

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



**BAKALÁRSKA PRÁCA**

**NEUROBIOLOGIE ÚZKOSTI  
(REŠERŠNÍ PRÁCE)**

**LUCIA FIŠEROVÁ**

**Vedúci bakalárskej práce: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2019**

## **Pod'akovanie**

Rada by som pod'akovala vedúcemu mojej bakalárskej práce doc. MUDr. Jozefovi Herinkovi, DrSc. za jeho cenné rady, poskytnutú literatúru, ochotu a trpezlivosť pri vypracovaní tejto práce.

„Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri jej spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové dňa

Lucia Fišerová

# OBSAH

1. Úvod a zadanie práce .....	8
2. Charakteristika úzkostných porúch .....	9
2.1 Úzkosť .....	9
2.2 Úzkostné poruchy .....	9
2.2.1 Fóbické úzkostné poruchy.....	9
2.2.1.1 Agorafóbia.....	9
2.2.1.2 Sociálna fóbia.....	10
2.2.1.3 Špecifické (izolované) fobie .....	10
2.2.2 Iné úzkostné poruchy .....	11
2.2.2.1 Panická porucha .....	11
2.2.2.2 Generalizovaná úzkostná porucha.....	11
2.2.2.3 Zmiešaná úzkostná a depresívna porucha .....	11
2.2.3 Iné neurotické poruchy.....	12
2.2.3.1 Posttraumatická stresová porucha .....	12
2.2.3.2 Obsedantno-kompulzívna porucha.....	12
3. Rizikové faktory .....	13
3.1 Pohlavie a vek .....	13
3.2 Genetické faktory .....	13
3.3 Temperament dieťaťa a vzťah s rodičmi.....	14
3.3.1 Štúdie na zvieratách .....	14
3.4 Trauma v detskom veku .....	15
3.4.1 Štúdie na zvieratách .....	15
3.5 Trauma v dospelosti .....	15
3.6 Rodičovská anamnéza .....	15
3.7 Socioekonomický status a abúzus drog.....	16
4. Význam stresu a biologické koncepcie úzkosti.....	17
4.1 Stresová reakcia .....	17
4.2 Vplyv stresu na rozvoj úzkosti .....	17
4.3 Biologické hypotézy.....	18
4.3.1 Noradrenergná hyperaktivita.....	19
4.3.2 Dysregulácia serotonínu.....	19
4.3.3 Dysregulácia GABA .....	19

4.3.4	Vplyv ďalších mediátorov.....	20
5.	Morfologické koreláty úzkosti .....	21
5.1	Emočné teórie .....	21
5.2	Podmieňovanie strachu .....	21
5.3	Vyhynutie strachovej reakcie.....	22
5.4	Generalizácia.....	23
5.5	Charakteristika, úloha a dráhy amygdaly.....	23
5.6	Centrálna rozšírená amygdala .....	24
5.7	Úlohy ďalších častí mozgu.....	25
5.7.1	Hippokampus .....	25
5.7.2	Mediálny prefrontálny kortex .....	25
5.7.3	Locus coeruleus.....	26
6.	Hypothalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os a úzkosť .....	27
6.1	Hyperaktivita HPA osi .....	27
6.2	Narušenie neuroplasticity.....	27
6.3	Úloha kortikoliberínu .....	28
6.3.1	Receptory CRH a ich význam.....	29
6.3.2	Antagonisti CRH1 receptora .....	29
6.4	Vplyv kortizolu .....	30
6.4.1	Bazálne hladiny kortizolu .....	30
6.5	Úloha arginín vazopresínu .....	31
7.	Úloha oxytocínu .....	32
7.1	Oxytocín a úzkosť .....	32
7.2	Anxiolytický vplyv oxytocínu.....	33
8.	Záver.....	35
9.	Použité skratky .....	36
10.	Zoznam obrázkov .....	38
11.	Použitá literatúra .....	39

# ABSTRAKT

Bakalárska práca sa zameriava na neurobiológiu úzkosti , ktorá je podložená literárnou rešeršou. V práci sú popísané jednotlivé úzkostné poruchy, spolu s vybranými rizikovými faktormi podstatnými pre rozvoj tohto ochorenia.

Zaoberá sa taktiež biologickými hypotézami zahrňujúcimi zmeny neurotransmiterových systémov a vplyvom stresu.

Ďalej sa práca zaoberá podmieňovaním strachu, vyhynutím strachovej reakcie a nadmernej generalizácií, ktoré sú formami učenia pri strachu.

Amygdala predstavuje významné centrum úzkosti, preto je súčasťou práce popis jej funkcie spolu s amygdalárnymi okruhmi a rôznymi funkciami iných častí mozgu.

Okrem toho sa práca zaoberá hypothalamo-hypofýzo-adrenokortikálnou osou a vplyvom jednotlivých hormónov pri pôsobení úzkosti.

V závere je uvedená úloha neuropeptidu oxytocínu a súčasné štúdie o možnosti terapie týmto neuropeptidom.

**Kľúčové slová:** amygdala, úzkostné poruchy, kortikoliberín, strach, dráhy úzkosti a strachu, hypothalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os, oxytocín, stres

# ABSTRACT

This bachelor thesis is focused on neurobiology of anxiety and is supported by corresponding literature search. In the thesis individual anxiety disorders are described together with selected risk factors important for the development of this disease.

It also deals with biological hypotheses involving various changes in neurotransmitter systems and the influence of stress.

Furthermore, it deals with fear conditioning, extinction of fear response and overgeneralization, all of which are forms of fear learning.

Amygdala represents an important brain center of anxiety, consequently a description of its function along with amygdalar circuits are included in this thesis and different functions of other brain parts are described as well.

Moreover, this thesis is concerned with hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and the influence of individual hormones on anxiety.

Lastly, the role of the neuropeptide oxytocin and current studies regarding possibility of its use in therapy are presented.

**Key words:** amygdala, anxiety disorders, corticotrophin releasing hormone, fear, circuits of anxiety and fear, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, oxytocin, stress

# 1. ÚVOD A ZADANIE PRÁCE

Úzkostné poruchy patria medzi závažné ochorenia v dnešnej populácii, ktoré veľmi výrazne ovplyvňujú život, myšlienky a správanie človeka. Pre úzkosť sú typické rôzne psychické príznaky, ako je pocit ohrozenia a katastrofické myšlienky, a taktiež somatické príznaky, ktoré sú spojené najmä s hyperaktivitou vegetatívneho nervového systému. Úzkostné poruchy, aj na základe týchto prejavov, negatívne ovplyvňujú rodinný život, vykonávanie každodenných činností ako aj sociálnu interakciu.

Môžeme povedať, že aspoň raz za život postihnú takmer 25% obyvateľstva. Začínajú sa vyskytovať už v detskom veku a rannej dospelosti. Najčastejšia celoživotná prevalencia je pri sociálnej fóbií, špecifickej fóbií a generalizovanej úzkostnej poruche. Častý je aj výskyt zmiešanej úzkostnej a depresívnej poruchy a komorbidita s inými psychickými poruchami. Preto je veľmi dôležitá správna diagnostika a následné nastavenie psychoterapeutickej a farmakologickej liečby.

Jednotlivé kapitoly boli spracované podľa zadania práce. Úvod mojej rešeršnej práce som venovala všeobecnej charakteristike úzkosti a jednotlivých úzkostných porúch. Pri úzkostných poruchách je dôležité objasniť aké sú rizikové faktory pre toto ochorenie. Tie sú zhrnuté v ďalšej kapitole, z ktorej vyplýva, že veľmi dôležitá je interakcia genetiky a vplyvu prostredia. Zvýšené riziko je taktiež spojené s pôsobením stresorov, čo môže byť spúšťačom tohto ochorenia. Pôsobenie stresu vyvoláva trvalé zmeny v anatómii mozgu a správaní. Ďalej som stručne popísala vplyv alterácie činnosti známych neurotransmitterov (v oblasti monoaminergných a GABA-ergných synapsií) na rozvoj tohto ochorenia.

Ďalšia kapitola popisuje emočné teórie a teórie učenia, podieľajúce sa na rozvoji trvalého strachu a úzkosti. Dôležité sú zložky nervových okruhov, ako sú amygdala, hippocampus a mediálny prefrontálny kortex, ktorých zmenená aktivita sa podieľa na neprimeranom správaní. Cieľom práce však nebol podrobný popis všeobecne známych neurotransmitterových zmien, ale informácia o možnom podiele hypothalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi a oxytocínu na úzkostných poruchách.



## **2. CHARAKTERISTIKA ÚZKOSTNÝCH PORÚCH**

### **2.1 Úzkosť**

Úzkosť je neprimeraný emočný stav, ktorého presnú príčinu nevieme definovať. (Praško, 2005) Tento neprimeraný stav je reakciou na tušené a neznáme nebezpečenstvo. Býva často nepríjemnejší ako strach, ktorý je odpoveďou na rozpoznané nebezpečenstvo, a trvá len po dobu jeho existencie. Tieto termíny je ťažké od seba presnejšie odlíšiť, pretože sa navzájom podmieňujú. (Vymětal, 2003)

### **2.2 Úzkostné poruchy**

Úzkostné poruchy by sa dali definovať ako kombinácia telesných a psychických prejavov úzkosti, ktoré nie sú zapríčinené nijakým reálnym nebezpečenstvom. Tieto stavy výrazne obmedzujú pracovný aj súkromný život. Úzkosť sa prejavuje vo forme náhlych záchvatov (spontánna úzkosť), pri typických situáciách (fóbická úzkosť), alebo ako trvalý kolísavý stav. Pokiaľ sa objaví iba pri myšlienke na ohrozujúcu situáciu, hovoríme o anticipačnej úzkosti. (Praško, 2005)

#### **2.2.1 Fóbické úzkostné poruchy**

Fóbie sú neprimerané, neopodstatnené strachy z niečoho. Typické je pre ne vyhýbavé chovanie, anticipačná úzkosť (strach z toho, že sa človek stretne s predmetom, situáciou, ktorá mu spôsobuje úzkosť, strach vopred). (Mořovský, 2006)

##### **2.2.1.1 Agorafóbia**

Toto grécke slovo znamená „strach z trhoviska“, a prvýkrát ho použil Westphal už v roku 1872, kedy ním vyjadril strach z veľkého otvoreného priestranstva. V dnešnej dobe sem zahrňujeme strach z veľkých priestorov, ale aj z uzavretých priestorov (tzv. klaustrofóbia). Jedná sa o strach chodiť na verejné miesta, do obchodných centier, využívať verejnú dopravu (vlak, autobus, lietadlo), ale aj o strach z používania výtahov. (Raboch et al., 2001) Podstatou tejto fóbie je strach, že sa dostaví panický záchvat, nebude možné sa nikam skryť, alebo tento záchvatvidia ľudia. Preto sa týmto miestam vyhýbajú. Veľmi častá je potreba byť s blízkou osobou, v bezpečí domova, alebo byť v obávaných situáciách v sprievode tejto osoby. Vyskytuje sa aj anticipačná úzkosť. Komobridita s panickou poruchou sa vyskytuje až u 50-90 %

pacientov, vysoká je aj komorbidita s depresívnou poruchou. Vyskytujú sa typické vegetatívne príznaky. (Praško, 2005; Moťovský, 2006)

### **2.2.1.2 Sociálna fóbia**

Sociálna fóbia (SAD) zahŕňa strach zo sociálneho kontaktu. Pacient má strach zo situácií, kedy je stredobodom pozornosti, zo strápania, z kritiky, predstavenia sa, jedenia v spoločnosti a podobne. Často začína už v mladom veku, priemerný vek je 15 rokov. Významne obmedzuje život jedinca, ktorý sa týchto situácií stráni. (Praško, 2005) Typickými telesnými príznakmi sú trasenie rúk, začervenanie tváre, nutkanie na močenie, búšenie srdca, potenie. (Raboch et al., 2001)

Fóbické situácie môžu byť:

- konkrétne (typické spojenie s prejavom, jedením na verejnosti, stretávaním sa s ľuďmi opačného pohlavia)
- difúzne (zahrňujú najmä sociálne situácie, kedy je dotýčaný mimo rodinného kruhu). (Praško, 2002)

### **2.2.1.3 Špecifické (izolované) fobie**

Tieto fobie sú obmedzené na veľmi špecifické situácie, objekty alebo činnosti. Vyskytuje sa strach, vyhýbavé chovanie aj anticipačná úzkosť, podobne ako u väčšiny fobií. (Praško, 2005)

Špecifické fobie môžeme rozdeliť do troch skupín:

- strach zo zvierat (hady, pavúky, hmyz, hlodavce, psy), situácie (uzavreté priestory, tma)
- prírodného prostredia (výšky, hromy, blesky)
- fobia z poranenia (pohľad na krv, injekcie, návšteva zubára). (Raboch et al., 2001)

Môžu byť spojené so strachom z následkov tejto konfrontácie. Fobie vznikajú často už v detskom veku, hlavne strach zo zvierat, situačná fobia najmä po 20. roku. Dôsledky tejto diagnózy nie sú také závažné. (Praško, 2005)

## **2.2.2 Iné úzkostné poruchy**

Iné úzkostné poruchy sa vyznačujú manifestnou úzkosťou, ktorá však nie je viazaná na žiadnu konkrétnu situáciu. (Vymětal, 2003)

### **2.2.2.1 Panická porucha**

Podstatným rysom pri panickej poruche (PD) je náhly, opakujúci sa výskyt záchvatu úzkosti až strachu. Keďže nie je spojený s nejakou špecifickou situáciou, objavuje sa nepredvídateľne. Intenzívna úzkosť obvykle trvá len niekoľko minút, ale môže sa vyskytovať aj v podobe vracajúcich sa návalov paniky, ktoré môžu trvať aj dve hodiny. Pocit strachu, že sa stane niečo hrozné, že pacient stratí kontrolu, zošalie, sú veľmi typické. Výnimkou nie je ani obava zo smrti a nočné záchvaty úzkosti. Postihnutý má pri týchto situáciách pocit, že ide o vážne telesné ochorenie, napr. infarkt, ktorý sa však po vyšetrení nepotvrdí. Náhle telesné príznaky sú rovnaké ako u ostatných úzkostných porúch. Ak sú ataky príliš časté, dostavuje sa anticipačná úzkosť, a následné vyhýbavé chovanie. Veľká časť postihnutých trpí taktiež agorafóbiou. (Raboch et al., 2001; Praško, 2002; Praško, 2005)

### **2.2.2.2 Generalizovaná úzkostná porucha**

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD) sa objavuje po dlhotrvajúcom strese, charakteristická je trvalá úzkosť, trvajúca aspoň 6 mesiacov, ktorá sa neviaže na konkrétnu situáciu. Je často spojená s obavami o rodinu, zdravie, financie, robením si starostí, očakávaním nešťastia, pocitom ohrozenia. Pacient nie je schopný sa rozhodnúť, relaxovať, nestrachovať sa. Takýto stav je veľmi vyčerpávajúci, keďže je zhoršený aj spánok. Ďalšími telesnými ťažkosťami sú bolesti hlavy, žalúdka, trasenie, zvýšená svalová tenzia a iné. Pri GAD sa nevyskytuje vyhýbavé chovanie, ktoré je typické pre fóbie. (Raboch et al., 2001; Praško, 2002; Praško, 2005) Častá je komorbidita s depresívnymi stavmi alebo inou úzkostnou poruchou. (Raboch et al., 2001)

### **2.2.2.3 Zmiešaná úzkostná a depresívna porucha**

Diagnóza kedy nie sú príznaky úzkosti a depresie natoľko silné, aby sa stanovila samostatná diagnóza. Čiže sú prítomné aj príznaky úzkosti (agorafobické obtiaže, panické ataky), aj depresie. Tieto stavy sú často lekármi podceňované, kvôli jej nedostatočným prejavom. Napriek tomu je však závažná, máva chronický priebeh

a často vedie až ku invalidite. Celkový dopad býva často horší ako pri samostatných diagnózach, aj kvôli nesprávnej a neúčinnnej liečbe. (Raboch et al., 2001; Praško, 2005)

## **2.2.3 Iné neurotické poruchy**

### **2.2.3.1 Posttraumatická stresová porucha**

Medzi iné neurotické poruchy patrí posttraumatická stresová porucha (PTSD) je súčasťou reakcií na závažný stres. Ako prvá sa objaví akútna reakcia na stres, následne, oneskorene sa môže prejavíť PTSD. To je už predĺžená reakcia na závažný stres, ktorá vzniká po fyzickej alebo psychickej traume. Najčastejšie to bývajú situácie ako znásilnenie, vojna, napadnutie druhou osobou a pod. Prejavuje sa vracajúcimi sa spomienkami na udalosť, otupenosťou, pocitom odcudzenia, poruchami spánku, koncentrácie, alebo naopak nadmernou ostražitosťou, vytráca sa záujem o rôzne činnosti, nadväzovanie vzťahov. (Mořovský, 2006; Mysliveček, 2009)

### **2.2.3.2 Obsedantno-kompulzívna porucha**

Obsedantno-kompulzívna porucha (OCD) sa vyznačuje obsesiami a kompulziami. Obsesie sú vtieravé myšlienky, ktoré pacienta obťažujú, uvedomuje si ich iracionalitu, ale nevie sa tomu ubrániť. Kompulzia je zase nutkavé správanie, ktorej cieľom je vyhnúť sa nejakému nešťastiu. Kompulzie zvyšujú úzkosť, pokiaľ sa ich postihnutý snaží potláčať. Preto sa radšej tomuto nutkaniu podvolí, aby sa na čas cítil dobre. Porucha veľmi narušuje pacientov život, keďže po sebe všetko kontroluje (zamknuté dvere, plyn), často sa umýva a podobne. (Mořovský, 2006; Mysliveček, 2009)

### **3. RIZIKOVÉ FAKTORY**

Ženské pohlavie, rodinná anamnéza depresívnych porúch, sexuálne zneužívanie detí, narušené rodinné prostredie, nízke sebavedomie a nižšie vzdelanie. Tieto všetky faktory zvyšujú riziko pri rozvoji všetkých druhov úzkostných porúch. (Blanco et al., 2014) Vplyv genetických faktorov je len 20 až 40 %. Heritabilita udáva, aký veľký vplyv majú genetické faktory na rozvoj ochorenia. Pri úzkostných poruchách je to len 0,2 až 0,4. (Hosák et al., 2013) Interakcia vplyvu genetiky a prostredia má vplyv na rozvoj zraniteľného fenotypu. (Heim a Nemeroff, 2001)

#### **3.1 Pohlavie a vek**

Zo štúdií je známe, že ženy sú oveľa viac zraniteľnejšie na výskyt úzkosti a následných úzkostných porúch. To platí už pre dievčatá v skorom veku. Typický výskyt pred 12 rokom života je pri separačnej úzkosti a pri špecifických fóbiách. V neskoršom detskom období, v období adolescencie a mladom dospelom veku prichádza nástup sociálnej poruchy. Agorafóbia, PD a GAD sa objavuje v neskoršom období dospievania a v mladej dospelosti, v ojedinelých prípadoch pred 12 rokom. (Dabkowska a Dabkowska-Mika, 2015)

#### **3.2 Genetické faktory**

V štúdiách na dvojčikách bolo zistené, že riziko výskytu úzkostnej poruchy je dvakrát častejšie u monozygotných ako u dizygotných dvojčiat. U monozygotných dvojčiat je dvakrát častejší výskyt GAD, ale až viac ako päťkrát častejšia PD a agorafóbia. Z výskumu na 1030 pároch ženských dvojčiat sa zistilo, že úzkostné poruchy sú z hľadiska genetiky heterogénne. Pomocou celogenómových štúdií bolo zistené spojenie chromozómov 1, 7, 9, 11 a záchvatov paniky, a spojenie chromozómu 3 a agorafóbie. (Dabkowska a Dabkowska-Mika, 2015)

Pri sociálnej fóbii boli doposiaľ zistené 2 kandidátne gény, ktoré by mohli mať vplyv na rozvoj fóbie. Serotoninový transportér (5-HTT) a katechol-O-methyltransferáza (COMT). (Hosák et al., 2013) COMT katalyzuje degradáciu dopamínu v prefrontálnej kôre, čo môže byť rizikové pri úzkostných poruchách. Je známy Val158Met polymorfizmus génu pre COMT na chromozóme 22q. Ďalší významný polymorfizmus je v géne kódujúcom 5-HTT. (Meaney et al., 2015)

Z viacerých štúdií sa zistilo, že rozvoj PD sa spája s génmi pre COMT, adenozin  $2_A$  receptor, cholecystokinín (CCK), CCK receptor B, serotonín  $2_A$  receptor, monoaminoxidasa-A. Pri PTSD bol zistený polymorfizmus serotonínového transportéra 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region), ktorý spôsobuje zvýšený príjem serotonínu transportérom, a teda zníženie serotonínu v synaptickej štrbine. (Martin et al., 2009)

### **3.3 Temperament dieťaťa a vzťah s rodičmi**

Temperament dieťaťa je tiež kľúčovým faktorom v predispozícií k úzkostnej poruche, hlavne pokiaľ ide o inhibíciu správania v detstve. (Dabkowska a Dabkowska-Mika, 2015) Behaviorálna inhibícia správania u detí sa prejavuje negatívnymi emóciami, rozrušenosťou a strachom z nových vecí, nadmerným prekvapením a hypervigilanciou. Je pri nej prítomná väčšia aktivita amygdaly. Inhibícia správania je spojená s interakciami génov a prostredia. (Meaney et al., 2015)

Vzťah medzi rodičom a dieťaťom zohráva veľkú rolu v rozvoji úzkosti, pokiaľ ide o odmietanie zo strany rodiča, aj pri nadmernej ochrane, kontrole dieťaťa, Úzkostná pripútanosť dieťaťa k rodičovi môže viesť k úzkosti z odlúčenia. (Dabkowska a Dabkowska-Mika, 2015) Sociálna fóbia je podmienená vonkajšími faktormi v oblasti výchovy, ako sú nadmerná ochrana, alebo naopak odmietavosť zo strany rodičov. (Hosák et al., 2013)

#### **3.3.1 Štúdie na zvieratách**

U potkanov po narodení je vývoj receptorového systému kyseliny gama-aminomaslovej typu A ( $GABA_A$ ) ovplyvnený správaním matky. Narušenie podjednotiek  $\alpha 1$  a  $\gamma 2$   $GABA_A$  receptoru súvisí so zvýšeným strachom z nových podnetov a zvýšenou podmienenou emočnou reakciou. Materská starostlivosť tiež ovplyvňuje expresiu kortikoliberínu (CRH) a CRH1 receptorov v amygdale a locus coeruleus. U potomstva potkanov, kedy matka po pôrode nedostatočne olizovala svoje potomstvo, je preukázaná zvýšená aktivita CRH a predvída sa zvýšené uvoľňovanie noradrenalínu. Stav je vnímaný ako ohrozenie. (Meaney et al., 2015)

### **3.4 Trauma v detskom veku**

Z rôznych štúdií vyplýva, že skoré zažívanie stresu predstavuje hlavný rizikový faktor pre rozvoj a pretrvávajúce duševných porúch, ako napríklad PTSD a PD, a zvýšenie citlivosti nervových obvodov na stres. (Heim a Nemeroff, 2001) Medzi detské traumy patrí aj strata rodiča. Pokiaľ bolo dieťa odlúčené od rodiča (nie osirotené), zvyšuje sa riziko rozvoja GAD a PD. Pri úmrtí rodiča sa najviac rozvíjajú PD a fóbie. Pri vážnej forme sexuálneho zneužívania u detí je zvýšené riziko nástupu GAD a PD v dospelosti. Rizikovou skupinou sú aj šikanované deti. (Dabkowska a Dabkowska-Mika, 2015)

Traumatické skúsenosti vedú ku neurochemickým zmenám v mozgu, ktoré sú typické najmä pre PD a PTSD. (Dabkowska a Dabkowska-Mika, 2015) Neuroendokrinné dysfunkcie u detí s rannou traumou sú, podľa štúdií, veľmi variabilné a závislé na rôznych faktoroch (type traumy, vek pri včasnej traume, trvaní stresovej udalosti a pod.). (Heim a Nemeroff, 2001)

#### **3.4.1 Štúdie na zvieratách**

Potkany odlúčené v novorodeneckom období od matky majú znížené hladiny BDNF (brain-derived neurotrophic factor) v hipokampe. BDNF stimuluje rozvoj synapsí v hipokampe a v iných rozvíjajúcich sa častiach mozgu. Naopak lízanie potomkov zvyšuje hladinu BDNF. Existuje aspoň korelačný dôkaz s rovnakým vplyvom u človeka. (Meaney et al., 2015)

### **3.5 Trauma v dospelosti**

Tak ako u detí, aj v dospelosti môže trauma spôsobiť rozvinutie úzkostnej poruchy. U žien, táto situácia nastáva napríklad po strate dieťaťa. Ženy po perinatálnej strate majú až viac ako dvakrát vyššiu predispozíciu ku stredne ťažkej GAD a ku sociálnej fóbií. (Gold et al., 2014)

### **3.6 Rodičovská anamnéza**

Rodičovská anamnéza úzkostných porúch je jedným z najsilnejších rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia aj u potomkov. Podľa štúdie z roku 2012 sa riziko výskytu úzkosti (vrátane paniky, SAD a GAD) u detí s rodičovskou anamnézou zvyšuje

2 až 4 násobne, oproti potomkom bez rodičovskej anamnézy. Bola zistená spojitosť medzi materskou anamnézou, nie otcovskou. Materská história je úzko spätá najmä so zvýšeným výskytom sociálnej fóbie u potomstva. (Low et al., 2012)

### **3.7 Socioekonomický status a abúzus drog**

Nízky socioekonomický status je jedným z faktorov vo vývoji sociálnej fóbie. (Dabkowska a Dabkowska-Mika, 2015)

Vyšší abúzus drog je spojený s PD. So začiatkom užívania drog je spojený nárast panických symptómov, zo 14,1 % na 30,6 %. (Goetz a Hrdlička, 2004) Johnson s kolektívom sa venovali výskumu spojenému s fajčením v adolescentnom veku. Potvrdilo sa, že fajčenie viacej ako 20 cigariet denne je spojené so zvýšeným rizikom pre agorafóbiu, GAD a PD. (Johnson et al., 2000)



## **4. VÝZNAM STRESU A BIOLOGICKÉ KONCEPCIE ÚZKOSTI**

Stres je odpoveďou organizmu na pôsobenie nejakého stresora, čiže záťaž, ktorá je na organizmus vyvolaná. (Hulín et al., 2005) Stresovou reakciou nazývame odpoveď organizmu na stresovú udalosť, alebo jej očakávanie, kedy sa aktivujú endokrinné, autonómne a somatické odpovede. (Brodal, 2008)

### **4.1 Stresová reakcia**

Pri pôsobení stresu sa ako prvý aktivuje sympatiko-adrenálny systém (SAS), teda sa začnú vylučovať catecholamíny do krvi. Následne sa aktivuje hypothalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os (HPA os), ktorá je súčasťou adaptačnej fázy. Kortikoliberín (CRH) stimuluje tvorbu adrenokortikotropného hormónu (ACTH), a vďaka nemu sa začnú vylučovať glukokortikoidy (kortizol) z kôry nadobličiek. (Trojan et al., 2003) Zvýšenie catecholamínov a glukokortikoidov na periférii a taktiež zmeny v CNS sú následkom aktivovanej stresovej reakcie, a snažia sa s touto reakciou vyrovnáť. Hlavnými centrálnymi oblasťami stresovej reakcie sú hypothalamus a mozgový kmeň, kde sú konkrétne zahrnuté neuróny hypothalamického kortikoliberínu a vazopresínu a taktiež centrálné catecholaminergné neuróny, medzi ktoré patria adrenalín a noradrenalín (syntetizovaný najmä v locus coeruleus) Aktivitu HPA a SAS regulujú neuróny paraventriculárnych jadier hypothalamu (PVN). Do rozličných centier stresového systému (ako aj do PVN) prichádzajú signály neurosenzorické (teda vizuálne, zvukové, somatosenzorické, nociceptívne a viscerálne), limbické a signály prenášané krvou. Pomocou týchto signálov môžu neuróny PVN reagovať na zmeny a spustiť adekvátnu reakciu. (Tsigos et al. 2000-; Mravec, 2008)

### **4.2 Vplyv stresu na rozvoj úzkosti**

Pri neprimeraných, nadmerných a dlhotrvajúcich reakciách na stresory môže dôjsť ku vzniku ochorenia. Chronický stres a vysoká hladina akútneho stresu majú všeobecne škodlivé účinky na rozvoj osobnosti a správanie, a taktiež rast, reprodukciu, metabolizmus a imunokompetenciu. (Tsigos et al., 2000-) Pokiaľ je človek vystavený stresu už v období vývoja, v dospelosti dochádza ku zraniteľnosti na následky stresu. Pretrvávanie alebo zhoršenie úzkostného stavu je spojené s pretrvávajúcim stresom. (Heim a Nemeroff, 2001)

Zvýšené množstvo katecholamínov vylúčených do amygdaly a hippocampu, zohráva úlohu pri opakovanom pôsobení stresora, pre ich úlohu v upevňovaní pamäte. Takéto zvýšené množstvo v kôrových oblastiach (prefrontálnom kortexe) zase spôsobuje inhibíciu tejto oblasti, čiže narušenie rozhodovacej a plánovacej schopnosti. (Mravec, 2008)

Chronický stres tiež znižuje tvorbu neurosteroidov v centrálnej nervovej sústave (CNS), čím sa znižuje funkcia tlmivých GABA<sub>A</sub> receptorov, čo môže viesť k úzkosti. (Fišar et al., 2009)

U myší spôsobuje prehnané podmienené strachové reakcie spojené s autonómnymi zmenami. Pri naučenej strachovej reakcii sa mení hladina BDNF v bazolaterálnej amygdale. U náchylných myší sa jeho hodnota až zdvojnásobuje. Dochádza ku spaľovaniu dopaminergných neurónov vo ventrálnej tegmentálnej arey (VTA), ktoré vyčnievajú do nucleus accumbens (NAc). To vedie ku uvoľňovaniu a aktivácií signalizácie BDNF v NAc. Zvýšená VTA-NAc-BDNF signalizácia vedie ku sociálnemu vyhýbaniu. Činnosť BDNF v bazolaterálnej amygdale a v NAc je podobná. Pôsobenie stresorov znižuje hladinu BDNF v hipokampe, čo spôsobuje aj zníženie hipokampálnu neurogenézu. (Krishnan, 2014)

Pôsobenie stresu mení výsledky v teste úzkosti, vyvoláva hypertrofiu dendritov v amygdale, blokuje synaptickú plasticitu v hipokampe a spôsobuje dendritickú atrofiu v mediálnom prefrontálnom kortexe. To môže spôsobiť zvýšenú aktivitu amygdaly a hippocampu a naopak dysfunkciu mediálneho prefrontálneho kortexu u ľudí. Z toho vyplýva, že chronický stres ovplyvňuje morfológiu nervového systému, a tým môže zvýšiť riziko výskytu úzkosti. (Meaney et al., 2015)

### **4.3 Biologické hypotézy**

Na vzniku duševných porúch všeobecne, sa podieľa poškodenie prenosu nervového signálu, hlavne v rámci chemických synapsíí. Je tomu tak aj v prípade úzkostných porúch, kde o tom napovedajú zmeny koncentrácií neurotransmiterov a doposiaľ zistené účinky anxiolytík. Medzi hlavné biologické hypotézy patrí nadmerná hyperaktivita  $\beta$ -adrenergného systému a hyperaktivita locus coeruleus, ako aj

hyposenzitívne receptory kyseliny gama-aminomaslovej a poruchy funkcie serotonergného systému. (Raboch et al., 2001; Fišar et al., 2009)

### **4.3.1 Noradrenergná hyperaktivita**

V locus coeruleus (jadro mozgového kmeňa) sa syntetizuje noradrenalín (norepinefrín), je to jedno z hlavných miest jeho syntézy. Zvýšená noradrenalínová neurónová aktivita locus coeruleus, aj bez fyzického stresora, je sama o sebe anxiogénna. (Sun et al., 2015) Pri panickej poruche dochádza ku nadmernej aktivite noradrenalínu, čo vedie ku následnej down-regulácií adrenergných receptorov. Na štúdií s yohimbinom a klonidínom ( $\alpha$ -2 adrenergní antagonisti, ktorí zvyšujú hladiny noradrenalínu) bol potvrdený anxiogénny efekt u pacientov s PD aj PTSD, pre nadmernú hyperaktivitu noradrenergného systému. (Grady a Stahl, 2005; Martin et al., 2009)

### **4.3.2 Dysregulácia serotonínu**

Úloha serotonínu u PD by mohla byť nepriama, pôsobením na vylučovanie iných neurotransmiterov, ako je noradrenalín v locus coeruleus (inhibujú jeho vylučovanie), spätne aj noradrenalínové projekcie stimulujú vylučovanie serotonínu v raphe nucleus. Inhibuje aj vstup glutamátu do amygdaly, takže pri zlyhaní tohto systému sa prejavia behaviorálne aj autonómne príznaky PD. Pre význam serotonínu sa používa selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu (SSRIs) ako anxiolytikum pri PD aj iných úzkostných poruchách. (Grady a Stahl, 2005)

Agonisti serotonínového 1A receptora ( $5\text{-HT}_{1A}$ ) spôsobujú uľahčené uvoľňovanie noradrenalínu zo sympatických neurónov, čo má za následok zvýšenie hypothalamo-kortikotropnej osi. Receptory serotonínu typu 2A ( $5\text{-HT}_{2A}$ ) zvyšujú uvoľňovanie glutamátu a taktiež majú povzbudivý vplyv na noradrenergné a dopaminergné dráhy. Avšak význam receptorov, ich agonistov a antagonistov je zatiaľ sporný. (Millan, 2003)

### **4.3.3 Dysregulácia GABA**

Kyselina gama-aminomaslová (GABA) je primárnym inhibičným neurotransmitterom v mozgu, ktorý má vplyv aj na strach a úzkosť, tým že ovplyvňuje

uvoľňovanie iných neurotransmiterov, ktoré majú anxiogénne účinky, ako sú noradrenergný, serotonergný a dopaminergný systém (cez GABA<sub>A</sub> receptory). Ďalej má inhibičné vplyvy voči glutamátu, CCK, CRH a ďalším. (Millan, 2003; Grady a Stahl, 2005) U zvierat je redukcia GABA spojená s úzkostným správaním. Aj u pacientov s PD boli zistené znížené množstvá v okcipitálnom kortexe. Úloha GABA receptorov (konkrétne GABA<sub>A</sub> receptora) je v ich väzbe s benzodiazepínmi (BZPs). Tie sa používajú ako anxiolytiká pri úzkostných poruchách, majú schopnosť zosilniť pôsobenie GABA. (Grady a Stahl, 2005) Pri dlhodobom užívaní BZPs sa však vyskytujú zmeny v GABA<sub>A</sub> receptoroch, čo má za následok anxiogénne účinky. (Millan, 2003)

#### **4.3.4 Vplyv ďalších mediátorov**

CCK má tiež anxiogénne účinky skrz aktiváciu receptorov cholecystokinínu typu B (CCK<sub>B</sub>) bazolaterálnej amygdaly. Fragment cholecystokinín tetrapeptid (CCK<sub>4</sub>) vyvoláva panické záchvaty pri intravenóznom podaní. (Rotzinger a Vaccarino, 2003)

Glutamát je excitačný neurotransmitter v mozgu, ktorého narušený glutamatergný prenos súvisí so stavmi úzkosti. (Millan, 2003) Tento systém je regulovaný glukokortikoidmi. (Fišar, 2009)

Úzkosť a stresory taktiež vyvolajú aktiváciu dopaminergných dráh do amygdaly, bed nucleus stria terminalis, NAc a frontálneho kortexu. Na potkanoch sa zistilo, že aktivita dopamínu v amygdale podporuje excitačné vstupy zo somatosenzorického kortexu a potláča inhibičné vstupy z prefrontálnej kôry. (Millan, 2003)

## **5. MORFOLOGICKÉ KORELÁTY ÚZKOSTI**

### **5.1 Emočné teórie**

V roku 1937 bol navrhnutý Papezov okruh emócií, ktorý zahŕňal hypothalamus, predný thalamus, gyrus cinguli a hippocampus. (LeDoux a Phelps, 2008) Hypothalamus (hlavne corpora mamillaria) vysiela dráhy do anteriorného jadra dorzálneho thalamu, ten sa ďalej spája s gyrus cinguli. Kôra gyru vysiela spojenia do hippocampu, odtiaľ sa vracia cestou fornixu späť do hypothalamu. Podľa Papeza táto oblasť reguluje emócie a súvisí s prežívaním skúseností. (Raboch et al., 2001) Neskôr k nemu Mac Lean pridal ďalšie časti ako sú amygdala, jadrá septa, orbitofrontálny kortex a časti bazálnych ganglií, ktoré boli pomenované ako limbický systém. (LeDoux a Phelps, 2008) Limbický systém sprostredkováva prevod informácií mimo telo (spracovaný sensorickým asociačným kortexom) a primárnymi internými alebo viscerálnymi reakciami, ktoré sú reprezentované v hypothalame. Amygdala ako súčasť limbického systému, je tzv. mostom medzi sensorickým kortexom a hypothalamom. (Raboch et al., 2001)

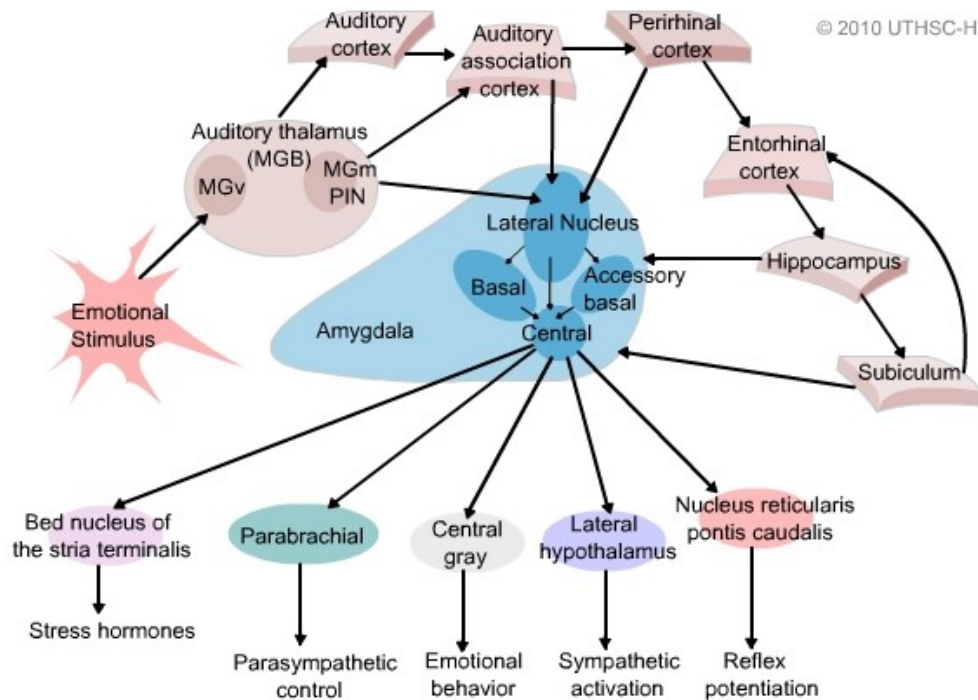
Behaviorálny inhibičný systém (BIS) je ďalším systémom dôležitým pri úzkostných reakciách, resp. pri štruktúrach pri nich prítomných. Aktivuje sa pri podmienkach, kedy je postrehnuteľná hrozba. BIS zahŕňa systém septa, hippocampu, noradrenergne projekcie locus coeruleus a serotonergne projekcie median raphe nucleus. Špeciálny význam treba však venovať amygdale. (Weems a Silverman, 2013)

### **5.2 Podmieňovanie strachu**

Podmieňovanie strachu je forma učenia, pri ktorom neutrálny (podmienový) podnet spôsobí strachovú reakciu, pokiaľ sa v minulosti spájal s nepodmienovým podnetom (averzívny). Môže to byť napríklad zvukový podnet spojený s vyvolaním bolesti. (Brodal, 2008; LeDoux a Phelps, 2008)

Amygdala prijíma vstupy buď pomocou thalamickej cesty (dolnej), ktorá je rýchlejšia, alebo pomocou cesty thalamicko-kortikálnej cesty (hornej), ktorá ponúka podrobnejšie spracovanie vstupného podnetu. Informácie z thalamu aj kortexu vedú do laterálnej amygdaly, kde sa zbierajú do bazálneho jadra a odtiaľ do jadra centrálného,

ktoré je výstupné. (LeDoux a Phelps, 2008) Pri léziách amygdaly sa podmieňovanie naruší, alebo úplne zničí. (Dunsmoor a Paz, 2015)



**Obrázok 1** Vstupy a výstupy amygdaly pri pôsobení emočného stimulu a ich následné odozvy (pri podmieňovaní strachu) (<https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter06.html>)

### 5.3 Vyhytnutie strachovej reakcie

Vyhytnutie strachovej reakcie je dôležité, ak je narušené, strachová reakcia zosilnie. Do tohoto procesu je zapojená mediálna prefrontálna kôra (mPFC), ktorá za normálnych okolností inhibuje aktivitu centrálného jadra amygdaly. To vysvetľuje, prečo porucha prefrontálnej kôry súvisí s narušeným vnímaním strachových podnetov. (LeDoux a Phelps, 2008; Meaney et al., 2015) Aj hrúbka ventromediálnej prefrontálnej kôry (vmPFC) je dôležitá, čím je hrubšia, tým väčšie je vyhytnutie strachovej reakcie. VmPFC u pacientov s GAD vykazuje menšiu rozlišovaciu schopnosť medzi bezpečnými a ohrozujúcimi stimulmi. (Cha et al., 2014)

## 5.4 Generalizácia

Generalizovanie (teda zovšeobecnenie) je reakcia na podnety, ktoré sú podobné podnetom z naučenej hrozby. Nadmerná generalizácia na neškodné podnety je typická pri PTSD a iných úzkostných poruchách. Na regulovaní generalizácie strachu sa podieľajú centrálna jadrá amygdaly. Hippokampálny komplex, konkrétne gyrus dentatus, sa podieľa na vytváraní nových pamäťových znázornení a umožňuje tak rozlišovať medzi predchádzajúcimi spomienkami, ktoré sú si podobné. Pri PTSD je tento komplex poškodený. (Dunsmoor a Paz, 2015)

## 5.5 Charakteristika, úloha a dráhy amygdaly

Amygdala zahŕňa malú skupinu jadier kortikomedialných s centrálnym jadrom a veľkú bazolaterálnu skupinu s laterálnym jadrom. Kortikomedialne jadrá prijímajú aferentné spoje z bulbus olfactorius, hypothalamu a viscerálnych jadier mozgového kmeňa. Bazolaterálne jadrá dostávajú aferentné vlákna z thalamu, prefrontálnej kôry, gyrus cinguli, hippocampu a časti temporálneho laloku. Laterálne jadro prijíma senzorické informácie z kortexu a thalamických jadier. Pomocou týchto vstupov, amygdala vyvolá okamžitú reakciu na podnet (pomocou senzorického thalamu), ale taktiež kognitívne zhodnotí túto reakciu (prefrontálnym kortexom a hippocampom). (Grady a Stahl, 2005; Brodal, 2008; Mysliveček, 2009)

Eferentné vlákna z laterálneho jadra vedú do ostatných jadier amygdaly, kde pôsobia na mozgovú kôru (emočná skúsenosť) a jadrá mozgového kmeňa (behaviorálne reakcie). (Brodal, 2008)

Eferentné vlákna vedú do hypothalamu, stria terminalis, thalamu, prefrontálnej kôry, hippocampálnej formácie, jadier septa, ventrálneho striata, nucleus basalis, jadier mozgového kmeňa (substantia grisea centralis) a periaqueduktálnej šedej hmoty. (Brodal, 2008; Mysliveček, 2009) Eferentné výstupy vyvolajú autonómne a behaviorálne príznaky úzkosti a paniky, a axóny smerujúce do hypothalamu a mozgového kmeňa modulujú endokrinný a autonómny nervový systém. (Grady a Stahl, 2005; Mravec, 2008)

Amygdala emočne vyhodnocuje vstupné informácie, a tým sa podieľa aj na podmienenej strachovej reakcii a zohráva úlohu aj pri učení (s prefrontálnou kôrou),

taktiež moduluje spracovanie senzorických informácií a vplýva na proces tvorby pamäťových stôp (v hippocampe, striate, neokortexe). (Brodal, 2008; Mravec, 2008) Elektrická stimulácia amygdaly navodzuje pocity úzkosti aj s výskytom niektorých somatických príznakov. (Grady a Stahl, 2005)

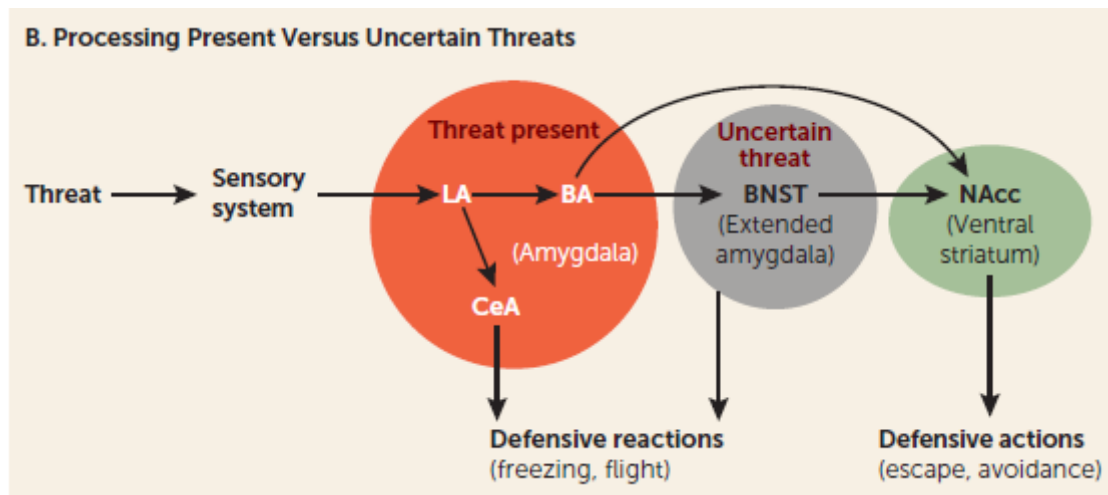
Štúdia zameriavajú sa na aktiváciu amygdaly počas očakávania úzkostnej činnosti (verejné vystupovanie) pri SAD, zistila, že u zdravých jedincov, sa pri situáciách ohrozenia amygdala rýchlo aktivuje a následne rýchlo deaktivuje. Pri úzkostných pacientoch sa amygdala tak rýchlo nedeaktivuje, aktivácia je skôr trvalá a menej kolísavá. (Davies et al., 2017) Zvýšená amygdalárna aktivita je typická pre viacero úzkostných porúch (Meaney et al., 2015)

## **5.6 Centrálna rozšírená amygdala**

Veľký význam má centrálna rozšírená amygdala, ktorá zahŕňa centrálnu časť amygdaly a bed nucleus stria terminalis (BNST). Pocity ohrozenia pomáhajú organizovať obrannými reakciami. Pri úzkosti a strachu je typická zvýšená metabolická aktivita v centrálnom jadre amygdaly a v BNST.

Centrálna amygdala má hlavnú úlohu v organizácii okamžitej a dlhodobej reakcie na hrozbu. Pri tomto modeli prechádzajú obvody bazolaterálnou amygdalou (BLA) na mediálnu časť centrálny amygdaly a odtiaľ do ďalších efektorových regiónov. Amygdala teda vykazuje reakciu pri bezprostrednom kontakte s hrozbou (strach). Na druhej strane, pri pretrvávajúcom nebezpečenstve, ktoré je len potencionálne, sa predpokladá prechod cez laterálnu centrálnu amygdalu na laterálnu časť BNST a následne do efektorových oblastí. Pri takýchto negatívnych úzkostných stimuloch dochádza ku trvalejšej aktivácii BNST. (Fox a Shackman, 2019)





**Obrázok 2** Znárodnenie vstupných a výstupných oblastí pri pôsobení nejstej hrozby (aj s BNST) (LeDoux a Pine, 2016)

POPIS OBRÁZKA: LeDouxov model dvojitého vstupu, kde vlastná amygdala reprezentuje morfológický substrát reakcie na istú hrozbu. Rozšírená amygdala predstavuje morfológický substrát reagujúci na nejstú hrozbu a ďalšiu extenziu do NAc.

## 5.7 Úlohy ďalších častí mozgu

Neuroimagingové štúdie úzkostných porúch ukazujú dysfunkciu v amygdale, mediálnom prefrontálnom kortexe a hippokampe. (Meaney et al., 2015)

### 5.7.1 Hippokampus

Hippokampus je významnou oblasťou pre ukladanie zmyslových informácií, emocionálnu pamäť, učenie. Hippokampus reguluje aktivitu amygdaly a BNST. (Meaney et al., 2015) Jeho významná úloha je však aj pri výskyte anticipačnej úzkosti a pri vyhýbavom správaní, najmä pri PD. (Grady a Stahl, 2005) Kontextualizácia strachu je vzťahnutá na určitú situáciu, ktorá môže mať súvis s predchádzajúcou skúsenosťou, čo má na starosti hippokampus. Dôležité je spojenie hippokampu s laterálnou amygdalou. (LeDoux a Phelps, 2008; Dunsmoor a Paz, 2015)

### 5.7.2 Mediálny prefrontálny kortex

Mediálny prefrontálny kortex riadi kognitívne procesy vyššieho rádu. Prefrontálny kortex reguluje aktivitu amygdaly a BNST. (Meaney et al., 2015) Mediálny prefrontálny kortex spôsobuje down-reguláciu amygdaly, ktorá je u úzkostných pacientov oslabená. (LeDoux a Pine, 2016) Znížená aktivita mPFC by

mohla byť základom narušeného vnímania emócií. Pri PTSD je preukázaná jeho znížená aktivita. (Meaney et al., 2015) Projekcie BLA do mPFC fungujú obojsmerne. Aktivácia týchto projekcií je anxiogénna a znižuje sociálnu interakciu, zatiaľ čo inhibícia pôsobí anxiolyticky a prosociálne. (Felix-Ortiz et al., 2016)

### **5.7.3 Locus coeruleus**

Locus coeruleus (LC) je oblasť mozgového kmeňa, kde nahromadené neuróny syntetizujú noradrenalín. Systém locus coeruleus-noradrenalín prenáša aferentné dráhy do hypothalamu, hippocampu, limbického systému aj mozgovej kôry. (Mravec, 2008) LC slúži ako iniciátor a celkový modulátor pri reakcii na hrozbu, tým, že určí veľkosť potenciálnej hrozby. Pri takýchto situáciách sa jeho aktivita zvyšuje. Katecholamínový systém mozgového kmeňa, enkefalíny, CRH (pomocou synaptických projekcií z centálneho jadra amygdaly, ktoré končia v LC) a noradrenalín modulujú aktivitu LC, a tým aj citlivosť reakcie na hrozbu. Zvýšenie aktivity LC je spojené s úzkostným správaním. (McCall et al., 2015; Meaney et al., 2015)

## **6. HYPOTHALAMO-HYPOFÝZO-ADRENOKORTIKÁLNA OS A ÚZKOSŤ**

Os HPA sa aktivuje v cirkadiálnom rytme a začína vylučovaním CRH a arginín vazopresínu (AVP). CRH stimuluje produkciu a uvoľňovanie proopiomelanokortínu (POMC), ACTH a beta-endorfinu. ACTH stimuluje tvorbu glukokortikoidov (kortizolu u ľudí a kortikosterónu u hlodavcov), ktoré sa viažu na glukokortikoidové receptory. (Heim a Nemeroff, 2001; Boyle et al., 2006)

Zmeny v hladine CRH a ACTH boli zistené v preklinických štúdiách s mláďatami potkanov, ktoré boli po pôrode dlhodobo oddelené od svojich matiek. (Heim a Nemeroff, 2001)

### **6.1 Hyperaktivita HPA osi**

Hippokampus zohráva dôležitú úlohu v spätnoväzbovej kontrole hypothalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej odpovede na stres. Pri stúpajúcej hladine kortikosteroidov sa pomocou glukokortikoidových receptorov spustí spätnoväzbová inhibícia HPA osi hippokampom. Avšak nadmerné vystavovanie kortikosteroidom oslabuje túto inhibičnú schopnosť hippokampu. Tento začarovaný kruh vedie ku hyperaktivite HPA osi, zvýšeným hladinám kortizolu a následným ďalším neurodegeneratívnym vplyvom na hippokampus. (Höschl a Hajek , 2001)

### **6.2 Narušenie neuroplasticity**

Kortikosteroidy menia štruktúru neurónov, hlavne v oblasti hippokampu, amygdaly a prefrontálneho kortexu. V CA3 (cornu Ammonis 3) oblasti hippokampu môže dôjsť ku dendritickému poklesu. V časti gyrus dentatus môže taktiež nastať remodelácia, dokonca zmenšenie veľkosti. V mPFC dochádza ku skráteniu dendritov, naopak v bazolaterálnej amygdale dendrity narastajú a pribúda aj hustota dentritických trňov. (Mc Ewen et al., 2012) Zvýšená hladina kortizolu postupom času vyvoláva úbytok hippokampálnych buniek, až sa môže hippokampus merateľne zmenšiť. Všetky tieto poškodenia prispievajú ku pretrvávajúcej úzkosti. (Heim a Nemeroff, 2001; Millan, 2003)

### 6.3 Úloha kortikoliberínu

CRH je neuropeptid s 41 aminokyselinami. Jeho bežný výskyt je v mozgovej kôre, amygdale, hippokampe a hypothalame. Svoju funkciu vykonáva cez receptory kortikoliberínu typu 1 a 2 (CRH1 a CRH2). Okrem svojej hormonálnej funkcie spĺňa aj úlohu neurotransmiteru v CNS. Reguluje endokrinné, autonómne, kognitívne aj emocionálne reakcie na stres, čo sa vyznačuje extrémnymi zmenami jeho hladín v amygdale a ďalších limbických častiach. Zvyšuje sekréciu katecholamínov, krvný tlak, srdcovú frekvenciu, znižuje chuť do jedla, reprodukčné správanie a podobne. (Heim a Nemeroff, 2001; Millan, 2003)

Počas stresu sa CRH uvoľní do amygdaly, kde dlhodobá aktivácia CRH receptorov, najmä subtypu CRH1 v BLA, je spojená s vyvolaním úzkosti a zvýšenej citlivosti na stres. (Shekhar et al., 2005) CRH uvoľnené v locus coeruleus cez centrálnu amygdalu, spôsobí aktivitu neurónov LC, kedy následne synapticky uvoľnený noradrenalín navodí úzkosť. (Sun et al., 2015)

Skorý životný stres má súvis s vývojom úzkostných porúch aj na úrovni pretrvávajúcich zmien v hladine CRH, zvýšenej CRH expresie mediátorovej ribonukleovej kyseliny (mRNA) a zmenenej expresie CRH receptora. (Heim a Nemeroff, 2001; Binder a Nemeroff, 2010) Pri celoživotnej nadmernej produkcii CRH dochádza ku zmene génovej expresie a ku zníženej citlivosti receptora GABA<sub>A</sub> a metabotropného glutamátového receptora (mGluR). (Vinkers, 2012) Hippokampálny glukokortikoidový receptor inhibuje expresiu CRH v hypothalame a tým reguluje HPA os v súvislosti so stresom. A ako bolo uvedené vyššie, materská starostlivosť má vplyv na aktivitu CRH v dospelosti. (Meaney et al., 2015)

Hladiny CRH pri úzkostných poruchách sú však sporné, pri PTSD sa predpokladá zvýšená hladina CRH v mozgomiešnom moku. Aktivácia CRH receptora v amygdale zosiluje upevnenie naučeného strachu. (Risbrough a Stein, 2006) Pri aplikácií CRH do mozgových komôr sa zvyšuje reakcia na stres a aktivujú sa časti mozgu, ktoré sa podieľajú na úzkosti a strachu (na amygdalu a ďalšie miesta). Aktivujú sa noradrenergické neuróny v locus coeruleus a tie sa podieľajú na stresovej reakcii. (Brodal, 2008)

### 6.3.1 Receptory CRH a ich význam

Špecifické receptory CRH patria do triedy II sedem-transmembránových receptorov spojených s G proteínom. CRH receptorové podtypy vykazujú funkčné rozdiely. Predpokladá sa, že receptory CRH1 a CRH2 majú recipročnú úlohu. (Tsigos et al., 2000-; Charney a Drevets, 2002)

Receptory CRH1 sa sústreďujú hlavne v adenohipofýze, thalame, locus coeruleus, PVN, mozgovej kôre, periaqueduktálnej sivej hmote (PAG), hippokampe a amygdale. Pri selektívnej blokáde CRH1 receptorov sa preukázateľne znižujú prejavy úzkostných stavov. (Tsigos et al., 2000-; Millan, 2003)

CRH1 reguluje glutamatergné, noradrenergické a dopaminergné dráhy zahrnuté do úzkostných prejavov. Reguláciu (sub)chronickej aktivácie receptora CRH1 môžu ovplyvňovať aj GABA<sub>A</sub> a glutamátový systém. CRH zase zosiluje uvoľňovanie GABA v amygdale a striate, a v závislosti na receptore ovplyvňuje aj prenos glutamátu. (Vinkers et al., 2012; Waters et al., 2015) Pomocou zmeny neurotransmisie v amygdale, hippokampe a hypothalame je CRH dôležitý v úzkostných reakciách. (Risbrough a Stein, 2006)

CRH2 receptory sa vyskytujú v laterálnom septe, amygdale, ventromediálnom hypothalame, mozgovom kmeni, BNST a u primátov aj v hippokampe. (Tsigos et al., 2000-; Millan, 2003)

Pri nedostatku receptorov CRH2 bola zistená zvýšená úzkosť. (Charney a Drevets, 2002) Tieto receptory uľahčujú zvládanie a vyrovnanie sa s CRH1 receptorom vyvolanou stresovou reakciou. (Holsboer a Ising, 2010)

### 6.3.2 Antagonisti CRH1 receptora

CRH má vyššiu afinitu ku receptoru CRH1 ako ku CRH2. (Charney a Drevets, 2002) Z tohto dôvodu, sa u pacientov, ktorých patológia súvisí s CRH, predpokladá účinnosť liečby antagonistami CRH1 receptora (ligandy neuropeptidových receptorov). Takým príkladom je antalarmin, ktorý výrazne znižuje úzkostné správanie, plazmatické hladiny ACTH, kortizolu, noradrenalínu a adrenalínu a znižuje mozgomiešny CRH. Táto skutočnosť je však zatiaľ potvrdená len na zvieracích modeloch. (Habib et al., 2000; Waters et al., 2015) Súčasný výskum narába s nepeptidovými antagonistami NBI-

30775/R121919 a NBI-34041 ako nádejnou liečbou úzkosti a depresie. (Ising a Holsboer, 2007)

## **6.4 Vplyv kortizolu**

Reakcia strachu je spojená so zvýšeným vylučovaním kortizolu. Pomocou spätnej väzby je schopný regulovať hypothalamus a hypofýzu. (Weems a Silverman, 2013) Zvýšená funkcia hypothalamického glukokortikoidového receptora môže viesť ku zvýšenej spätoväzbovej citlivosti na kortizol, a to má za následok znížené periférne hodnoty kortizolu. Koncentrácie kortizolu v moči sa v závislosti od štúdií líšia, čo môže mať súvis s vekom, pohlavím alebo typom prežitej traumy. Zvýšené vylučovanie kortikosterónu do plazmy potkanov v prenatalnom a postnatalnom období, spôsobuje zvýšenú reakciu glukokortikoidov na stresový stimul v dospelosti. (Charney a Drevets, 2002)

### **6.4.1 Bazálne hladiny kortizolu**

Nadmerná aktivita HPA osi a chronické stresové zaťaženie majú vplyv na hladinu denného kortizolu, ktorá je zvýšená alebo znížená. Fyziologické príznaky úzkosti sú spojené s hyperkortizolizmom počas dňa. Tieto príznaky majú krátke trvanie a zvyčajne po odstránení hrozby vymiznú. U detí s kognitívno-emocionálnymi príznakmi (dlhodobejšie obavy, aj bez prítomnosti ohrozujúceho stimulu, precitlivosť, sociálne obavy) sa o 3 roky neskôr vyskytuje hypokortizolizmus. Toto zistenie zdôrazňuje, okrem škodlivých účinkov hyperkortizolizmu, aj nepriaznivý vplyv hypokortizolizmu na dysreguláciu HPA osi. Predpokladá sa teda, že vystavenie sa hrozbám spočiatku zvýši hladiny kortizolu, avšak po chronickej aktivácii HPA osi nastane tzv. opotrebovanie systému a hladiny kortizolu sa znižujú. (Ma et al., 2019)

Pri rôznych úzkostných poruchách je iná úroveň aktivácie HPA osi, preto sú namerané aj odlišné hladiny kortizolu. Taktiež sa vyskytujú rozdielne výsledky medzi jednotlivými štúdiami, aj v dôsledku výskytu a vnímania hrozieb. Vo všeobecnosti však predpokladáme zvýšenú aktivitu HPA osi. Pri PTSD sa však predpokladajú znížené hladiny kortizolu, ktoré sa pri vystavení stresujúcemu stimulu zvýšia. (Jacobson, 2014)

## **6.5 Úloha arginín vazopresínu**

Arginín vazopresín je syntetizovaný v supraoptických a paraventriculárných jadrách hypothalamu a v limbických oblastiach. Vo všeobecnosti sa dá povedať, že AVP vykazuje opačné účinky ako oxytocín a preto je dokázané, že pokiaľ je zvýšená aktivita AVP, objaví sa patológia. Tento jav nastane kvôli jeho anxiogénnym účinkom. (Neumann a Landgraf, 2012)

## 7. ÚLOHA OXYTOCÍNU

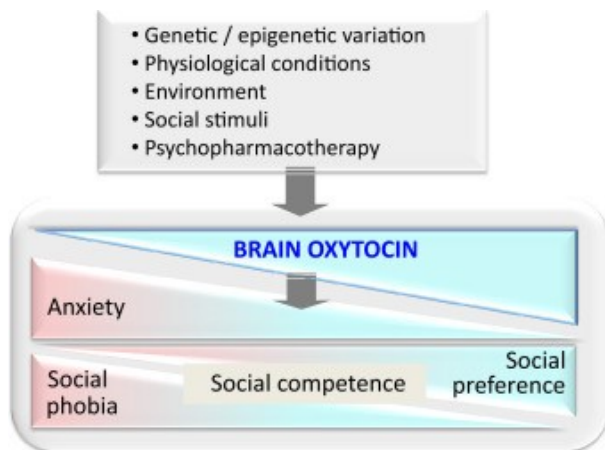
Oxytocín (OXT) je neuropeptid tvorený magnocelulárnymi neurónmi, nachádzajúcimi sa v supraoptických (SON) a paraventriculárných jadrách hypothalamu, ktorých axony siahajú až ku zadnému laloku hypofýzy (neurohypofýzy), kde je skladovaný a následne uvoľňovaný do krvi. Z tohto miesta uvoľnený OXT má periférne účinky. OXT je však syntetizovaný aj parvocelulárnymi neurónmi paraventriculárneho jadra, ktoré ho dodávajú do mozgovej kôry, hippocampu, locus coeruleus, dorsal raphe nucleus, septa a amygdaly, teda hlavne do oblastí limbického systému, kde vyvoláva centrálné účinky ako neurotransmitter. Chemicky sa jedná o nonapeptid veľmi podobný vazopresínu (antidiuretickému hormónu). (Millan, 2003; Hynie a Klenerová, 2008)

Oxytocín má okrem svojich reprodukčných a prosociálnych vplyvov, aj význam pri zvládaní stresu a úzkosti. (Neumann a Slattery, 2016)

### 7.1 Oxytocín a úzkosť

Neuróny obsahujúce oxytocín majú výraznú citlivosť na stres. Pri pôsobení ohrozujúceho stimulu sa zvyšuje aktivita oxytocínového systému pomocou neurónovej aktivity, teda sa zvyšuje jeho hladina, ale taktiež sa zvyšuje aj tvorba. Pokusom na potkanoch bolo zistené, že psychosociálny stres spôsobuje nadmerné vyplavovanie OXT do krvi, PVN (alebo aj SON) a centrálnej amygdaly. Oxytocín slúži aj ako modulátor HPA osi. (Millan, 2003; Hynie a Klenerová, 2008; Neumann a Slattery, 2016) V prípade nepredvídaných stimulov môže OXT zvýšiť úzkosť a preto je jeho terapeutické použitie ešte diskutabilné. (Shamay-Tsoory a Abu-Akel, 2016)





**Obrázok 3 Hladina oxytocínu a jeho vplyv (Neumann a Slattery, 2016)**

POPIS OBRÁZKA: Geneticky podmienená nízka aktivita OXT, fyziologické vplyvy (laktácia, sexuálna aktivita), environmentálne, sociálne vplyvy (dobrá sociálna interakcia), psychofarmakoterapia (intracerebrálne podanie syntetického OXT). Všetky tieto faktory zvyšujú hladinu OXT v extracelulárnej tekutine, a teda znižujú stav úzkosti a prispievajú k prosociálnemu správaniu. Naopak posun smerom doľava vedie k rozvoju úzkostných fóbií. (Neumann a Slattery, 2016)

Strach zo sociálnych interakcií, by ale mohol mať súvis so zmenami v OXT systéme, kedy sa zvyšuje väzba oxytocínových receptorov v oblasti dosolaterálneho septa, centrálnej amygdaly, hippocampu a median raphe nucleus (v miestach aktivácie pri obvode strachu). (Neumann a Slattery, 2016)

## 7.2 Anxiolytický vplyv oxytocínu

Anxiolytické pôsobenie endogénneho OXT sa preukázalo na potkanoch počas laktácie a sexuálnej aktivity. (Neumann a Slattery, 2016) Aj u ľudí sa preukázalo, že vyššie hladiny endogénneho OXT korelujú s nižšou reaktivitou amygdaly aj jej nižším objemom. (Lancaster et al., 2018)

Momentálne štúdie sa zaoberajú vhodnosťou podávania syntetického OXT ako anxiolytika. Doterajšie relevantné štúdie na hlodavcoch preukázali, že veľmi závisí od množstva podanej dávky, pohlavia a vrodeneho úzkostného správania. Pri chronickom intracerebroventrikulárnom podávaní syntetického OXT sa znižuje väzba OXT receptorov (down-regulácia a desenzibilizácia receptorov), a tým vplýva na endogénny systém OXT. (Neumann a Slattery, 2016) Podanie exogénneho OXT do prelimbického regiónu mPFC potkanov preukázateľne znižuje úzkostné správanie a to prostredníctvom väzby na OXT receptor s pomocou zapojenia GABAergných neurónov. (Sabihi et al.,

2017) Zníženú aktivitu CRH (teda aj znížené hladiny kortikosterónu) a znížené úzkostné správanie spôsobuje podanie OXT do PVN, kde sa súčasne zvyšuje aktivita GABAergných neurónov. Týmto mechanizmami OXT inhibuje reaktivitu HPA osi. (Smith et al., 2016)

Vo všeobecnosti však štúdie na hlodavcoch aj makakoch preukázali, že podávanie OXT zvyšuje prosociálne správanie a odolnosť voči stresu. Vysvetlením by mohol byť vplyv OXT na časti mozgu, ktoré regulujú vzrušenie a pozornosť, ako aj amygdaly, ktorá riadi ostražitosť a emocionálny výraz. U makakov sa tiež potvrdili znížené hladiny kortizolu a glukokortikoidov v dôsledku aplikácie OXT. (Jones et al., 2017)

Doterajšie testy na ľuďoch zase vyzdvihujú intranazálne podanie OXT, ktoré zmierňuje úzkostné prejavy. Kvôli bohatému zastúpeniu OXT receptorov v amygdale a prefrontálnej kôre sa predpokladá jeho význam pri regulácii zániku strachovej reakcie. Podanie zvyšuje reakcie prefrontálneho kortexu na strachové podnety a znižuje amygdalárnu aktivitu. (Eckstein et al., 2015; Neumann a Slattery, 2016)

## 8. ZÁVER

Cieľom tejto práce bolo objasniť neurobiológiu úzkosti prostredníctvom literárnej rešerše. V prvej časti práce boli uvedené informácie o úzkostných poruchách a ich prejavoch. Ďalej boli popísané hlavné rizikové faktory pre rozvoj tohto ochorenia, medzi ktoré patria najmä povahové vlastnosti, traumatické zážitky a iné vplyvy okolia v súvislosti s genetickými faktormi. Tie však nie sú také výrazné a vyžadujú si ďalšie celogenómové štúdie, ktoré by pomohli pochopiť vznik úzkostných porúch.

Predložené sú taktiež poznatky o vplyve stresu, prostredníctvom aktivovanej stresovej reakcie, ktorá sa podieľa na rozvoji úzkosti. Spôsobuje rôzne zmeny v správaní a v mozgových štruktúrach. Za významnú pokladám úlohu neurotransmitterových systémov, ktoré sú pri PD a PTSD relatívne dobre známe. Participácia GABA je veľmi podstatná, kvôli jej inhibičným vlastnostiam na iné systémy, a preto je jej redukované množstvo spojené s patológiou.

Morfologické koreláty úzkosti sú zhrnuté v kapitole 5, spolu so strachovou reakciou, ktorá je dôležitá pre pochopenie rozvoja jednotlivých ochorení. Kľúčová je hyperaktivita amygdaly a jej okruhy, spolu s vplyvom ďalších mozgových častí.

Hyperaktivita HPA osi spôsobuje zmenené hladiny hormónov, ktoré narušujú neuroplasticitu dôležitých oblastí strachovej reakcie. Podkapitola o kortikoliberíne objasňuje jeho podstatnú úlohu ako spúšťača HPA osi a regulátora úzkostnej reakcie. Alterácia činnosti HPA osi môže byť spôsobená opakovanou aktiváciou stresovej reakcie.

Všetky neurotransmitery majú vzájomnú spojitosť, a preto je jasný podieľ kortikoliberínu a jeho receptorov na výskyte úzkostných porúch. Možný potenciál vidím v použití antagonistov CRH1 receptora a oxytocínu ako anxiolytík. Oxytocín má zrejmy vplyv na emočné a sociálne správanie. Preto ho považujem za nádejný pre budúce terapeutické použitie na zníženie úzkostného správania.

## **9. POUŽITÉ SKRATKY**

**5-HT<sub>1A</sub>** – receptor serotonínu 1A

**5-HT<sub>2A</sub>** – receptor serotonínu 2A

**5-HTT** – serotonínový transportér

**5-HTTLPR** – serotonin-transporter-linked polymorphic region

**ACTH** – adrenokortikotropný hormón

**AVP** – arginín vazopresín

**BDNF** – brain-derived neurotrophic factor

**BIS** – behaviorálny inhibičný systém

**BLA** – bazolaterálna amygdala

**BNST** – bed nucleus stria terminalis

**BZPs** – benzodiazepíny

**CA3** – cornu Ammonis 3

**CCK** – cholecystokinín

**CCK<sub>4</sub>** – cholecystokinín tetrapeptid

**CCK<sub>B</sub>** – receptor cholecystokinínu typ B

**CNS** – centrálna nervová sústava

**COMT** – katechol-O-methyltransferáza

**CRH** – kortikoliberín, kortikotropín uvoľňujúci hormón

**CRH1** – receptor kortikoliberínu typ 1

**CRH2** – receptor kortikoliberínu typ 2

**GABA** – gama-aminomaslová kyselina

**GABA<sub>A</sub>** – receptor gama-aminomaslovej kyseliny typ A

**GAD** – generalizovaná úzkostná porucha

**HPA os** – hypothalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os

**LC** – locus coeruleus

**mGluR** – metabotropný glutamátový receptor

**mPFC** – mediálna prefrontálna kôra  
**mRNA** – mediátorová ribonukleová kyselina  
**NAc** – nucleus accumbens  
**OCD** – obsedantno-kompulzívna porucha  
**OXT** – oxytocín  
**PAG** – periaqueduktálna šedá hmota  
**PD** – panická porucha  
**POMC** – proopiomelanokortín  
**PTSD** – posttraumatická stresová porucha  
**PVN** – paraventrikulárne jadrá hypothalamu  
**SAD** – sociálna fóbia  
**SAS** – sympatiko-adrenálny systém  
**SON** – supraoptické jadrá hypothalamu  
**SSRIs** – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu  
**vmPFC** – ventromediálna prefrontálna kôra  
**VTA** – ventrálna tegmentálna area

## **10. ZOZNAM OBRÁZKOV**

Obrázok 1 Vstupy a výstupy amygdaly pri pôsobení emočného stimulu a ich následné odozvy (pri podmieňovaní strachu) ( <a href="https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter06.html">https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter06.html</a> ) .....	22
Obrázok 2 Znázornenie vstupných a výstupných oblastí pri pôsobení neistej hrozby (aj s BNST) (LeDoux a Pine, 2016) .....	25
Obrázok 3 Hladina oxytocínu a jeho vplyv (Neumann a Slattery, 2016) .....	33

## 11. POUŽITÁ LITERATÚRA

Binder E B, Nemeroff C B. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(6):574–588.

Blanco C et al. Risk factors for anxiety disorders: common and specific effects in a national sample. *Depress Anxiety*. 2014; 31(9):756–764.

Boyle M P et al. Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal responsiveness. *J Neurosci*. 2006; 26(7):1971-1978.

Brodal P. Centrálny nervový systém: štruktúra a funkcia. 1st ed. Martin : Osveta, 2008:412-413. ISBN 978-80-8063-256-4.

Dabkowska M, Dabkowska-Mika A. Risk factors of anxiety disorders in children. In: Durbano F. *A Fresh Look at Anxiety Disorders*. InTech, 2015:16.

Davies C D et al. Altered time course of amygdala activation during speech anticipation in social anxiety disorder. *J Affect Disord*. 2017; 209:23–29.

Dunsmoor J E, Paz R. Fear Generalization and Anxiety: Behavioral and Neural Mechanisms. *Biol Psychiatry*. 2015; 78(5):336-343.

Eckstein M et al. Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biol Psychiatry*. 2015; 78(3):194-202.

Felix-Ortiz A C et al. Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2016; 321:197–209.

Fišar Z et al. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. 2nd ed. Praha : Grada Publishing, 2009:254-265. ISBN 978-80-247-2737-0.

Fox A S, Shackman A J. The central extended amygdala in fear and anxiety: Closing the gap between mechanistic and neuroimaging research. *Neurosci Lett*. 2019; 693:58–67.

- Goetz M, Hrdlička M. Panická porucha detí a adolescentů – část 2. Klinické projevy, rizikové faktory a prevalence. Psychiatr. praxi. 2004; 3:131-135.
- Gold K J et al. Anxiety disorders and obsessive compulsive disorder 9 months after perinatal loss. Gen Hosp Psychiatry. 2014; 36(6):650–654.
- Grady M M, Stahl S M. Panic attacks and panic disorders: the great imitators. In: Kaplan P W, Fisher R S. Imitators of epilepsy. 2nd ed. New York : Demos, 2005:277–288.
- Habib K E et al. Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(11):6079–6084.
- Heim Ch H, Nemeroff Ch B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. Biol Psychiatry. 2001; 49:1023-1039.
- Holsboer F, Ising M. Stress Hormone Regulation: Biological Role and Translation into Therapy. Annu Rev Psychol. 2010; 61:81-109.
- Hosák L et al. Genetika úzkostných poruch. Psychiatr. praxi. 2013; 14(1):7-9.
- Höschl C, Hajek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids -a neuropsychiatric research challenge. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001; 251(Suppl 2):81-88.
- Hulín I et al. Patofyziológia a klinická fyziológia pre magisterské a bakalárske štúdium. 1st ed. Bratislava : SAP, 2005:278-282. ISBN 80-89104-66-5.
- Hynie S, Klenerová V. Centrální regulační úloha oxytocinu. Psychiatrie. 2008; 12(Suppl. 2):4-10.
- Cha J et al. Circuit-Wide Structural and Functional Measures Predict Ventromedial Prefrontal Cortex Fear Generalization: Implications for Generalized Anxiety Disorder. J Neurosci. 2014; 34(11):4043-4053.



Charney D S, Drevets W C. The neurobiological basis of anxiety Disorders. In: Davis K L et al. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. Philadelphia : LWW, 2002:901-930.

Ising M, Holsboer F. CRH<sub>1</sub> receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007; 15(6):519-528.

Jacobson L P. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: neuropsychiatric aspects. *Compr Physiol.* 2014; 4(2):715-738 .

Johnson J G et al. Association Between Cigarette Smoking and Anxiety Disorders During Adolescence and Early Adulthood. *JAMA.* 2000; 284(18):2348–2351.

Jones C et al. Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017; 19(2):193–201.

Krishman V. Defeating the fear: New in sights into the neurobiology of stress susceptibility. *Exp Neurol.* 2014; 261:412-416.

Lancaster K et al. The Role of Endogenous Oxytocin in Anxiolysis: Structural and Functional Correlates. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2018; 3(7):618-625.

LeDoux J E, Phelps E A. Emotional networks in the brain. In: Lewis M et al. *Handbook of emotions.* 3rd ed. New York : Guilford Press, 2008:159-179.

LeDoux J E, Pine D S. Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. *Am J Psychiatry.* 2016; 173:1083-1093.

Low N C et al. The association between parental history of diagnosed mood/anxiety disorders and psychiatric symptoms and disorders in young adult offspring. *BMC Psychiatry.* 2012; 12(1):8.

Ma D et al. How children's anxiety symptoms impact the functioning of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis over time: A cross-lagged panel approach using hierarchical linear modeling. *Dev Psychopathol.* 2019; 31(1):309-323.

- Martin E I et al. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am.* 2009; 32(3):549–575.
- McCall J G et al. CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. *Neuron.* 2015; 87(3):605-620.
- McEwen B S et al. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology.* 2012; 62(1):3–12.
- Meaney M J et al. Neurobiology of anxiety disorders. In: Tasman A et al. *Psychiatry.* 4th ed. Oxford : John Wiley & Sons, 2015:320-340.
- Millan M J. The neurobiology and control of anxious states. *Progress in Neurobiol.* 2003; 70:83-244.
- Mořovský B. Diagnostika a liečba úzkostných porúch. *Via pract.* 2006; 3(12):572-574.
- Mravec B. *Neurobiológia chorôb periférnych tkanív.* Bratislava : SAP. 2008:134-151. ISBN 978-80-8095-030-9.
- Myslivoček J. *Základy neurovĕd.* 2nd ed. Praha : Triton, 2009:320-321. ISBN 978-80-7387-088-1.
- Neumann I D, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviours. *Trends Neurosci.* 2012; 35:649–659.
- Neumann I D, Slattery D A. Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biol Psychiatry.* 2016; 79(3):213-221.
- Pathak S, Perry B D. Anxiety disorders. In: Coffey C E et al. *Pediatric neuropsychiatry.* 1st ed. Philadelphia : LWW, 2006:285-306.
- Praško J. *Úzkostné poruchy. Doporučené postupy.* MZ ČR, 2002:10.
- Praško J. *Úzkostné poruchy: klasifikace, diagnostika a léčba.* 1st ed. Praha : Portál, 2005: 416. ISBN 80-7178-997-6.
- Raboch J et al. *Psychiatrie.* 1st ed. Praha : Galén, 2001:622. ISBN 80-7262-140-8.

- Risbrough V B, Stein M B. Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: a translational research perspective. *Horm Behav.* 2006; 50(4):550–561.
- Rotzinger S, Vaccarino F J. Cholecystokinin receptor subtypes: role in the modulation of anxiety-related and reward-related behaviours in animal models. *J Psychiatry Neurosci.* 2003; 28(3):171–181.
- Sabihi S et al. Oxytocin in the medial prefrontal cortex attenuates anxiety: Anatomical and receptor specificity and mechanism of action. *Neuropharmacology.* 2017; 125:1–12.
- Shamay-Tsoory S G, Abu-Akel A. The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. *Biol Psychiatry.* 2016; 79:194-202.
- Shekhar A et al. Role of stress, corticotrophin releasing factor (CRF) and amygdala plasticity in chronic anxiety. *Stress.* 2005; 8(4):209-219.
- Smith A S et al. Local oxytocin tempers anxiety by activating GABAA receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63:50–58.
- Sun Y et al. Norepinephrine and Corticotropin-Releasing Hormone: Partners in the Neural Circuits that Underpin Stress and Anxiety. *Neuron.* 2015; 87(3):468–470.
- Trojan S et al. *Lékařská fyziologie.* 4th ed. Praha : Grada Publishing, 2003:504-505. ISBN 80-247-0512-5.
- Tsigos C et al. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: Feingold K R et al. *Endotext* [online]. 2000-. [cit. 2019-07-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995>
- Vinkers C H et al. Lifelong CRF overproduction is associated with altered gene expression and sensitivity of discrete GABA(A) and mGlu receptor subtypes. *Psychopharmacology (Berl).* 2012; 219(3):897–908.
- Vymětal J. *Lékařská psychologie.* 3th ed. Praha : Portál, 2003:235-236. ISBN 80-7178-740-X.

Waters R P et al. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 58:63–78.

Weems C F, Silverman W K. Anxiety disorders. In: Beauchaine T P, Hinshaw S P. *Child and adolescent psychopathology.* 2nd ed. Hoboken : John Wiley & Sons, 2013:513-541.