

Univerzita Karlova v Praze

Filozofická fakulta

Katedra psychologie



FILOZOFICKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY
V PRAZE

Bakalářská práce

Petr Volf

**Biologické podklady duševních onemocnění se zřetelem na
afektivní poruchy**

**The biological basis of mental illness with regard to affective
disorders**

Praha 2013

Vedoucí práce: MUDr. Gabriela Šivicová

Velmi bych chtěl poděkovat MUDr. Gabriele Šivicové za laskavé vedení, cenné rady k návrhu výzkumného projektu a především za lehkost, s jakou vedla mou práci. Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Kamile Volfové za pomoc při korektuře a Janě Matějkové z knihovny v Celetné za revizi citací.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně, že jsem řádně citoval všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 6.5.2013

.....

Abstrakt:

Bakalářská práce se snaží poskytnout ucelený přehled současných biologických hypotéz vzniku a projevů duševních onemocnění s akcentem na afektivní poruchy. Poruchy nálady jsou třetí nejčastější duševní poruchou a z celoživotního hlediska postihují téměř pětinu populace. Z tohoto důvodu je jejich etiologie významnou otázkou pro prevenci, terapii a následnou rehabilitaci. Bakalářská práce klade akcent na biologické dispozice, především anatomické a fyziologické abnormality typické pro afektivní poruchy, a pokouší se klasifikovat a strukturovat dosavadní výzkumné poznatky. Výstupem je návrh výzkumného projektu, který by mohl poskytnout odpověď, zda je skutečně signifikantní rozdíl v biologických dispozicích (a jejich typů) u jedinců s emočními poruchami a zdravou populací ČR. Konkrétně je součástí textu anatomický a neurofyziologický popis jednotlivých struktur mozku, které jsou zodpovědné za emoční stavy člověka, klinický obraz afektivních poruch, a přehled přístupů k jejich etiopatogenezi. V následující části je prostor věnován dílčím biologickým hypotézám, které ústí ve výzkumnou otázku, již se zabývá návrh empirického šetření.

Klíčová slova:

Afektivní poruchy, etiopatogeneze, hypotézy, mozek, neurotransmitery

Abstract:

This thesis aims to provide a comprehensive overview of current biological hypotheses and manifestations of mental illness with an emphasis on affective disorders. Mood disorders are the third most common mental disorder and lifelong perspective affects almost one-fifth of the population. For this reason, their etiology is important issue for the prevention, treatment and subsequent rehabilitation. Bachelor thesis puts emphasis on the biological disposition, especially anatomical and physiological abnormalities typical for affective disorders and attempts to classify and structure the existing research findings. The output is a research project that could provide the answer, if it is indeed a significant difference in biological dispositions (and their types) in individuals with emotional disorders and a healthy population. Specifically, the text contains anatomical and neurophysiological description of the structures of the brain that are responsible for the emotional state of a person, the clinical picture of affective disorders and an overview of approaches to their genesis. The following is dedicated to individual biological hypotheses, which results in the research question, that deals with the design of empirical investigation.

Keywords:

Affective disorders, etiopathogenesis, hypotheses, brain, neurotransmitters

Obsah

Seznam použitých zkratk:	7
Úvod	8
Část I. – literárně přehledová studie	10
1. Emoce – teoretické přístupy, kategorizace, struktura	10
1.1 Dělení emocí	11
1.2 Biologické teorie emocí	13
2. Anatomické a funkční koreláty emocí	17
3. Duševní onemocnění – definice a klasifikace	24
3.1 Klasifikační systémy	27
3.2 Afektivních poruchy	29
4. Emoční poruchy z pohledu neurofyzologie	35
4.1 Funkční systémy mozku při afektivních poruchách	36
4.2 Buněčné a molekulární změny při afektivních poruchách	38
4.4 Chronobiologie	41
4.5 Biochemické hypotézy afektivních poruch	41
4.6 Oblast 25	44
4.7 Shrnutí	45
Část II. – návrh výzkumného projektu	46
Výzkumné hypotézy	46
Přehled dosavadních poznatků	47
Výzkumné metody	48
Souhrn	50
Závěr	52
Seznam použité literatury	54

Seznam použitých zkratk:

BAP – bipolárně afektivní porucha

BDNF – mozkový neurotrofní faktor

CT – počítačová tomografie

DSM – diagnostický a statistický manuál mentálních poruch

ECT – elektrokonvulzivní terapie

EEG – elektroencefalograf

fMR – funkční magnetická rezonance

HPA – hypothalamo hypofyzární nadledvinová osa

i. v. – intravenózní

MKN – mezinárodní klasifikace nemocí

MR – magnetická rezonance

PET – pozitronová emisní tomografie

PPE – poslední proběhlá epizoda

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

stp. TS – status post tentamen suicidii (status po sebevraždě)

Úvod

Bakalářská práce se snaží poskytnout ucelený přehled současných biologických hypotéz vzniku a projevů duševních onemocnění s akcentem na afektivní poruchy.

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace se poruchy nálad stanou v roce 2020 druhým nejčastějším onemocněním v populaci. Aktuálně jsou třetí nejčastější duševní poruchou a z celoživotního hlediska postihují téměř pětinu populace (Praško et al., 2011). Z tohoto důvodu je jejich etiologie významnou otázkou pro prevenci, terapii a následnou rehabilitaci.

Bakalářská práce klade akcent na biologické dispozice, především anatomické a fyziologické abnormality typické pro afektivní poruchy, a pokouší se klasifikovat a strukturovat dosavadní výzkumné poznatky. Cílem práce je tak, kromě shrnutí biologických korelátů afektivních poruch, návrh validizační studie, která může poskytnout vhled do aktuální situace strukturálních a funkčních odchylek u české populace postižené poruchami nálad.

Práce je členěna do pěti dílčích kapitol, které nabízí východiska pro výzkumné šetření. Úvodní kapitola je věnována teoretickým přístupům k emocím. Snaží se je strukturovat a následně uvést souhrn vybraných biologických teorií.

Navazující kapitola popisuje anatomické a funkční systémy, které jsou aktuálně s emocemi spojovány a soustřeďuje se na jejich hlavní komponenty – prefrontální kůru, amygdalu a hipokampus.

Kontext duševního onemocnění je zmiňován v další kapitole. Nemoc je vnímána především v sociálních souvislostech, a jako taková bývá často i definována. Východiskem pro klasifikaci afektivních poruch jsou aktuální diagnostické manuály MKN – 10 a DSM – IV (v době dokončení bakalářské práce bylo avizováno brzké vydání DSM – V; nová verze manuálu nicméně nebyla ještě k dispozici). Součástí této kapitoly jsou také klinické obrazy vybraných afektivních poruch tak, jak jsou popisovány uvedenými manuály.

Emoční poruchy z pohledu neurofyziologie jsou obsahem následující kapitoly. Pozornost je soustředěna na funkční odchylky v definovaných oblastech CNS, buněčné a molekulární změny při afektivních poruchách, genetické a hereditární aspekty těchto poruch, chronobiologické souvislosti a konečně biochemické změny u poruch nálad.

Tímto se uzavírá literárně přehledová část práce, jejímž výstupem jsou položené výzkumné otázky, zda existuje signifikantní rozdíl v dílčích strukturách CNS u

současné české populace, a zda jsou populační průměry strukturálních změn české populace odlišné od populačních průměrů zjištěných ve výzkumech realizovaných v západní Evropě a USA. Návrh výzkumného šetření by měl vést k odpovědím na tyto otázky.

Zdroje uváděné v práci jsou citovány podle normy APA, veškeré překlady cizojazyčných zdrojů jsou autorské.

Část I. – literárně přehledová studie

1. Emoce – teoretické přístupy, kategorizace, struktura

Emotivita je důležitou složkou psychických projevů člověka, která charakterizuje reakci jedince na určité situace a vyjadřuje subjektivní vztah k vlastním projevům a jeho okolí. Tato hodnotící vlastnost psychiky umožňuje individuální prožitek působících vnitřních a vnějších vlivů (Raboch & Pavlovský, 2012). Tímto hodnocením vyjadřujeme svůj kladný a záporný postoj, pocit libosti a nelibosti, zisk či ztrátu vnímaných hodnot, radostí i zklamání. Tyto jevy se podílí na regulační a adaptační funkci všech dalších duševních projevů a aktivity člověka, proto jsou poruchy emocí častým nebo hlavním projevem některých nejzávažnějších duševních onemocnění (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011; Höschl et al., 2004; Raboch & Pavlovský, 2012).

Někdy bývá v literatuře rozlišována emotivita a afektivita (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011; Höschl et al., 2004), kdy pod **afektivitou** se rozumí pohotovost k emočním reakcím a **emotivitě** se přiřazuje dlouhodobá emoční charakteristika jedince.

Plháková (2011) odvozuje původ významu slova emoce z latinského slovesa *emovere*, které znamená vzrušovat. Termín afekt je odvozen z latinského *afficere* - ovlivnit (Machač, Macháčová & Hoskovec, 1985; Plháková, 2011).

Atkinsonová (2012) rozlišuje několik složek emocí, které vycházejí z představy emoce jako komplexního stavu vznikajícího v reakci na určité afektivně zabarvené zážitky. Mimo jiné, těmito složkami jsou:

- Subjektivní prožitek emoce – tzv. afektivní stav čili pocit spojený s emocemi.
- Vnitřní tělesné reakce, na nichž se podílí především autonomní vegetativní systém (vegetativní reakce).
- Kognitivní hodnocení, čili soubor myšlenek a přesvědčení doprovázející emoci – interpretace prožívané skutečnosti.
- Výrazové chování – mimické a jiné reakce na situaci mající nejčastěji mimovolní charakter.

Projevy emocí jsou vázány na autonomní nervový systém. Proto zahrnují škálu aktivit některých jader mozkového kmene, hypothalamu, jádra amygdaly aj. Veškerá centra koordinující emoční reakce bývají shrnována pod pojem limbický systém (Raboch & Pavlovský, 2012), viz kapitola 3.

Afektivní poruchy se týkají základních rysů, které emoce charakterizují. Ty nejdůležitější, podle *Höschla et al.* (2004), jsou:

- Polarita emocí – prožívání lze vyjádřit v hédonickém kontinuu od pocitů libých až po nelibé, kladné a záporné.
- Aktuálnost emocí – emoce mají vztah k aktuálnímu dění (psychické činnosti).
- Dynamičnost emocí – emoční prožívání není statické, ale mění se ve svém průběhu jak po stránce kvalitativní, tak kvantitativní.
- Asociativnost emocí – nové emoce mohou vzniknout na základě paralelního výskytu dvou emocí různých kvalit. Není to však jejich součet, ale uplatnění intenzivnější emoce, které se paralelní emoce přizpůsobí.
- Přesun (přenos) emocí – emoční naladění se může přesunout z jednoho jevu na druhý, případně na celý komplex jevů probíhajících v našem vědomí i po změně podnětů nebo situací.

Vedle těchto charakteristických rysů jsou ještě popisovány další (viz Dušek & Večeřová – Procházková, 2011; Höschl et al., 2004). Ty ale slouží spíše didaktickému záměru a pro účely této práce je popsán výčet dostatečný.

Z výše popsaných charakteristik lze usuzovat na dělení emocí, ze kterého následně vychází i klasifikace jejich poruch.

1.1 Dělení emocí

Emoce se obvykle vyskytují v dichotomických dvojicích, a lze je tak dělit podle polarit na kladné a záporné, stenické (mobilizující, zvýrazňující energii jedince), astenické (demobilizující), libé a nelibé (Höschl et al., 2004).

Dále lze emoce rozdělit podle kvality na *nižší* (pocity – elementární tělesné emoce; individuální – egoistické emoce vyjadřující prožitek vlastního jednání, např. radost, hněv, strach apod.; nižší city vázané na fyziologické potřeby člověka) a *vyšší*

(diferencované emoční reakce – city, které obsahují hodnotící element. Dělí se na *sociální* – úcta, láska, nenávist, *estetické* – smysl pro krásu, a *etické city* – cit pro spravedlnost, povinnost, zodpovědnost, vzájemnost).

Emoce, rozlišené podle intenzity a délky trvání, se dělí na *afekty* (prudké, intenzivní emoční reakce, které se vyznačují rychlým nástupem, bouřlivým průběhem a krátkým trváním) a *nálady* (dlouhodobější a trvalejší emoční vyladění v určitém směru, které má menší intenzitu, ale delší trvání) (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011).

Höschl et al. (2004) ještě rozlišuje emoce podle struktury kvalitativních změn. Takové dělení je užitečné pro popis specifických symptomů nebo charakteristik afektivních poruch. Jedná se o paratymie (paradoxní emoce), emoční ambivalenci, emoční oploštělost, emoční labilitu, emoční inkontinenci a tenacitu, emoční inkongruenci, alexitymii, idiosynkrazi, katatymii aj.

Tabulka 1 Rozdělení emocí (podle Höschl et al., 2004)

Podle polarity	kladné a záporné
	libé a nelibé
	stenické a astenické
Podle kvality	nižší (individuální, tělesné)
	vyšší (sociální, etické, estetické)
Podle intenzity, trvání a průběhu	afekty
	nálady
Podle struktury a obsahu	paratymie, fobie

Koukolík (2006, 2012) v klasifikaci emocí definuje:

- emoce (afektivní stav vědomí, v jehož průběhu se prožívají stavy radosti, strachu, nenávisti apod., což je odlišuje od poznávacích nebo volních stavů vědomí; jakékoliv mohutné rozčerení pocitů způsobené prožíváním doprovázené fyziologickými změnami),
- pocity (funkce nebo schopnost vnímání – počitky; stavy vědomí nezávislé na jednotlivých počitcích či vjemech; vědomí nebo neurčité uvědomování si; emoční vnímání nebo postoj; schopnost emoce nebo soucitu; sentiment; citlivost a vnímavost)

- afekty (v psychologii rovny pocitům nebo emocím, v psychiatrii vyjadřovaná nebo pozorovaná emoce)

1.2 Biologické teorie emocí

Na základě vědeckých poznatků byly v průběhu historie emoce zkoumány jako relativně samostatná součást psychiky. Přeskočíme-li pokusy o vědecký popis z antických dob (např. Galénova humorální teorie), lze nalézt východiska současných paradigmat v Darwinově teorii vyjadřování emocí u lidí a zvířat (Dalglish, 2004; Motlová & Koukolík, 2006). Obecně můžeme konstatovat, že současné teorie se snaží nalézt odpovědi na otázky, jaké vnitřní mechanismy jsou odpovědné za vznik a vývoj emocí. Nejčastěji bývají v této souvislosti zmiňována následující pojetí (Dalglish, 2004; Höschl et al., 2004; Motlová & Koukolík, 2006; Plháková, 2011):

- **Viscerální teorie emocí** – emoce jsou projevem činnosti vnitřních orgánů. Autory této teorie byli nezávisle na sobě *James* (1884) a *Lange* (1912). „*Senzorické informace o bezděčné aktivitě svalů a vnitřních orgánů putují z interoreceptorů do mozku, kde vznikne emoční prožitek, jehož podstatou je uvědomění si tělesných změn. Lidské city jsou tedy pouze vedlejším produktem převážně vrozené behaviorální a fyziologické odezvy na důležité podněty*“ (Plháková, 2011, s. 418). Výzkumně byla tato teorie podložena experimenty s i.v. podáním adrenalinu, kdy došlo ke stavům podobným zlosti, nicméně chyběla zážitková kvalita. Podle *Höschla et al.* (2004) ale bylo prokázáno, že „*uměle vyvolané změny v periferních orgánech nepostačují k vyvolání příslušné emoce*“ (s. 314).
- **Talamická teorie** – její autor Cannon podrobil *James – Langeovu* teorii kritice a dokázal, že chirurgické oddělení mozkových center od orgánů nepoškodilo emoční chování a současně, že tělesné změny jsou příliš pomalé na to, aby vysvětlily vznik emocí (Dalglish, 2004). Místo toho vycházel ze svého objevu poplachové reakce, která připravuje organismus k boji nebo útěku (Plháková, 2011). Se svým studentem *Bardem* postulovali, že základní komponentou, odpovědnou za emoční reakce, je hypothalamus, přičemž tato reakce je inhibována evolučně novějšími oblastmi mozkové kůry (hypothalamus koncentruje aferentní podráždění a podle situace vysílá signál organismu). Svými výzkumy

zjistili, že odstraněním částí neocortexu se uvolnil hypothalamický obvod, který vedl k nekontrolované emoční reakci (Dalglish, 2004).

- **Teorie limbicko – kortikální** – Na Cannon Bardovu teorii navázal Papez s Mac Leanem, kteří talamickou teorii rozšířili na limbický systém (Motlová & Koukolík, 2006). Papez odlišuje emoční zkušenost od emočního chování. Za emoci je odpovědná kombinovaná činnost tří subsystémů:

- subthalamická senzorká centra,
- prostřední část hypothalamu, která má regulovat viscerální aktivitu a emoční projev,
- informační tok z thalamu do frontálního laloku.

To umožnilo Papezovi formulovat svůj „emoční okruh“ (viz kapitola 3). Papez a Mac Lean vysvětlují možnost vzniku emocí dvěma odlišnými způsoby. Jednak jako důsledek korové (psychické) činnosti, jednak jako důsledek činnosti hypothalamu (Höschl, et al. 2004).

- **Aktivační teorie** – Höschl et al. (2004) zmiňuje tuto Lindsleyovu teorii v souvislosti s aktivační funkcí retikulární formace. Teorie tvrdí, že mozková kůra je stimulována výboji z hypothalamu spolu s periferními impulsy vedenými přes retikulární formaci. Ta zároveň určuje kvalitu emoce, a stává se tak rozhodující strukturou. Úroveň aktivace, daná právě retikulární formací, je zodpovědná za emoční reakci, přičemž tato úroveň nemůže růst bezmezně. V případě přílišné aktivace se může, podle této teorie, hypothalamus vymknout korové kontrole a chování přestane být adekvátní podnětům.
- **Biologická teorie** – Motlovou a Koukolíkem (2006) parafrázovaná teorie Pribrama shrnuje anatomické a funkční koreláty emocí, které podle předpokladu tvoří:
 - některé struktury mozkového kmene, jejichž činnost odpovídá za schopnost rozlišení emočního signálu
 - limbický systém a bazální ganglia, jejichž činnost odpovídá za schopnost dodat emočnímu signálu konkrétní obsah a na tento obsah příslušným způsobem odpovědět
 - mozková kůra, jejíž činnost odpovídá za etický a estetický rozměr emocí (Pribram podle Motlová & Koukolík, 2006)

- **Teorie somatických markerů** – v poslední době velmi citovaná teorie Damasia (2000, 2004), která tvrdí, že emoce jsou uspořádaný soubor chemických a neuronálních odpovědí mozku na emočně kompetentní podněty. Pocity jsou mentální reprezentace fyziologických změn charakterizujících emoce, tedy kognitivní jev, kdy ventromediální prefrontální kůra spolu s amygdalou vytváří somatosenzorické struktury reprezentující emoce (Damasio, 2004). Zjednodušeně lze konstatovat, že „somatický marker“ je zpětné hlášení mozku o tělesném stavu, přičemž tato zpětná vazba propůjčuje (díky orbitofrontální kůře) objektům, situacím a událostem jejich afektivní význam. Emoční projevy jsou spojovány s předchozí zkušeností, čili zde hrají roli mozkové struktury odpovědné za paměť. Somatické stavy jsou pak opakovaním posilovány.
- **Neurotransmitterové teorie** – za vznik emocí jsou nejvíce odpovědné biochemické převodní systémy. Především noradrenergní, dopaminergní a serotoninergní. Svou roli hrají ale i další systémy včetně neurohormonálních (Höschl et al., 2004). Této oblasti je v současné době věnována intenzivní výzkumná činnost, a lze očekávat nová zjištění, která mohou být zásadním způsobem přínosná pro etiopatogenezi, léčbu a rehabilitaci afektivních poruch.
- **Teorie autopoietických systémů** – autorem této postmoderní teorie, která se zdánlivě vymyká dosud popisovaným biologickým teoriím, je argentinský neurobiolog Maturana ve spolupráci s Varelou. Oba vycházejí z premisy, že realita vzniká v našem každodenním praktickém životě jako vysvětlující teze naší zkušenosti (formou jazyka). Zjednodušeně lze, v rámci jejich biologické teorie poznání, interpretovat chápání emocionálních projevů tak, že se jedná o samy sebe udržující (autopoietické) biologické reakce organismu na okolní systémy, které si organismus jako emocionální projevy sám interpretuje – pozoruje (Maturana, 1997). Reakce jsou přítomny, dokud jsou z hlediska pozorovatele (subjektu) funkční nebo dokud se nezmění okolní struktura subjektu – pozorovatele. Těmito strukturami je míněn sociální systém člověka, situace, kontexty, obecně vše s čím jedinec přichází do styku a co má ve vědomí.

Vybrané teorie emocí jistě nejsou kompletní. Z hlediska tématu této práce byl však kladen akcent na biologické hypotézy, ačkoliv psychologická paradigmata (behavioristické teorie, psychoanalytické teorie aj.) mají minimálně stejnou úlohu v chápání vzniku a projevů afektivních poruch a následné péči o nemocného.

2. Anatomické a funkční koreláty emocí

Prožívání člověka je, z biologického pohledu, výsledek činnosti mozkových systémů, které umožňují vznik a vývoj emocí. V paralele s kognitivní neurovědou se od počátku 90. let dvacátého století začíná hovořit o vývoji afektivní neurovědy (Motlová & Koukolík, 2006). Technické i koncepční obtíže při odkrývání podstaty systémů definujících afektivní neurovědu jsou přiměřené jejich neurobiologické složitosti, která začíná podléhat postupnému poznávání díky pokroku v řešení strukturální a funkční organizace příslušných oblastí mozku. K tomu zpočátku přispělo nahromadění kazuistik psychických poruch, které se projevují příznaky, jež jsou způsobovány poškozením definovaných mozkových oblastí. Dále k tomu přispěly moderní zobrazovací techniky umožňující zmapovat metabolické procesy (CT, fMR, EEG, PET, SPECT apod.) a v neposlední řadě i experimenty na zvířatech (nejčastěji primátech aj.). Podle *Zvolského* (Zvolský & Raboch, 2001) jsou získané výsledky příslibem, že poznání vztahu různých neurologických a psychických poruch bude rozšířeno na oblast celulární a molekulární patologie, jejímž nutným předpokladem je znalost funkce „normálních“ struktur mozku.

Limbický systém je chápán jako fyziologická a strukturální komponenta vzniku a vývoje emocí (Čihák & Koukolík, 2004; Höschl et al., 2004; Koukolík, 2012). Je tvořen soustavou šedých hmot CNS, které jsou zodpovědné za vybavení a kontrolu emočních reakcí, za příslušnou somatomotorickou i visceromotorickou odpověď. Je spojován také se sexuálními projevy a s péčí o potomstvo, se sociálním chováním a pamětí (Čihák & Koukolík, 2004).

Protože do tohoto systému je částečně zapojen i hypothalamus, který je centrem nadřazeným činnosti autonomního nervstva, jsou s limbickým systémem spjaty také nadřazené řídicí funkce dýchání, srdeční činnosti a jiné další funkce, které bývají dávány přímo do souvislostí s emocemi (Čihák & Koukolík 2004).

Vedle limbického systému se jako základní funkční systémy odpovědné za emotivitu označují také *struktury mozkového kmene*, které rozlišují emoční signály, a *projekční části mozkové kůry*, jejichž činnost zpracovává etický a estetický obsah emocí (Höschl et al., 2004).

Limbický systém, spolu s bazálními ganglii, dodávají emočnímu signálu obsahovou složku včetně schopnosti reagovat na takový obsah.

Anatomicky se jedná o soubor struktur, vzniklých z vývojově starých oblastí mozkové kůry (archikortexu a paleokortexu), který vytváří „límeč“ (limbus) kolem mozkového kmene (Čihák & Koukolík 2004). Už jen malá část limbického systému, která náležela paleokortexu však zastává původní funkci čichového centra.

Limbický systém dále tvoří **korové složky** a **podkorové oblasti**. Ke korovým složkám náleží například závit *gyrus cinguli* a *gyrus parahippocampalis*, řadíme sem také strukturu zvanou *hippocampus*, která pochází z archikortexu. Významnou podkorovou složkou je *amygdala*, ale k limbickému systému patří i některá **thalamická jádra** a struktury hypothalamu, především *corpora mamillaria*. Hipokampus je totiž s hypothalamem spojen systémem drah – pruhem bílé hmoty, který obtáčí celý thalamus a označuje se jako **fornix**. Limbický systém se kromě emocí podílí na **řízení pudů a instinktů** (pudy zachování jedince), ale má také klíčový význam pro **tvorbu paměti**. (Čihák & Koukolík 2004; Grawe, 2007; Koukolík, 2006, 2012).

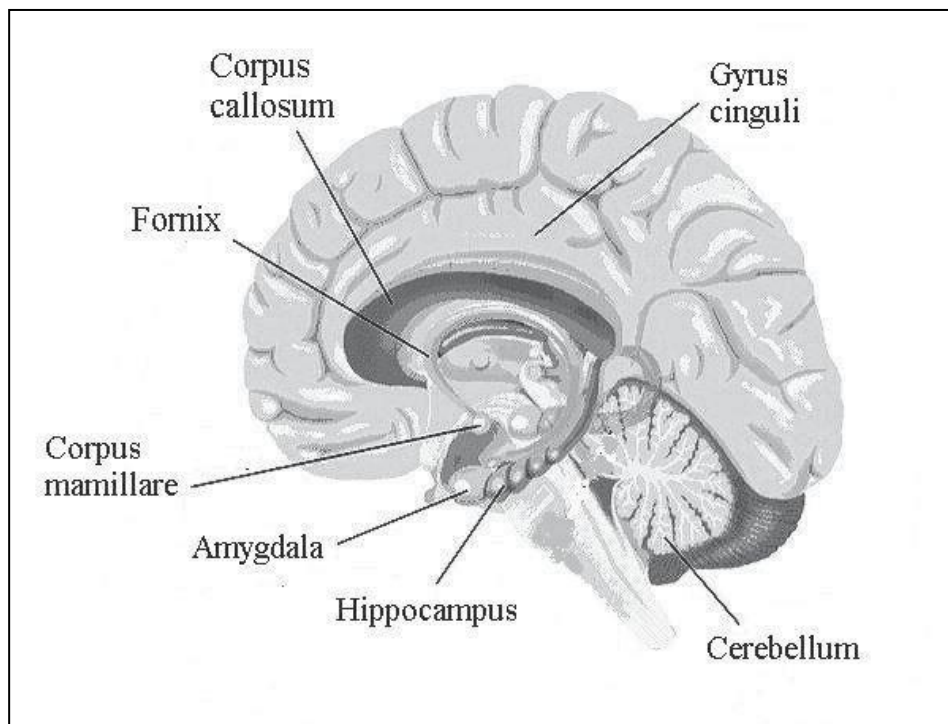


Fig. 1 Základní komponenty limbického systému (Langmeier et al. 2006)

Citované zdroje se shodují, že hlavními okruhy drah limbického systému jsou okruhy amygdalární a hipokampální. Jednotlivé struktury limbického systému jsou navzájem propojeny, přičemž základním spojením je tzv. **Papezův okruh** (Höschl et al., 2004).

Z *hipokampu* odstupují párová ramena *fornixu*, obíhají celý thalamus pod kalosním tělesem a zakončují se v hypothalamu, na jádrech *corpora mamillaria*. Odtud

pak pokračuje dráha *tractus mamillothalamicus* do předních jader **thalamu**, odkud vycházejí vlákna do *gyrus cinguli*. Z něj okruh pokračuje do *gyrus parahippocampalis* a zakončen je opět v *hipokampu*. Dle *Höschla et al.* (2004) byly v poslední době údaje zpřesněny, a celý okruh je proto trochu „posunut“ zkrácením spojení přímo přes anteriorní jádra thalamu a rozšířením okruhu o zapojení entorinální kůry, takže je možné ho určit následovně: **subiculum – (fornix) – corpus mamillare – anteriorní jádra thalamu – gyrus cinguli – hippocampus**.

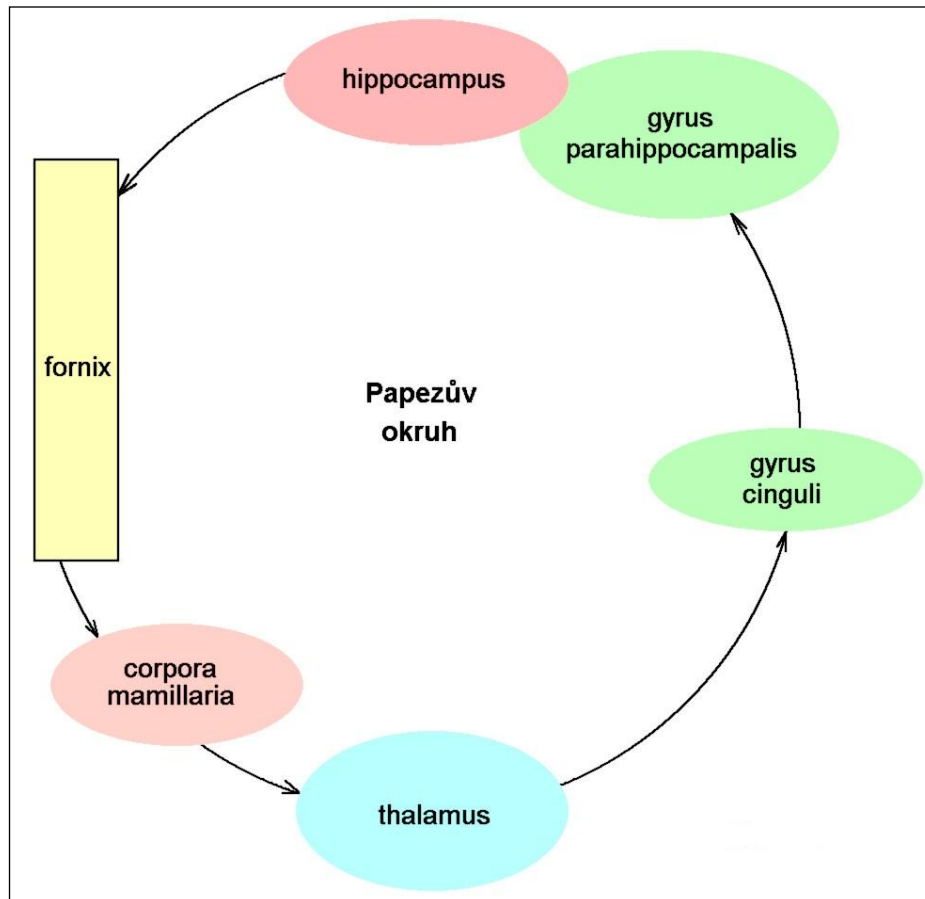


Fig. 2 Papezův okruh

Dalgleish (2004) ve své práci funkčně interpretuje Papezův obvod následujícím způsobem: „Papez argumentoval, že sensorické podněty týkající se emocionálních stimulů, které přicházejí do thalamu, jsou pak směřovány jak do kortexu (proud myšlení), tak do hypothalamu (proud citění). Papez navrhoval sérii spojení z **hypothalamu do předního thalamu (1)**, a dále **do cingulární mozkové kůry (2)**. Emocionální zážitky nebo pocity se objeví, když cingulární kůra integruje tyto signály z hypothalamu s informacemi ze smyslové kůry. Výstup **z cingulární kůry do hipokampu (3)**, a pak **do hypothalamu (4)** umožňuje kontrolu emocionální odpovědi *shora - dolů*“ (*Dalgleish*, 2004, s. 584), viz Fig. 3.

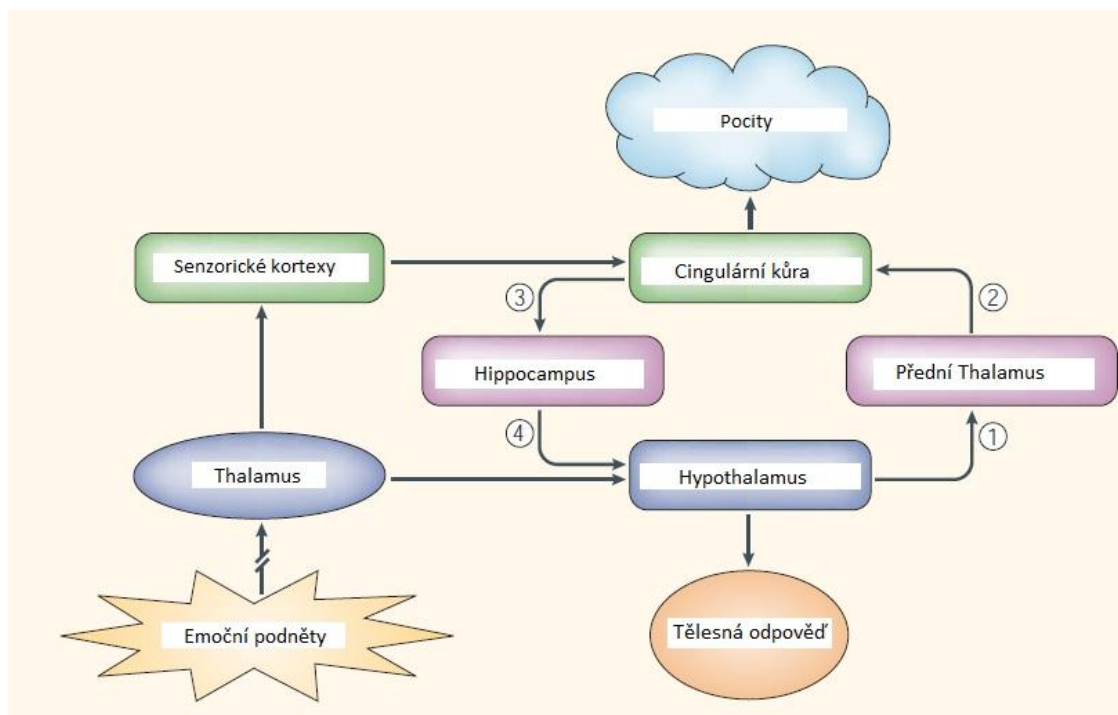


Fig. 3 Papežův okruh (podle Dalgleish, 2004)

Limbický systém však není uzavřeným okruhem, jeho struktury jsou mnohostranně propojeny s dalšími centry, včetně bazálních ganglií i neokortexu.

Dvě významné struktury limbického systému, amygdalu a hipokampus, je nutné, coby významnější emoční centra, zmínit podrobněji. Poznatky o morfologii a funkci amygdaly u nás v poslední době velmi pěkně zpracoval *Langmeier et al.* (2006).

Amygdala (*corpus amygdaloideum*) je párová mozková struktura, která je uložena v mediální části temporálního laloku. Její název vznikl díky mandli podobnému tvaru skupiny jader, které první popsal Karl Friedrich Burdach roku 1819. Tuto velmi složitou strukturu – amygdalární komplex – tvoří více než dvacet menších jader (seskupení specifických těl neuronů), sdružujících se do několika větších funkčních celků, které jsou vzájemně propojeny až tisíci odlišnými spoji (Swanson, 2003). Výraznou četnost také vykazují vstupní a výstupní dráhy z amygdaly do ostatních částí limbického systému a mozkové kůry. Jejich vzájemné působení je zdrojem celého spektra emočních reakcí v rámci hédonického kontinua. Projekce do hypothalamu pak spouští vegetativní doprovod emocí (Langmeier et al., 2006).

Anatomické propojení mezi amygdalou, hipokampem a hypothalamem je podkladem pro kontrolu stresové odpovědi, především ovlivněním hypothalamo –

hypofyzárně – nadledvinové osy a následné produkce kortizolu. Jde tedy o regulaci poplachové reakce.

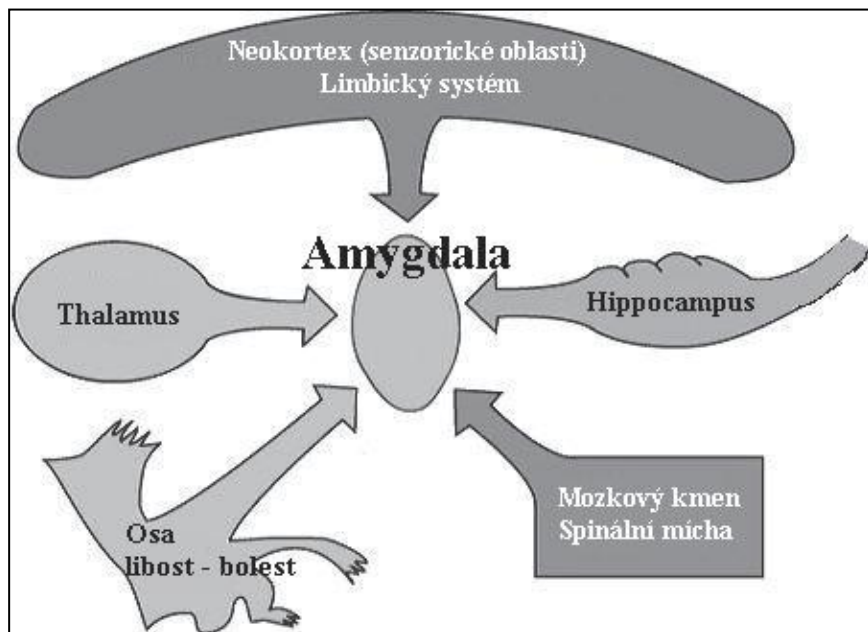


Fig. 4 Amygdala (Langmeier et al., 2006)

„Od třicátých let dvacátého století je na základě experimentů s bilaterálním vyřazením amygdaly u opic obecně akceptována zásadní role amygdaly v emočním chování. Kromě emocí však amygdala ovlivňuje celou řadu dalších prvků chování, učení a paměti.“ (Langmeier et al., 2006, s. 32).

V současnosti jsou při anatomickém popisu amygdaly akcentovány funkční skupiny jader, především jádro kortikální, komplex bazolaterálních jader a komplex centromedialních jader.

- **Kortikální jádro** přijímá informace z čichových receptorů a má reciproční spoje s hypothalamem, což poukazuje na těsnou funkční souvislost mezi čichem, chováním a produkcí hormonů. Lze nalézt odezvu pachových signálů v reprodukčním chování živočichů.
- **Bazolaterální jádra** jsou spojena s parietálními a temporálními asociačními oblastmi mozkové kůry, které umožňují příjem a zpracování všech sensorických informací (kromě čichových). Předpokládá se, že tato část amygdaly přiřazuje emočně významovou složku informaci včetně emočního náboje. A to na pozadí předchozích zkušeností a vrozených hodnotících mechanismů (Langmeier et al., 2006).

- **Centromediální komplex** jader je také úzce propojen s asociačními oblastmi (přímé propojení s chuťovými centry). Eferentní dráhy směřují hlavně do center řízení autonomních funkcí v mozkovém kmeni.

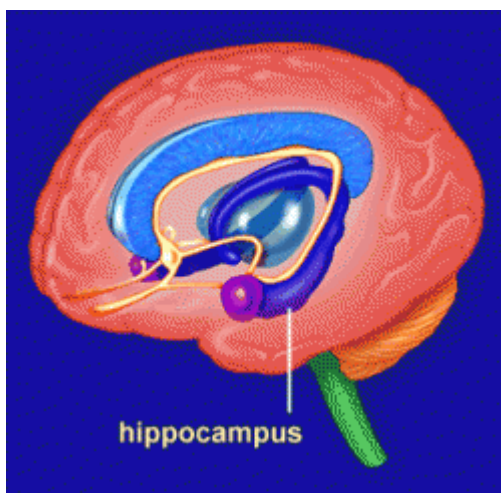


Fig. 5 Hipokampus

Podle Koukolíka (2012) se **hipokampus**, v souvislosti s emocemi, klíčovým způsobem podílí na tvorbě deklarativní (epizodické a sémantické) paměti, a na regulaci sekrece adenokortikotropního hormonu (právě především v souvislosti se stresem). Další funkcí je jeho podíl na prostorové orientaci. Uvažuje se, že poruchy

hipokampu mohou mít vliv na různá onemocnění, jako jsou například Alzheimerova choroba, schizofrenie, epilepsie, deprese apod. (Motlová & Koukolík, 2006). Nachází se v obou hemisférách mediální části temporálního laloku mozkové kůry. Je tak řazen k telencephalu (přednímu mozku).

Jako jednoduchý příklad funkce popsaných struktur lze uvést následující situaci: hipokampus způsobí, že poznám obličej známého člověka, ale amygdala mi „napoví“, že ho nemám rád.

Pro přehled uvádím tabulky hlavních oblastí limbického systému podle Čiháka (2004)

Tabulka 2 Hlavní oblasti limbického systému (podle Čihák & Koukolík, 2004)

Korové oblasti limbického systému
<i>Vnitřní pásmo:</i> hippocampus, subiculum aj.
<i>Zevní pásmo:</i> gyrus cinguli,
<i>Paralimbická kůra:</i> mediální a orbitální oblasti čelního laloku hemisféry, kůra insuly, kůra temporálního laloku hemisféry
Jádra limbického systému
<i>Jádra v telencephalon:</i> corpus amygdaloideum (amygdala) aj.

Jádra v diencephalon: jádra v corpus mammilare, nuclei anteriores thalami (přední thalamická jádra) aj.

Čihák a Koukolík (2004) podrobněji popisují ještě další oblasti, které jsou řazeny k limbickému systému (jádra v mesencephalu, jádra v pontu), včetně jader produkující biochemické koreláty emocí (aminergní, cholinergní, dopaminergní a serotoninergní jádra). Ty však postihují části koncového mozku i mozkového kmene, a jejich detailní popis přesahuje rámec této práce. Výše poskytnutý přehled tak považuji za dostačující.

3. Duševní onemocnění – definice a klasifikace

Aby mohla být diagnostikována duševní porucha, musí být nejen známa diagnostická kritéria, ale také norma psychického zdraví (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011). Dalo by se poznamenat, že pohledy na tuto problematiku bývají uchopovány v souvislosti s akcentovaným paradigmatem, respektive vědním oborem. Odlišně bude k otázce duševního zdraví přistupovat lékař a např. sociolog¹. Každá vědní disciplína však bude vždy mít snahu třídit své poznatky a zkušenosti a bude nějak definovat odchylku od normy.

Kontext psychického onemocnění bývá velmi často definován sociálně (Höschl et al., 2004). „K tomu, aby byl člověk považován za nemocného a bylo s ním zacházeno odpovídajícím způsobem, není třeba doložit přítomnost biologické abnormality, přestože lékařská veřejnost... ..cítí v tomto směru silnou potřebu a snaží se veškeré nemoci v tomto smyslu prezentovat“ (Höschl et al., 2004, s. 224). Přitom řada „nemocí“ je, dle mého názoru, spíše sociální nálepkou, než manifestem biologické abnormality (např. autismus, deprese, projevy mánie nebo psychózy). Spojování nemoci s biologickou podstatou ale není vlastní všem současným kulturám (např. původní národy jihoamerického kontinentu, kde jsou šamanismu vlastní psychotické projevy, které by v západní kultuře překračovaly normu „zdravého“ chování). Přesto, podle Höschla et al. (2004), různé společnosti shodně chápou nemoci (až na malé výjimky) jako něco nežádoucího, co je označováno pojmem deviace.

Pokud je definována nemoc, je aktuálně potřeba vždy koncipovat podíl subjektu ve smyslu odpovědnosti za daný stav – například schopnosti ovládat své jednání. Nemoc je tak v dnešní době chápána spíše jako individuální problém, čili proces probíhající interindividuálně. Proto se i cílem intervence stává spíše jedinec, nikoliv sociální systém (Höschl et al., 2004).

Role nemocného, podle literatury (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011, Höschl et al., 2004), vykazuje čtyři základní charakteristiky:

1. nemocný je považován za nezodpovědného za vznik svého stavu a za neschopného odstranit jej svou vůlí

¹ Nejznámější příklad takové paradigmatické odlišnosti nabízí Krivohlavý (2009) ve své známé publikaci *Psychologie zdraví*: **lékař** pod pojmem „zdraví“ rozumí nepřítomnost nemoci, choroby či úrazu; **sociolog** rozumí pojmem „zdravý člověk“ člověka, který je schopen dobře fungovat ve všech jemu příslušných sociálních rolích; **humanista** slovy „zdravý člověk“ označuje takového člověka, který je schopen pozitivně se vyrovnávat s životními úkoly, které se před ním naskytou; **idealista** si pod pojmem „zdravý člověk“ představuje člověka, kterému je dobře tělesně, duševně, duchovně i sociálně (Seedhouse podle Krivohlavý, 2009).

2. nemocný je zproštěn svých dosavadních povinností
3. nemocný je povinen dávat najevo vědomí nežádoucnosti svého stavu a jeho přechodnosti
4. nemocný je povinen vyhledat odborníky a spolupracovat s nimi, nedojde-li ke spontánní nápravě stavu

druh devianta	jeho zodpovědnost za stav	odezva a řešení
nemocný	nepřipadá v úvahu	soucit, pomoc, léčba
zloděj, hříšník, nemrava	nepochybná	odsouzení a trest

Fig. 6 Pojetí deviací (dle Höschl et al., 2004)

V případě, že jedinec je identifikován s poruchou (v našem případě duševní), děje se tak prostřednictvím procesu **diagnostiky**, který má svou sociální, odbornou i laickou stránku (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011).

Pojem zdraví by neměl být definován negativně (zdraví jako nepřítomnost nemoci), ani pomocí statistického kritéria normality. Podle *Duška a Procházkové* (2011) kritérium normalnosti neexistuje, protože zdraví je vždy vztah k něčemu. Navíc se ani tak nejedná o stav, jako spíše o proces, který má svou dynamiku. Popisovaný vztah se týká organismu a prostředí (adaptace vs. kladené nároky), přičemž zdraví popisují jako zvláštní případ normálního, který má svůj subjektivní a objektivní aspekt. Naproti tomu choroba (porucha) je „*zvláštní případ abnormního, který se již kvalitativně liší od zdraví. Projevuje se příznaky v určitém seskupení a pořadí výskytu*“ (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011, s. 23). V případě, že adaptace organismu převyšuje hranici nároků prostředí, lze považovat jedince za zdravého. Když ale rozsah nároků prostředí přesahuje limity schopnosti adaptace organismu, může dojít k poruše rovnováhy a vzniká nemoc.

Subjektivní zdraví spočívá především v prožitkové stránce – pocitu zdraví, které ale může být (z pozice klasické psychiatrie²) v rozporu s objektivním hlediskem zdraví – tedy vnějším projevem (chováním, jednáním). Zdravý člověk má obě stránky v harmonii a nedochází k disociaci. V případě takové disociace mluvíme o

² Viz odlišná stanoviska alternativních hnutí antipsychiatrie a dalších postmoderních směrů zabývajících se terapeutickou prací, jejichž předpoklady o diagnózách jako „nálepkách“ byly shrnuty v monografiích M. Foucaulta (1994) nebo K. Ludewiga (1994) aj. Tyto názory jdou ovšem za rámec této práce.

rozvíjejícím se nebo vzniklém patologickém stavu (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011).

V současné literatuře (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011; Höschl et al., 2004; Raboch & Pavlovský, 2012; Zvolský & Raboch, 2001) bývají popisovány určité modely duševních a behaviorálních poruch, které se aktuálně uplatňují v psychiatrické péči o člověka v různé míře. Tyto modely stojí na teoriích založených buď:

- na morfologii, struktuře a funkcích mozku
- nebo na programovaném chování (behaviorismus, etologie)
- nebo na účelové podmíněnosti příznaků (psychoanalýza, konstruktivismus)

Konkrétně lze popsat model:

a) **Behaviorální** (dříve morální)

Duševní porucha je chápána jako naučené, narušené chování. Jeho náprava spočívá v odstranění nežádoucího chování pomocí pozitivního a negativního zpevňování (teorie podmíněného učení).

b) **Bio – psycho – sociální**

Tento model je chápán ve smyslu současné psychosomatiky. Má blíže k medicínskému pohledu, ale rozšiřuje jej o psychologický a sociální aspekt v etiopatogenezi, terapii i prevenci.

c) **Biomedicíncký**

Psychická nemoc je v tomto pojetí výsledkem poruchy CNS. Náprava této poruchy je spatřována v léčení a ošetřování čistě medicínskými prostředky (farmakoterapie, ECT, transkraniální magnetická stimulace aj.). Tento model je v současnosti spolu s behaviorálním modelem nejvíce aplikován v psychiatrických zařízeních, kde „*stále převládá paternalistický princip: lékař nejlépe ví, co je pro nemocného dobré*“ (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011, s. 25).

d) **Psychoanalytický**

V tomto pojetí je diagnóza vedlejším produktem, protože jde především o řešení nevědomých konfliktů, které mohou mít projevy spadající pod více diagnostických kritérií. Cíl léčení spočívá v převedení konfliktů do oblasti vědomí.

e) Handicapový

Nemocný jedinec je zde chápán jako trvale narušená osoba, přičemž se nezjišťuje příčina obtíží. Neočekává se možnost vyléčení, spíše progrese defektu. Akcent je kladen na rehabilitaci a ochranu postiženého tak, aby mohl v omezené míře fungovat v rámci společnosti.

f) Rodinně interakční

V rámci tohoto diskurzu lze rozlišit více tendencí, nicméně obecně zastřešujícím tématem je komunikace a její poruchy v rodinném systému. Tento systém vygeneruje jednoho (či více) členů jako duševně nemocného. Náprava spočívá ve změně předpokladů a konstruktů, spolu se změnou dosavadní interakce mezi členy systému. Cílem je vrátit zdraví celé rodině.

Výše popsaný výčet modelů samozřejmě není definitivní a lze jej rozšířit o množství alternativních klasifikací, které jsou nicméně v praxi využívány v daleko menší míře (Zvolský & Raboch, 2012).

3.1 Klasifikační systémy

Snaha třídit získané zkušenosti a vědomosti má zásadní význam pro jednotlivé obory nejen medicínské praxe. Důležitost takového třídění spočívá především ve zmíněném procesu diagnostiky, tedy v hledání příčin současných obtíží jedince (etiopatogeneze). A právě k tomuto účelu slouží výstup třídění zkušeností a vědomostí, které lze nazvat klasifikačním systémem. Tento systém také slouží ke konsensuálnímu pojmenování příznaků tak, aby každý odborník rozuměl významu popisující aktuální stav pacienta, a aby tato odborná komunikace byla co nejefektivnější (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011; Höschl et al., 2004; Raboch & Pavlovský, 2012; Zvolský & Raboch, 2001).

Diagnostický proces v oblasti medicíny je nejčastěji trojstupňový. První etapu tvoří sbírání dat o pacientově stavu a přítomnosti specifických symptomů. Druhou etapu reprezentuje sdružení popisovaných příznaků do trsů – syndromů. Ty se pak

porovnávají s „typickými projevy“ té které nemoci, podle znalostí a klinické praxe diagnostika. Na základě tohoto srovnání pak odborník odvodí přítomnost určité choroby (Zvolský & Raboch, 2001).

Rozvoj klasifikačních systémů duševních poruch představuje historický proces, kdy každé aktuální třídění je následně překonáno a nahrazováno novějším. Především díky aktuálním vědním poznatkům. Klasifikace duševních poruch navazovala na původní „Mezinárodní seznam příčin smrti“ z roku 1893, a teprve až v šesté decenální revizi (roku 1959), kdy se již seznam jmenoval „Mezinárodní klasifikace nemocí“ (MKN – 6), byla psychiatrii a duševním nemocím věnována samostatná kapitola s přidávanými příčinami duševních poruch. V současné době je v ČR platná desátá revize MKN s víceosou klasifikací (duševním poruchám je přiřazen alfanumerický kód pod písmenem F – obor psychiatrie; následující čísla označují hlavní sekci, diagnostickou kategorii, její druh a průběhovou formu poruchy).

Americká psychiatrie se rozvíjela trochu odlišným směrem. Od 50. let dvacátého století vyvíjela vlastní klasifikační strukturu, která více vyhovovala postoji jejích odborníků (Raboch & Pavlovský, 2012; Zvolský & Raboch, 2001). Pro tvůrce této klasifikace – Americkou psychiatrickou asociaci (APA) je duševní porucha vzorcem chování či syndromem, který vyvolává u jedince nepříjemné pocity, případně narušuje funkci minimálně v jedné oblasti jeho života, „*nebo podstatně zvyšuje riziko úmrtí, způsobuje bolest nebo vede ke ztrátě pocitu svobody*“ (Zvolský & Raboch, 2001, s. 136). Diagnostický a statistický manuál duševních chorob (DSM) měl nahrazovat nedostatky Mezinárodní klasifikace nemocí. Místo definování východisek, stanovujících příčiny vzniku jednotlivých duševních poruch, se spíše soustředil na popis symptomů (Raboch & Pavlovský, 2012). Každá porucha je tak definována přítomností určitého počtu diagnostických kritérií nebo naopak, jejich absencí. Světová zdravotnická organizace, jako garant MKN, se tímto přístupem nechala ovlivnit, a současně platnou revizi MKN – 10 (WHO, 2012) podstatným způsobem změnila ve prospěch symptomatologie. Aktuálně tedy MKN – 10 a DSM – IV řadí poruchy do sekcí podle společných hlavních znaků.

Jak bylo poznamenáno, klasifikace jsou odrazem poznatků doby s akcentem na pragmatičnost v péči o pacienta. Nejde tedy o rigidní, ale dynamický systém. Z tohoto důvodu se očekává nová revize obou klasifikačních systémů, přičemž DSM – V byla v době odevzdání této práce (květen 2013) těsně před vydáním.

3.2 Afektivních poruchy

Základní charakteristikou afektivních poruch je porucha nálady nebo afektu ve smyslu pozitivním nebo negativním, přičemž základními komponentami jsou depresivní, manické a smíšené epizody (Svoboda et al., 2006). Jejich výchozím projevem je chorobná nálada, která neodpovídá reálné životní situaci nemocného a narušuje jeho uvažování, jednání i somatické funkce (Vágnerová, 2008). Primárním důsledkem takových poruch jsou adaptační dysfunkce a sociální selhávání.

Hlavními syndromy afektivních poruch jsou: syndrom hypomanický, manický, depresivní, anxiózní, anxiózně depresivní (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011). Jak manický, tak depresivní syndrom je popsán v diagnostických kritériích DSM – IV a MKN – 10. Při kvalifikaci patologické nálady je rozhodující intenzita změny nálady, trvání a přítomnost doprovodných tělesných příznaků. Při poruše nálady, tj. narušení emočního prožívání, se v mnoha případech objevují somatické obtíže, které ale samy mohou vyvolat patologické odchylky v prožívání (Zvolský & Raboch, 2001, Vágnerová, 2008). K základním klasifikačním kritériím pro afektivní poruchy v MKN – 10 patří:

- příčina – primární (alfanumerický kód F30 – F39), sekundární (F06.3, F10 – F19.5),
- polarita – bipolární, unipolární,
- intenzita – lehká, střední, těžká: psychotická, nepychotická,
- délka trvání – krátkodobé výkyvy nálad (cyklotymie), dlouhodobý pokles nálady (dystymie) – trvá dva roky.

V MKN – 10 (WHO, 2012) současnou epizodu specifikují:

- míra závažnosti,
- přítomnost psychotických prvků,
- přítomnost somatického syndromu u deprese.

U manické epizody rozlišujeme hypománii, mánii a mánii s psychotickými příznaky (charakterizovanými přítomností bludů a halucinací, které mohou být v souladu i protikladu k náladě). U depresivních poruch je častá, již zmíněná, přítomnost somatického syndromu (ztráta zájmů, anhedonie, nedostatek emoční

reaktivity, brzké ranní probouzení a pesimy, psychomotorický útlum nebo agitovanost, ztráta chuti k jídlu, úbytek hmotnosti, ztráta libida aj.) (Höschl et al., 2004; Raboch & Pavlovský, 2012).

Aktuálně je v popředí zájmu především deprese. Obzvláště, když WHO (Světová zdravotnická organizace) na základě vlastních šetření odhaduje, že v roce 2020 se deprese stane „*druhou vedoucí příčinou neschopnosti, morbidity a mortality ve světě bezprostředně za ischemickou chorobou srdeční*“ (Svoboda et al., 2006, s. 201).

Podle MKN – 10 (WHO, 2012) lze tedy afektivní poruchy schematicky kategorizovat následovně:

- Manická epizoda	Hypománie Mánie
- Bipolární afektivní epizoda	Bipolární porucha I Bipolární porucha II
- Depresivní epizoda	Lehká depresivní epizoda Středně těžká depresivní epizoda Těžká depresivní epizoda
- Rekurentní depresivní porucha	

Fig. 7 Afektivní poruchy podle MKN-10

DSM – IV (APA, 2001) dělí afektivní poruchy poněkud odlišněji:

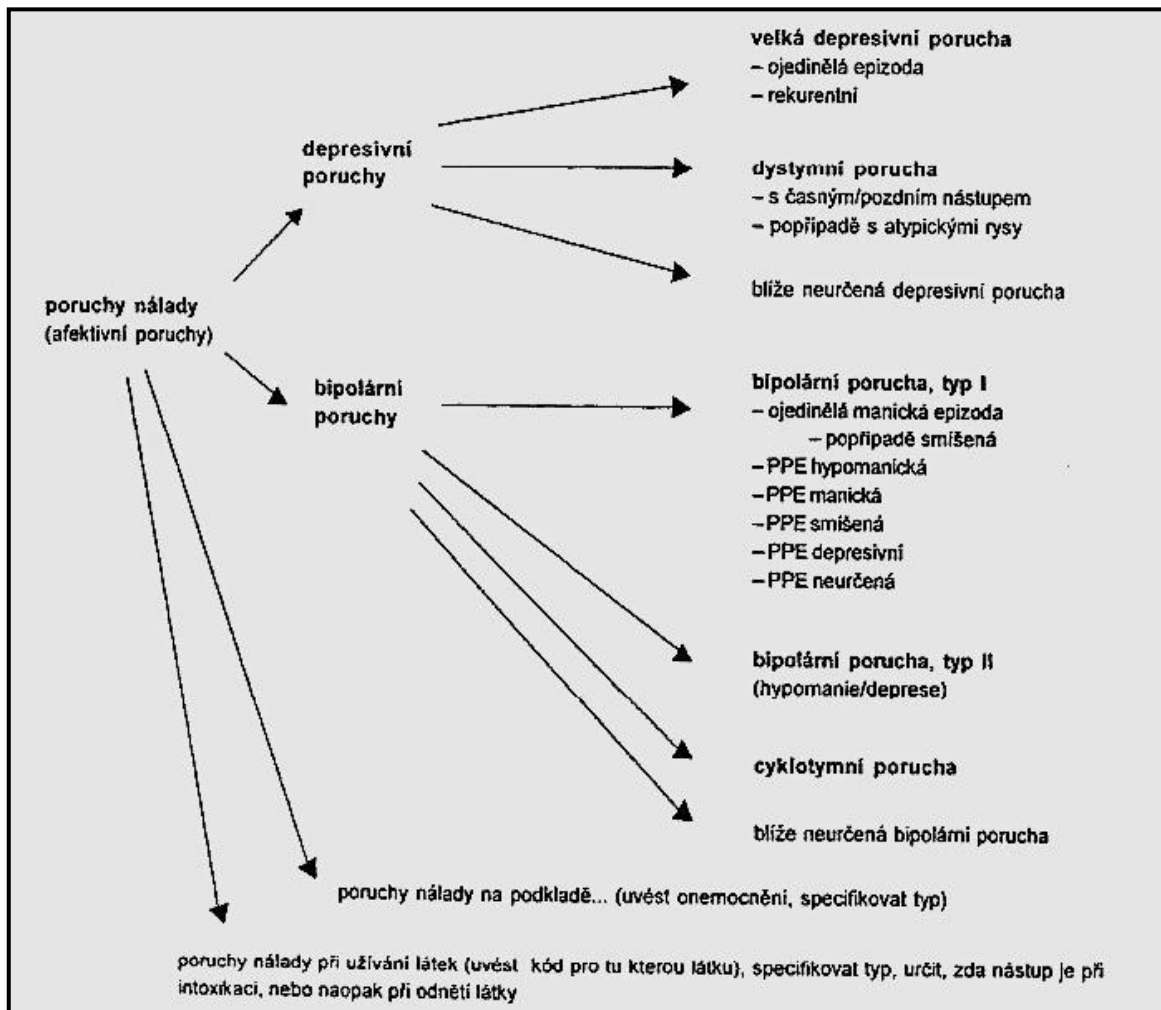


Fig. 8 Dělení poruch nálady podle DSM - IV (Höschl et al., 2004)

3.2.1 Klinický obraz vybraných afektivních poruch dle MKN – 10

F30 – Manická epizoda

Obsahuje kategorie:

- *hypománie* – elevovaná nálada, může být i podrážděná, která se od normy postiženého odlišuje, a trvá alespoň čtyři dny. Je lehčím předstupněm mánie a lze se s ní setkat buď na začátku manické epizody, nebo při jejím odeznívání. Diagnostická kritéria splňuje při přítomnosti alespoň tří z následujících znaků: zvýšená aktivita nebo motorický neklid, hovornost, roztržitost a obtížná koncentrace pozornosti, snížená potřeba spánku, zvýšená sexuální energie, mírně zvýšené utrácení peněz, nadměrná familiárnost a zvýšená sociabilita.
- *mánie* (jak s psychotickými příznaky, tak bez nich) – nálada je expanzivní, podrážděná. Změna nálady je výrazná a trvá nejméně jeden týden. Musí být

přítomny alespoň tři z následujících příznaků: zvýšená aktivita nebo motorický neklid, zvýšená hovornost, myšlenkový trysk, ztráta sociálních zábran, snížená potřeba spánku, zvýšené hodnocení nebo velikášství, nesoustředivost a neustálá změna aktivit, nezodpovědné chování, indiskrétnost a zvýšená sexuální podnikavost. V případě varianty s psychotickými příznaky musejí být přítomny bludy netypické pro schizofrenii (megalomanické, erotomanické, zřídka perzekuční; halucinace nejsou ve třetí osobě a nekomentují).

(Dušek & Večeřová – Procházková, 2011; Höschl et al., 2004, Raboch & Pavlovský, 2012; WHO, 2012; Zvolský & Raboch, 2001).

F31 – Bipolární afektivní porucha

Klinický obraz bipolární afektivní poruchy se vyznačuje střídáním manických a depresivních epizod, a stavem remise (Praško et al., 2011). Relativně často bývá prvním projevem jedna nebo více depresivních epizod, přičemž manické projevy se rozvinou teprve později (Raboch & Pavlovský, 2012). Höschl et al. (2004) specifikuje průměrnou dobu trvání depresivní fáze okolo 4 – 6 měsíců (u neléčené formy 6 – 12 měsíců) se značnou variabilitou. V období mezi fázemi je dosahováno zpravidla plných remisí, které mohou trvat měsíce nebo i roky.

K projevům poruchy může dojít po různých psychogenních zátěžích, úrazech hlavy, polytraumatech, infekčních onemocněních, po porodu apod. Frekvence střídání epizod je rozličná, přičemž lze nalézt příklady frekvence několikrát do roka nebo naopak, třeba i několik let od sebe (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011, Látalová, 2010).

Průběh epizod narušuje cirkadiánní rytmy. V depresivní fázi jsou časté ranní pesimy, které přes den mohou trochu ustoupit. Proto pacienti většinou dobře usínají, ale spánek není kvalitní. Dochází k předčasnému probouzení, nepříjemným snům a celkově se pacienti cítí unaveni. U manických epizod bývá celková doba spánku naopak krátká, subjektivně dostatečná – pacienti se cítí svěží, jsou zvýšeně aktivní. Po nějaké době nicméně dochází k celkovému vyčerpání (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011; Höschl et al., 2004; Látalová, 2010, Praško et al., 2011; Zvolský & Raboch, 2001).

Podle Zvolského a Rabocha (2001) má osmdesát procent onemocnění tendenci zvyšovat frekvence a tíži epizod v průběhu stárnutí jedince. Důležitým faktorem je také počet prodělaných epizod.

V literatuře (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011; Gay, 2010; Höschl et al., 2004; Látalová, 2010; Praško et al., 2011; Zvolský & Raboch, 2001), a především v diagnostickém manuálu DSM - IV (APA, 2000), bývá bipolární afektivní porucha členěna do dvou variant:

- **Bipolární porucha typu I**, která je představována depresivními epizodami a alespoň jednou manifestovanou epizodou manickou.
- **Bipolární porucha typu II**, kde mimo opakovaných depresivních epizod dojde k alespoň jedné epizodě hypomanické, která ale nikdy plně nepřesmykne do plné mánie. Tato forma bývá považována za mírnější poruchu, její důsledky jsou nicméně horší. Především v podobě rizika suicidia, funkčního postižení a komorbidit s jinými psychickými poruchami (Látalová, 2010).
- Gay (2010) a Yatham (2010) nicméně odkazují i na **typ III**, který se vyznačuje depresivními epizodami, následované manickými stavy, které jsou důsledkem léčby antidepresivy (přesmyk do mánie v důsledku léčby AD, případně jinými léky s chemickou reakcí na náladu, jako jsou např. kortikoidy aj.). Dle Gaye (2010) by měla být v připravovaném diagnostickém manuálu (DSM – V) zahrnuta kategorie bipolární poruchy typu III, která odpovídá manickým nebo hypomanickým stavům vyvolaných léčbou. Akiskal a Pinto (1999) typu III přiřadili podtyp, který definuje bipolaritu maskovanou, případně odmaskovanou abúzem stimulancí.
- Akiskal a Pinto (1999) navíc ještě rozlišují **bipolární poruchu typu IV**, charakterizovanou depresí u hyperthymního jedince.

F32 – Depresivní epizoda

Depresivní epizoda se vyznačuje delším trváním a chronickou smutnou náladou, anhedonií, ztrátou zájmů a motivace, zoufalstvím a beznadějí; dále sníženou aktivitou, slabou koncentrací, nerozhodností a úzkostí. Časté jsou relapsy, které sebou nesou riziko psychosociálního a somatického narušení (Raboch & Pavlovský 2012). Podle diagnostických kritérií MKN – 10 (WHO, 2012) musí trvat nejméně dva týdny. Zároveň musí platit předpoklad, že se u postiženého nikdy nevyskytla hypomanická nebo manická epizoda. Typická je také ztráta sebedůvěry, bezdůvodné výčitky, poruchy

spánku a snížená, případně zvýšená chuť k jídlu (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011).

MKN – 10 (WHO, 2012) rozlišuje čtyři základní typy depresivních epizod – *lehkou, středně těžkou, těžkou a těžkou s psychotickými příznaky* (mimo výše popsané tato forma obsahuje mikromanické bludy, halucinace, případně stupor).

Deprese bývá také v rámci diferenciální diagnostiky dělena na klasickou depresi (F 32) a reaktivní depresi (F43.2). Zásadní rozdíl spočívá ve zřejmosti příčin, sezónnosti výskytu, pesimě v průběhu dne, kvalitě usínání a buzení, a v neposlední řadě riziku suicidia (Dušek & Večeřová – Procházková, 2011).

Zvolský a Raboch (2001) uvádí, že v průměru deprese odezní u 50% nemocných do šesti měsíců spontánně. Riziko rekurence je po první epizodě 50%, po čtvrté až 90%, a každá nová epizoda má 10 – 15% riziko chronicity.

4. Emoční poruchy z pohledu neurofyziologie

Úvahy o příčinách afektivních poruch vycházejí z předpokladu vzájemného působení biologických a psychosociálních faktorů. Tyto vlivy mohou ve svém důsledku vést ke vzniku onemocnění, jejichž klinické projevy byly obsahem minulé kapitoly. V této části je pozornost věnována anatomickým a funkčním souvislostem u poruch nálad.

Na základě přímého poškození nervových struktur, ať už otokem nebo řeznou či bodnou ranou, jsou pozorovány změny emotivity a afektivity. Jedná se nejčastěji o pouřazové změny určitých částí mozku, především čelních laloků, u kterých se předpokládá regulující a exekutivní funkce (vliv na emoce, motivaci, pohlavní vzrušení, sebeovládání a gnosis). Podle *Powella (2010)* „*při poranění hlavy často dochází k přímému poškození částí mozku, které řídí chování a odolnost vůči frustraci (čelní laloky a limbický systém). To způsobuje u pacienta poruchu schopnosti ovládat emocionální impulzy. Když přijde impulz, pacient podle něj jedná, místo, aby ho potlačil nebo ovládl*“ (s. 98). Na základě jasně doložitelných změn v mozkové struktuře po poranění hlavy se tedy lze domnívat, že afektivní poruchy mají své neuroanatomické a neurofyziologické koreláty.

Tyto důkazy přinášejí i studie *post mortem* u pacientů, kteří neměli žádné předchozí poranění hlavy, ačkoliv u nich byly jasně pozorovatelné klinické příznaky poruch nálad (Koukolík, 2012).

Neméně významnou součástí etiopatogeneze afektivních poruch jsou také genetické předpoklady zkoumané srovnávacími studiemi jednovaječných dvojčat, a chronobiologická specifika afektivních poruch (Höschl et al., 2004).

Zvláštní kapitolu pak tvoří biochemické hypotézy poruch nálad, které příčinu jejich vzniku připisují nerovnoměrnostem v neurotransmitterových systémech CNS, v dostupnosti neuromediátorů, v afinitě a počtu odpovídajících receptorů, nebo v postreceptorových procesech (Fišar, 1998, 2009).

4.1 Funkční systémy mozku při afektivních poruchách

Podle *Graweho* (2007) byly ve vztahu k afektivním poruchám zkoumány zejména čtyři velké oblasti mozku:

- Prefrontální kůra
- Přední cingulární kůra
- Hipokampus
- Amygdala

4.1.1 Prefrontální kůra

Jak je popisováno v úvodu této kapitoly, činnost prefrontální kůry na sebe váže exekutivní funkce (Motlová & Koukolík, 2006). Zároveň její levá část je sídlem pozitivních cílů (našeho jednání) a vytváří pozitivní emoce. Pravá část zase zahrnuje cíle, jimž se chceme vyhnout, a které máme spojené s negativními emocemi (Davidson et al., 2000).

U depresivních pacientů bylo zjištěno, že levá část prefrontální kůry je vůči pravé části absolutně i relativně méně aktivní (Grawe, 2007). Tomu odpovídá nedostatek pozitivních pocitů a užší záběr chování, které je zaměřeno na pozitivní cíle. *Davidson et al.* (2000) také zjistili, že u klinicky depresivních pacientů je signifikantní rozdíl ve schopnosti prefrontální kůry reagovat na odměnu a trest. Lze tedy konstatovat, že u pacientů s poruchami nálad se objevuje snížená aktivita levostranné prefrontální kůry, která se ve svém důsledku může projevit až atrofií šedé hmoty (Grawe, 2007). K těmto závěrům se dospělo na základě vyšetření zobrazovacími metodami a neuropatologicky. *Coffey et al.* (1993) zjistili při srovnání 48 depresivních pacientů a 76 zdravých osob zmenšení objemu prefrontální kůry u nemocných osob o 7%.

4.1.2 Přední cingulární kůra

„Korové změny předních částí gyrus cinguli byly doloženy při afektivních poruchách makroskopicky, histologicky i zobrazovacími metodami“ (Motlová & Koukolík, 2006, s. 179). Cingulární kůra, resp. její „afektivní subregion“ (Grawe,

2007), je zodpovědná za vyhodnocování konfliktů mezi „*současným stavem organismu a informacemi vstupujícími ze zevního světa, které mohou mít motivační a emoční důsledky*“ (Motlová & Koukolík, 2006, s. 180). Je tedy určitým kontrolním systémem, který je aktivní vždy, když se vyskytne nějaká inkonsistence v neuronálním dění. Podnětem k její aktivaci mohou být neslučitelné vjemy, očekávání a cíle, nebo ohrožující anticipace. Zkrátka něco, co by se nemuselo odehrávat podle našich představ. Standardní odpovědí cingulární kůry je pak mobilizace dodatečných zdrojů z dalších korových oblastí, které jsou odpovědné za exekutivní funkce, vůli apod.

U depresivních pacientů bylo vyšetřením PET zjištěno, že cingulární kůra je dlouhodobě velmi málo aktivní (Drevets et al., 1997). I proto lze vysvětlit neschopnost mobilizovat všechny své zdroje (jako klinický projev deprese) hypoaktivitou cingulární kůry. *Grawe* (2007) předpokládá, že pacienti nejsou schopni se aktivně vypořádat s požadavky svého okolí právě proto, že u nich nedochází k aktivaci přední cingulární kůry.

4.1.3 Hipokampus

Davidson et al. (2002) poskytují ucelený přehled studií, které prokázaly změnu velikosti hipokampu u pacientů s afektivními poruchami (především deprese a bipolární afektivní poruchy). *Motlová a Koukolík* (2006) doplňují, že ve studiích, které zmenšení prokázaly, bylo zjištěno snížení objemu tkáně v rozsahu 8 – 19% oproti zdravé populaci. Velikost hipokampu zároveň koreluje s celkovou délkou depresivních fází v průběhu života, ale nikoliv s věkem. Lze se tedy domnívat, že k atrofii hipokampu může dojít vlivem dlouhodobě přetrvávajícího stresu (*Grawe*, 2007).

Zajímavým poznatkem je také *Graweho* (2007) připomínka, že nelze vyloučit možnost zmenšeného hipokampu u depresivních pacientů ještě před propuknutím nemoci. Atrofie hipokampu totiž může být mnohdy zjištěna až díky pozdějším vyšetřením pacienta.

Dispozičně „slabší“ hipokampus dokáže při stresu méně dobře redukovat hladinu kortizolu, takže daný jedinec reaguje na stres citlivěji, což může vést k rozvoji depresivních projevů (*Lupien et al.*, 1998). Podprůměrně vyvinutý hipokampus tedy může být považován za rizikový faktor vzniku afektivních a dalších poruch.

4.1.4 Amygdala

Předpokládá se, že amygdala má podíl na mechanismech pozornosti, které jsou cílené ke všem emočně významným podnětům (Koukolík, 2012). U pacientů s poruchami nálad byla zjištěna signifikantně zvýšená aktivita látkové výměny v amygdale a její celkové zvětšení (Motlová & Koukolík, 2006, Grawe, 2007). Zmínění autoři dále popisují, že amygdala u depresivních pacientů je nejen dlouhodobě hyperaktivní, ale také snadno situačně aktivovatelná. Například, když je daná osoba konfrontována s úzkostnými obličejí (Grawe, 2007). Vyšší aktivace amygdaly může být též biologickým podkladem úzkosti, která depresi často doprovází.

Protože je amygdala vnímána jako centrála strachu (viz výzkumy neuronálních korelátů stereotypů a předsudků bílé populace USA vůči Afroameričanům, které realizovali *Phelps et al.* (2000) a *Hart et al.*(2000)), lze se domnívat, že její hyperaktivita je doprovázena trvalým zvýšeným úzkostným nastavením a očekáváním negativních událostí, které se mohou snáze zakódovat do paměti. To může vysvětlovat, proč se depresivní pacienti velmi intenzivně zabývají negativními myšlenkami (Grawe, 2007).

4.2 Buněčné a molekulární změny při afektivních poruchách

Motlová a Koukolík (2006) nabízejí tři zásadní hypotézy, které mohou afektivní poruchy v různé míře vysvětlit na molekulární a buněčné úrovni. Jsou jimi:

- Porucha hypothalamo – hypofyzárně – nadledvinové osy (HPA) týkající se také poruchy hipokampu
- Porucha neurotrofických mechanismů
- Porucha činnosti systému odměny

4.2.1 Porucha hypothalamo – hypofyzárně – nadledvinové osy (HPA) týkající se také poruchy hipokampu

Porucha této osy je kladena do souvislosti se stresem. V důsledku stresové situace dochází standardně k homeostatické reakci vlivem vylučování hormonu

kortikotropinu, který aktivuje osu hypothalamus – hypofýza – nadledviny (Fišar, 2009). Tento adaptační mechanismus má za následek vyrovnání se se stresem prostřednictvím zvýšení koncentrace určitých neurosteroidů v CNS, především kortizolu. Kortizol se podílí také na regulaci činnosti hipokampu, respektive aktivita osy HPA je pod kontrolou hipokampu, a v důsledku činnosti HPA může dojít k atrofii hipokampálních neuronů (Motlová & Koukolík, 2006, Fišar, 2009). Stres indukuje snížení buněčné odolnosti, čímž se neurony stávají citlivými také na jiné negativní metabolické vlivy. U depresivních pacientů byly tyto procesy prokázány právě v souvislosti s dlouhodobě zvýšenou koncentrací kortizolu, která se projevila poškozením hipokampu (Nestler et al., 2002). Aktivace HPA osy tedy hraje zásadní roli v procesu atrofizace hipokampu (Látalová, 2010). Histologicky se porucha projevila sníženou mírou dendritického větvení a útlumem vzniku nových neuronů.

Zvýšená činnost HPA by tak mohla být jedním z podnětů spouštějící poruchy nálad, především depresi.

4.2.2 Porucha neurotrofických mechanismů

Faktory, které regulují růst, rozlišení a plasticitu neuronů a glií v průběhu jejich vývoje, se nazývají neurotrofické (Motlová & Koukolík, 2006). Neurotrofická hypotéza afektivních poruch hovoří o tom, že nedostatek neurotrofických faktorů může přispívat k poškození hmoty hipokampu v průběhu rozvoje (např.) depresivního onemocnění. A to vlivem chronického stresu, hypoglykémie, ischemie, účinkem neurotoxinů nebo některých virových infekcí. Současné experimenty ale přinášejí nejednoznačné výsledky, přičemž intenzivní výzkum této oblasti stále probíhá (Nestler et al., 2002). *Fišar* (2009) nicméně předpokládá, že poruchy nálad jsou spojeny s poškozením neuroplasticity i přesto, že přesný mechanismus atrofie neuronů nebo buněčné smrti nebyl dosud plně pochopen. Zároveň lze předpokládat, že afektivní poruchy mohou být do určité míry považovány za neurovývojové poruchy dospělých.

4.2.3 Porucha činnosti systému odměny

Možné poruchy systému odměn jsou dávány do souvislosti s rozvojem deprese. Funkční vztahy amygdaly, HPA a dalších možných mechanismů, dávají podnět k domněnkám o zásadním podílu hypothalamu na systém odměn (mechanismy klíčové pro chuť k jídlu, cirkadiánní rytmy, sexuální chování apod.). Výzkumy v této oblasti

akcentují vliv psychoaktivních látek na příslušné receptory v limbickém systému. Důsledky takového vlivu se projeví ve změnách asociací k odměně i k podnětům probouzející strach (Motlová & Koukolík, 2006). Klinicky se takový stav odráží v odlišných reakcích na odměnu a trest.

4.3 Genetické podklady afektivních poruch

Podle *Höschla et al.* (2004) si řada odborníků všimla zvýšeného výskytu maniodepresivity v rodinách pacientů, což vedlo k podezření na genetické podklady afektivních poruch. Tato pozorování byla doložena studiemi, které zjistily, že riziko bipolární poruchy je až desetkrát vyšší u rodin bipolárních pacientů a riziko deprese třikrát vyšší, než u rodin zdravé populace. Výzkumy monozygotních dvojčat potvrdily 65 – 70% shodu výskytu afektivních poruch. *Fišar* (2009) tento údaj snižuje na cca 57% a *Látalová* (2010) dokonce na 55%. Geneticky podmíněnou zvýšenou náchylnost ke vzniku afektivních poruch také potvrzují studie s adopcí (Yatham, 2010).

Genetické vlivy nicméně k vysvětlení etiologie poruch nálady samy o sobě nestačí. Podle *Höschla et al.* (2004) se zřejmě jedná o kombinaci genetických vloh a vlivu prostředí. *Raboch a Pavlovský* (2012) dokonce popisují globální efekt prostředí. V mnoha zemích se prý riziko vzniku afektivních poruch u členů rodiny časem zvýšilo. A to u ročníků narozených v pozdějších dekádách 20. století ve srovnání s dříve narozenými. Tento rozdíl zůstává zatím nevysvětlený.

Látalová (2010) zmiňuje působení teratogenních faktorů, které mohou mít vliv na pozdější propuknutí nemoci, především zneužívání psychoaktivních látek v prvním trimestru těhotenství. U disponovaných jedinců také charakterizuje možné usnadnění exprese genů, zodpovědných za poruchy nálad, vlivem psychických traumat a tělesných onemocnění v průběhu života. Bohužel se zatím nepodařilo přesněji identifikovat geny, které jsou za hereditární dispozici přímo odpovědné.

Aktuální studie se snaží aplikovat techniky molekulární biologie a genetiky na výzkum předpokladů afektivních poruch. V současnosti se zdá, že odkrývají pouze malé části komplexity CNS, a na úplné vysvětlení bude třeba ještě dlouhou dobu čekat (*Raboch & Pavlovský*, 2012). Podle *Látalové* (2010) se nicméně předpokládá, že geny zodpovědné za BAP se zčásti nacházejí na 18. chromozomu (q11). Těmto genům je věnována největší pozornost z důvodu jejich podílu na syntéze, metabolismu a působení serotoninu. To se týká především zpětného vychytávání mimobuněčného serotoninu,

který je jedním z hlavních neurotransmiterů, mající významnou úlohu v poruchách nálad (Fišar, 2009; Motlová & Koukolík, 2006).

Citovaná literatura se víceméně shoduje na genetických dispozicích afektivních poruch s tím, že pokud jeden z rodičů trpí BAP, má jejich potomek cca 24% riziko onemocnět. V případě nemoci obou rodičů se toto riziko zvyšuje na 55% (Fišar, 2009; Höschl et al., 2004; Látalová, 2010; Raboch & Pavlovský, 2012; aj.).

4.4 Chronobiologie

Zdá se, že afektivní poruchy mohou mít vazby na cirkadiánní rytmy (ranní pesimy, časně buzení), sezónní posuny (jarní a podzimní deprese), menzuální rytmy (premenstruační syndrom), a jiné – např. profil životních fází (Höschl et al., 2004). Proto se již dlouhou dobu věnuje pozornost chronobiologickým hypotézám, které se domnívají, že v patogenezi afektivních poruch jsou zahrnuty poruchy určitých biologických rytmů. Tyto hypotézy, mimo jiné, předpokládají významné změny koncentrací melatoninu u osob trpících poruchou nálad (Fišar, 2009).

Höschl et al. (2004) uvádějí, že se v souvislosti s chronobiologickými hypotézami v klasifikačních manuálech objevují především dvě kategorie – sezónní afektivní porucha a premenstruační syndrom.

4.5 Biochemické hypotézy afektivních poruch

Neurochemické přístupy ke studiu afektivních poruch vycházejí ze sledování změn spojených s narušením rovnováhy v přenosu nervového signálu (Fišar, 1998). Má se za to, že tato nerovnováha vede k dlouhodobému ovlivnění neuronové aktivity v oblastech mozku odpovědných za vznik pocitů.

První *neurotransmitterové hypotézy* předpokládaly, že příčina vzniku poruch nálady spočívá ve změněné dostupnosti určitých neurotransmiterů v synapsích (Raboch & Pavlovský, 2012). *Fišar* (2009) uvádí příklad, že za jednu z příčin vzniku deprese se považoval nedostatek noradrenalinu a serotoninu v synapsi. Protože tyto hypotézy ale nebyly schopny vysvětlit pozdější nástup účinku farmakologické léčby (antidepresivy, thymoprofilaktiky), objevily se tzv. *receptorové hypotézy*. Podle nich jsou za poruchy nálady odpovědné změny v hustotě a citlivosti membránových neurotransmitterových receptorů. Nicméně ani tyto domněnky nejsou schopny uspokojivě ozřejmit účinky řady psychofarmak. Proto se současný výzkum orientuje na procesy *postreceptorové*, čili

procesy v plazmatické membráně a buněčném jádru neuronu (Fišar, 2009). Přesto je nutné říci, že spíše, než k preferenci dílčích paradigmat, dochází k jejich prolínání při etiologii afektivních poruch.

4.5.1 Neurotransmitterové hypotézy

Rané biologické teorie se zaměřovaly na popisy neurotransmitterových variací, zvláště biogenních aminů. Předpokládaly, že příčina vzniku afektivních poruch spočívá ve snížené hladině, především noradrenalinu a serotoninu, v mozku (Fišar, 2009). *Dušek a Večeřová* (2010) uvádějí, že riziko vzniku afektivních poruch je závislé na:

- množství neurotransmiteru přítomného na synapsi v daném čase
- citlivosti postsynaptických receptorů ke stimulaci neurotransmiterem

V rámci tohoto paradigmatu se neurotransmitterový předpoklad upřesňoval do dílčích hypotéz, z nichž předkládám ty nejvíce diskutované.

1. **Katecholaminová hypotéza** (Schildkraut, 1965) spojuje depresi s nedostatkem katecholaminů, především noradrenalinu, ve funkčně významných receptorových místech v mozku. Mánii spojuje s nadbytkem těchto neurotransmiterů. Podle *Höschla et al.* (2004) jsou při depresi tyto receptory málo stimulované, a přenos vzruchu je snížen.
2. **Serotoninová hypotéza** (Manji et al., 2001) se domnívá, že afektivní poruchy souvisejí se změnami v serotonergním systému, především serotoninových receptorech a u zpětného vychytávání serotoninu. Snížená hladina tohoto neurotransmiteru může vyvolat depresi.
3. **Dopaminová hypotéza** (Randrup et al., 1975) přičítá vznik deprese nedostatku dopaminu. Podle *Látalové* (2010) hraje dopamin zásadní úlohu v motivačním chování závislém na odměně. Ztráta motivace je spolu s anhedonií jeden z klinických příznaků deprese. Proto se dopaminergní systém stal prvotním kandidátem, o kterém se uvažuje v souvislosti s patofyziologií deprese.
4. **Cholinergní hypotéza** (Janowsky et al., 1972; Sokolski & DeMet, 2000) předpokládá, že deprese je způsobena převahou cholinergního systému nad adrenergním, a mánie naopak.
5. **Hypotéza biogenních aminů** podle *Fišara* (2009) tvrdí, že deprese vzniká buď při poruše funkce noradrenergního, ale ne dopaminergního a serotoninergního systému, nebo při poruše serotoninergního, ale nikoli noradrenergního systému.

6. **Monoaminová hypotéza** (Van Praag, 1983) má za to, že nedostatek monoaminových neuromediátorů při depresi je primárním faktorem vedoucím ke snížení serotonergní a noradrenergní aktivity u některých typů deprese. Tato hypotéza prochází v současnosti revizí a je zdokonalena o aktuálnější poznatky (Fišar, 2009).

4.5.2 *Receptorové hypotézy*

Tyto hypotézy se věnují změnám v hustotě a citlivosti membránových neurotransmitterových receptorů (Fišar, 1998). Mají relativně podobné členění jako neurotransmitterové hypotézy a pro účely této práce bude dostačující, pokud je zmíním obecně.

Receptorové hypotézy předpokládají, že při afektivních poruchách dochází k odlišné stimulaci katecholaminových receptorů a jejich senzitivě (snížené v případě deprese), nebo ke změně v dostupnosti serotoninu a změně stavu jeho receptorů.

Serotonin je jedním z nejvýznamnějších neurotransmiterů, který se podílí na regulaci spánku, agrese, chuti k jídlu, kardiovaskulární a dýchací aktivity, motorického výstupu, úzkosti, nálady, neuroendokrinní sekrece a analgezie (Fišar, 2009).

I když je pozornost těchto teorií věnována především neuronům, obsahujícím jako hlavní transmitter noradrenalin nebo serotonin, vznikla řada teorií, které akcentovaly úlohu dalších neurotransmitterových systémů v příčině a vzniku afektivních poruch. Těmi jsou např. dopaminergní systémy, cholinergní, GABAnergní a další (Fišar, 2009).

Vedle zmíněných neurotransmitterových a receptorových hypotéz se v odborných kruzích aktuálně hovoří o **postreceptorových hypotézách**, které podle *Rabocha a Pavlovského* (2012) předpokládají, že poruchy nálady jsou způsobeny strukturálními a funkčními změnami neuronů a určitých molekul v mezibuněčných i nitrobuňčných signálních cestách, přičemž indikovaná farmaka (antidepresiva a thymoprofilaktika) působí proti těmto změnám. Strukturální a funkční abnormality v mozcích osob trpících depresivní poruchou mohou být spojeny s nízkými koncentracemi růstových faktorů, jako je BDNF (mozkový neurotrofní faktor – brain-derived neurotrophic factor), zvýšenou aktivitou osy HPA, a s glutamatergní neurotoxicitou (Raboch & Pavlovský, 2012). O neurotrofních a neurotoxických

faktorech jsem se v souvislosti s poruchami nálad zmiňoval v předcházejících kapitolách.

Literatura věnující se biologické psychiatrii (Fišar, 1998, 2009 aj.) se dále zmiňuje o:

- **membránových hypotézách**, které předpokládají, že náchylnost k depresi může vzniknout v důsledku změn vlastností buněčných membrán v určitých oblastech mozku
- **transportních hypotézách**, které výzkumně potvrdily, že u některých podskupin depresivních pacientů existují geneticky určené abnormality v těch vlastnostech buněčné membrány, které regulují pohyb elektrolytů přes plasmatickou membránu

4.6 Oblast 25

Tato zvláštní podkapitola svým obsahem spadá pod všechny zatím zmíněné okruhy biologických podkladů afektivních poruch, ale jejím sjednocujícím prvkem je definovaná oblast mozku tak, jak ji představil *Insel* (2012) v českém vydání *Scientific American*.

Označení „oblast 25“ pochází od německého neurologa Brodmanna, který ve svém klasickém atlase lidského mozku z roku 1909 přidělil čísla různým oblastem mozkové kůry (*Insel*, 2012). Tato oblast je v citovaném článku klíčová pro rozvoj deprese. *Insel* (2012) tvrdí, že je oblast 25 neobyčejně bohatá na „přenašeče“ serotoninu – látky, která reguluje množství tohoto neurotransmiteru a jeho dostupnost pro neurony.

Pezawas a Meyer-Lindenberg (2008) provedli skeny mozku více jak 100 osob bez deprese, aby je porovnali s „krátkými“ nebo „dlouhými“ variantami genu přenašeče serotoninu a našli jediný, ale konsistentní rozdíl v mozcích testovaných subjektů. Lidé, kteří disponují krátkou variantou tohoto genu, který způsobuje nižší produkci proteinového přenašeče, o kterém se předpokládá, že představuje větší riziko depresí, měli zmenšený objem mozkové tkáně v oblasti 25. Navíc u subjektů s krátkou variantou genu nebyla aktivita oblasti 25 funkčně provázána s aktivitou podkorových oblastí mozku, jako například s amygdalou.

Díky této studii se tak objevil předpoklad, že deprese je okruhá porucha zahrnující abnormální aktivitu v oblasti 25. Ta narušuje její široce propojenou síť, včetně **hypothalamu** a **mozkového kmene** (který ovlivňuje změny chuti k jídlu, spánku

a energii), **amygdaly** a **insuly** (které ovlivňují úzkost a náladu), **hipokampu** (který je zásadní pro zpracování vzpomínek a pozornost), a **částí frontální kůry** (které zprostředkovávají pochopení a sebehodnocení). Oblast 25 je tak vnímána jako propojení amygdaly (centra strachu a úzkosti) a hypothalamu (součást stresových reakcí). Tyto oblasti si pak vyměňují signály s hipokampem (centrem pro zpracování vzpomínek) a insulou, kde se zpracovává smyslové vnímání a emoce.

Mozek, jako orgán zpracovávající informace, neustále spojuje sensorické vstupy a koordinuje reakce. *Insel* (2012) se domnívá, že oblast 25 slouží jako regulátor pro rozsáhlou síť, která snímá a moduluje úroveň aktivity jiných center mozku pro strach, paměť a sebehodnocení. Dysfunkční oblast 25 tedy nemusí být schopna koordinovat činnost ostatních center tak, aby zpracování informací bylo vyvážené a vedlo k nezkreslenému posouzení vnitřního a vnějšího světa.

Existuje tedy důvodné podezření, že pokud je oblast 25 menší, než je obvyklé, přispívá tak k většímu riziku vzniku deprese u lidí s genovou variantou, která tlumí zpracování serotoninu (*Insel*, 2012).

4.7 Shrnutí

Z popsaných hledisek lze celkem srozumitelně charakterizovat neurobiologický obraz afektivních poruch. Bohužel, dosavadní poznatky zatím neumožňují přesněji objasnit procesy, které v průběhu poruch nálad v mozku probíhají. Hlavní pozornost je však věnována změnám v neurotransmitterových systémech a plasticitě neuronů, přičemž se předpokládá, že změny kognitivních funkcí, učení, paměti a emocí při afektivních poruchách jsou dány poškozenou neuroplasticitou v hipokampu, amygdale a mozkové kůře. Podle *Fišara* (2009) mohou být tyto změny způsobeny změnami v účincích neurotransmiterů, hormonů a růstových faktorů. Dále se také předpokládá, že je plasticita neuronů měněna vnějšími faktory, např. hypoxií, toxickými látkami nebo vlivem stresu. V neposlední řadě hraje u poruch nálad významnou úlohu genetická dispozice.

Část II. – návrh výzkumného projektu

V literárně přehledové části práce jsem se pokusil poskytnout přehled výzkumných poznatků o biologických podkladech afektivních poruch. Vzhledem k rozsahu práce, je jisté, že výčet informací rozhodně není úplný, a ani jednotlivá témata není možno obsáhnout v jejich plné šíři. Přesto lze vyvodit závěr, že důkazů o biologických aspektech, které mohou hrát významnou úlohu v rozvoji afektivních poruch, bylo předloženo dostatečně (Gotlib & Hammen, 2010). Čili, že existují skutečně signifikantní rozdíly v biologických dispozicích u jedinců s poruchami nálad a zdravou populací.

Určitou obtíž, která vede k položení výzkumné otázky, může být použitý vzorek, na kterém byly jednotlivé studie prováděny (kulturní a socioekonomické aspekty vzorku, etnická a státní příslušnost apod.). Ačkoliv statistické zpracování výzkumů proběhlo převedením na celou populaci, bylo by zajímavé vysledovat, zda výsledky empirických šetření odpovídají i české populaci. Respektive, zda jsou závěry platné pro výskyt popisovaných případů v České Republice. Jiným záměrem může být též zjištění, zda jsou výsledky stále platné, protože řada citovaných studií byla realizována v průběhu posledních dvaceti let, některé i déle. Pokud by byla popsána zjištění potvrzena, lze na těchto závěrech uskutečnit experimentální šetření, které by zkoumalo, jakými psychologickými vlivy by bylo možné reaktivovat nebo odtlumit vyhaslou, případně utlumenou aktivitu přední cingulární kůry. Jak inhibovat produkci kortizolu, a tím upravit neurotrofické mechanismy v hipokampu apod.

Výzkumné otázky potenciálního šetření by tedy mohly znít:

1. Existují signifikantní rozdíly v dílčích strukturách CNS mezi současnou zdravou a diagnostikovanou populací ČR?
2. Je populační průměr takto charakterizovaných jedinců odlišný od populačního průměru vycházejícího z realizovaných šetření v západní Evropě a USA?

Výzkumné hypotézy

Hypotézy plynoucí z takto položených otázek jsou dvojího charakteru. Nulová hypotéza následující první výzkumnou otázku předpokládá, že v populaci ČR, u níž jsou diagnostikovány afektivní poruchy, nebude signifikantní rozdíl ve strukturálních změnách mozku oproti zdravé české populaci. Hypotéza alternativní tvrdí, že existuje

důvodné podezření na strukturální změny CNS i u české populace s diagnostikovanými poruchami nálad.

Nulová hypotéza navazující na druhou výzkumnou otázku pak předpokládá shodnost průměrů objemu definovaných struktur CNS u obou vzorků. Jak populace ČR, tak populace západní Evropy a USA. Hypotéza alternativní představuje odlišnou charakteristiku středu v populaci ČR oproti populaci západní Evropy a USA.

Předmětem výzkumu jsou jasně definované oblasti mozku, které byly popisovány v literárně přehledové části práce – orbitofrontální kůra, cingulární kůra, hipokampus a amygdala.

Shrnou-li účel takového šetření, jedná se o verifikační studii dosavadních poznatků s akcentem na aktuální platnost pro současnou českou populaci.

Přehled dosavadních poznatků

V krátkém přehledu zmíním studie, které potvrzovaly strukturální a funkční změny mozku, jež se objevily v souvislosti s afektivními poruchami (bez ambice určit, zda jsou příčinou, následkem nebo pouze korelátem těchto poruch).

Davidson et al. (2000) zjistili disproporce v aktivitě levé a pravé části prefrontální kůry u depresivních pacientů, čímž se akcentují buď pozitivní, nebo negativní charakteristiky prožívání. *Drevets et al.* (1997), podobně jako *Coffey et al.* (1993) předtím, popsali zároveň podstatné snížení objemu prefrontální kůry u takových pacientů.

Drevets et al. (1997) dále vyzkoumali, že přední cingulární kůra je u pacientů s poruchami nálad chronicky málo aktivní, což vede k narušení pozornosti, exekutivních funkcí, anhedonii a slabé reakční pohotovosti.

Davidson et al. (2002) popsali atrofii hipokampu v důsledku emočních poruch, ale současně zmiňují, že např. deprese může být sama důsledkem zmenšeného hipokampu. Nelze tak definitivně vyvodit kauzální vztah atrofie hipokampu a poruchy nálad. Snížení počtu hipokampálních neuronů v důsledku chronicky zvýšené hladiny kortizolu vysvětlili *Lupien et al.* (1998).

Drevets et al. (1992) a *Ho et al.* (1996) zjistili u depresivních pacientů signifikantně zvýšenou aktivitu látkové výměny v amygdale, z čehož lze, podle *Graweho* (2007), usuzovat na její vyšší vzrušivost, hyperaktivitu a následné zvětšení objemu. Ve výzkumu *Hrdiny, Demetera, Vu, Sótónyi a Palkovitse* (1993) bylo dokonce

zjištěno, že v mozcích depresivních pacientů *stp. TS* se zvýšená činnost amygdaly projevila v neuropatologických změnách.

V neurobiologických mechanismech bylo nejnověji zjištěno, že lidé disponující krátkou variantou genu, který způsobuje nižší produkci „přenašeče“ serotoninu, měli zmenšený objem mozkové tkáně v oblasti „25“ (Pezawas & Meyer-Lindenberg, 2008). Současně bývá popisováno množství neurotransmitterových hypotéz osvětlujících biochemické mechanismy v průběhu afektivních poruch (Janowsky et al., 1972; Manji et al., 2001; Schildkraut, 1965; Sokolski & DeMet, 2000; Randrup et al., 1975; Van Praag, 1983). Nejčastěji v důsledku nedostatku, případně nadbytku určitých transmiterů, nebo jejich vlivu na molekuly v mezibuněčných i nitrobuněčných signálních cestách (Fišar, 2009).

Výzkumné metody

Metodologie navrhovaného šetření bude vycházet ze standardizovaných diagnostických testů pro určení kritéria aktuálního psychického stavu, ve smyslu přítomnosti či nepřítomnosti afektivních poruch (deprese nebo bipolárně afektivní poruchy). Jedná se především o screeningové dotazníky „*The Mood Disorder Questionnaire*“ – sebeposuzující dotazník k hodnocení hypo/manických a depresivních příznaků (Hirschfeld et al., 2000) a „*Bipolar Spectrum Diagnostic Scale – BSDS*“ (Ghaemi et al., 2005). Ty, kromě vlastního diagnostického odhadu, umožní jasně vyloučit ze vzorku zdravé populace jedince s oficiálně nediodagnostikovanou, ale potenciálně přítomnou, poruchou nálad.

Zkoumaný vzorek se bude skládat z jedinců s diagnostikovanou afektivní poruchou. Nejlépe pacientů hospitalizovaných na lůžkových odděleních psychiatrických nemocnic ČR, u kterých je přítomnost poruchy potvrzena pomocí diagnostického manuálu MKN – 10, a u kterých porucha trvá min dva roky. Skupina nemocných pak vyplní anonymní dotazník, ve kterém specifikují svůj věk, pohlaví, dosažené vzdělání a povolání (případně může být poskytnuto zdravotnickým zařízením, popř. z anamnézy). Tyto informace poslouží ke screeningovému výběru probandů kontrolní skupiny, kterou bude tvořit náhodný výběr ze zdravé populace. Tento výběr musí odpovídat požadované stratifikaci, a zároveň nesmí pozitivně skórovat ve zmíněných sebeposuzovacích dotaznících příznaků afektivních poruch.

U výzkumného vzorku se předpokládá věkové rozložení v rozmezí 20 – 45 let, kdy dochází k rozvoji afektivních poruch nejčastěji. Podle *Hirschfelda et al.* (2000) je průměrný věk pro první epizodu nemoci bipolárního spektra 21 let. Podle *Weissmanové et al.* (1988) je průměrný věk počátku depresivní poruchy kolem 27 let, přičemž vrchol tvoří období od 25 do 44 let. Genderové zastoupení je požadováno 50% mužů a 50% žen tak, aby bylo možno dodatečnými statistickými metodami prozkoumat poměr výskytu afektivních poruch i mezi pohlavími, stejně jako případné rozdíly ve strukturálních a funkčních změnách. Tyto dodatečné statistiky nicméně nejsou primárním cílem šetření. Jsou spíše vedlejším produktem, který ale může zaktualizovat dosavadní deskriptivní statistiky popisované v monografiích a učebnicích psychiatrie (např. *Höschl, et al.* (2004), *Raboch a Pavlovský* (2012), *Praško et al.* (2011), aj.).

Obě skupiny poté podstoupí vyšetření zobrazovacími metodami CT, MR a SPECT, které by měly ukázat strukturální změny a funkční odchylky u zkoumaného vzorku.

Sledované proměnné jsou:

- objem prefrontální a cingulární kůry,
- objem hipokampu,
- objem amygdaly,
- aktivita látkové výměny v amygdale
- aktivita látkové výměny v orbitofrontální kůře.

Pacienti nesmí mít diferenciatně diagnosticky potvrzenou jinou možnou příčinu syndromů u poruch nálad (např. organicitu), nesmí mít v anamnéze kraniální trauma nebo jakýkoliv invazivní zákrok do CNS (např. v důsledku tumoru, Parkinsonově chorobě, epilepsii apod.), nesmí mít současně diagnostikovanou jakoukoliv degenerativní nebo primárně metabolickou poruchu, a neměla by u nich být přítomna závislost na jakékoliv psychoaktivní látce (alkohol, benzodiazepiny apod.).

Získaná data se vyhodnotí **dvouvýběrovým t – testem**, který podrobí statistické analýze průměry objemu jednotlivých mozkových struktur, spolu s průměry látkové výměny v amygdale a prefrontální kůře u diagnostikované populace v porovnání se zdravou populací.

V případě hypotézy o shodnosti průměrů české populace a populace západní Evropy a USA bude opět využit t – test pro dva nezávislé výběry.

Souhrn

Navrhovaná výzkumná studie si klade za cíl poskytnout informace o možných strukturálních a funkčních změnách CNS u české populace s diagnostikovanými poruchami nálad. V případě nepotvrzení nulové hypotézy tak získáme důkaz o biologických podkladech afektivních poruch a zároveň údaje o jejich genderovém rozložení v ČR. Současně obdržíme odpověď na otázku, zda je průměrná velikost mozkových struktur populace postižené afektivní poruchou shodná s průměry zjištěnými v západní Evropě a USA.

Problémem navrhované studie jsou:

- nepříliš specifikovaný výzkumný vzorek – vzhledem k faktu, že lze jen obtížně stratifikovat výběr podle populačních kritérií, je nutné se spolehnout čistě na nenáhodný výběr daný dostupností probandů. Kontrolní skupina zdravé populace by nicméně měla odpovídat diagnostikovanému vzorku jak věkem, tak genderovým rozložením i socio – ekonomickým a kulturním statusem.
- nežádoucí proměnné ve formě neidentifikovatelných vlivů na zkoumané struktury (komplexnost a složitost neurální tkáně a neurotrofických mechanismů)
- doba přítomnosti poruchy – trvání poruchy v čase může mít teoreticky vliv na rozsah strukturálních změn, a přestože je u zkoumaného vzorku podmínka min. dvou let diagnostikované deprese nebo BAP, nelze odhadnout, nakolik se změny projeví po určité době přítomnosti poruchy
- vliv prostředí na rozvoj choroby (reaktivní deprese, dystymie)
- změna struktury CNS vlivem věku, abúzu psychoaktivních látek, metabolických a degenerativních poruch v rámci širší normy
- možný lži skór u sebesuzovacích dotazníků
- možné chyby měření zobrazovacími metodami a statistická chyba

Realizovaná studie by mohla vyústit ve výzkum, který by se snažil vysledovat, jakými psychologickými vlivy (druhy psychoterapie) by bylo možné reaktivovat nebo

odtlumit vyhaslou, případně utlumenou aktivitu přední cingulární kůry, jak inhibovat produkci kortizolu a tím upravit neurotrofické mechanismy hipokampu, a jak snížit aktivitu látkové výměny v amygdale.

Druhým vyústěním by mohla být longitudinální studie, která by sledovala strukturální změny u pacientů s poruchou nálad v čase. Tímto způsobem by bylo lépe vysvětleno, jak rychle ovlivňuje přítomnost onemocnění konkrétní struktury CNS, respektive jaký mechanismus ovlivňuje neurotrofické procesy v čase.

Závěr

Bakalářská práce si kladla za cíl poskytnout ucelený přehled současných biologických hypotéz vzniku a projevů duševních onemocnění, především afektivních poruch. Zároveň se snažila nalézt důkazy o tom, zda existují strukturální a funkční odchylky u jedinců postižených poruchami nálad oproti zdravé populaci, a také pokládá otázku, zda se výsledky realizovaných šetření dají aplikovat i na současnou populaci českou.

Biologické aspekty, které mohou hrát významnou roli v rozvoji afektivních poruch, jsou analyzovány v literárně přehledové části. Ačkoliv rozsah práce nedovoluje úplný výčet informací, a nelze tak postihnout dané téma v jeho plné šíři, je zřejmé, že afektivní poruchy mají své biologické koreláty. Nelze však s jistotou odhadnout, zda tyto souvislosti jsou příčinou afektivních poruch nebo jejich důsledkem.

Jednotlivé kapitoly práce se zabývají konkrétními aspekty problematiky emocí a jejich poruch. První kapitola definuje emoce jako psychický fenomén, snaží se je strukturovat a uvádí teoretická východiska. Při nich klade důraz především na biologické teorie emocí.

Druhá kapitola si všímá anatomického zřetele emocí, u kterého akcentuje několik základních strukturálních a funkčních systémů, především limbický systém.

Hledisko duševní poruchy jakožto odchylky od normy, která musí být nějak definována, je podstatou třetí kapitoly. Klinické obrazy vybraných afektivních poruch slouží jako operacionální definice, ze kterých vychází diagnostické manuály MKN – 10 a DSM – IV.

Čtvrtá kapitola tvoří nejdůležitější součást práce. Věnuje se strukturálním a funkčním odchylkám, které se při poruchách nálad vyskytují, a které byly výzkumně zjištěny.

Práci uzavírá návrh výzkumného projektu. Ten se zaměřuje na verifikaci dosavadních poznatků na české populaci. Citované výzkumy totiž disponovaly odlišným vzorkem a socio – kulturním i dobovým kontextem. Návrh projektu současně nabízí možnost srovnání zjištěných výstupů u české populace a populace západní Evropy a USA.

V případě realizace takové studie, její závěry mohou vyústit ve výzkum, který by se snažil vysledovat, jakými psychologickými vlivy (druhy psychoterapie) by bylo možné ovlivnit strukturální a funkční změny dílčích oblastí mozku.

Druhým vyústěním by mohla být longitudinální studie, která by sledovala strukturální změny u pacientů s poruchou nálad v čase. Tímto způsobem by bylo lépe vysvětleno, jak rychle ovlivňuje přítomnost onemocnění konkrétní struktury CNS, respektive jaký mechanismus ovlivňuje neurotrofické procesy v čase.

Seznam použité literatury

Akiskal, H., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), pp. 517-534.

Coffey, C., Wilkinson, W. E., Weiner, R. D., & Parashos, I. A. (1993). Quantitative cerebral anatomy in depression: A controlled magnetic resonance imaging study. *Archives Of General Psychiatry*, 50(1), pp. 7-16.

Češková, E., & Kučerová, H. (2006). *Psychopatologie a psychiatrie: pro psychology a speciální pedagogy*. (Vyd. 1., 317 s., Editor Mojmír Svoboda). Praha: Portál.

Čihák, R., & Koukolík, F. (2004). *Anatomie 3: neurobiologie, klinický obraz, terapie*. (2., upr. a dopl. vyd., 673 s.). Praha: Grada.

Dalgleish, T. (2004). Timeline: The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), pp. 583-589.

Damasio, A. (2000). *Descartesův omyl: emoce, rozum a lidský mozek*. (Vyd. 1.) Praha: Mladá fronta.

Damasio, A. (2004). *Hledání Spinozy: radost, strast a citový mozek*. (1. vyd., 350 s.). Praha: Dybbuk.

Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Kalin, N. H. (2000). Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, 126(6), pp. 890-909.

Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Review Of Psychology*, 53(1), pp. 545-574.

Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., & Preskorn, S. H. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal Of Neuroscience*, *12*(9), pp. 3628-3641.

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. r., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, *386*(6627), pp. 824-827.

DSM-IV-TR (2000). Arlington: APA.

Dušek, K., & Večeřová-Procházková, A. (2010). *Diagnostika a terapie duševních poruch*. (Vyd. 1., 632 s.) Praha: Grada.

Foucault, M. (1994). *Dějiny šílenství: v době osvícenství: hledání historických kořenů pojmu duševní choroby*. (209 s., Překlad Věra Dvořáková). Praha: Lidové noviny.

Fišar, Z. (2009). *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. (Vyd. 2., 384 s.) Praha: Grada.

Fišar, Z. (1998). *Biochemické hypotézy afektivních poruch*. Praha: Galén.

Ghaemi, S., Miller, C. J., Berv, D. A., Klugman, J., Rosenquist, K. J., & Pies, R. W. (2005). Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *Journal Of Affective Disorders*, *84*(2-3), 273-277.

Grawe, K. (2007). *Neuropsychoterapie: nové přístupy k terapii na základě poznatků neurovědy*. (Vyd. 1., 487 s., Překlad Lucie Simonová). Praha: Portál.

Gotlib, I., & Hammen, C. (2010). *Handbook of depression*. (2nd ed., xi, 708 p.) New York: Guilford Press.

- Hart, A. J., Whalen, P. J., Shin, L. M., McInerney, S. C., Fischer, H., & Rauch, S. L. (2000). Differential response in the human amygdala to racial outgroup vs ingroup face stimuli. *Neuroreport: For Rapid Communication Of Neuroscience Research*, 11(11), 2351-2355.
- Hirschfeld, R. A., Williams, J. W., Spitzer, R. L., Calabrese, J. R., Flynn, L., Keck, P. r., & ... Zajecka, J. (2000). Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *The American Journal Of Psychiatry*, 157(11), 1873-1875.
- Ho, A. P., Gillin, C., Buchsbaum, M. S., & Wu, J. C. (1996). Brain glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in major depression: A positron emission tomography study. *Archives Of General Psychiatry*, 53(7), pp. 645-652.
- Hrdina, P. D., Demeter, E., Vu, T. B., Sótónyi, P., & Palkovits, M. (1993). 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: Increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Research*, 614(1-2), pp. 37-44.
- Insel, T. (2012). Vadné okruhy: Neurověda odhaluje nesprávně fungující spoje, které jsou základem pro psychologické poruchy, a nutí psychiatry, aby přehodnotili příčiny duševních onemocnění. *Scientific American České vydání* (6), pp. 80-87.
- Janowsky, D., Davis, J., El-Yousef, M., & Sekerke, H. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *The Lancet*, 300(7778), pp. 632-635.
- James, W. (1884). *What is an Emotion?*. Získáno 25. březem 2013, z Classics in the History of Psychology: <http://psychclassics.yorku.ca/James/emotion.htm>
- Klinická psychiatrie*. (2011). (1. vyd., 515 s., Editor Ján Praško). Praha: Tigris.
- Koukolík, F. (c2012). *Lidský mozek: [funkční systémy, norma a poruchy]*. (3., přeprac. a dopl. vyd., 400 s.). Praha: Galén.

Křivohlavý, J. (2009). *Psychologie zdraví*. (Vyd. 3., 279 s.) Praha: Portál.

Lange, C. G. (1912). *The mechanism of the emotions*. Získáno 25. březem 2013, z Classics in the History of Psychology: <http://psychclassics.yorku.ca/Lange/>

Langmeier, M., Mourek, J., & Trojan, S. (2006). Amygdala: morfologie, funkce, klinika. *Psychiatrie*, 10(2), pp. 32-34.

Látalová, K. (2010). *Bipolární afektivní porucha*. (Vyd. 1., 247 s.) Praha: Grada.

Ludewig, K. (1994). *Systemická terapie: základy klinické teorie a praxe*. (Překlad Vratislav Strnad). Praha: Pallata.

Lupien, S. J., de Leon, M., De Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. V., & ... Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, 1(1), pp. 69-73.

Machač, M., Macháčová, H., & Hoskovec, J. (1985). *Emoce a výkonnost*. (1. vyd.) Praha: Státní pedagogické nakladatelství.

Manji, H. K., Drevets, W. C., & Charney, D. S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7(5), 541–547 .

Maturana, H. (1997). *Objektivita. Argument příkazu*. Santiago de Chile: DOLMEN EDICIONES SA.

MKN-10. (2012). Ženeva: WHO.

Motlová, L., & Koukolík, F. (2006). *Citový mozek: neurobiologie, klinický obraz, terapie*. (1. vyd., 359 s.) Praha: Galén.

Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34(1), 13.

Nolen-Hoeksema, S., Frederickson, B., Loftus, G., & Wagenaar, W. (2012). *Psychologie Atkinsonové a Hilgarda*. (Vyd. 3., přeprac., p. 888). Praha: Portál.

Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Cunningham, W. A., Funayama, E., Gatenby, J., Gore, J. C., & Banaji, M. R. (2000). Performance on Indirect Measures of Race Evaluation Predicts Amygdala Activation. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 12(5), 729-738.

Pezawas, L. L., Meyer-Lindenberg, A. A., Goldman, A. L., Verchinski, B. A., Chen, G. G., Kolachana, B. S., & ... Weinberger, D. R. (2008). Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Molecular Psychiatry*, 13(7), pp. 709-716.

Plháčková, A. (2011). *Učebnice obecné psychologie*. Praha: Academia.

Psychiatrie. (2004). (2. dopl. a opr. vyd., 883 s., Editor Cyril Höschl, Jan Libiger, Jaromír Švestka). Praha: TIGIS.

Powell, T. (2010). *Poškození mozku: praktický průvodce pro terapeutu, rodinné příslušníky a pacienty*. (Vyd. 1., 197 s., Překlad Magda Wdowczynová). Praha: Portál.

Raboch, J., & Pavlovský, P. (2012). *Psychiatrie*. (Vyd. 1., 466 s.) Praha: Karolinum.

Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *The American Journal Of Psychiatry*, 122(5), pp. 509-522.

Sokolski, K. N., & DeMet, E. M. (2000). Cholinergic sensitivity predicts severity of mania. *Psychiatry Research*, 95(3), 195-200.

Swanson, L. (2003). The Amygdala and Its Place in the Cerebral Hemisphere. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), pp. 174-184.

Randrup, A., Munkvad, I., Fog, R., et al.: Mania, depression, and brain dopamine. In: Essman, W., B. & Valzelli, L. (1975). *Current Developments in Psychopharmacology*. *Science News*, 108(2), 18, pp. 205 – 248.

Svoboda, M. (2006). *Psychopatologie a psychiatrie*. Praha: Portál.

Vágnerová, M. (2008). *Psychopatologie pro pomáhající profese*. (Vyd. 4., rozš. a přeprac., 870 s.). Praha: Portál.

Van Praag, H. M. (1983). In search of the mode of action of antidepressants: 5-HTP/tyrosine mixtures in depressions. *Neuropharmacology*, 22(3B), 433-440.

Weissman, M. M., Leaf, P. J., Tischler, G. L., Blazer, D. G., Karno, M., Bruce, M., & Florio, L. P. (1988). Affective disorders in five United States communities. *Psychological Medicine*, 18(1), 141-153.

Yatham, L., & Maj, M. (2010). *Bipolar disorder: clinical and neurobiological foundations*. Chichester, UK: Wiley.

Zvolský, P., & Raboch, J. (c2001). *Psychiatrie*. (1. vyd., 622 s.). Praha: Galén.