



1 Deprese a čas – terapeutické implikace

Cyril Höschl

Současná konceptualizace depresivní poruchy v psychiatrii vychází ze studia příčin a následků ve čtyřech hlavních doménách: aktivace stresové osy, což je doména fyziologická a endokrinní, deplece monaminů, což je doména neurochemická a psychofarmakologická, depresogenní kognitivní schémata, což je doména psychologická a psychotherapeutická, a chronobiologie, jež studuje fenomén depresivního onemocnění z hlediska cirkadiánní rytmicity a jejího narušení. Poruchy ve všech těchto oblastech se různým způsobem vzájemně ovlivňují a jejich východiskem bývá dysforie, v jiných případech úzkost. To vše nasedá na genetický základ jakési vulnerability, jež nastavuje práh rozvoje klinicky významného onemocnění (Caspi et al., 2003). Z klinického hlediska patří mezi charakteristiky deprese mj. diurnální kolísání příznaků (často ranní pessimismus), narušený spánek (insomnie), zkrácená REM latence (antidepresiva ji prodlužují), předčasná ranní buzení, oploštění diurnálního rytmu teploty (zvýšení noční teploty), zvýšená hladina kortizolu (nedostatečný pokles v noci) a řada dalších příznaků, jež svědčí pro významnou vazbu této psychiatrické poruchy na regulaci cirkadiánní rytmicity. Z hlediska klinické charakteristiky deprese lze rozlišovat také dva základní typy co do cirkadiánního průběhu:

a) diurnální s výrazným kolísáním nálady během dne, kdy nejčastěji je nejhůře ráno a přes den se symptomatika vylepší,

b) setrvalý, kdy psychopatologie osciluje během dne přibližně kolem stabilní úrovně.

Víme, že jedním z nejdůležitějších biogenních aminů studovaných ve vztahu k depresi, jež je také cílem většiny antidepresivních modalit, je indolamin serotonin. A serotonin úzce souvisí s řízením biologických hodin v nucleus suprachiasmaticus, řízených převážně fotoperiodicky cestou tractus retinohypothalamicus – nc. suprachiasmaticus – ganglion cervicale superior – pinealocyt. Na úrovni pinealocytu je signál přenášen z beta-adrenergního receptoru cestou druhého posla (cAMP) na N-acetyltransferázu, která katalyzuje přeměnu serotoninu na N-acetylserotonin; ten je prostřednictvím hydroxyindol-O-metyltransferázy přeměňován na melatonin, „hormon noci“. Tím se dostáváme k bezprostřední souvislosti mezi tvorbou melatoninu, jehož hladina stoupá především za tmy, a serotoninu, který je „těžen“ jako materiál pro tvorbu melatoninu v pinealocytech (obr. 1). Biologické hodiny navíc zahrnují jako synchronizátory (Zeitgebery) kromě světla také sociální podněty, jejichž signály se dostávají do hypotalamu, a jídlo, jež působí na periferní hodiny také v játrech.

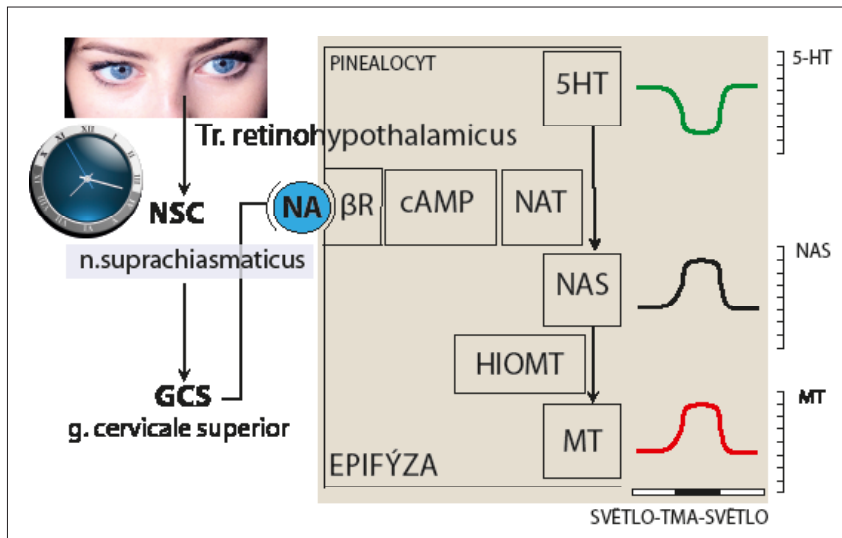


Z uvedeného vyplývá vliv střídání světla a tmy na cirkadiální rytmicitu mnoha biologických oscilací, jež jsou světlem synchronizovány. Jestliže se cirkadiální rytmicitu smaže např. pobytem v trvalé tmě, rozběhne se volně běžící perioda, která je u člověka delší než 24 hodin a záhy převrátí rytmus. K takovému průběhu dochází také při přerušení optických nervů před křížením (chiasma opticum). Jestliže se zničí nc. suprachiasmaticus, cirkadiální rytmicitu se rozpadne. Při přerušení optického traktu za chiasma opticum se sice ztratí vizus, ale biologické rytmy mají stejný profil jako u zdravého jedince.

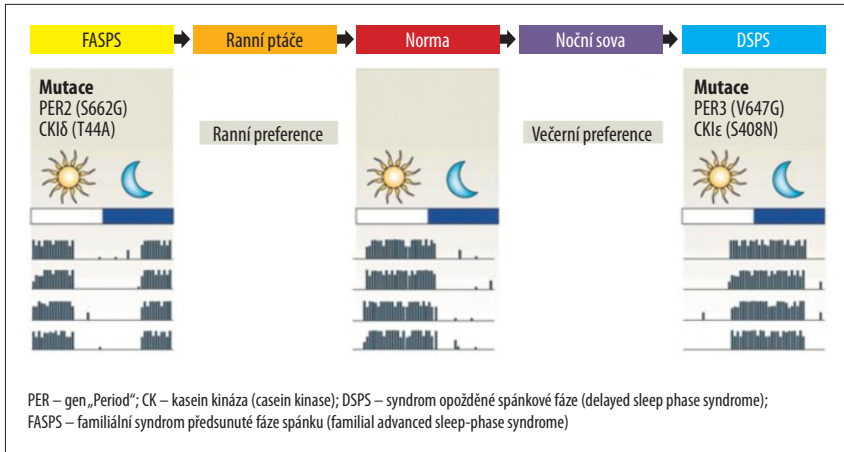
Rytmus cirkadiální aktivity je u depresivní poruchy narušen, někdy velmi významně. Bylo nalezeno nejméně 11 genů řídících cirkadiální rytmy u savců. Lidské varianty a mutace hodinových genů jsou spojeny s poruchami rytmů a spánku, např. s posunem spánkové fáze (obr. 2), a bývají také spojeny s některými charakteristikami depresivních poruch jako s věkem nástupu, s rekurencí, s insomnií s terapeutickou odpovědí na antidepresivní modalitu a s odpovědí na spánkovou deprivaci (Wirz-Justice, 2006; Desan, 2000; Bailer, 2005; Serretti, 2003, 2005). K synchronizaci může sloužit jednak fototerapie, jednak spánková deprivace, interpersonální a sociálně rytmizující léčba, psychofarmaka (deriváty melatoninu) apod.

Léčba

Mezi klíčové prvky interpersonální a sociálně rytmizující léčby (IPSRT) patří jednak léčba sociálními rytmy, jednak interpersonální psychoterapie. Léčba sociálními rytmy usměrňuje denní rutinu a používá metriku sociální rytmicity ke sledování změn. Interpersonální



Obr. 1 – Biologické hodiny.



Obr. 2 – Biologické hodiny – lidské varianty a mutace hodinových genů.

psychoterapie je zaměřena na spojení mezi náladou a životními událostmi a na interpersonální problémovou oblast, jako je zármutek, změna role, popírání role, interpersonální deficit apod. (Frank E et al., 2000, 2005; Kellerman et al., 1984). IPSRT používá různé nástroje, mezi jinými 17položkovou škálu míry sociální rytmicity (SRM), která sleduje načasování takových aktivit, jako opuštění postele, první kontakt s druhou osobou, ranní nápoj, snídaně, první cesta ven, začátek práce, oběd, odpolední odpočinek, večere, fyzické cvičení, večerní občerstvení či drink, sledování zpráv, sledování televizního programu, osobní činnosti, návrat domů (naposled) a ulehnutí do postele. Výsledky IPSRT po adjustaci na maritalní status, úzkostné poruchy a zátěž léky ukazují, že zařazení do IPSRT vede k významně delší době „přežití“ bez nové epizody onemocnění během dvouletého sledovacího období bez ohledu na typ udržovací medikamentózní léčby (Frank E et al., 2005).

Výše uvedená souvislost depresivní poruchy s narušením cirkadiánní rytmicity od genetické úrovně až po sociální přivádí badatele nevyhnutelně ke studiu působení melatoninu a k jeho regulaci. Melatonin je hormon s mnohočetnými a ne zcela probádanými funkcemi v organismu. Produkuje se v epifyze a slouží k opravě hormonálních dysbalancí, jako neuromodulátor, facilituje nástup spánku a jeho udržení, koriguje důsledek posunutí časové fáze (jet-lag), jeho sekrece je ovlivněna provozem na směny, má důležitou roli v procesu stárnutí, je dysregulován u nevidomých a upravuje mutace hodinových genů. Jeho umělý derivát agomelatin je agonistou melatoninových MT1 a 2 receptorů a antagonistou serotoninových 5HT2C receptorů. Upravuje spánek, synchronizuje fázové posuny a působí anxiolyticky a depresivně, a to jak v klasických antidepresivních modelech (zoufalství, naučená bezmocnost, bulbektomie), v cirkadiánních modelech (kontinuální mírný stres, transgenní model), tak v modelech úzkosti (izolovaná agresivní myš, marble-burying test). Agomelatin také podporuje neurogenezi podobně jako ostatní





antidepresiva a v klinických testech se ukázal jako prokazatelně antidepresivní modalita (přehledy viz Švestka a Mohr, 2010; Höschl, 2012) s anxiolytickými účinky (Hood et al., 2013; Stein et al., 2014).

Souhrn

Na rozvoji deprese se podílejí faktory z několika domén. Jednou z nich je desynchronizace cirkadiánních rytmů. Některé antidepresivní modalita působí cestou úpravy biologické rytmicity, a to různým způsobem: fototerapie synchronizací světlem, spánková deprivace a IPSRT úpravou rytmu apod. Navzdory stagnaci ve vývoji nových antidepresivních modalit lze tudíž hledat alternativy ke klasickým antidepresivům mj. v této oblasti. Jednou z možností je synchronizace cirkadiánních rytmů kombinovaná s dalšími účinky např. agonistou MT_{1,2} a antagonistou 5HT_{2C} receptorů, agomelatinem, který je účinný v modelech deprese, úzkosti a biorytmů a působí anxiolyticky a antidepresivně. Navíc upravuje spánek, synchronizuje fázové posuny a podporuje neuroneogenezi. V České republice je distribuován jako antidepresivum Valdoxan též se slibným anxiolytickým působením.

Literatura

1. Bailer U, Wiesegger G, Leisch F, Fuchs K, Leitner I, Letmaier M, Konstantinidis A, Stastny J, Sieghart W, Hornik K, Mitterauer B, Kasper S, Aschauer HN. No association of clock gene T3111C polymorphism and affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 Jan; 15(1): 51–5.
2. Caspi A et al. Influence of life stress on depression: moderation by polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301, 385–389, 2003.
3. Desan PH, Oren DA, Malison R, Price LH, Rosenbaum J, Smoller J, Charney DS, Gelernter J. Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression. *Am J Med Genet* 2000 Jun 12; 96(3): 418–21.
4. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000 Sep 15; 48(6): 593–604. Review.
5. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Sep; 62(9): 996–1004.
6. Hood S, Stein D, Marquez M, Höschl C, et al. Efficacy of the antidepressant agomelatine in generalised anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial versus active comparator. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 47, 2013; S1: 49–49.
7. Höschl C. Agomelatine – antidepresivum, jež obnovuje cirkadiánní rytmy (*Lékové profily*). *Remedia*, XXII; 2012,3: 186–193.
8. Kellerman TS, Newsholme SJ, Coetzer JA, Van der Westhuizen GC. A tremorgenic mycotoxicosis of cattle caused by maize sprouts infested with *Aspergillus clavatus*. *Onderstepoort J Vet Res* 1984 Dec; 51(4): 271–4.
9. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, Lorenzi C, Pirovano A, Colombo C, Smeraldi E. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and





CLOCK gene polymorphism. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003 Aug 15; 121B(1): 35–8.

10. Serretti A, Cusin C, Benedetti F, Mandelli L, Pirovano A, Zanardi R, Colombo C, Smeraldi E. *Insomnia improvement during antidepressant treatment and CLOCK gene polymorphism. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005 Aug 5; 137B(1): 36–9.

11. Stein DJ, Ahokas A, Márquez MS, Höschl C, et al. *Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. J Clin Psychiatry* 2014 Apr; 75(4): 362–368.

12. Švestka J, Mohr P. *Agomelatin – antidepressivum s novým mechanismem působení. Psychiatrie* 2010; 14(2): 98–108.

13. Wirz-Justice A. *Biological rhythm disturbances in mood disorders. Int Clin Psychopharmacol* 2006 Feb; 21 Suppl 1: S11–5. Review.