

Neurobiologie deprese


Elis Bartečků¹

1. Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Definice a epidemiologie

▽ Depresivní porucha:

- ▷ Patří dle WHO mezi „běžné duševní poruchy“
- ▷ Je jednou z nejdůležitějších příčin nemocnosti na světě

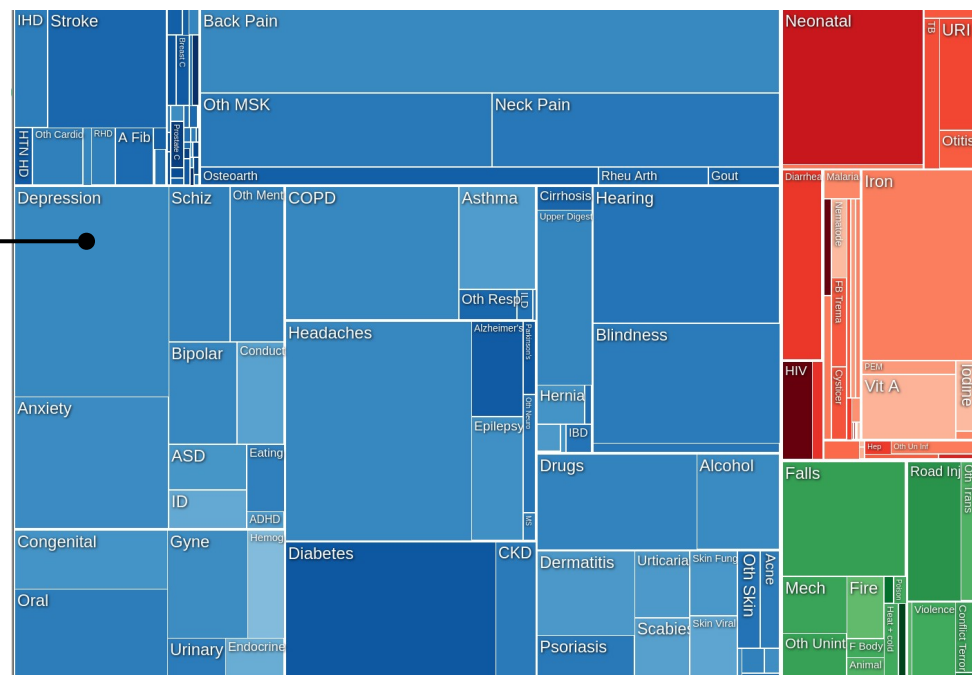
 Institute of Health Metrics and Evaluation,
<http://www.healthdata.org/gbd/data-visualizations>

○ **YLD 2017, globálně**

1. Bolest zad (7.61 %)
2. Bolesti hlavy (6.37 %)
3. Deprese (5.05 %)

○ Pozn.: YLD = *Years Lived with Disability* (kolik let života člověk žije s nemocí nebo poruchou)

○ Odhalit mechanismy vzniku může pomoci k léčbě této pro společnost závažné poruchy.



Depresivní syndrom

- Depresivní porucha je jako většina psychiatrických poruch definovaná primárně klinicky.
- Diagnostická vodítka jsou kodifikována v manuálech Mezinárodní klasifikace nemocí, 10 edice (MKN-10, užívaný v Evropě) nebo Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch, 5. edice (DSM V, užívaný v USA)
- ▽ Důležitý je tedy charakteristický soubor příznaků (depresivní syndrom):

	MKN-10	DSM V	
Alespoň 5 / 2 týdny	Alespoň 2	Alespoň 1	Patologická depresivní nálada
			Anhedonie
			Hypobulie
	Snížené sebevědomí	Pocity bezcennosti nebo autoakuzace	
	Autoakuzace	Suicidální myšlenky nebo chování	
	Suicidální myšlenky nebo chování	Narušení schopnosti přemýšlet (hypoprosexie, nerozhodnost, ambivalence)	
	Narušení schopnosti přemýšlet (hypoprosexie, nerozhodnost, ambivalence)	Změna PM tempa (retardace / agitace)	
	Změna PM tempa (retardace / agitace)	Porucha spánku (hyposomnie / hypersomnie)	
	Porucha spánku (hyposomnie / hypersomnie)	Snížení hmotnosti nebo změna chuti k jídlu (hypoorexie / hyperorexie)	
	Změna chuti k jídlu (hypoorexie / hyperorexie)		

Vymezení tématu

- Depresivní syndrom se může vyskytovat u různých psychiatrických poruch:
- **MKN-10**
 - ▽ Řeší tuto situaci tak, že opakuje diagnostická kritéria u různých možných poruch:
 - ▷ Organická porucha nálady
 - ▷ Porucha nálady jako reziduální porucha při užívání psychoaktivních látek
 - ▷ Postschizofrenní deprese
 - ▷ Bipolární afektivní porucha
 - ▷ Depresivní fáze / Periodická depresivní porucha
 - ▷ Poruchy přizpůsobení
- **DSM V**
 - ▽ Opakuje diagnostická kritéria u:
 - ▷ Bipolární porucha
 - ▽ Ostatní depresivní syndromy způsobené různými činiteli zařazuje pod “depresivní poruchy“:
 - ▷ Velká depresivní porucha
 - ▷ Indukovaná látkami či medikací
 - ▷ Z jiné příčiny
- V prezentaci se budeme zabývat neurobiologií tzv. „Velké depresivní poruchy“ (Major depressive disorder). Byť lze předpokládat, že některé patogenetické kroky budou podobné také u jiných poruch.

Heterogenita depresivní poruchy

- I v rámci diagnózy depresivní poruchy existuje heterogenita co se týče například příznaků nebo precipitujících (spouštěcích) faktorů.
- Lze předpokládat, že u různých podtypů mohou hrát významnější roli různé neurobiologické vlivy, což je v rozpravě o neurobiologii deprese nutno vzít v potaz.
- **MKN-10**
 - ▽ Lze přidat specifikační navíc:
 - ▷ Se somatickým syndromem
 - ▽ V rámci stanovení tíže lze diagnostikovat:
 - ▷ Depresivní fáze těžká s psychotickými příznaky
- Jako specifický podtyp deprese s charakteristickými nálezy co se týče neurobiologie je označována melancholická deprese (dle MKN-10 se diagnostikuje „somatický syndrom“)
- Jiný významný podtyp může být také tzv. Atypická deprese
- **DSM V**
 - ▽ Má jasnější systém tzv. klasifikátorů, které k diagnóze přiřadit:
 - ▷ S úzkostným neklidem
 - ▷ Se smíšenými vlastnostmi
 - ▷ S melancholickými vlastnostmi
 - ▷ S atypickými vlastnostmi
 - ▷ S psychotickými příznaky kongruentními s náladou
 - ▷ S psychotickými příznaky inkongruentními s náladou
 - ▷ V puerperiu
 - ▷ Se sezónními vlastnostmi

Melancholická deprese

	MKN-10 (somatický syndrom)	DSM V (melancholické vlastnosti)	
Alespoň 4	Anhedonie	Anhedonie	Alespoň 1
	Vymizení emočních reakcí (apatie)	Vymizení emočních reakcí na příjemné stimuly	
	Insomnie s časným probouzením (alespoň o 2 hodiny)	Insomnie s časným probouzením (alespoň o 2 hodiny)	Alespoň 3
	Ranní pessimismus	Ranní pessimismus	
Výrazná změna PM tempa (zrychlení / zpomalení)	Výrazná změna PM tempa (zrychlení / zpomalení)		
	Výrazná hypoorexie	Anorexie se ztrátou hmotnosti	
	Ztráta hmotnosti		
	Ztráta libida		
		Odlíšný typ depresivní nálady (zoufalství, morozita, „prázdnota“)	
		Výrazné pocity viny	

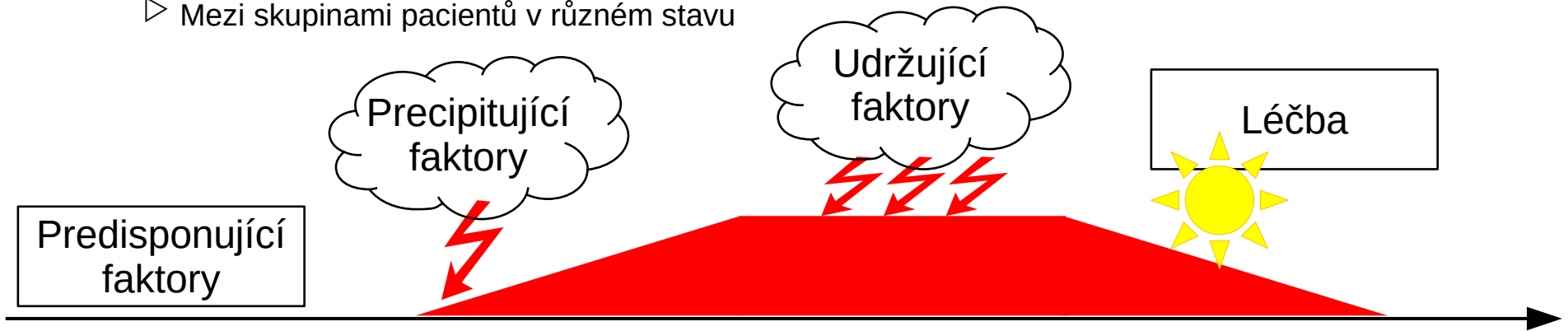
Teorie o neurobiologii deprese

- ▽ Aktuálně ale neexistuje jednotná integrativní teorie neurobiologie deprese, která by vysvětlovala všechny aspekty.
 - ▷ Existuje několik částečných teorií
 - ▷ Pokusy o integraci různých teorií zatím nenabízí úplné vysvětlení vzniku této poruchy.
- ▽ To je komplikováno výše zmíněnou heterogenitou.
 - ▷ Jinými slovy: nevíme, jestli se nesnažíme různé vložit do té správné skládačky



Podklady teorií

- ▽ Teorie zabývající se neurobiologií deprese jsou postaveny na:
 - ▷ Faktorech, které vedou ke změně stavu pacienta nebo mění průběh poruchy
 - ▷ Predisponující, precipitující, udržující a protektivní faktory
 - ▷ Léčebné faktory (antidepresiva, psychoterapie, elektrokonvulzivní terapie)
 - ▷ Rozdílných biologických nálezech
 - ▷ U pacientů a zdravých kontrol
 - ▷ Mezi skupinami pacientů v různém stavu



Neurotransmitterové teorie

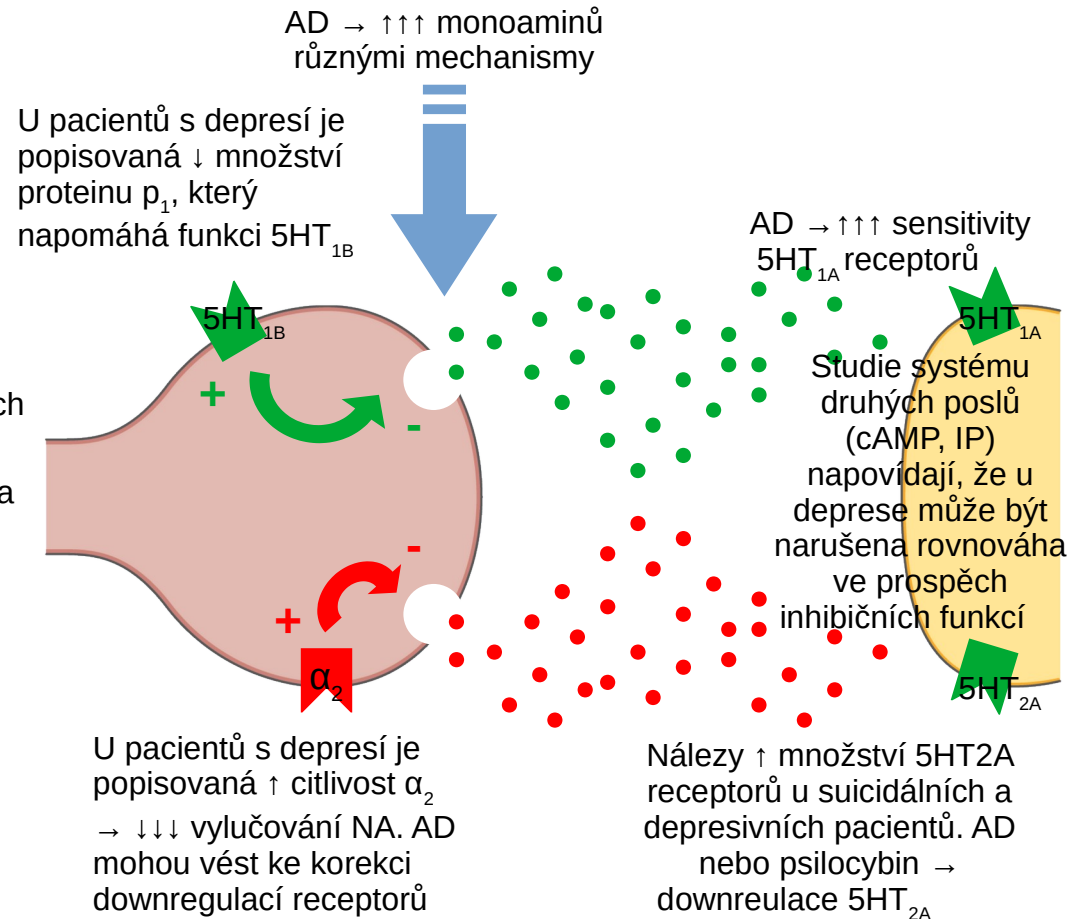
▽ Klasická monoaminergní teorie deprese

▽ Vychází ze dvou pozorování

- ▷ Deplece monoaminů pomocí reserpinu může vést k rozvoji depresivních příznaků
- ▷ Většina v současnosti užívaných antidepresiv (AD, např. IMAO, TCA, SSRI, SNRI apod.) vede různými mechanismy ke zvýšení monoaminergní transmise: serotonin (5HT), noradrenalin (NA), dopamin (D)
- ▷ **ALE**, zatímco ke zvýšení množství monoaminů na synapsích dochází brzy po podání, terapeutický efekt antidepresiv se rozvíjí až za delší dobu soustavného užívání (minimálně cca 2 týdny).
- ▷ Nedostatek monoaminů tedy nevysvětluje rozvoj depresivních příznaků.

▽ Downregulace a desensitizace pre- a postsynaptických receptorů na monoaminergních synapsích

- ▷ Rozšíření klasické monoaminové teorie
- ▷ Efekt AD může být způsoben změnami v důsledku dlouhodobě udržované zvýšené aktivaci receptorů monoaminů



Neurotransmitterové teorie

▽ Glutamátová teorie deprese

- ▷ Podkladem je rychlý antidepressivní účinek ketaminu (NMDA antagonist), který se projevuje do několika hodin od podání, nicméně není trvalý.
- ▷ Může mít souvislost s:
 - ▷ Antagonismem NMDA receptorů
 - ▷ Upragulací AMPA receptorů vlivem metabolitu ketaminu – norhydroxyketaminem
 - ▷ Ovlivnění systému druhých posílů
 - ▷ Ovlivněním metabolismu neuronů, protože glutamát není pouze nervový přenašeč, ale je důležitý také pro metabolismus neuronů.

Stres a neuroendokrinní systém

▽ Stres a role osy hypothalamus – hypofýza – nadledviny (HPA)

▽ Účinky glukokortikoidů ve vztahu k depresivní poruše:

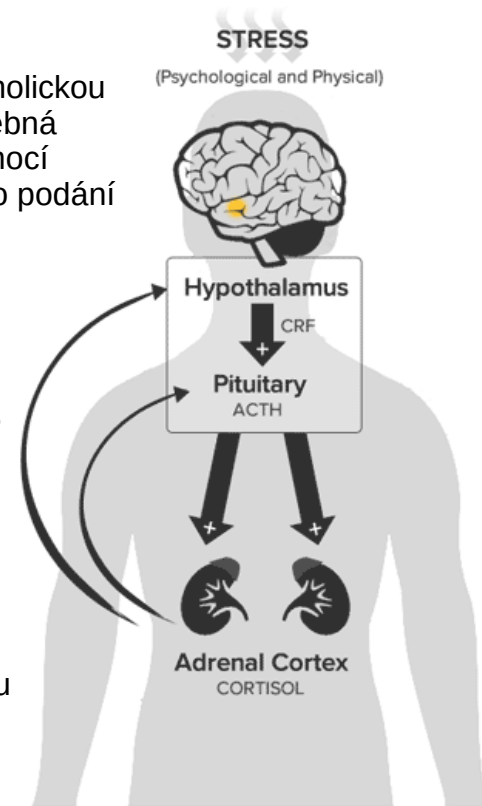
- ▷ Metabolismus
- ▷ Imunita
- ▷ Regulace neurogeneze a přežívání neuronů
- ▷ Mohou ovlivňovat velikost hippokampů
- ▷ Dlouhodobý vliv zvýšených hladin glukokortikoidů může mít toxický vliv na neurony hippokampů.
- ▷ Nálezy alterace HPA jsou ale pouze u některých pacientů s depresivní poruchou nebo se mezi pacienty s různými podtypy liší.

▽ U části pacientů s depresivní poruchou může být jedním z důležitých faktorů interakce mezi genetickými vlivy a vlivy v časném dětství, které pak vedou ke vzniku vulnerabilního fenotypu:

- ▷ Melancholická deprese: ↑ hladiny glukokortikoidů a ↓ zpětnovazebná inhibice
- ▷ Atypická deprese: ↓ hladiny glukokortikoidů a ↑ zpětnovazebná inhibice

U pacientů s melancholickou depresí ↓ zpětnovazebná inhibice (měřeno pomocí posouzení inhibice po podání desamethazonu)

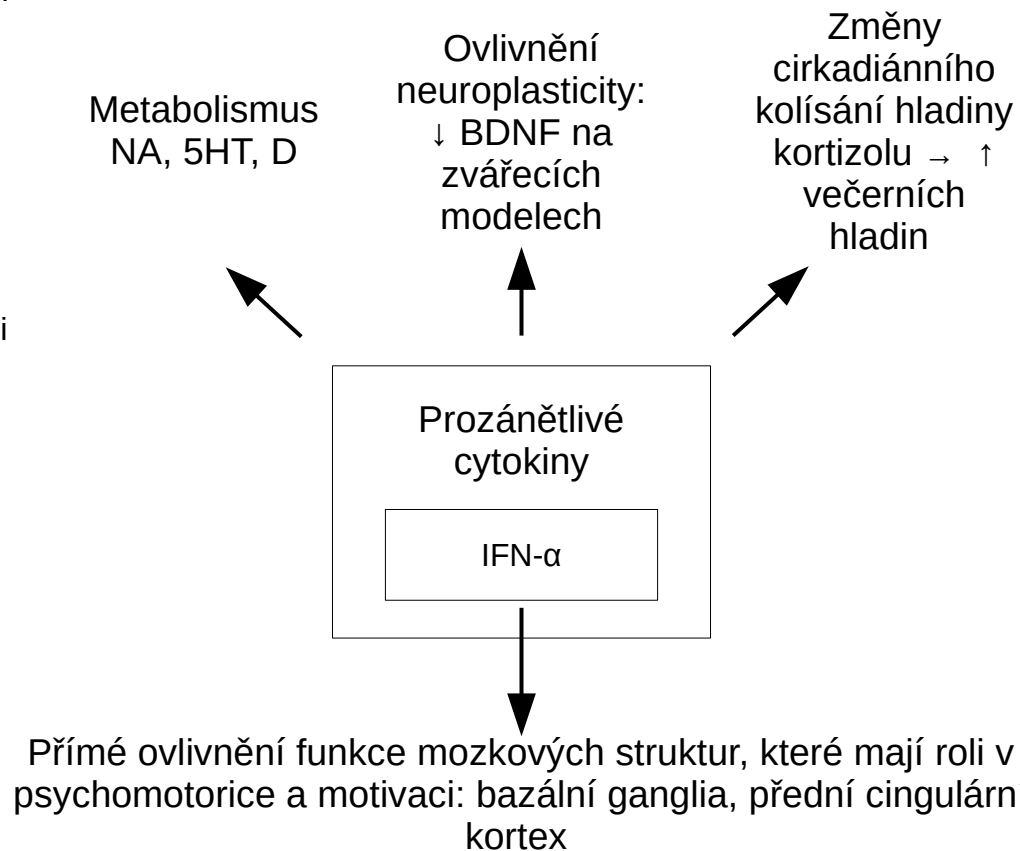
U pacientů s melancholickou depresí ↑ hladiny glukokortikoidů v krvi i ve slinách (Pozn. u pacientů s atypickou depresí naopak ↓ hladina)



Role zánětu a imunity

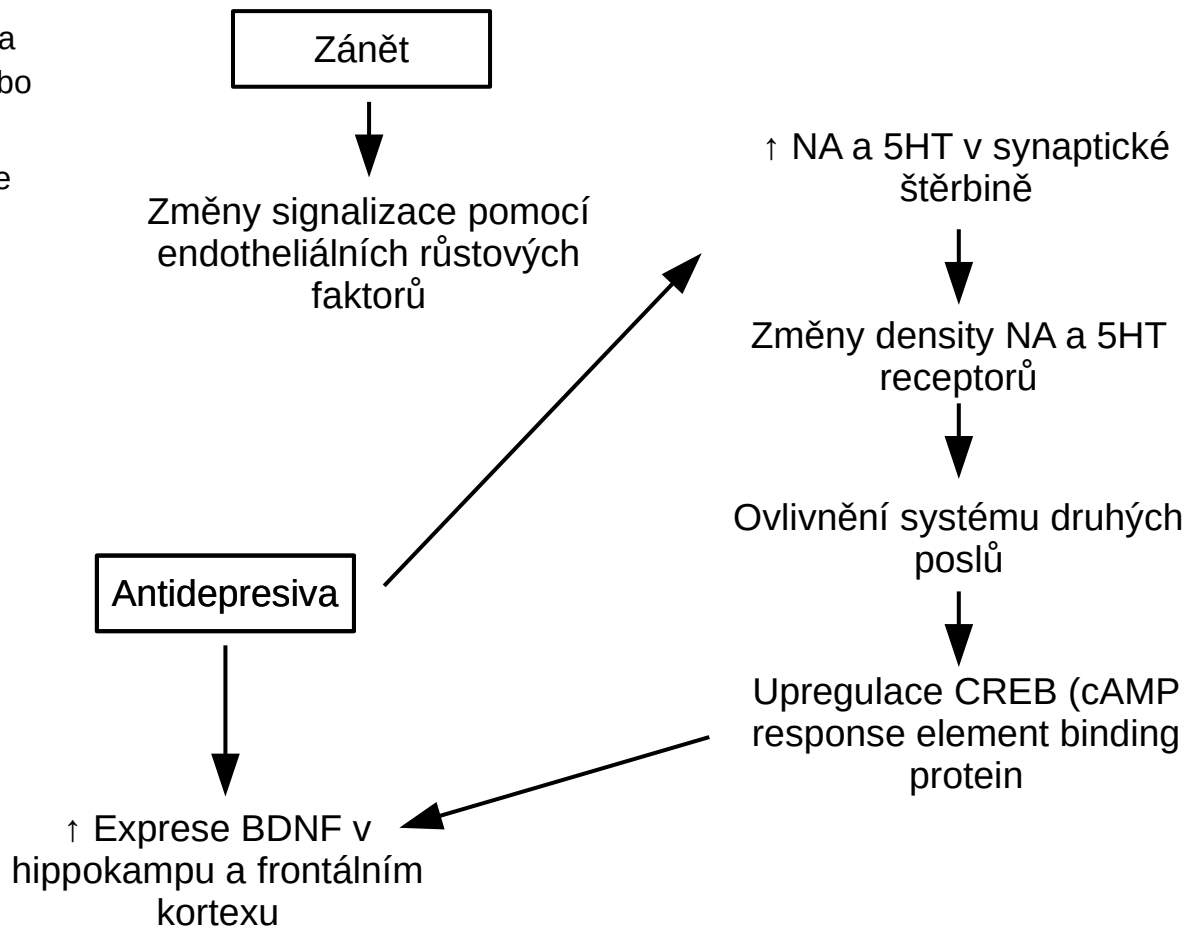
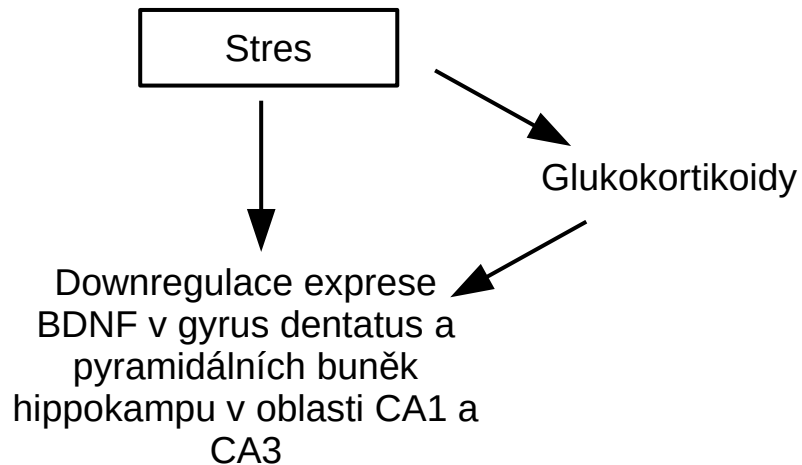
▽ Podklady:

- ▷ Elevace periferních markerů zánětu TNF- α , IL-1, IL-6, CRP.
- ▽ Rozvoj příznaků podobných depresivním po podání
 - ▷ Exogenních cytokinů: např. IFN- α (při hepatitidě C, leukémiích, melanomu, Kaposiho sarkomu v souvislosti s AIDS apod.) nebo IL-2
 - ▷ Látek indukujících vylučování cytokinů (lipopolysacharid, vakcína proti břišnímu tyfu)
- ▷ Vyšší riziko depresivní poruchy u pacientů s autoimunitními onemocněními
- ▷ Asociace mezi geny ovlivňujícími imunitu a depresivní poruchou v GWAS (Genome-wide association studies, Celogenomové asociační studie).



Změny neuroplasticity

- Neurotrofické a endotheliální růstové faktory mají vliv na neuroplasticitu a jsou ovlivnitelné například stresem nebo psychofarmaky
- Dle dostupných nálezů může hrát v patogenezi deprese nejvýznamnější roli BDNF, který může být vnímán také jako pojítka zmíněných hypotéz týkajících se neurobiologie deprese.
- Roli ale mohou hrát také jiné růstové faktory



Neurozobrazovací metody

- Šedá hmota
- Různé nálezy, nejvýznamější bývá hippocampální atrofie, která bývá reverzibilní po terapii
- ▽ Metodologie měření zahrnují:
 - ▷ Voxel-Based morfometrie (VBM, měřící “hustotu” šedé hmoty).
 - ▷ Volumetrie (měření objemu)
 - ▷ Kortikální tloušťka
 - ▷ Index gyrifikace

Struktura	Změna	Situace
Hippocampus	↓ Objemu	Nejčastější změna
Amygdala	↓ Objemu	Pozitivní korelace s tíží depresivních symptomů
Putamen	↓ Objemu	
Levý thalamus	↓ Objemu	
Cingulární kortex	↓ Objemu	
DLPF	↓ Objemu	
VMPF	↓ Objemu	
Frontální kortex	↓ Objemu	

Neurozobrazovací metody

○ Bílá hmota

▽ Nejčastější metodologií je Diffusion

Tensor Imaging (DTI)

▷ Umožňuje zobrazit směr difuze vodních molekul, které difundují podél traktů bílé hmoty.

▷ Následovně lze rekonstruovat jednotlivé svazky bílé hmoty (traktografie)

▽ V různých místech traktů lze pak hodnotit tzv. frakční anizotropii (FA):

▷ Hodnotí anizotropii difusního procesu

▷ Nepřímé měřítko narušení svazků bílé hmoty

Struktura	Změna	Situace
Corpus callosum	↓ FA	↓ FA koreluje s tíží depresivní symptomatologie a dobou trvání poruchy, predikuje depresi u seniorů
Fasciculus longitudinalis superior	↓ FA	↓ FA u pacientů se suicidálním pokusem
Dorsomediální prefrontální kortex	↓ FA	↓ FA u pacientů s rezistentní depresí
Ventromediální prefrontální kortex	↓ FA	Predikuje depresi u seniorů
Gyrus frontalis superior	↓ FA	↓ FA koreluje s tíží symptomů u adolescentů
Radiatio anterior thalami	↓ FA	
Přední cingulum	↓ FA	

Neurozobrazovací metody

○ Cerebrovaskulární změny

- ▷ U některých skupin pacientů jsou depresivní příznaky asociovány s různými cerebrovaskulárními změnami.

Struktura	Změna	Situace
Hyperintenzity v bílé hmotě globálně	↑ počet	Asociovány s incidencí deprese u seniorů
Hyperintenzity bílé hmoty subkortikálně	↑ počet	Asociovány s tíží symptomů a kognitivního deficitu
Subkortikální lakuny	↑ počet	Asociovány s incidencí deprese u seniorů
Mikroinfarkty	↑ počet	
Mikroangiopatie	↑ počet	
Leukoencefalopatie obecně	↑ změny	↓ ústup symptomů a ↑ kognitivní deficit po léčbě antidepresivy

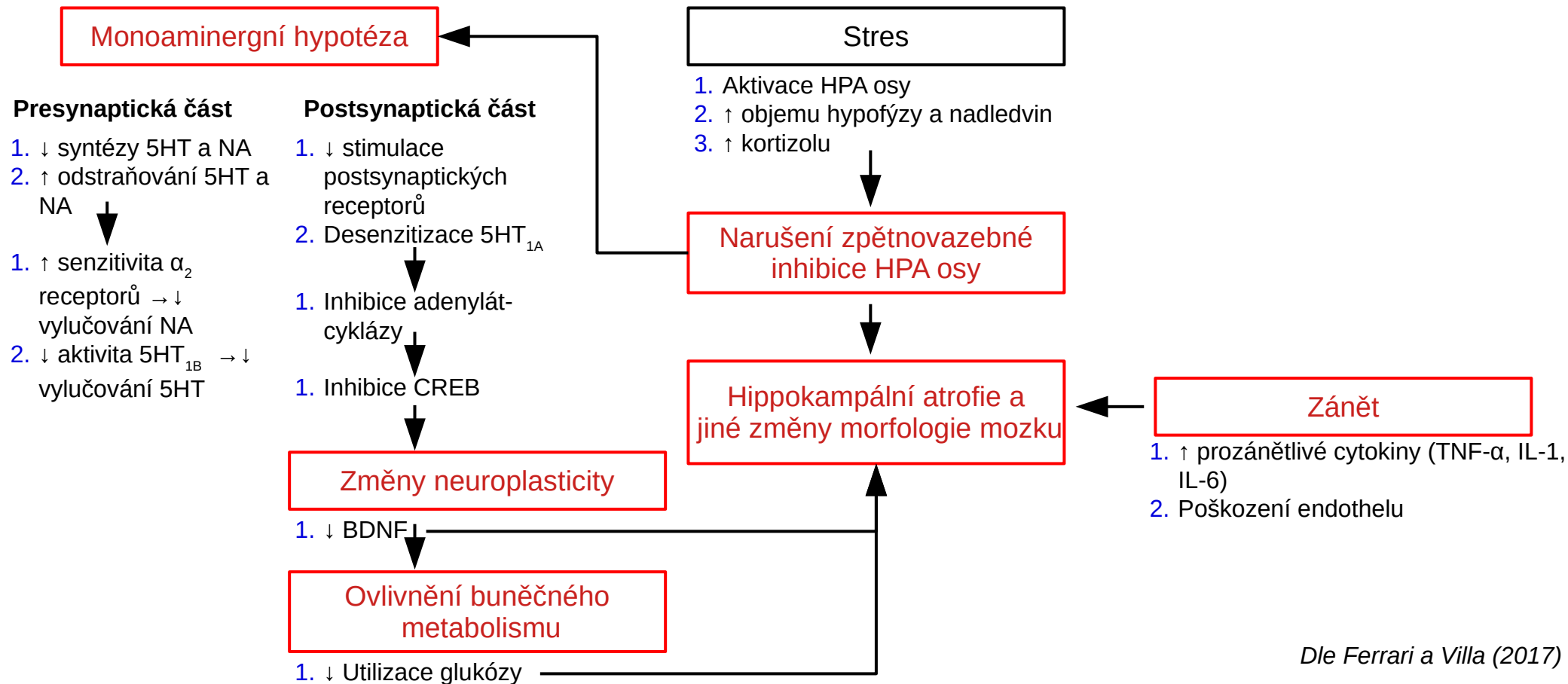
Neurozobrazovací metody

○ Funkční změny

- ▷ Uptake 18F-Fluorodeoxyglukózy
- ▷ Krevní průtok

Struktura	Změna
Dorzomediální, laterální a dorzolaterální prefrontální kortex	↓
Přední cingulární kortex a hippocampus	↓
Levý ventrolaterální prefrontální kortex	↑
Amygdala	↑
Thalamus	↑

Pokus o integrativní pohled



Dle Ferrari a Villa (2017)

Děkuji za pozornost