

Úvod do psychiatrie

Tomáš Kašpárek

Obsah

- Východiska – syntéza biologických a humanitních směrů
- Norma
- Etiologie duševních poruch
 - > Biologické modely
 - > Psychologické modely
 - > Interakce biologických faktorů a prostředí
- Patofyziologie duševních poruch

Biologie a humanitní směry

Norma

- Osobní
 - > Subjektivní netolerované prožívání
 - > Výrazná změna obvyklého prožívání a chování
 - Nemusí být uvědomovaná – viz náhled
- Kulturní
 - > Konformní a non-konformní chování
 - Obvyklé chování a prožívání odpovídající kultuře a postavení jedince v ní
 - Non-konformita není apriori známkou psychopatologie
- Typické klinické obrazy = zjevné známky duševní nemoci
 - > Halucinace, katatonie...
- Vždy pátrat po důvodu chování: „Proč“?

Etiologie duševních poruch

- ◉ Dědičnost a genetické faktory
- ◉ Vlivy prostředí
- ◉ Diathesis-stres model
 - > vulnerabilita-specifický vyvolávající faktor

Stresová hypotéza

- Weiner (50. léta)
 - > stres = nespecifické faktory vedoucí ke stresové reakci
→ **nemoc**
 - proti původní teorii specifity
- Selye: psychosociální stresory mají stejný vliv na organismus jako biologické stresory
- Teorie životních událostí
 - > tabulka ŽU s body (úmrtí blízké osoby 100, rozvod 73, sňatek 50...)
 - 350 bodů/rok = vysoké riziko psych. psychosom. on.
- Fáze stresu
 - > poplachová: příprava na boj/útěk
 - > rezistence: příprava org. na přežití za nepříznivých podmínek
 - > vyčerpání: selhání regulačních mechanismů
- Význam copingu = strategií zvládnání stresorů a stresu!

Úrovně abstrakce, psychopatologie a zobrazování

Sociální prostředí
Vztah - dyáda
Osobnost
Psychické funkce

Psychopatologie
Psychoterapie
Sociální psychiatrie

Neurofyziologické systémy
Buňky a buněčné interakce
Subcelulární struktury a mechanismy
Proteiny
Exprese genů
DNA

Zobrazovací metody

Biologická
psychiatrie

Biopsychosociální model

- Konec 20. století
- Systémová teorie (G. Bateson, L. von Bertalanfy)
 - > každý jev představuje systém, složený ze subsystémů a sám je subsystémem jevů vyšších
 - > změna v subsystému vede ke změnám v dalších úrovních
 - > kauzalita často nelineární, cirkulární: výsledek adaptace působí na příčinu, která se mění a vede k dalším změnám systému
 - > geny – neurony - neuronální sítě - neurofyziologické systémy – CNS – psychika – dyáda (pár) – rodina – sociální prostředí
- V psychosomaticke aplik. Engel, Lipowski: BIOPSYCHOSOCIÁLNÍ model

Patogenetické modely

Patogenetické mechanismy SCH

- Neurovývojová porucha
 - > two-hit hypotéza
 - > narušení pozdních neurovývojových procesů
 - plasticita, synaptic pruning
- Neurodegenerace
 - > progrese morfologických změn u části pacientů
 - > efekt antipsychotik – pozitivní/negativní?

Patofyziologie duševních poruch

- Biologické modely
- Psychologické modely
- Interakce biologických a psychologických modelů

Biologické modely

- Příklad vývoje pohledu na etiopatogenezi schizofrenie

Neuropatologie schizofrenie

- ✓ Konec 19. stol.
 - Schizofrenie projevem specifické patologie mozku (obdobně jako demence)
 - Schizofrenie pohřebišťem neuropatologů
 - referované nálezy nejsou se schizofrenií spojeny systematicky – projev komorbidity
- ✓ Schizofrenie = funkční onemocnění
- ✓ Tj. nerovnováha transmitterových systémů

Dopamin u schizofrenie

◉ Dopaminová teorie

- > Od 60. let dominantní teorie schizofrenie
- > **Blokáda D2R** je hlavní mech. účinku AP
 - Klíčová práce – chlorpromazin zvyšuje obrat katecholaminů (DA, NA): Carlsson 1963
 - Existuje vztah mezi vazbou na DA-R a klinicky užívanou dávkou různých AP: Seeman 1976
- > **DA-mimetika** zhoršují/vyvolávají psychózu
- > Předpoklad **DA hyperfunkce** u SCH
 - **Velmi dlouho chybí přímé důkazy!**

1. CT a neurobiologie schizofrenie

- V r. 1976 první CT studie u schizofrenie (Johnston et al.)
 - > u chronických pacientů nález **ventrikulomegalie**
 - > replikováno u souboru pacientů neléčených AP

= **schizofrenie není jen funkční onemocnění!**

= neuropatologie nemoci, která není artefaktem Th!

= oživení zájmu o neuropatologii duševních nemocí

Neuropatologie II – od 1990

- ✓ Neuropatologie opět centrem zájmu
 - motivací nálezy CT studií
- ✓ Vzorec změn neúplný – selekce oblastí teoreticky spojených s on., parametrů
- ✓ Klíčové rysy
 - nepřítomnost gliózy = nejde o toxický, neurodegenerativní proces
 - způsoby neurodegenerace neindukující gliózu?
 - recentně důkazy o redukci fce oligodendrocytů, astroglie (trofická fce, MTBL Glu, myelinizace...)
 - není numerická atrofie neuronů (kortex)

Neuropatologie DLPFC

▼ Redukce tloušťky kortexu

- zejména II., III. vrstva
- není dána úbytkem neuronů!
- odraz zvýšené denzity PN
 - zmenšení buněčných těl
 - redukce dendritického stromu, „neuropilu“

▼ Změny GABA-ergních buněk (PV, CCK)

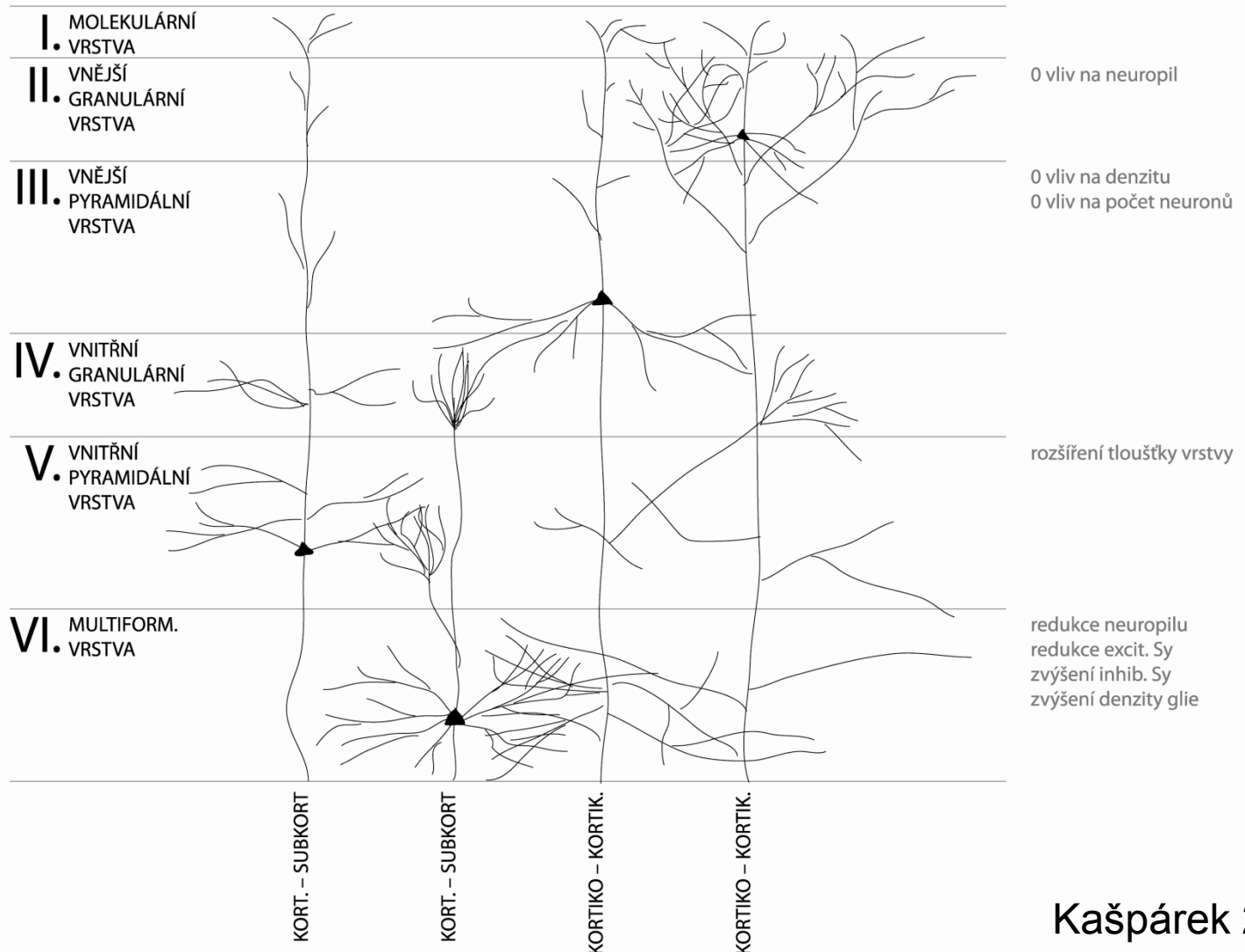
- ne numerická atrofie
- redukce Ca-vážících proteinů, pomocí kterých detekovány = více IC Ca = vyšší excitabilita
 - snad adaptace na redukcii postsynaptických GABA-R na iniciálních segmentech axonů PN (cartridges, $\alpha 2$ -podjednotka)

Neuropatologie schizofrenie

schizofrenie

kortex

antipsychotika



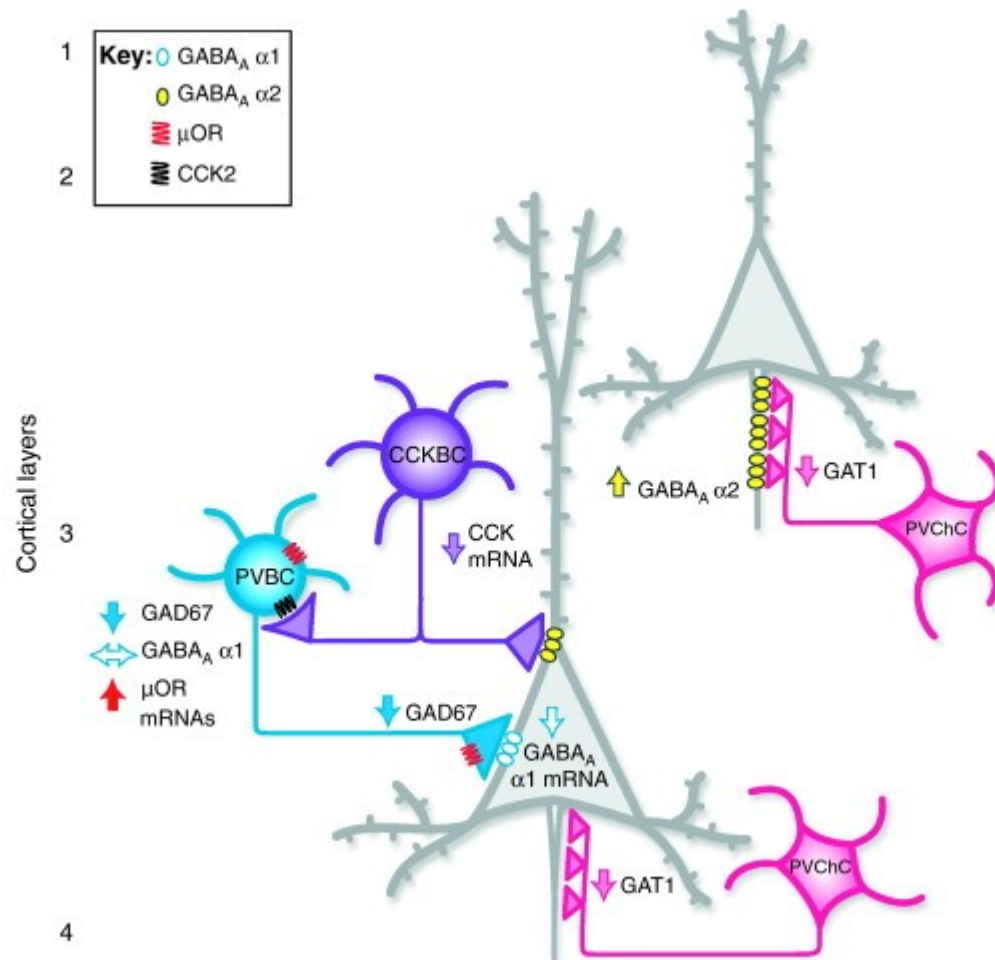
Příčiny redukce neuropilu

- ▼ Redukce aferentace = presynaptické změny
- ▼ Postsynaptické změny
 - např. poruchy R s inadequate tvorbou synapsí a zánikem spojů - trnů
- ▼ Neschopnost PN podporovat dendritický strom
 - poruchy cytoskeletu, metabolismu...
- ▼ Toxické vlivy, glukokortikoidy ~ stres
- ▼ Inaktivita/aktivita = bohatost stimulů
- ▼ Poruchy „dendritické apoptózy“
 - mechanismus neuroplasticity, tvorby paměti = přestavba dendritů a synapsí
 - může být podkladem progresivních morfol. změn (MRI)

Dysfunkce kortikálních mikrookruhů

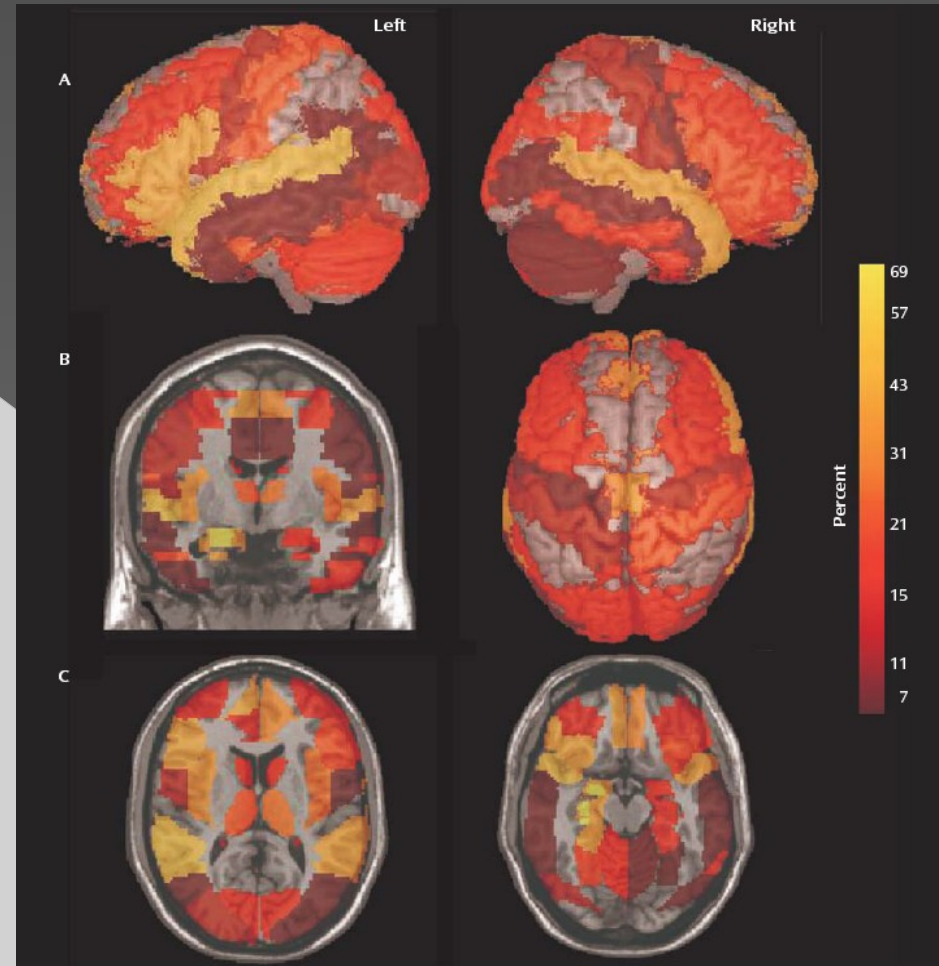
- ▼ PV-GABA interneurony inervují několik sousedních PN
 - koordinace, „synchronizace“ aktivity
 - funkce kritická pro práci PN v gama pásmu, jejich projevem gama oscilace EEG (= defektní u schizofrenie)
 - CCK buňky spojeny s theta frekvencí (vztah k pracovní paměti – zvýš. se zvýš. náročnosti úlohy)
- ▼ Dendritické trny PN II., III. vrstvy = cíl excitačních kortiko-kortikálních a thalamo-kortikálních spojů
 - Glutamát! – redukce spinů ~ redukce Glu-R, Glu transmise
- ▼ PN vysílají kolaterály ke GABA bb.
 - poruchy Glu-transmise ~ dysfunkce GABA bb.
- ▼ = obtížné určit, co je příčina a co kompenzace: schizofrenie je projev poruchy kortikálních mikrookruhů, ke které může dojít změnou jakéhokoliv prvku okruhu

Dysfunkce kortikálních mikrookruhů



Redukce kortikální šedé hmoty

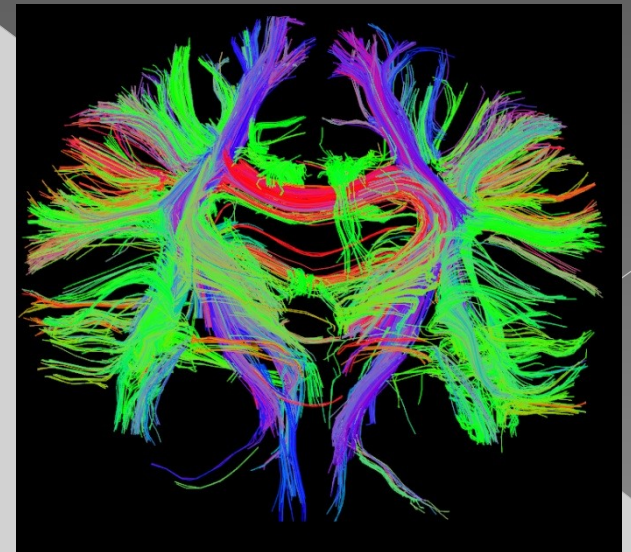
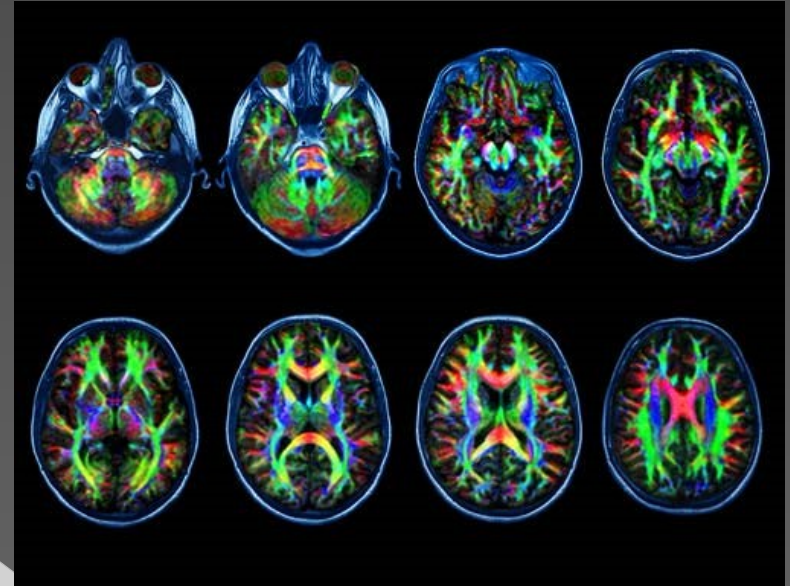
- Variabilní obraz
- Nejkonzistentněji
 - > PF kortex
 - > STG
 - > Hipokampus
- Jednotlivé studie však nalézají změny v celém mozku



Změny integrity bílé hmoty

Integrita traktů WM

- Narušení integrity traktů bílé hmoty
 - > Hemisferální spoje:
 - corpus callosum
 - > Kortiko-kortikální spoje:
 - fornix
 - cingulum
 - f. uncinatus
 - f. arcuatus
 - f. longit. sup., inf.
 - f. O-F inf.
 - > Kortiko-subkortikální spoje
 - přední raménko capsula interna, radiatio thalamic anterior



Traktografie SCP a CST u SCH

- SCP = hlavní eferentní dráha CRBL
- Kognitivní dysmetrie?
- Abnormální integrita SCP jen u pacientů s narušením řazení pohybů

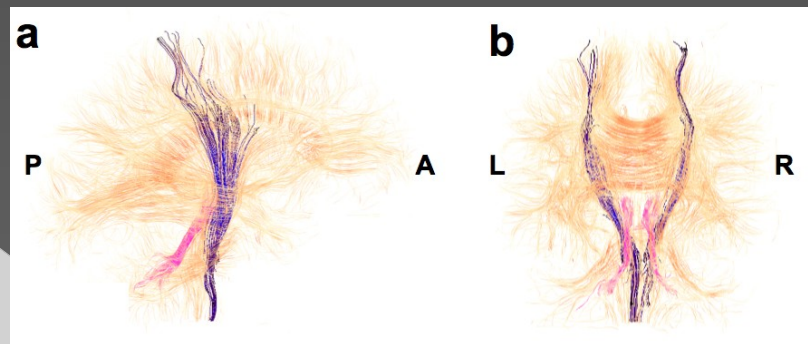
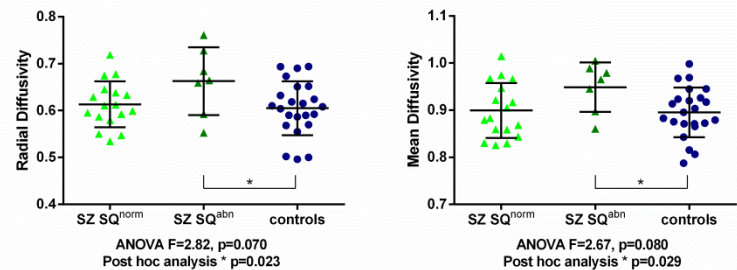


Fig.5 Effect of movement sequencing abnormalities-SCP left hemisphere



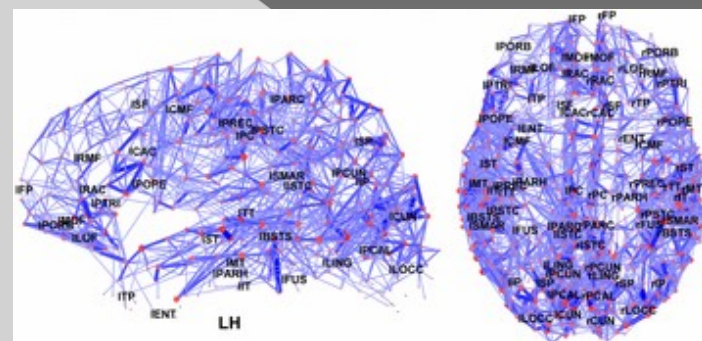
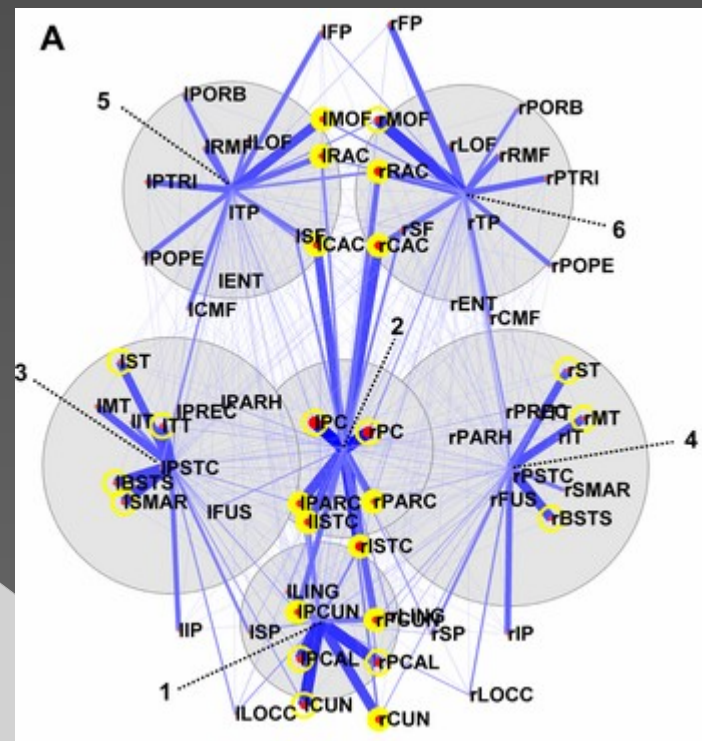
Globální organizace - konektom

- Zachovány rysy „small-world“, tj. fyziologické organizace mozku
- Méně četné propojení jednotlivých uzlů sítě CNS
 - > zejm. medF, P, O, L-T
- až 20% redukce efektivity sítě (inverze délky cesty)

Zalesky et al., 2011

- Rozvolnění vztahu (prostorová korelace sítí) mezi anatomickou a funkční organizací

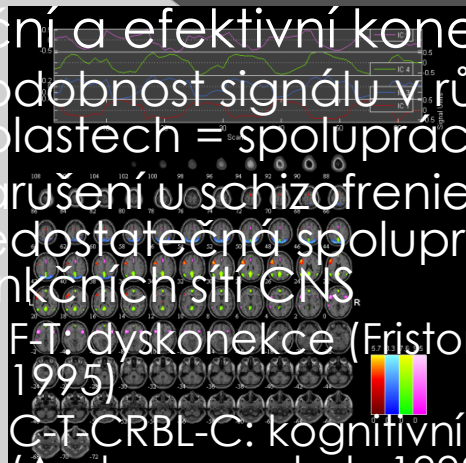
Skudlarski et al., Biol Psychiatry in press



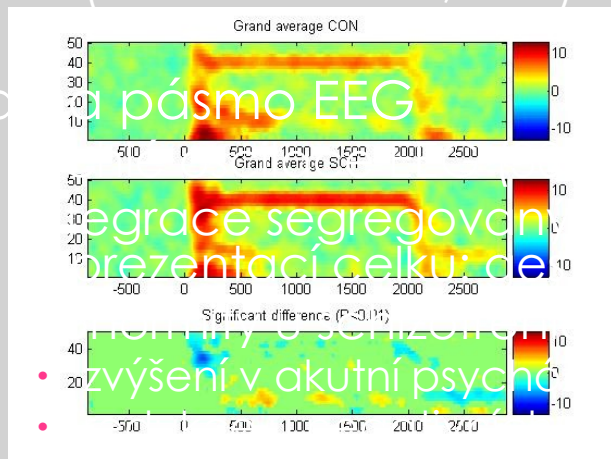
Funkční důsledky neuropatologie

Abnormální integrace

- funkční a efektivní konektivita
 - > podobnost signálu v různých oblastech = spolupráce
 - > narušení u schizofrenie – nedostatečná spolupráce funkčních sítí CNS
 - F-T: dyskonekce (Friston and Frith 1995)
 - C-T-CRBL-C: kognitivní dysmetrie (Andreasen et al., 1998)



- go... pásmo EEG
 - > ... integrace segregovan...
 - > ... prezentací celku: de...
 - > ... zvýšení v akutní psych...



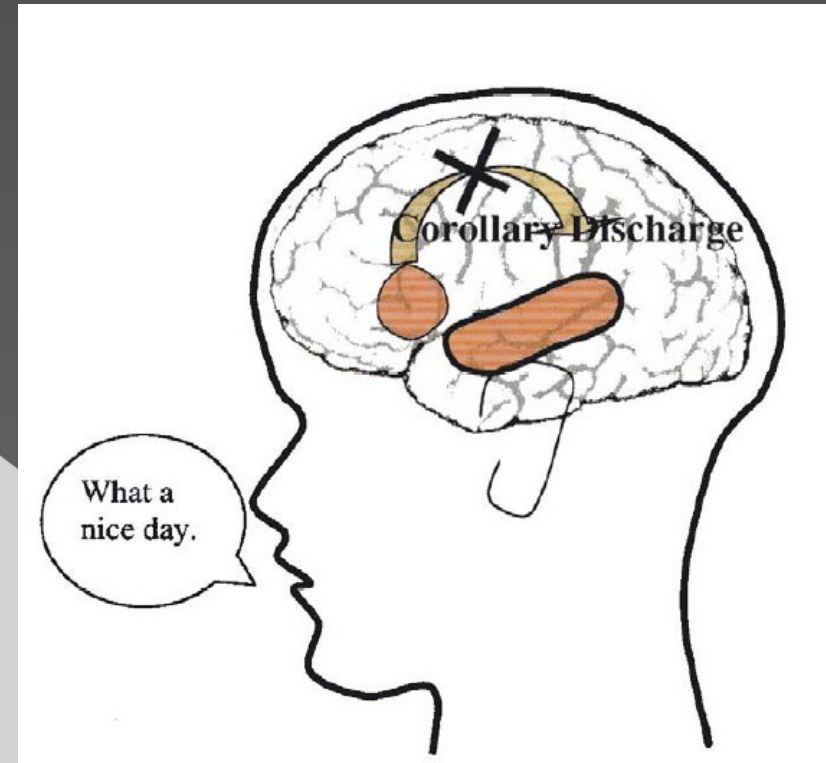
Kaspárek et al., HBM 2013

(review Kaspárek a Riečanský 2009)

Riečanský et al., SHRES

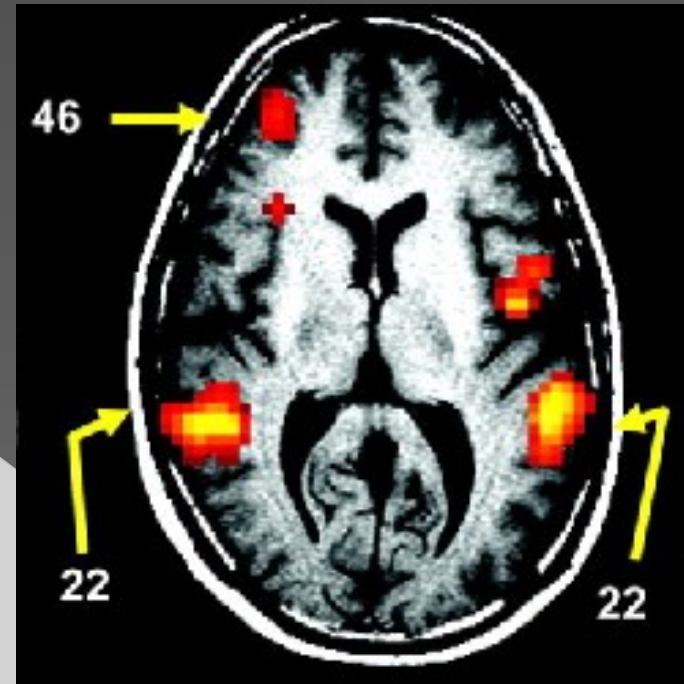
Abnormální koordinace

- Corollary discharge: motorický plán, který bude proveden, je v kopii poslán do sensorického kortexu („efference copy“), aby byl následný percepční vzorec rozpoznán jako vzniklý vlastní akcí
 - > sami sebe polechtat nedokážeme...
- Nepřítomnost „efference copy“ v sensorickém kortexu = percepce exogenního původu
- Schizofrenie: narušení
 - > vnitřní hlas = halucinace



Abnormální autonomie

- Sluchové halucinace spojeny s aktivací T-P a F kortexu
 - > hyperexcitace při nedostatečných regulačních mechanismech?
 - > aktivace při vnitřní řeči a dysfunkční corollary discharge?



Hoffman et al., 2007

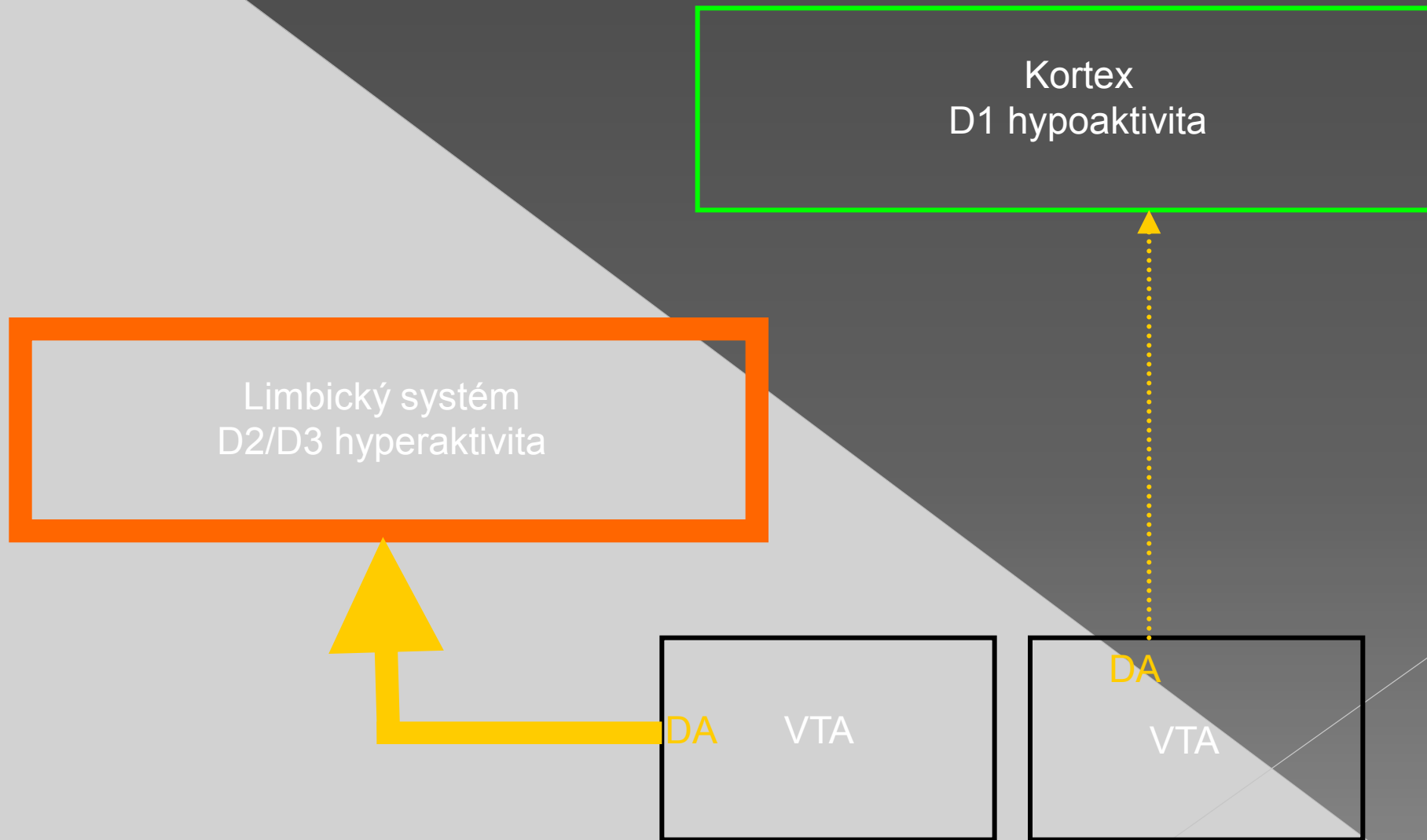
Abnormální regulace

Dysregulace dopaminového
systému u schizofrenie

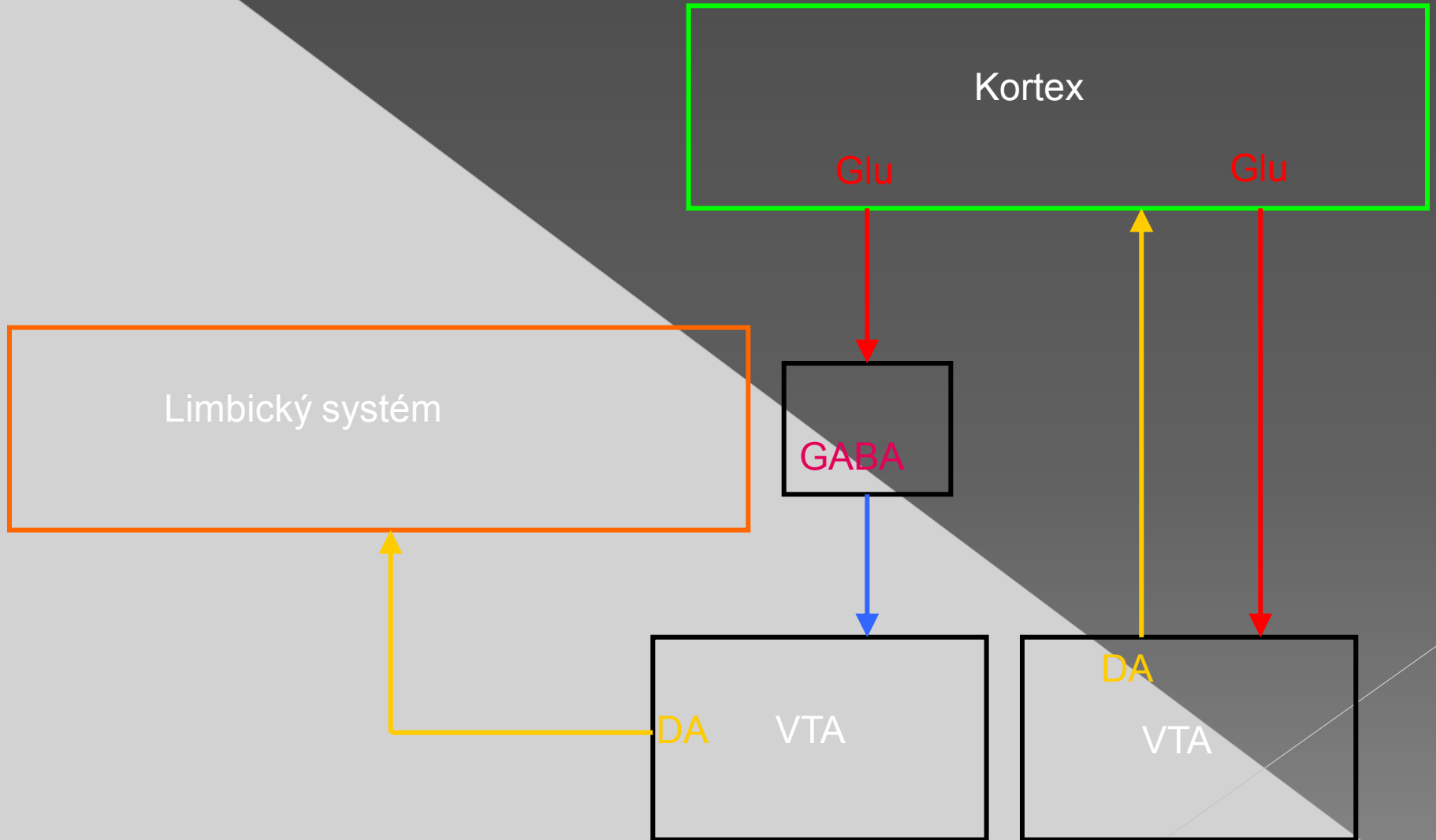
DA systém v obraze PET - striátum

- Postsynaptické charakteristiky
 - > **Zvýšení D2R denzity** (12%), tj. **zvýš. D2R**
 - > Nejsou změny D1R denzity
- Presynaptické charakteristiky
 - > Zvýšená akumulace DOPA – **zvýš. synt. DA**
 - > Nejsou změny DAT, tj. množství presynaptických zakončení
 - Změny DA transmise dány **funkční poruchou**, ne vyšším počtem DA vstupů
- **Zvýšení DA aktivity** (v.s. fázické)
 - Vyšší dostupnost D2R po depleci DA, tj. vyšší počet D2R obsazen dopaminem
- **Zvýšení DA odpovědi na amfetamin**

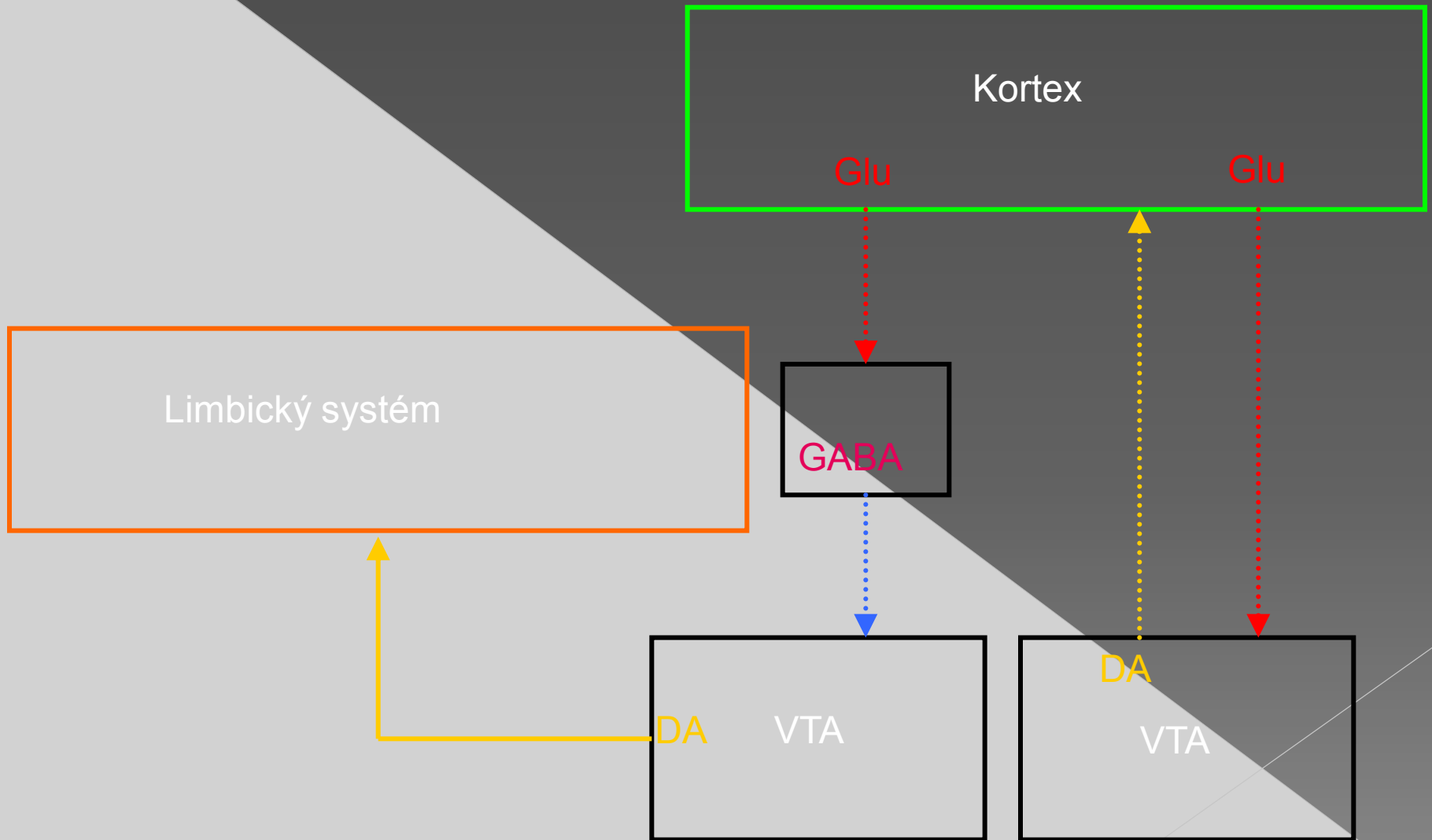
Bazální DA patologie u SCH



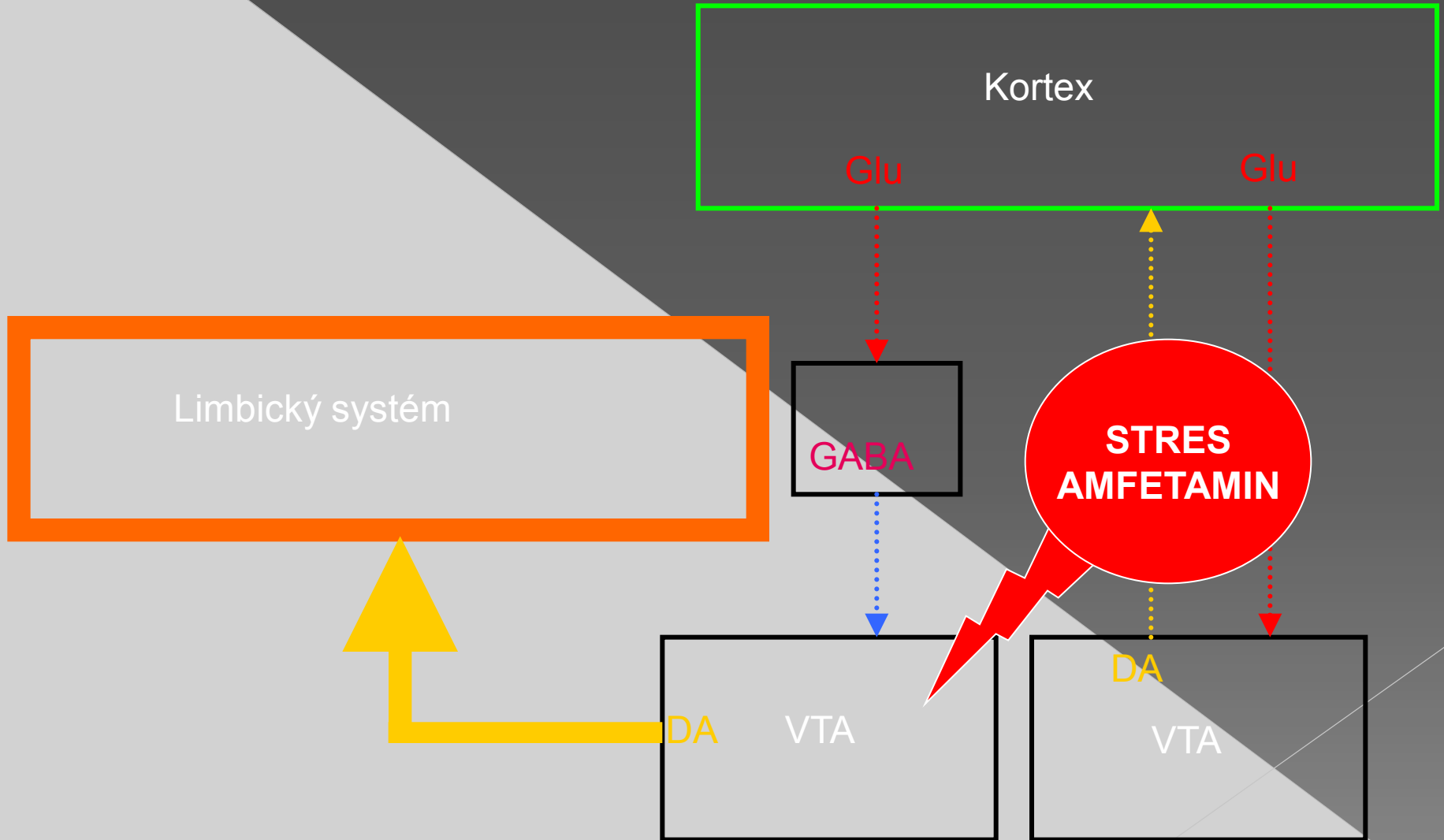
Regulace DA systému



SCH – dysregulace DA systému



Proč dochází k rozvoji psychózy?



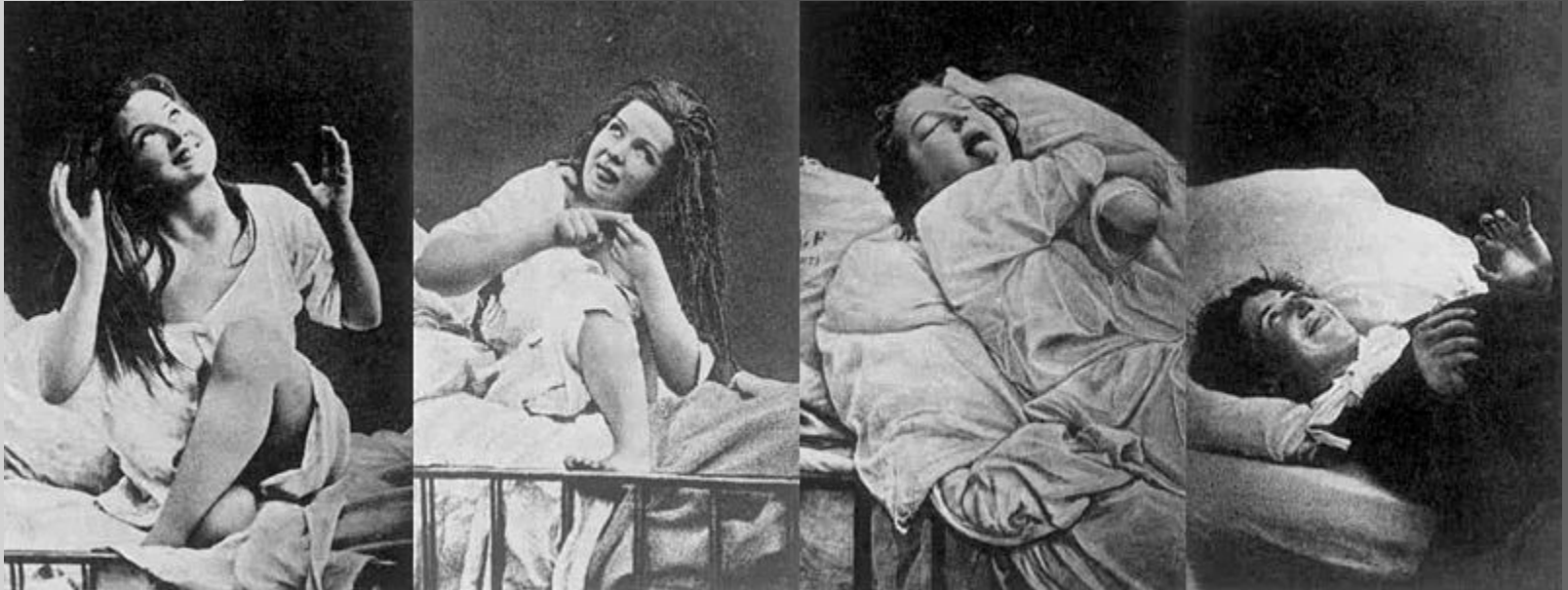
Mezolimbigká DA hyperaktivita = psychóza

- ◉ **Mezolimbigký DA systém** signalizuje **význam** stimulu
 - > tj. které vjemy, myšlenky... jsou významné a které ne; **kterým věnovat pozornost** („attribution of salience“)
- ◉ Dysregulace u SCH – **nepřiměřené přiřazení významu** neutrálním stimulům
 - > Bludy = vysvětlení abnormálního významu
 - > Halucinace = abnormální význam vnitřních reprezentací, tj. záměna za externí vjemy

Blokáda D2R = antipsychotikum?



Hysterie



- ◉ „Woman under Hysteria“, D.M. Bourneville and P. Régnard 1876-1880 (zdroj Wikipedia)



- Charcot demonstruje hyponózu u pacientky s hysterií (Blance) na seminári v Salpetriere (zdroj Wikipedia)

Psychologické modely

- Disociační teorie (Janet)
 - > u disponovaných jedinců dochází v traumatizujících situacích ke zúžení pozornosti
 - některé senzorní kanály mimo pozornost, zpracovány „mimovědomě“
 - senzorní výpady u disociačních poruch
 - neschopnost zpracovat některé vzpomínky, které jsou pak interpretovány jako vjemy
- Konverze (Breuer a Freud)
 - > neúnosný negativní afekt traumatické situace/vzpomínky potlačen
 - nevstupuje do vědomí a projeví se jen jako tělesný příznak
- Somatizace (původně v psychoanalýze – podoba konverze)
 - > Lipowski: tendence prožívat psychickou nepohodu somatickými příznaky
 - zvýšená pozornost vůči tělesným pocitům
 - somatosenzorní amplifikace (zesílené vnímání tělesných vjemů)
 - atribuce běžných pocitů nemoci
 - strach z nemoci
 - katastrofická očekávání
 - > příčiny
 - nemoc rodičů, hl. otce
 - týrání, zneužívání, zanedbávání
 - špatný vztah s rodiči, rodičů navzájem
 - teorie vazby (Bowlby): nejistá a úzkostná vazba k matce
- Alexithymie

Hysterie – konverze – psychogenní porucha

- Hysterie
 - > chameleon, proteus...
 - > variabilní (čas, vzorec příznaků) vyjádření motorických, sensorických, kognitivních nebo emočních příznaků
 - deficity a hyperfunkce / kvalitativní změny
 - > nekontrolovatelné, mimovolní příznaky
 - > spojeny s emoční tísní/nepohodou
 - tady a teď / tehdy a tam
 - > komunikační význam
 - obraz nemoci a jejího kulturního významu – nepřímá komunikace distresu, připoutání pozornosti...
- Mechanismus?
 - > automatické procesy
 - > neurofyzilogický mechanismus, který generuje příznaky?
 - přechodný edém kortikálních oblastí zapojených do řízení motoriky (Charcot)
 - aktivní inhibice???
 - > náповěda z neurozobrazování – kazuistika (Kanaan et al., 2007)

Kanaan et al., 2007

Zobrazování potlačených vzpomínek

- 37-letá pacientka s konverzní paralýzou
- předčasný porod s normálním vývojem
- vychovávána v nefunkční rodině a od 4 let v několika dětských domovech, udává sexuální zneužívání
- během dospívání problémové chování, automutilace, TS
- četné nekvalifikované pozice v zaměstnání
- sourozenec trpěl epilepsií
- přijata měsíc po TS dcery a oznámení přítele, že odchází
 - > „v průběhu rozhovoru mi něco cvaklo v hlavě“ a zkolabovala, byla několik minut nekontaktní
 - > probrala se s pravostrannou parézou a anestezií
 - negativní neurologické + zobrazovací vyšetření

Hodnocení životních událostí a fMRI

- LEADS strukturované interview – identifikace důležitých životních událostí a kvantifikace jejich závažnosti
 - > signif. události: TS dcery, rozchod
 - > „patogenetická událost“ (klinický význam, souvislost s rozvojem, potenciál pro sek. zisk...) – rozchod
 - v kontrastu s tím subj. hodnocení jako nepříliš významné: represe emocí
- fMRI paradigma
 - > věty/komentáře týkající se 2 závažných událostí a 1 nezávažné události; nepravdivé výroky: nutí k vybavení si detailů události
 - > kontrasty
 - závažná x nezávažná událost
 - TS dcery x rozpad vztahu

Nálezky

- vzpomínka na rozchod vs. TS i neutrální událost
 - > vyšší aktivace
 - amygdaly - emoční aktivace
 - předního cingula (BA 32) – automatická regulace emocí
 - g. frontalis inferior (BA46) – kognitivní oblast
 - premotorické oblasti – příprava motorického plánu
 - > vyšší deaktivace
 - levostranný motorický kortex (BA4) – oblast odpovídající motorickému deficitu
- Neurofyziologický korelát klinicky patrného potlačování emocí
 - > v kontrastu s nedost. subj. prožíváním rozchodu je patrná vysoká emoční aktivace a současně snížení aktivity v motorickém kortexu v oblasti, která zodpovídá za inervaci deficitní oblasti
 - > mechanismus - ???

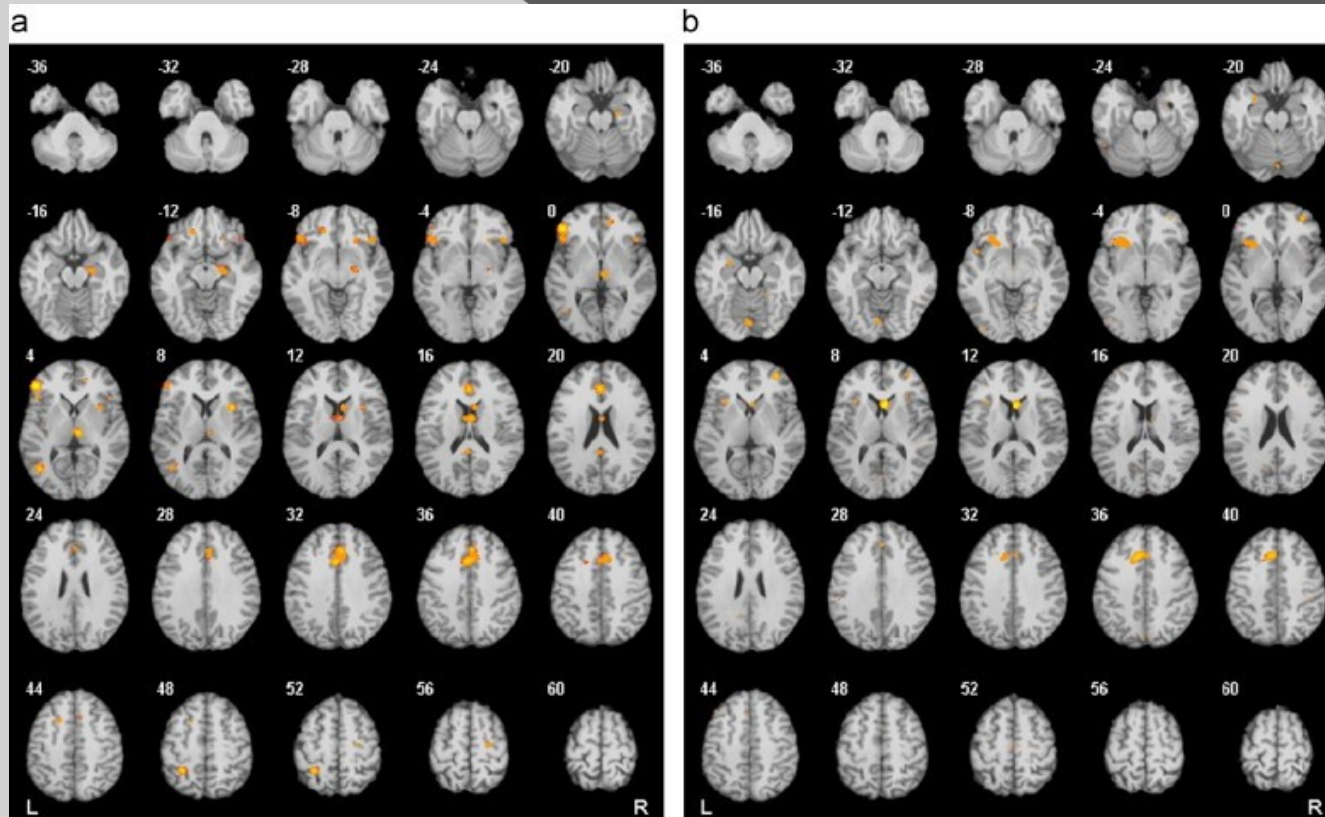
Neurobiologie a cíle terapie

Obsedantně kompulzivní porucha
a hluboká mozková stimulace (DBS)

Spojení psychopatologie, patofyziologie a cílení
moderních terapeutických postupů

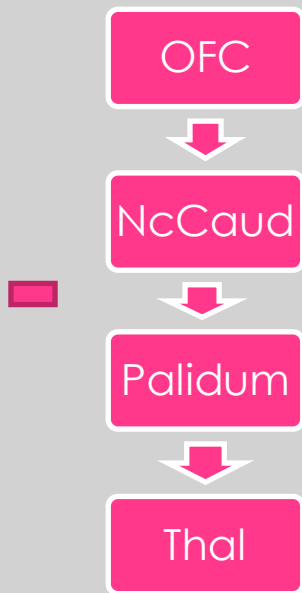
Funkce mozku u OCD

- PET – klidový uptake FDG (review Menzies et al., 2008)
 - > **Zvýšený** v **OFC, AC, NcCaud, Thal** (ale i premotorický, senzomotorický kortex, PostCing, DLPFC, inzula, PC, OC, CRBL)
- ALE meta-analýza fMRI studií (Menzies et al., 2008)
 - > **Hyperfunkce** **OFC** (BA 10, 47), **AC** (BA 32), motorické oblasti (BA6), PostCing (BA 30), PreCun (BA7), OC, **NcCaud, Thal**
 - > Hypofunkce OFC (BA 47), AC (BA 32), Inz, PFC (BA44), NcCaud, Putamen, HIP, CRBL



Neuronální okruhy a OCD

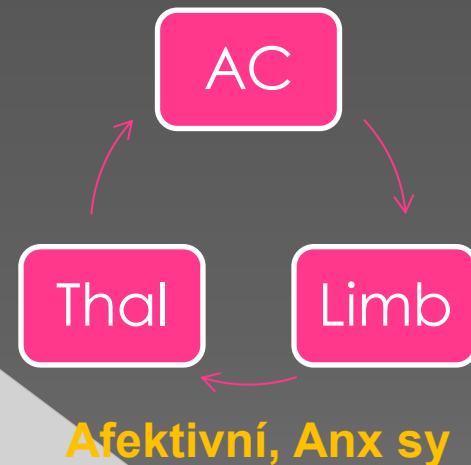
FST dráha



Kortiko-Thal. dráha



Limbické vstupy



Kognitivní okruhy (DLPFC, PC...)

Motorické okruhy

Hyperfce OFC = OC sy

- Hyperfce CT dráhy
- Hypofce FST dráhy

Funkční význam

- **OFC hyperaktivita**
 - > OFC kóduje reprezentace **hodnot** (pozitivní, negativní; reprezentace i operace)
- kognitivní styly („hodnocení“)
 - > nadměrná percepce **zodpovědnosti** (inflated perception of responsibility)
 - > nadhodnocení **ohrožení** (overestimation of danger)
- **Léčba** (SSRI, BT) = **pokles** ↑ **OFC, AC, NcCaud, Thal** (Swedo et al., 1992; Schwartz et al., 1996)
- = **cíle NCH a DBS** u pacientů rezist. k léčbě
 - > cingulotomie (anterior)
 - > kapsulotomie (přední raménko)
 - > subkaudátová traktotomie
 - > limbická leukotomie (cingulotomie + subkaud. traktotomie)
 - > **DBS OCD** = chron. stimulace ant. raménka capsula int.
 - cca 60% pac. rezist. ke konvenční léčbě odpovídá na DBS! (Greenberg et al., 2008)

Interakce biologie a psychologie

- Depresivní porucha
 - > Ranná traumatizace – citlivost HPA osy – citlivost k podprahovému stresu – relaps afektivní fáze

Integrovaný etiologický model deprese a
Stress – úzkosti: nature vs. nurture
diathesis model

Genetická predispozice

- ◉ studie dvojčat – silná podpora podílu heredity v etiologii deprese
- ◉ non-Mendeliánská dědičnost
 - > polygenní heredita
 - > silný vliv prostředí

Trauma v časném vývoji 1

- ⊙ CAN, časná ztráta rodiče predisponují k rozvoji deprese v dospělosti
- ⊙ animální studie – ranná separace od rodičovského zvířete vede k poruchám chování v dospělosti, ekvivalent depresivního chování

Trauma v časném vývoji 2

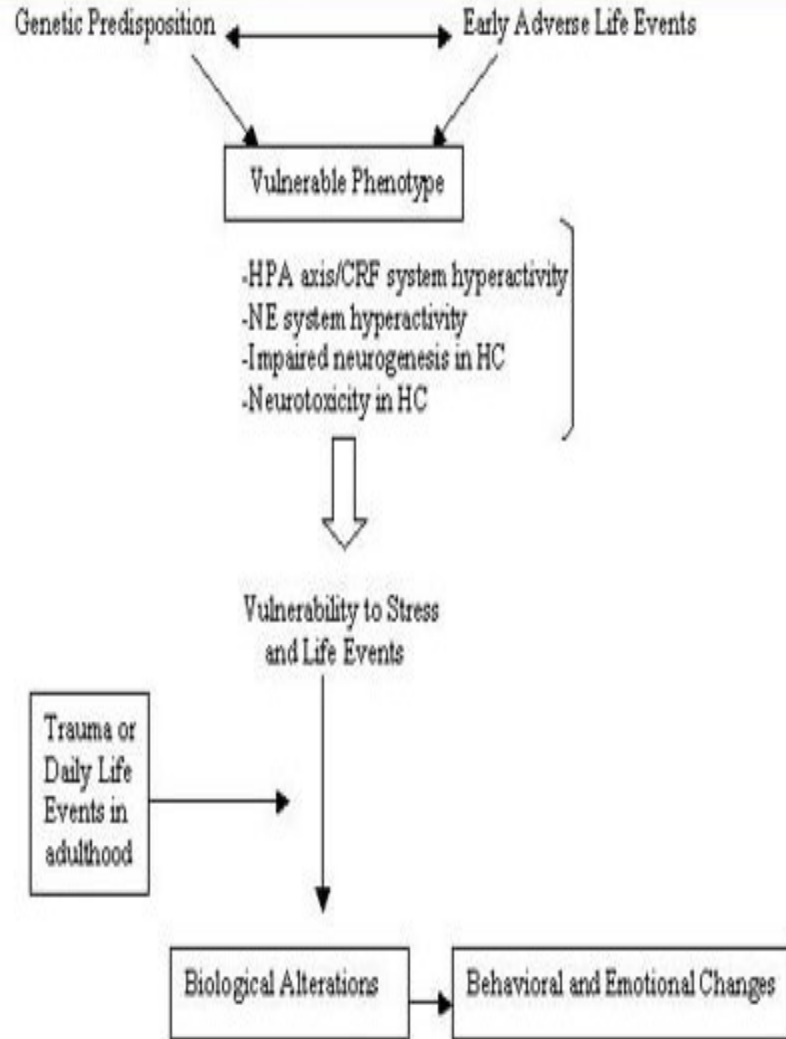
- ◎ CRF změny – supersenzitivní stav
 - > krysy: ranné trauma vede k perzist. zmnožení CRF neuronů s hyperaktivitou HPA osy (Ladd 1996)
 - > ženy s CAN v an. s i bez souč. deprese
 - vyšší odpověď ACTH na stres
 - vyšší kortizol při stresu jen u žen s depresí

Trauma v časném vývoji 3

- ◉ Změny hippocampu spojené se stresem
 - > neurotoxicita – neuronální atrofie
 - > snížená neurogeneze
- ◉ Změny v NA systému
 - > hyperaktivita locus coeruleus
- ◉ Přímý spoj CRF a NA oblastí s oboustranným ovlivněním

Stres-diathesis model D a ANX

- Traumata v dětství (kritická vývojová fáze)
 - > ztráta blízké osoby (separační trauma)
 - > fyzické a psychické zneužívání, zanedbávání
 - > nedostatek bezpečného rodinného zázemí
- Přetrvávající změna regulace stresové reakce
 - > zvýšení aktivity HPA osy (hypersenzitivita)
 - nadměrná sekrece CRF, souvislost se změnami glukokortikoidních receptorů v hipokampu
 - > citlivost ke stresu
 - > ovlivnění neurogeneze a plasticity
 - > změny aktivity neurotransmiterů
 - > rozvoj D, ANX



Interakce psychologie a biologie

- Posttraumatická stresová porucha
 - > Nadhraniční stres – chron. Glukokortikoidy – atrofizace oblastí zapojených do reprezentace a regulace emocí (hipokampus, mPFC) – afektivní a kognitivní poruchy

Funkční změny - PTSD

- ◉ Hyperaktivita AMG
 - > nedostatečná regulace HIP, AntC
 - > korelace s úzkostnými, afektivními příznaky
- ◉ Zvýšená klidová funkční konektivita mezi AMG a INZ
 - > nadměrný arousal i v nepřítomnosti ohrožujícího stimulu?
 - > nedokonalé zpracování a reprezentace emocí?
 - narušení aktivity INZ při anticipaci emočních stavů
- ◉ Emoční oploštění
 - > redukce dmPFC a nižší prožívání pozitivní emocí při expozici emočně významným textům
 - deficit vědomého, reflektivního zpracování emocí

Významné pojmy

- Psychóza
- Neuróza
- Porucha osobnosti

Psychóza

- Historický termín, používaný k
 - > označení závažných příznaků
 - halucinace, bludy
 - závažné afektivní příznaky (oproti „neurotickým“, méně závažným)
 - závažné kognitivní poruchy – zmatenost, dezorientace, poruchy paměti
 - > označení hloubky, závažnosti příznaku
 - psychotická „míra“ autoakuzací, hypochondriзмů...
- Nověji: projev **závažného narušení testování (chápání, vnímání) reality**
 - > halucinace, bludy, bizarní chování, inkoherentní řeč...
 - > nespecifické příznaky, mohou být u různých onemocnění (SCH, BAP, demence)

Děkuji za pozornost!