nesprávná dieta, kouření a nedostatek pohybu. Následně se známým patofyziologickým mechanismem rozvine srdeční infarkt a jej doprovázející symptomatika. Zcela obdobně rizikovými faktory u *Velké deprese* je rodinná anamnéza, temperament (vysoká míra neuroticismu) a anamnéza zneužívání či zanedbávání v dětství. K přídavným faktorům patří traumatizující životní události, tělesná onemocnění a nadužívání drog a alkoholu. Na základě spouštěcího podnětu se potom může rozvinout velká deprese.

*Depresivní porucha* se studuje ve čtyřech hlavních doménách: v endokrinní oblasti **aktivace stresové osy** (stres), v oblasti **depresogenních kognitivních** schémat (psychoterapie), v oblasti **mozkové neurochemie** a **deplece monoaminů** (psychofarmakologie) a v oblasti **diurnálních rytmů** (chronobiologie). Všechny tyto domény, ač studovány poměrně separátně, jsou vzájemně propojeny a ovlivňují se. Tak úprava deplece monoaminů antidepresivy zároveň upravuje nadměrnou aktivaci stresové osy a to má za následek často i úpravu chronobiologických rytmů, depresogenních kognitivních schémat (začarovaného kruhu negativních myšlenek) a úpravu dysforie. Obdobně psychoterapie, např. kognitivně-behaviorální, úpravou a přerámováním depresogenních negativních myšlenek snižuje aktivaci stresové osy a následně i vylepšuje rovnováhu příslušných monoaminů (noradrenalinu, serotoninu a dopaminu) a ve svých důsledcích i chronobiologii a dysforii. K účinným antidepresivním modalitám lze také řadit úpravu životních rytmů (cirkadiánní rytmicity). To vše probíhá na terénu zranitelnosti (vulnerability), jež je podmíněna geneticky. V oblasti poruch nálady existuje celá řada kandidátních genů, ale pro tento přehled si pracovně zapamatujme alespoň polymorfismus genu pro serotoninový transportér, jehož „krátká“ verze je na podkladě vyššího rizika rozvoje depresivní poruchy pod vlivem životních událostí, než homozygocie „dlouhé“ verze (*Caspi et al., Science, 301, 2003:385-389*).

### Naučená bezmocnost a stres

Aktivace stresové osy souvisí s konceptem **naučené bezmocnosti** (learned helplessness), což je termín odvozený z experimentů na zvířatech, jež dostávala šoky v takovém uspořádání, že nemohla mít vliv na jejich podávání ani na únik ze stresující situace. U dětí bývá naučená bezmocnost způsobená výchovou, nejčastěji rodiči a učiteli, kteří mění pravidla hry za pochodu. Zvíře i člověk snáší daleko lépe stres, který může ovlivnit, zatímco i menší zátěž poškozují, nemůže-li být ovlivněna. V pokusech na zvířatech bylo prokázáno, že vinou stresu dochází v hipokampu a kůře k depleci noradrenalinu, a to ani ne tak v souvislosti s tím,

zda zvíře je či není v šoku, ale spíše v souvislosti s tím, zda má nebo nemá možnost úniku. Jinými slovy, patologie vázaná na stres je spojena většinou s nemožností zvládnout averzivní inzulty, čili s naučenou bezmocností.

S dalšími doménami to souvisí tak, že při **stresu** se ve zvýšené míře vyplavuje kortikoliberin (CRF), který stimuluje výdej kortikotropinu (ACTH) z adenohipofýzy, a ten stimuluje výdej kortizolu z kůry nadledvin. **Kortizol** působí na **hipokampus**, který kromě toho, že je strukturou důležitou pro paměť a „bránou deprese“ do mozku, také řídí (inhibuje) činnost osy hypothalamus-hipofýza-nadledvinky. Kortizol jednak obsazuje v hipokampu vysokou denzitu glukokortikoidních receptorů a jednak působí neurotoxicky. Tím tuto negativní zpětnou vazbu vyřazuje a hyperaktivita kortikotropní osy se zacykluje jako *circulus vitiosus* (Pro přehled viz *Höschl a Hájek, 2001*).

Pro souvislost deprese s naučenou bezmocností a stresem svědčí i řada dalších nálezů a epidemiologických údajů. Zejména to, že depresi předchází vysoká incidence stresujících životních událostí, že s depresí souvisí odloučení (rozvod, smrt rodinného příslušníka) a na druhou stranu také to, že jedinci, kteří mají důvěrníka, jsou vůči depresi odolnější. Nápadná je také souvislost klinických příznaků, neboť chronický stres a deprese vykazují do určité míry shodný fenotyp (anhedonie, dysforie). Stres (fyzický i psychologický) a deprese segregují. V neposlední řadě je třeba připomenout, že jak chronický stres, tak velká depresivní porucha vykazují vyšší aktivitu kortikotropní osy zjišťovanou v neuroendokrinních testech. Asi 40-60% pacientů s depresí vykazuje non-supresi po dexametazonu v dexametazonovém supresním testu – DST (*Höschl et al., 1985*).

Odolnost jedince vůči životním událostem (stresu) je mj. na úrovni genetické výbavy „programována“ maminkami tím, jak se hned v prvních minutách po porodu ke svým mláďatům chovají. *Meaney a Szyf (2005)* ukázali v pokusech na morčatech, že funkce mazlení je cestou od taktilních receptorů přenášena přes serotoninové 5HT7 receptory a cyklický adenosinmonofosfát cAMP jako druhého posla na proteinkinázu A, jež na úrovni genomu aktivuje nervový růstový faktor NGFI-A, který přitahuje histonacetyltransferázu, což je kortizol-binding protein, a ten se působením demethylázy podílí na demethylaci (a NGFI-A na acetylaci) genu pro glukokortikoidní receptor. Málo lízaná mláďata mají hodně metylovanou DNA a jsou vůči stresu málo odolná, zatímco hodně lízaná mají DNA demetylovanou a acetylovanou, což vede k vysoké expresi genu pro glukokortikoidní receptor a vysoké odolnosti vůči stresu.

## Depresogenní kognitivní schémata a neuroticismus

Další doménou jsou **kognitivní schémata**, která v případě deprese znamenají, že negativně zkreslené sebehodnocení a hodnocení vůbec, sycené negativními vzpomínkami, vytváří negativní schémata, jež jsou spolu s nízkým sebevědomím a s pokleslou náladou na pozadí rozvoje příznaků klinické deprese. Zacyklená negativní kognitivní schémata jsou facilitována neuroticismem a mají vyšší pravděpodobnost výskytu tam, kde je pozitivní rodinná anamnéza. K negativním myšlenkám patří např.: „*cokoliv dělat dá strašné úsilí*“, „*v minulosti jsem udělal tolik chyb*“, „*cokoliv dělám, špatně skončí*“, „*nemám nikoho blízkého*“, „*žádná naděje není*“. To je myšlenkový svět, který je v rámci psychoterapie třeba „přerámovat“. To, že psychoterapie u deprese funguje, nijak neznamená, že by nešlo o geneticky podmíněnou vlohu. Jeden z nejmarkantnějších a nejlépe definovaných příznaků deprese je dokonaná sebevražda a v některých případech můžeme její výskyt mapovat v rodinách tak, jako barvu okvětních lístků na Mendelových hráchách. Příkladem může být genealogie rodiny Ernesta Hemingwaye, v níž sebevraždou zemřelo pět blízkých příbuzných (otec Clarence r. 1928 zastřelením, sourozenci Leicester r. 1982 zastřelením, Ursula r. 1966 předávkováním, Ernest r. 1961 zastřelením a vnučka Margaux r. 1996 předávkováním). Pro vztah neuroticismu a rizika deprese svědčí názorné Kendlerovo schéma (*Kendler et al. 2004*), které ukazu-

je, že riziko deprese stoupá nejenom s mírou dlouhodobé kontextuální hrozby stresové životní události (mírou stresu), ale také s mírou **neuroticismu** zjišťovaného např. pomocí Eysenckova osobnostního dotazníku. Na tomto grafu se ukazuje, že třeba u žen je riziko deprese u vysoce neurotických jedinců, kteří jsou pouze málo stresováni stejné, jako u minimálně neurotických jedinců, kteří jsou stresováni těžce.

**Neurobiologický základ neuroticismu** může souviset s tím, jak rozpoznáváme **emoce v tvářích**. To je něco, co se dá dnes v experimentech poměrně snadno zjišťovat, např. tak, že se tvář někoho, kdo je v silné emoci (vyděšený, zlostný, zhnusný) rozmorfuje od neutrálního výrazu až po silně emočně nabitý výraz a tyto obrázky se ukazují pokusným osobám tak, aby bylo možno určit hranici, za kterou dotyčný už emoci rozpoznává. Je nabitější, že čím je kdo sám depresivnější, tím snáz podobnou emoci detekuje ve výrazu, na který se dívá. Guy Goodwin (osobní sdělení) z Cambridge prováděl se svými studenty experiment, kdy dobrovolníky bez osobní či rodinné anamnézy duševního onemocnění rozdělil do dvou skupin podle toho, zda vykazovali vysoké nebo nízké skóre neuroticismu a sledoval u nich odpověď např. amygdaly na vyděšené tváře. Ukázalo se, že amygdala při pohledu na vyděšené tváře aktivuje daleko víc u osob s vysokým neuroticismem než s nízkým, zatímco při pohledu na šťastné tváře je tomu právě naopak. Podobný trend vykazuje i aktivita pravého gyrus fusiformis, který reaguje na vyděšené obličeje tím víc, čím vyšší je neuroticismus posuzované osoby, zatímco u osob s nízkým neuroticismem je tomu naopak. Jinými slovy - je to tak, jako by osoby, jež jsou samy v depresi, ani nechtěly ve svém okolí vidět štěstí, a osoby, které jsou v šťastném rozpoložení, okolo sebe nechtěly vidět depresi a tyto emoce ve vnímaných obličejích filtrovali.

Do tajů **nevědomí** lze dnes pronikat experimentálně mj. pomocí tzv. zpětného maskování (backward masking), kdy se určitý objekt na obrazovce v rozmezí několika desítek milisekund zakryje objektem neutrálním a dotyčný je dotazován, co vidí. Je-li interval zamaskování delší než 100 ms, subjekt si zpravidla uvědomí, že na obrazovce předtím něco bylo a co to bylo; je-li kratší, např. kolem 30 ms, neví ani co tam bylo, ani že tam něco bylo. Pozoruhodné je, že takto krátce zamaskované obrázky pavouků snížily u arachnofobiků kožní odpor, což znamená, že tato informace spouští v limbickém systému (v amygdale) autonomní reakci na hrozbu i bez sémantického uvědomění. Sigmund Freud by měl z těchto experimentů, prokazujících existenci nevědomí, jistě radost. Se současným výzkumem neurobiologie deprese to souvisí tak, že paradigma zpětného maskování bylo použito právě ke zjišťování aktivace různých oblastí mozku smutnými, šťastnými a neutrálními výrazy obličeje (podněty). Výsledkem bylo zjištění, že „bias“ emočního zpracování se např. v laterální amygdale objevuje automaticky. Jestliže se porovnávají kontrolní osoby s osobami s *Velkou depresivní poruchou* v remisi a s *Velkou depresivní poruchou* v depresi, tak se ukazuje, že čím smutnější je podnět, tím víc na něj reagují depresivní ve fázi, poněkud méně v remisi a vůbec či opačně kontroly, zatímco při expozici šťastnému obličejí je tomu naopak. Podobný trend se dá zjistit také u depresivních pacientů před a po léčbě. Před léčbou aktivují více na smutné podněty, po léčbě na šťastné (alespoň v případě této studie).

## Neurochemie a psychofarmakologie deprese

Další velkou doménou je **neurochemie mozku** (deplece monoaminů). Jsou v zásadě tři **mechanismy účinku antidepressiv**. Všechny tři směřují ke zvýšení nabídky neurotransmiterů (serotoninu, noradrenalinu, případně i dopaminu) na centrálních synapsích a následně ke zvýšené expresi genu pro nervový růstový faktor BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), což má za následek zvýšení synaptické plasticity, rašení synapsí a jejich přestavbu a také neuroneogenezi v granulózní zóně hipokampu (*Duman et al., 1997*). Mezi tyto tři účinky patří především **inhibice transportéru**, ať již noradrenalinového nebo serotoninového (tj.

blokáda re-uptake), **inhibice odbourávání** (inhibice monoaminoxidázy - MAOI) a **inhibice negativní kybernetické zpětné vazby**, tj. antagonismus  $\alpha_2$  receptoru (např. mirtazapin). K tomu si pro úplnost můžeme přidat ne zcela tradiční mechanismy účinku jako je např. **zvýšený uptake** biogenních aminů (účinek tianeptinu), **inhibice re-uptake dopaminu** (bupropion), **agonismus na melatoninových MT1 a 2 receptorech** a **antagonismus na serotoninových 5HT2C receptorech** (mechanismus agomelatinu), **kombinované mechanismy** antagonismu re-uptake a serotoninových 5HT2C receptorů (mechanismus trazodonu), **antagonismus na NMDA** glutamatergických receptorech (mechanismus ketaminu) a antidepresivní **modality nefarmakologické**: elektrokonvulze, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), vagová nervová stimulace (VNS), hluboká mozková stimulace (DBS), kognitivně-behaviorální terapie (KBT), interpersonální terapie (IPT), interpersonální a sociálně rytmizující terapie (IPSRT), fototerapie, spánková deprivace, fytotherapie a další.

### Deprese a pohlavní hormony

Antidepresivní působení na jedné straně a rozvoj deprese na straně druhé jsou výrazně modulovány také některými **steroidy**, zejména estrogeny a testosteronem. Jako **estrogeny** se hromadně označuje *estradiol*, *estriol* a *estron*. Nejúčinnější z nich je *estradiol*. Estrogeny jednak zvyšují odbourávání monoaminoxidázy a tím zvyšují koncentraci jejího substrátu serotoninu, jednak zvyšují expresi 5HT3A receptoru v prefrontální kůře, v cingulu a nc. accumbens a také zvyšují expresi estrogenových receptorů  $\alpha$ . To vše působí antidepresivně. **Testosteron** působí antidepresivně mj. i proto, že v neuronech se konvertuje na estrogen. Působení **progesteronu** je do značné míry opačné, což vysvětluje také ne stejný depresogenní resp. antidepresivní účinek perorální hormonální antikoncepce podle toho, zda je jednosložková (estrogeny), či vícesložková a zda je uni nebo vícemodální. Snížení estrogenů působí na hypotalamus, a to ve smyslu podpory působení noradrenalinu (návaly), snížení serotoninu (nespavost, deprese, únava), snížení acetylcholinu (poruchy paměti) a snížení dopaminu (nespavost, deprese, únava). Jsou-li sníženy jak estrogeny, tak testosteron, vede to k osteoporóze, depresi a obezitě. Zvýšení estrogenů a snížení testosteronu vede k obezitě a k poklesu libida, je-li tomu obráceně, tak k agresivitě, depresi, zvýšení libida a abúzu a je-li obojí zvýšeno, tak pak k diabetes mellitus II. typu, vyššímu riziku rakoviny prsu a kardiovaskulárnímu riziku. K depresi vede jak náhlý **pokles estrogenů**, tak jejich **fluktuace** nebo vleklý **nedostatek**.

**K náhlému poklesu** dochází např. *post partum*, po potratu, ihned po ovulaci, po hysterektomii, při ovariálních cystách a při ovariektomii. Také k němu může dojít při exogenním podání antiestrogenu (tamoxifenu).

**K fluktuaci** hladin estrogenu dochází v pubertě, při kojení bez dokrmování, v perimenopauze a při premenstruálním syndromu. Arteficiálně hladiny fluktuují také při léčbě neplodnosti, při užívání trifázických kontraceptiv, ranních tabletek (morning after pills) či při nesoustavné hormonální substituci (HRT).

**K chronicky nízkým hladinám** estrogenu dochází v menopauze, po hysterektomii a také pochopitelně po odnětí vaječnicků. Příčinou rovněž může být dlouhodobé užívání antiestrogenů. Všechny tyto tři clustery příčin mohou být spojeny s depresí.

### Deprese a chronobiologie

Další výraznou doménou, která se nyní intenzivně studuje, je **narušení cirkadiálních rytmů** u deprese. Cirkadiální profil našich biologických rytmů je jednak geneticky podmíněný tzv. **hodinovými geny** a činností hlavního **pacemakeru** v mozku, **nc. suprachiasmaticus**. K tomu přistupuje desynchronizační vliv traumatických životních událostí, způsob života (tzv. sociální cirkadiální profil, např. práce na směny apod.), psychosociální prostředí a soma-

tická onemocnění. Všechny tyto faktory se mohou podílet na narušení cirkadiánní rytmicity, jež je provázáno depresí. Opatřením v takovém případě je synchronizace cirkadiánních rytmů včetně spánku jednak režimovou léčbou, jednak Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT), fototerapií a farmakologicky (agomelatin).

### **Sociobiologie deprese**

Ze všech teorií deprese, ať již psychologických (psychoanalytická, kognitivní, naučené bezmocnosti, vleklého stresu), či biologických (sociobiologická, psychofarmakologická, vleklého stresu) stojí pro úplnost za zmínku ještě **teorie sociobiologická**. Naše chování a zvládání náročných životních situací je determinováno řadou kognitivních stylů, mezi jinými tím, jaký význam určité události pro sebe přisuzuje (atribuční kognitivní styl). Jestliže např. propadneme při písemném testu z matematiky, můžeme na to reagovat buď tak, že si řekneme „*jsem hlupák*“, „*nejsem na matiku*“ nebo naopak si řekneme „*zrovna na mne připadl moc těžký test*“ nebo „*neměl jsem výjimečně čas se na to připravit*“. Podobných racionalizací je řada („*byla to směla*“, „*byl zrovna pátek třináctého*“, „*matikář si na mě zasedl*“, „*matikář je holt moc přísný*“, „*cítil jsem se zrovna nemocný*“ ap.). To první („*jsem hlupák*“) je vyjádření pesimistického atribučního stylu, kdy příčiny jsou chápány jako vnitřní, globální, stabilní a riziko deprese je v takovém případě velké. To druhé („*zrovna na mne připadl moc těžký test*“) je optimistický atribuční styl, kdy příčiny jsou chápány jako vnější, specifické, nestabilní a riziko deprese je relativně malé.

Vlastní sociobiologická teorie deprese navazuje na základní učení Konrada Lorenze (2003), jenž za jeho formulaci v díle *Takzvané zlo* dostal nakonec Nobelovu cenu (1973), a vychází z toho, k čemu je **agrese** v přírodě dobrá. Jinými slovy, „k čemu je zlo dobré“. Je to jednak *geografická rozprostřenost*, která zvyšuje odolnost nově „vzniklé“ species tam, kde jsou její jedinci vystaveni nějaké přírodní katastrofě nebo predátorům (jinde to přežijí), *selektce geneticky silných jedinců* (předávání „lepší“ genů dalším generacím) a *ochrana potomstva* (teritorialita, obživa, obrana). Takto pojatá vnitrodruhová agrese však vyžaduje zároveň vývoj zábran, jež ji zneškodňují, odklánějí a kanalizují tak, aby nebyla sebedestruktivní. Mezi takové **zábrany agrese** patří zpětné signály, rituály, sport, umění a osobní individuální pouta napříč protivnými stranami. Jednou z mocných zábran, resp. usměrněním agrese je **hierarchie dominance**, kdy v určitém společenství je všem jedincům zřejmý žebříček sociálních postavení a místo, na kterém si v něm stojí. Takto uspořádaná společenství jsou energeticky méně vyčerpávána bitkami o každou kořist, o každé místečko o každou studánku a jsou konkurenceschopnější navenek. Hierarchie dominance je v každém společenství zajištěna čtyřmi základními vlastnostmi jedince: 1) úzkostí vůči nadřazeným, 2) podrážděností vůči podřazeným, 3) pocitem slasti při vzestupu v žebříčku a 4) pocitem deprese při sestupu v žebříčku.

K sestupu v žebříčku dominantní hierarchie dochází a) při zranění, b) při nemoci, c) ve stáří a d) při ztrátě aliance (řekli bychom blízké osoby). Z toho vyplývá, že deprese se nejspíš vyskytuje rovněž v těchto čtyřech situacích. Autor této teorie John Preiss ve svém článku v *Lancetu* (1967) odkazuje na Konrada Lorenze a ptá se, k čemu je deprese potřebná a jak je možné, že fenomén zdánlivě tak negativní se udržel v evoluci. Je to především proto, že představuje jakousi ochranu jednotlivce (depresivní jedinec svou pozici vzdá a není zabit v urputném boji) a výhodu pro společenství, jež se nevyvíjí v zápasech o každou příčku, neboť dobrovolný odchod depresivních jedinců probíhá nekrvavě. Preiss v onom článku také vysvětluje zármutek při ztrátě blízké osoby (ten, kdo ztratí „alianci“, tak padá v hierarchii dominance směrem dolů) a perimenstruační rozlady u žen (periodická ztráta aliance v období sexuální neatraktivitu).

**Iniciativu** (a tedy motivaci, aktivitu, emoci) lze chápat jako adaptaci na vnější prostředí. Tím, že interagujeme s okolím, vyvíjíme vůči němu činnost a reagujeme na podněty

z něj, udržujeme se v sociální síti v určité poloze, která této iniciativě do značné míry odpovídá. Je-li naše iniciativa nedostatečná, jsme ze strany svých konkurentů ze sociální sítě postupně vytlačováni, v krajním případě zcela zničeni. Je-li naopak naše iniciativa nadměrná, vede to k častým konfliktům na všech možných frontách, jež mají ve svých důsledcích za následek totéž: postupnou ztrátu pozice až eliminaci ze sociální sítě. V určitém kontextu je tedy adaptivní určitá úroveň motivace (iniciativy). Jak její přebytek, tak její nedostatek (deprese) může být maladaptivní. Depresivní porucha se může rozvinout tam, kde nedostatek sebevědomí a iniciativy brání úniku z depresogenní situace (Nesse 2000).

### **Závěr a poznámky k léčbě**

Na příčiny a rozvoj deprese můžeme schematicky pohlížet také prizmatem souhrnu Akiskala a McKinneye (1975), kteří poukazují na to, že **etiopatogeneze deprese** zahrnuje **biologické rizikové faktory** (reserpin, viry, hypothyreóza, porod, steroidy aj.), **genetickou vlohu** (nestabilní mechanismy neuronální plasticity a chronobiologie, enzymatické poruchy, nedostatečná exprese glukokortikoidních receptorů, polymorfismus genu pro serotoninový transportér), **psychologické rizikové faktory** (ztráta milovaného objektu) a **vývoj osobnosti** (ztráta rodiče v dětství, naučená bezmocnost, týrané děti, zneužívané děti). Všechny tyto mechanismy vedou k poruchám neuropřenašečů, receptorovým změnám, nadměrné aktivitě osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky, k synaptickým změnám a k neurodegeneraci, což má diencefalickou společnou cestou za následek rozvoj deprese (melancholie), jež kromě toho, že se projevuje fenomenologicky jako choroba, tak je zároveň mocným stresorem, jenž tento *circulus vitiosus* uzavírá.

Z výše uvedeného do určité míry vyplývá, že antidepresivní léčba včetně farmakologické musí být včasná a dostatečně intenzivní, že jejím cílem musí být dosažení plné remise, neboť reziduální příznaky zvyšují riziko relapsu. Takovým reziduálním příznakem může být i bolest. Podle povahy příznaků a profilu vedlejších účinků antidepresiv lze někdy s výhodou volit či kombinovat antidepresiva s převahou účinku na serotonin, noradrenalin, dopamin či jinak působící. Až na výjimky (escitalopram) bývají o něco účinnější duální antidepresiva oproti monoaminergně působícím. Duloxetin je navíc indikován k léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti (DPNP) a osvědčil se i u bolestivých příznaků spojených s depresí (Robinson 2011). Některé studie ukazují rozdílnou reaktivitu mužů a žen na imipramin (účinnější u mužů) a SSRI (ženy odpovídají o něco lépe na sertralin). Neměli bychom zapomínat na to, že léčba by měla kromě úpravy režimu a psychoterapie (KBT) zahrnovat také psychoedukaci pacientů i rodinných příslušníků.

[cyril.hoschl@nudz.cz](mailto:cyril.hoschl@nudz.cz)  
[www.hoschl.cz](http://www.hoschl.cz)

### Literatura:

Akiskal HS, McKinney WT Jr. Overview of recent research in depression. Integration of ten conceptual models into a comprehensive clinical frame. *Arch Gen Psychiatry*. 1975 Mar;32(3):285-305

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003 Jul 18; 301 (5631): 386-389.

Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:597-606.

Höschl C, Hájek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251, Supp.2: 81- 88.

Höschl C, Stárka L, Roth Z, Vokálková J, Jaššová J. A specific laboratory test for primary depression. *Acta Univ. Carolinae Medica*, 31, 1985, No. 5-6, str. 347-364

Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The Interrelationship of Neuroticism, Sex, and Stressful Life Events in the Prediction of Episodes of Major Depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161:631-636.

Lorenz K. Das Sogenannte Böse. Český překlad Takzvané zlo. Academia, Praha 2003, 236s

Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci.* 2005 Sep; 28 (9): 456-63.

Nesse, RM. Is Depression an Adaptation? *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:14-20

Price J. The dominance hierarchy and the evolution of mental illness. *Lancet II*, 1967, 7502, s. 243-246.

Robinson MJ, et al. Management of Painful Symptoms with Duloxetine: A Review of the Efficacy in Pre-Clinical and Clinical Studies. *Current Drug Therapy*, 2011, 6,121-136,