

Neurotrofní účinky antidepresiv

Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych.

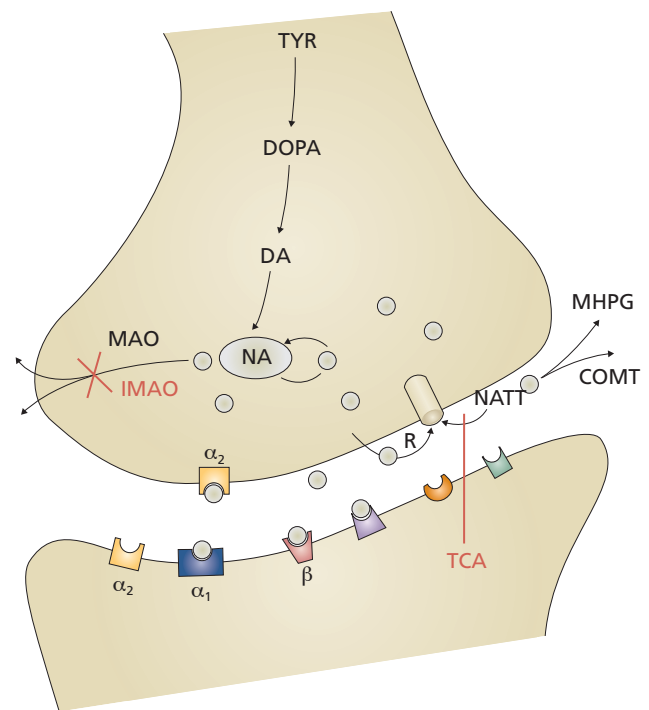
Psychiatrické centrum a 3. LF UK, Praha

Mechanismy účinku antidepresiv

Etiopatogeneze deprese a mechanismy jejího terapeutického ovlivnění se dnes studují jako výsledek interakce čtyř vzájemně provázaných domén: přenosu signálu na monoaminergních drahách mozku, stresu, naučených kognitivních schémat a genetické vlohy.

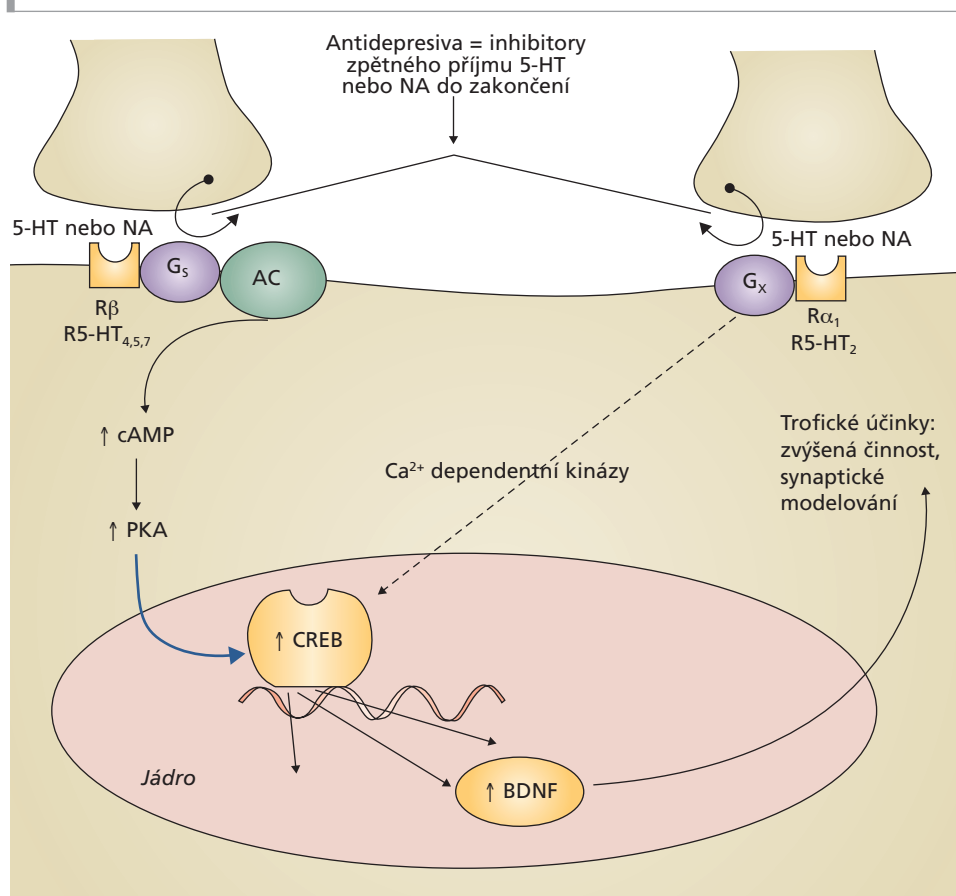
Význam první z nich je testován v deplečních studiích, které prokazují, že karence prekursorů serotoninu či noradrenalinu spouští za určitých okolností relaps deprese.¹ Prakticky všechna antidepresiva působí zvýšením nabídky monoaminergních neurotransmiterů (zejména serotoninu a/nebo noradrenalinu) na centrálních synapsích, ať již mechanismem blokády jejich zpětného příjmu do presynaptického zakončení, blokádou jejich odbourávání (monoaminoxidáza) nebo antagonismem na zpětnovazebních inhibičních receptorech (α_2 ; obrázek 1). Tímto mechanismem (ale zřejmě i jinými) vede dlouhodobé podávání antidepresiv k expresi genu pro nervové růstové faktory jako BDNF (brain derived neurotrophic factor; obrázek 2);² to má za následek synaptické košetění, protektivní působení proti neurotoxickému vlivu kortikosteroidů, tj. proti atrofii hippocampu, a podporu neuroneogeneze granulórních buněk v gyrus dentatus hippocampu, a možná i jinde. Přitom doba nutná k vyvolání odpovědi CREB odpovídá době nástupu klinického účinku antidepresiv (přibližně 1 až 3 týdny). Nutnost ovlivnění CREB by tedy vysvětlovala rozpor mezi rychlou aktivací cAMP a dlouhou dobou nástupu klinického účinku antidepresiv. Není zatím známo, které další geny jsou působením antidepresiv exprimovány. Dosud se podařilo identifikovat kromě BDNF jeho receptor, *trkB*. BDNF a *trkB* jsou v hippocampu zvýšeny vlivem různých antidepresivních léčebných postupů, včetně podávání specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbině (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI), specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu do nervových zakončení (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors – SNRI), inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) a elektrokonvulze. Navíc BDNF podporuje růst serotoninergních a noradrenergních vláken a chrání je před neurotoxickým poškozením. Zde se otevírá pole k testování řady dílčích hypotéz (vztah různých antidepresiv a jiných látek k růstovým nervovým faktorům) a ke zkoumání neurotrofních faktorů v psychiatrii.

obrázek 1 Schéma noradrenergí centrální synapse



Noradrenalin (NA) je syntetizován z aminokyseliny tyrosinu (TYR) cestou přes dioxyfenylalanin (DOPA) a dopamin (DA) a skladován v zásobních granulích. Odtud se při příjmu signálu uvolňuje a vylévá do synaptické štěrbině. Obsazuje noradrenergí α_1 , α_2 a β -receptory. Receptory α_2 jsou inhibiční a fungují zde jako negativní zpětná vazba výdeje neurotransmiteru. Katecholamin je metabolizován monoaminoxidázou (MAO), katecholomethyltransferázou (COMT) a zpětně přijímán do synaptického zakončení (noradrenalinovým transportérem, NATT). Klasická tricyklická antidepresiva (TCA) blokuje právě zpětný příjem do zakončení („reuptake“, R) a mají ještě řadu dalších účinků. Inhibitory MAO (IMAO), brání cytoplazmatickému rozkladu mediátoru a tím také působí mj. jeho vyšší nabídku na štěrbině. Mirtazapin mj. blokuje α_2 -receptor a tím rovněž zvyšuje výdej NA na štěrbině. Podobně působí TCA i na serotoninergních synapsích, kde inhibují zpětné vychytávání serotoninu inhibičním serotoninového transportéru (5-HTT). SSRI jsou specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

obrázek 2 Model genomických účinků antidepresiv
(Podle 2,8)



Působením inhibitorů zpětného příjmu serotoninu (5-HT) anebo noradrenalinu (NA) do presynaptických zakončení dochází ke zvýšené nabídce mediátoru na štěrbíně. To vede k „down-regulation“ příslušných receptorů. Navzdory tomu má trvalá stimulace za následek zvýšení aktivity cAMP dependentní proteinkinázy A (PKA) a její translokace do jádra. Serotoninové receptory 5-HT_{4,6,7} a β-adrenergní receptory (β) jsou spřaženy s adenylylcyklázou (AC) cestou G-proteinů (G_s). Adrenergní α₁-receptory (Rα₁) a serotoninergní 5-HT₂ receptory jsou cestou G-proteinů (G_x) spřaženy s jinými druhotnými posly. Dlouhodobé podávání antidepresiv vede ke zvýšení exprese a účinku transkripčního faktoru CREB (cAMP response element binding protein = protein vázající se v genomu na element zodpovědný za odezvu na cAMP). CREB je zřejmě společným postreceptorovým místem působení antidepresiv. Tyto nálezy jsou navíc podpořeny zjištěním, že exprese mozkového neurotrofního faktoru (BDNF – brain derived neurotrophic factor) a *trkB*, jež jsou CREB ovlivněny, se rovněž zvyšují dlouhodobým podáváním antidepresiv. Jejich „up-regulation“ má za následek vyšší přežívání a činnost neuronů v některých oblastech (hippocampus), jakož i remodelaci synapsí a buněčné stavby.

Neurotropiny obecně hrají patrně důležitou úlohu při rozvoji deprese. Imobilizační stres vede k drastickému snížení exprese BDNF v krysím hippocampu. Bylo by na místě zkoumat, zda podobný dopad má i stres psychosociální (frustrace, trvale podřízené postavení v hierarchii dominance apod.). Trvalá zátěž spojená s hyperkortikalismem, podobně jako chronické podávání kortikoidů, působí atrofii nebo i smrt vulnerabilních hippocampálních neuronů (zejména pyramidových buněk CA3) u krys a primátů. Podobně působí i hypoxie, cytokiny, hypoglykemie aj. Schopnost hippocampu tlumit osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny je u nemocných s depresí často snížena, což se projevuje mj. únikem ze suprese v dexamethasonovém

supresním testu (DST). Depresivní nemocní mají podle ojedinělých zpráv vskutku mírně zmenšený objem hippocampu a jiných struktur (zjišťováno pomocí magnetické rezonance). Atrofie by mohla souviset právě s útlumem BDNF působeným protražovaným stresem. Otázkou ovšem je, zda tomu tak není pouze u některých typů deprese. Na pozadí deprese je tedy subtilní neurodegenerativní porucha mozku, způsobená kumulací drobných „stresových“ nebo i jiných (hypoxických) inzultů u vulnerabilního jedince. Pro depresogenní působení hypoxie svědčí i vyšší výskyt deprese po prodělaném infarktu myokardu.

Zdá se tedy, že antidepresiva vykazují díky svým genomickým účinkům neuroprotektivní, či dokonce neurotrofní působení v hippocampu a v jiných strukturách mozku. Neuronální rašení se objevuje také po elektrokonvulzích. Molekulární hypotéza deprese by mohla podnítit vývoj nových postupů léčby deprese. Mělo by jít především o látky stimulující (augmentující) systém cAMP-PKA-CREB-BDNF. Jednou z možností je např. adjuvantní použití inhibitorů fosfodiesterázy, která rozkládá cAMP. Experimentálně lze téhož dosáhnout také modifikací viru herpes simplex, který pak slouží jako vektor ke genetické manipulaci, vedoucí cestou mRNA CREB k expresi genu pro BDNF s důsledky antidepresivního působení bez manipulace s neurotransmitery. Není vyloučeno, že exprese genů může být ovlivněna i transkraniální magnetickou stimulací. Nová teorie deprese má heuristický význam a nepochybně rozšíří naše možnosti hlouběji proniknout do etiopatogeneze tohoto skličujícího onemocnění a zlepšit naše terapeutické možnosti.

Morfologické koreláty účinku antidepresiv

Při depresi zřejmě vzniká morfologická nerovnováha mezi relativním hypometabolismem až úbytkem frontální

tabulka 1 Přehled antidepresiv

Název účinné látky	Přípravek dostupný v ČR	Obvyklá terapeutická dávka	Poznámka
Thymoleptika			
Amitriptylin	Amitriptylin	75–150 mg/den	Tricyklické antidepresivum
Amoxapin		100–400 mg/den	Heterocyklické antidepresivum; není registrován
Pipofenazin (Azaphen)		50–300 mg/den	Heterocyklické antidepresivum; není registrován
Bupropion	Wellbutrin	300–450	Inhibitor reuptaku dopaminu; fenylethylaminový derivát
Clomipramin	Anafranil	75–200 mg/den	Tricyklické antidepresivum
Desipramin		75–250 mg/den	Tricyklické antidepresivum; není registrován
Dibenzepin	Noveril	240–600 mg/den	Tricyklické antidepresivum
Dosulepin	Prothiaden	100–400 mg/den	Tricyklické antidepresivum
Doxepin		100–300 mg/den	Není registrován
Imipramin	Melipramin	100–300 mg/den	Tricyklické antidepresivum
Lofepramin		70–200 mg/den	Tricyklické antidepresivum; není registrován
Maprotilin	Ludiomil	75–200 mg/den	Tetracyklické antidepresivum
Mianserin	Lerivon, Miabene	60–120 mg/den	Tetracyklické antidepresivum
Nortriptylin	Nortrilen	50–150 mg/den	Tricyklické antidepresivum
Protriptylin		15–60 mg/den	Tricyklické antidepresivum; není registrován
Pirlindol (Pyrazidol)		50–200 mg/den	Tetracyklické antidepresivum; není registrován
Trimipramin		100–300 mg/den	Tricyklické antidepresivum; není registrován
Viloxazin		150–400 mg/den	Monocyklické antidepresivum; není registrován
SSRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu			
Citalopram	Cerotor, Cita, Citalec, Pram, Seropram, Zyloram	20–40 mg/den	R/S-citalopram
Escitalopram	Cipralex	10–20 mg/den	S-citalopram
Fluoxetin	Apo-fluoxetin, Deprex, Deprenon, Floxet, Flumirex, Fluoxetin-Ratiopharm, Fluoxin, Fluzak, Magrilan, Portal, Prozac	20 mg/den	Monocyklické antidepresivum
Fluvoxamin	Fevarin	100–200 mg/den	Monocyklické antidepresivum
Paroxetin	Apo-parox, Parolex, Paroxetin-Ratiopharm, Remood, Seroxat	20–40 mg/den	Bicyklické antidepresivum
Sertralin	Asentra, Apo-sertral, Sertralin Hexal, Sertralin, Irex, Sertralin-Ratiopharm, Serlift, Stimuloton, Zoloft	50–150 mg/den	Bicyklické antidepresivum
SNRI – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu			
Venlafaxin	Efectin	75–375 mg/den	Tzv. duální antidepresivum
Milnacipran	Dalcipran, Ixel	75–150 mg/den	Tzv. duální antidepresivum
NaSSA – Duální antidepresiva působící na noradrenalinové a serotoninové receptory			
Mirtazapin	Remeron, Esprital	30–45 mg/den	α_2 - a 5-HT _{2,3} -specifický antagonist
SARI – Duální antidepresiva blokující zpětné vychytávání serotoninu a antagonizující 5-HT₂ receptory.			
Nefazodon		100–200 mg/den	SRI + 5-HT ₂ -antagonista; není registrován
Trazodon	Trittico	150–500 mg/den	SRI + 5-HT ₂ -antagonista
NRI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu			
Reboxetin	Edronax	4–12 mg/den	Inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu
IMAO-nespec. (nespecifické inhibitory monoaminoxidázy)			
Isocarboxazid		10–50 mg/den	Dietní omezení! Není registrován.
Nialamid		200–1 200 mg/den	Dietní omezení! Není registrován.
Phenelzin		15–90 mg/den	Dietní omezení! Není registrován.
Tranlycypromin		10–40 mg/den	Dietní omezení! Není registrován.

pokračování

tabulka 1 Přehled antidepresiv – pokračování

Název účinné látky	Přípravek dostupný v ČR	Obvyklá terapeutická dávka	Poznámka
IMAOA – inhibitory monoaminoxidázy typu A			
Moclobemid	Apo-moclob, Moclobemid Torrex, Aurorix	300–600 mg/den	RIMA (reverzibilní IMAO)
IMAOB – inhibitory monoaminoxidázy typu B			
Selegilin	Apo-seleg, Cognitiv, Jumex, Niar, Selegilin-Ratiopharm	20–30 mg/den	V ostatních indikacích je dávka nejčastěji 10 mg/den
Ostatní			
Tianeptin	Coaxil	37,5 mg/den	Zvyšuje (!) reuptake serotoninu
Extrakt z třezalky	Hypericum perforatum; Jarsin; třezalkový čaj; LI-160	(1 200–1 800 mg/den)	Dávkování podle typu výtažku či přípravy.
Antimanika a normoforika („mood stabilizers“)			
Lithium (nejčastěji karbonát nebo sulfát)	Lithium carbonicum, Contemmol	(600 mg/den)	Dávkování je přísně určováno podle lithemie (0,4–1,0 mEkv/l). Před léčbou kontrolovat clearance endogenního kreatininu, EKG, FW
Carbamazepin	Apo-carbamazepine, Biston, Neurotop, Tegretol, Timonil	600–2 400 mg/den	Při profylaxi < 1 800 mg/den; plazmatická koncentrace 6–12 mg/l.
Valproát	Everiden, Convulex, Orfiril, Depakine	600–2 400 mg/den	Počáteční dávka 20 mg/kg/den; zvyšovat koncentraci nad 50 (< 100) µg/ml
Lamotrigin	Lamictal, Lamogine	25–200 mg/den	Při současném užívání carbamazepinu jsou dávky (až 500) mg/den lamotriginu dvojnásobné, při valproátu poloviční! Plazmatické koncentrace udržovat nad 3,5 mg/l; postupně titrovat
Gabapentin	Gabalept, Gabator, Neurontin	1 200–3 600 mg/den	Zatím nedostatek údajů.
Nimodipin	Nimotop, Dilceren	120–360 mg/den	Indikován v další volbě u rychlých cyklérů.
Topiramát	Topamax	50–200 mg/den	U nás zatím v této indikaci nejsou zkušenosti.

kůry (hybobulie?), atrofií hippocampu (kognitivní poruchy?) a hypertrofií amygdaly (úzkost?).³ Spojení mezi hippocampem (chronický stres → deprese), nucleus raphe (panika) a amygdalou (hrozba → úzkost) zajišťuje serotoninergní transmise. Inhibitory zpětného příjmu serotoninu do presynaptického zakončení (serotonin reuptake inhibitors – SRI) nebo 5-HT_{1A}-agonisté brání facilitaci úzkostného chování vlivem stresu, 5-HT_{1A}-antagonisté naopak.

Vlekly stres vede k aktivaci kortikosteroidní osy. Kortisol působí neurotoxicky a je zřejmě na pozadí úbytku objemu hippocampu u deprese a příbuzných poruch.⁴ Hippocampus se mj. podílí na zpracování paměťových údajů, což souvisí s kognitivními schémata, a na řízení výdeje kortikosteroidů (cestou pyramidových buněk CA3). Jeho narušením se narušují i další domény. Stres brání neuroneogenezi a vede k relativní depleci monoaminů. Aktivace stresové osy faciliteje depresogenní kognitivní schémata (naučená bezmocnost) a vede k dysforii. Dysforie zpětně působí jako stresor.

Kognitivní schémata mohou být v souvislosti s depresí buď depresogenní („všechno bylo, je a bude špatně“), nebo normální. Depresogenní schémata vedou k dysforii

a k aktivaci stresové osy, jež druhotně vede k depleci monoaminů. Kognitivně-behaviorální terapie přerámováním kognitivních schémat odstraňuje dysforii, snižuje stresovou aktivaci, a tudíž i napravuje neurotransmitterovou nerovnováhu.⁵ Není vyloučeno, že i psychoterapie má ve svých důsledcích morfologické koreláty obdobné působení antidepresiv.

Genetika deprese a morfologické změny

Genetická vloha je zřejmě formována polymorfismem několika genů. Jedním z nich je gen kódující protein serotoninového transportéru (5HTT), který zajišťuje zpětný příjem serotoninu ze synaptické štěrby do neuronu. Osoby s oběma alelami „kratší verze“ 5HTT mají po nejméně čtyřech stresujících životních událostech prodělaných mezi 21. a 26. rokem života riziko vzniku deprese 43 %, kdežto u osob s oběma alelami delší verze je toto riziko pouze 17 %.⁶ Jako by krátká verze představovala vlohu pro citlivost k epigenetickým vlivům. 5HTT je také místem působení SRI. Neurotrofní účinky SRI byly zmíněny výše. Dalším význam-

ným signálem je genetická odchylka oligodendrocytů, která byla zcela nedávno zjištěna u schizofrenie a u bipolární poruchy.⁷ Přitom gliie dodává neuronům výživu, zajišťuje jejich excitabilitu a je regulátorem nejen kalcia, ale i růstových faktorů a excitačních aminokyselin (stimulace N-methyl-D-aspartátu – NMDA).

Variabilita účinku antidepresiv

Antidepresivní léčebné postupy zřejmě sdílejí společný genomický mechanismus účinku (obrázek 2), mají však různý receptorový profil (tj. působí na různých receptorech) a odlišnou farmakokinetiku. V důsledku toho se liší ve spektru vedlejších a nežádoucích účinků, v rychlosti nástupu účinku, v compliance pacienta s léčbou, v působení na jednotlivé trsy příznaků (spánek, hmotnost, chuť k jídlu, sexuální funkce), v interakcích, ve vztahu k věku, v působení na komorbidní syndromy (trávicí obtíže, kardiovaskulární poruchy, abúzus) aj. Klasická „tricyklická“ antidepresiva (TCA) mají například afinitu k různým typům dalších receptorů, což je zdrojem účinků anticholinergních (sucho v ústech, retence moči, zácpa, poruchy akomodace), antihistaminových (ospalost, nárůst hmotnosti), anti- α_1 -adrenergních (ortostatické kolapsy) a jiných (kardiotoxicity). Na druhou stranu mnohá z nich (amitriptylin, nortriptylin, a zvláště amoxapin) blokují navíc také 5-HT_{2A}-receptory, podobně jako některá antipsychotika druhé generace. Do jaké míry je toto působení podstatné pro jejich antidepresivní účinnost, nebylo dosud plně objasněno.

Méně nežádoucích účinků mají SSRI, ale ani ty jich nejsou zcela prosty. Mohou se vyskytnout nauzea, poruchy spánku, sexuální dysfunkce⁹ a serotoninový syndrom.

Existují také antidepresiva (5-HT_{2A}-antagonisté/inhibitory zpětného vychytávání [SARI], jako trazodon a nefazodon, popř. α_2 /serotoninový antagonist mirtazapin), u kterých je v popředí jejich farmakodynamických účinků blokáda 5-HT_{2A}-receptorů. Oproti TCA postrádají anticholinergní a antihistaminové účinky.

V mechanismech ovlivnění deprese a úzkosti je mimořádně důležitá úloha receptorů 5-HT_{1A} (přehled viz Stahl, 2000).¹⁰ Z literatury víme, že u sebevrahů se post mortem nachází v mozku snížení jejich počtu, že u deprese je v neuroendokrinních testech obleněná odezva některých hormonů (PRL) na stimulaci zprostředkované serotonergně, že kortikosteroidy či sociální izolace vedou k „down-regulation“ 5-HT_{1A}-receptorů a že právě tyto receptory se podílejí na facilitaci úzkostného chování vlivem stresu. Agonisté 5-HT_{1A}-receptorů (a také SSRI) této facilitaci brání, antagonisté naopak. 5-HT_{1A}-receptory hrají také důležitou úlohu v serotoninerním spojení tří základních mozkových struktur podílejících se na regulaci afektivity: hippocampu (brána stresu, podílí se na rozvoji deprese), amygdaly a přilehlých jader (brána ohrožení, podílejí se na rozvoji strachu a úzkosti) a nucleus raphe a periaqueductální šedi (podílejí se na rozvoji panických stavů). A právě příznivý účinek aktivace receptorů 5-HT_{1A} je snižován aktivací receptorů 5-HT_{2A}. Při působení SSRI je tak jejich celkový vliv

na „výstup“ 5-HT_{1A}-receptorů omezen, právě vinou současné stimulace 5-HT_{2A}. Jsou-li receptory 5-HT_{2A} blokovány, tento jejich inhibiční vliv na stimulaci 5-HT_{1A} je odstraněn. To může nepřímo posílit účinky stimulace 5-HT_{1A} a vést k zesílení serotoninové neurotransmise. Zdá se, že ke stejnému jevu dochází i na úrovni genové transkripce (obrázek 2). Navíc blokáda receptorů 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} vede na úrovni limbické kůry k omezení vedlejších a nežádoucích účinků zprostředkovaných těmito receptory, jako je úzkost a neklid (a tudíž i nespavost), a na úrovni míchy ke zmírnění výskytu poruch sexuální funkce, jaké pozorujeme po podávání SSRI (praktický přehled viz Höschl a Praško, 2004).⁹ Zdá se tedy, že inhibice zpětného vychytávání serotoninu ve spojení s blokádou některých podtypů serotoninových receptorů (5-HT_{2A}) vede k minimalizaci nežádoucích účinků, jako jsou neklid, úzkost, nespavost a sexuální dysfunkce, při zachovaném působení antidepresivním.

Antidepresiva a neurogenese

Za průlom ve zkoumání neuroprotektivních a neurotrofních účinků antidepresiv lze považovat práci Santarelliho a spol.¹¹ Tito autoři v několika logických krocích prokázali u laboratorních potkanů zásadní význam kmenových buněk (a tedy neurogenese) pro působení antidepresiv:

1) 28denní podávání antidepresiv (fluoxetinu, imipraminu a desipraminu), ale nikoli haloperidolu vedlo v paradigmatu „novelty suppressed feeding“ ke zkrácení latence k jídlu, zatímco pětidenní podávání bylo neúčinné. Přitom v příjmu potravy v domácím kotci nebyl žádný rozdíl.

2) Chronické podávání fluoxetinu zvyšuje vychytávání BrdU a neurogenezi v gyrus dentatus. BrdU (5-brom-2'-deoxyuridin) je markerem syntézy DNA .

3) K působení antidepresiv je nutná neurogenese v subgranulární zóně v gyrus dentatus, neboť její vyřazení rentgenovými paprsky vedlo k vymizení antidepresivního účinku v paradigmatu sub 1).

4) K působení serotoninerních antidepresiv je nezbytný receptor 5-HT_{1A}, neboť jeho knockoutování (vyřazení genu pro R5-HT_{1A}) rovněž vedlo k vymizení antidepresivního účinku. Selektivní agonista 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT, zkracoval latenci k jídlu pouze u „divokého“ typu laboratorního potkana, ale nepůsobil u potkana knockoutovaného pro 5-HT_{1A}. Receptor 5-HT_{1A} je tedy asi nezbytný pro neurogenezi, resp. pro její funkci v mechanismu účinků antidepresiv.

Tyto účinky se prokázaly i v jiných experimentálních postupech, např. při hodnocení skóre stavu srsti, latence v sebeběči (grooming) aj.

Závěr

Antidepresiva (přehled viz tabulka 1) vykazují neurotrofní účinky tím, že působí expresi genů pro nervové růstové faktory (např. BDNF). Pro jejich antidepresivní účinek je zřejmě nezbytná přítomnost kmenových buněk v subgranulární zóně gyrus dentatus hippocampu, protože její vyřazení ozářením rentgenovými paprsky tento účinek

zruší. Působení antidepresiv je rovněž zrušeno u potkanů s knockoutovaným genem pro serotoninový 5-HT_{1A}-receptor, který je tedy patrně pro mechanismus účinku antidepresiv (včetně neurogeneze) nezbytný. Tyto nejnovější objevy neurovědního výzkumu jsou do značné míry v souladu s klinickou zkušeností, např. s několikatýdenní až několikátýdenní latencí nástupu účinku antidepresiv a s důsledky farmakologické modulace 5-HT_{1A}-receptoru, včetně jeho úlohy v rozvoji úzkosti. Jsou také v souladu s nálezy nižší denzity 5-HT_{1A}-receptorů v mozcích sebevrahů a jejich down-regulace pod vlivem kortikosteroidů při vleklém stresu a v opuštěnosti. U mnoha depresogenních stavů se s využitím zobrazovacích metod nachází zmenšený objem hippocampu. Antidepresiva – a možná i další antidepresivní léčebné postupy jako psychoterapie, elektrokonvulze či rTMS – proti tomuto „neurodegenerativnímu“ vývoji přímo působí.

Tato práce byla podpořena projektem MZO 00023752.

Literatura

- 1 Moore P, Landolt HP, Seifritz E, et al. Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:601–22.
- 2 Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:597–606.
- 3 McEwen. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry* 2003;54:200–7.
- 4 Höschl C, Hájek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuro-psychiatric research challenge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(Suppl 2):81–8.
- 5 Henkel V, Bussfeld P, Moller HJ, Hegerl U. Cognitive-behavioural theories of helplessness/hopelessness: valid models of depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:240–9.
- 6 Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–9.
- 7 Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003;362:798–805.
- 8 Höschl C. Poruchy nálady (Afektivní poruchy). In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds). *Psychiatrie. Druhé, doplněné a opravené vydání*. Praha: Tigis, 2004:419–63.
- 9 Höschl C, Praško J. Management of depressed patients with sexual dysfunction. *WPA bulletin on depression* 2004;8:11–4.
- 10 Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. 2nd edition. Cambridge: University Press, 2000.
- 11 Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805–9.