

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Psychologie

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



**MUDr. Denisa Jasová**

Stres a projevy limbické iritability u deprese a závislosti na alkoholu  
*Craving a deprese jako porucha inhibičních mechanismů?*

Stress and limbic irritability in depression and alcohol dependency  
*Craving and depression as a disorder of inhibitory mechanisms?*

Typ závěrečné práce

Disertační

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: RNDr. Petr Bob, Ph.D.

Konzultant: Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Praha, 2010

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem řádně uvedl/a a citoval/a všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 8.11. 2010

Jméno – Příjmení: DENISA JASOVÁ

Podpis

## Obsah

1. TEORETICKÝ ÚVOD .....	4
1.1. STRES A SENZITIVNÍ PERIODY .....	5
1.2. STRES, SENZITIVNÍ PERIODY A DEPRESE .....	7
1.3. DOZRÁVÁNÍ MOZKU A DEPRESE .....	9
1.4. TRAJEKTORIE VÝVOJE MOZKU, DEPRESE A VLIVY TRAUMATICKÉHO STRESU .....	10
1.5. NEUROANATOMICKÉ ZMĚNY SE VZTAHEM KE STRESU A DEPRESI .....	11
1.6. DISOCIACE, PAMĚŤ A TRAUMA .....	14
1.7. ZÁVISLOST A JEJÍ MNOHOÚROVŇOVÁ REPREZENTACE .....	17
1.8. NEUROANATOMICKÁ A MOLEKULÁRNÍ ÚROVEŇ ZÁVISLOSTI NA DROGÁCH A STRES .....	18
1.9. MOLEKULÁRNÍ A NEUROCHEMICKÁ ÚROVEŇ ZÁVISLOSTI .....	20
1.10. STRES, SENZITIVNÍ PERIODY A ZÁVISLOST NA ALKOHOLU .....	24
1.11. SYNDROM ODNĚTÍ ALKOHOLU A KINDLING .....	29
1.12. CRAVING .....	34
2. EMPIRICKÝ VÝZKUM .....	42
2.1. TRAUMATICKÝ STRESS, DISOCIACE A LIMBICKÁ IRITABILITA U PACIENTŮ S UNIPOLÁRNÍ DEPRESÍ .....	42
2.1.1. Úvod .....	42
2.1.2. Metody .....	43
2.1.3. Výsledky .....	46
2.1.4. Diskuze .....	50
2.2. ALKOHOLOVÝ CRAVING, LIMBICKÁ IRITABILITA A STRES .....	52
2.2.1. Úvod .....	52
2.2.3. Výsledky .....	54
2.2.4. Diskuze .....	55
2.3. PRAVO-LEVÁ ELEKTRODERMÁLNÍ TRANSINFORMACE REFLEKTUJE LIMBICKOU IRITABILITU U ZÁVISLÝCH NA ALKOHOLU .....	58
2.3.1. Úvod .....	58
2.3.2. Metodika .....	59
2.3.3. Výsledky .....	61
2.3.4. Diskuze .....	62
2.4. ZÁVĚR .....	63
3. PŘÍLOHA- POUŽITÁ PSYCHOMETRICKÁ MĚŘENÍ .....	66
4. LITERATURA .....	78
5. SEZNAM PUBLIKACÍ SOUVISEJÍCÍCH S DISERTAČNÍ PRACÍ .....	110
6. SEZNAM ZKRATEK .....	112
SOUHRN .....	114
SUMMARY .....	115

## 1. TEORETICKÝ ÚVOD

Současné studie zdůrazňují důležitost spojení mezi genetickými předpoklady a podmínkami prostředí při vývoji deprese, ale také dalších psychických onemocnění včetně závislosti na návykových látkách. Podstatnou úlohu v tomto procesu hraje časově ohraničené období v životě a vývoji člověka, ve kterém se tyto faktory setkávají. Čas je proto významným a podstatným činitelem, kdy oblasti mozku mohou být více či méně citlivé k podmínkám prostředí a tato kaskáda ovlivňující dozrávání vede ke známým trajektorie vývoje CNS, která směřuje k následnému projevu psychopatologických poruch. Nejnovější výzkumy naznačují, že podstatné změny této vývojové trajektorie mozkových struktur, vyvolané stresem v podobě různých forem nepříznivých životních událostí, zasahují především oblasti podílející se na regulaci emocí. V tomto procesu regulace hrají významnou úlohu hipokampus a prefrontální kortex, které mají v rámci vývoje rané a pozdní „okno“ vulnerability, ve kterém jsou vůči stresu nejvíce citlivé. Zároveň jsou tyto struktury funkčně a anatomicky svázány s dalšími oblastmi mozku, které hrají důležitou roli ve vývoji psychopatologie, jako jsou například amygdala, nucleus accumbens, hypothalamus a cerebellum.

Některé závažné výzkumy rovněž naznačují, že vystavení traumatickému stresu predisponuje jedince k celé řadě psychopatologických projevů v pozdějším vývoji. Porozumění tomu jakou roli ve vývoji sehrává vystavení těmto rizikovým faktorům je často nedoceněné, a vyžaduje více pozornosti z hlediska stávajícího výzkumu k tomu, abychom mohli objasnit závažnost vlivů stresu v raných obdobích života. Mezi nejčastější závažné stresory v těchto životních obdobích náleží separace od matky, přehlížení, opuštění, úmrtí blízkých osob, rozvod rodičů, fyzické násilí, sexuální zneužívání, verbální ponižování, sociální izolace a další. Je doloženo, že efekty raného stresu se nemusí projevovat hned následně po jeho expozici, ale mohou se projevit i po delším období latence a neočekávaně a náhle se manifestovat v průběhu adolescence či později. Tato latence může vytvářet neoprávněný dojem, že raná nepřízeň osudu neměla za následek tak závažné poškození jedince. Na straně druhé, v případě znalosti těchto potenciálních stránek vývoje, může toto zpoždění poskytnout příležitost pro včasnou intervenci a napomoci ovlivnit a zmírnit důsledky, vedoucí k funkčním a strukturálním změnám CNS s následnou maladaptací člověka v zátěžových situacích v dospělém věku. Stávající evidence ukazuje, že interakce genetických faktorů, osobnostních predispozic, faktorů souvisejících s pohlavím jedince, sociálním i kulturním prostředím či zvýšenou vulnerabilitou vůči stresu, například v důsledku změn navozených předchozí senzitivací v obdobích oken vulnerability, vedou k vývoji mnohačetných psychopatologických variací.

V kontextu těchto poznatků jsem ve své práci sledovala vztah mezi změnami, které reflektují vztah mezi depresí, závislostí na alkoholu a limbickou iritabilitou, kterou lze chápat jakožto výslednici a možný indikátor pro poruchy regulace inhibičních systémů. Tyto poruchy inhibičních systémů jsou dle stávajících poznatků dávány do vztahu s limbickou iritabilitou, která odkazuje k senzitivaci v důsledku traumatizace sou-

visející s disociativními stavy, které jsou vysvětlovány v souvislosti s mechanismem kindlingu a epileptiformní aktivitou.

Současné nálezy poukazují na to, že tyto procesy spojené s limbickou iritabilitou vedou ke zvýšenému riziku těžšího průběhu symptomů deprese, včasnějšímu nástupu závislosti, větší vulnerabilitě na stresové signály, častějším relapsům epizod deprese, recidivám u závislých, zhoršeným projevům odvykacích syndromů včetně epileptických záchvatů, častější afektivní komorbiditě, suicidalitě, či agresivitě, a v neposlední řadě také mohou souviset s nedostatečnou odpovědí na klasickou léčbu antidepresiv u depresivních pacientů. Na základě uvedených souvislostí se hodnocení limbické iritability může stát užitečným nástrojem pro využití antiepileptické léčby v případech, kdy stávající postupy klasické léčby nejsou dostatečné. Ačkoliv takovéto hodnocení může být významné u celé řady psychiatrických poruch, z epidemiologického hlediska se tato souvislost jeví nejzávažnější v případě depresivních poruch a závislosti na alkoholu a proto je zejména těmto tématům věnována tato výzkumná práce.

### **1.1. STRES A SENZITIVNÍ PERIODY**

Stres je stavem organismu, který je reakcí na narušení homeostatické a dynamické rovnováhy a také významným etiologickým faktorem psychických onemocnění. Ukazuje se rovněž, že stres představuje klíčovou zkušenost, která se podílí na formování a modifikaci vývoje mozku. Stávající poznatky také dokládají, že jednotlivé oblasti mozku mají v období postnatálního vývoje specifické senzitivní periody tzv. okna vulnerability, v nichž jsou tyto specifické struktury nejvíce citlivé na různé stresující zkušenosti. K nepříznivým stresovým událostem může patřit například raná deprivace, zanedbávání, nedostatečná angažovanost rodiče ve vztahu k dítěti, slovní pohrdání, hrubé zacházení a fyzické násilí, nebo přítomnost při domácím násilí, sexuální zneužívání, smrt rodiče a další závažné stresující okolnosti. Podle některých poznatků tyto etapy vývoje vytvářejí jedinečné specifické interakce těchto vnějších vlivů a genetických predispozic a z tohoto hlediska (diathesis stress model) mohou stresory významnou měrou ovlivnit vývoj příznaků nemoci, ale nejsou výlučnými příčinnými faktory těchto poruch.

První poznatky, které jsou základem moderních konceptů senzitivních period zdůrazňujících skutečnost, že mozkové oblasti procházejí obdobími vulnerabilních oken, pocházejí z historických studií Hubela a Wiesela (1998). Hubel a Wiesel zkoumali proces deprivace binokulárního vidění u kočky a zjistili, že k patologickému ovlivnění vývoje vizuálního kortexu dochází zejména tehdy, pokud k této deprivaci dojde v období života po narození, ale později již deprivace tento vývoj neovlivní. Další poznatky o postnatálních senzitivních periodách byly ukázány v případě poruch řečového vývoje a vývoje jazyka (Doupe & Kuhl, 1999; Eggermont & Ponton, 2003; Sininger et al., 1999), binokulárního vidění (Goodyear et al., 2002) a dalších stimulů a zkušeností, které ovlivňují vývoj mozku (Andersen et al., 2008).

Stávající poznatky ukazují, že senzitivní periody jsou především asociovány s některými vlivy v průběhu zrání, které se vyznačují specifickými procesy neurogeneze a diferenciací nutnými pro přežití a vývoj v dalším životě (Andersen, 2003; Botter & Arnold, 1997; Harper et al., 2004; Heim & Nemeroff, 2001; Koehl et al., 2002; Nowakowski & Hayes, 1999; Sanchez et al., 2001). V současnosti není povaha těchto procesů definujících senzitivní periody plně známá, ale existují plausibilní hypotézy, které především zahrnují procesy modifikace a přizpůsobení mozkových reparačních mechanismů, které pozměňují expresi neutrofických faktorů a umožňují regenerativní procesy neuronů, a vývoj signálních mechanismů. Změny v některém z těchto faktorů v průběhu senzitivní periody pak produkují přetrvávající efekt na strukturu a funkci (Adler et al., 2006; Andersen, 2003).

Mezi významné podněty v tomto vývoji náležejí vlivy stresu. Typické projevy stresu zahrnují poplachovou reakci, která nejčastěji aktivuje sympatiko adrenální a HPA systém (hypothalamo-hypofýzo-adrenální). Při akutním stresu je aktivovaný systém neurosteroidů v gliích a neuronech, které následně ovlivňují CRF (kortikotropin uvolňující faktor) s následnými změnami HPA osy i hladiny kortizolu. Při chronickém stresu, nedostatku neurosteroidů, a jiných regulačních poruchách je také ovlivněn inhibiční GABA systém, dochází ke změnám aktivace NMDA receptorů a je vyplavován glutamát s následnými změnami v neuroplasticitě s vazbou na neurogenezi a synaptogenezi s postupnou atrofií například v oblasti hippocampu. Prostřednictvím těchto změn HPA osy dochází ke zvýšení stresové reaktivity a specifickým efektům na vývoj mozku. Tyto závažné změny CRF (Brunson et al., 2001) a stresových hormonů také koexistují v souvislosti se změnami na úrovni monoaminů, neuromodulátorů a excitačních aminokyselin (McEwen, 2000b), které modifikují bazální neuronální procesy. Například bylo v tomto kontextu zjištěno, že podání glukokortikoidů v průběhu raného období vývoje u laboratorních zvířat trvale snižuje váhu mozku (Ardeleanu & Strerescu, 1978), potlačuje postnatální mitózu granulárních buněk v cerebellu a gyrus dentatus (Bohn, 1980), interferuje s procesy dělení gliálních buněk (Lauder, 1983), a redukuje počet dendritických trnů v různých částech mozku (Schapiro, 1971). Více současných prací jasně ukazuje, že raná expozice stresu ovlivňuje myelinizaci (Leussis & Andersen, 2008; Meyer, 1983; Tsuneishi et al., 1991), neuronální arborizaci (McEwen, 2000b), neurogenezi (Gould & Tanapat, 1999; Mirescu & Gould, 2006), a synaptogenezi (Andersen & Teicher, 2004; Garcia, 2002).

Efekty stresu na mozek, nicméně, nejsou univerzální, ale projevují se specifickými účinky v různých oblastech mozku, které se liší v senzitivitě vůči stresem indukovaným změnám. Tato citlivost může být ovlivňovaná genetickými dispozicemi (Caspi et al., 2002, 2003; Koenen et al., 2005), pohlavím (Barna et al., 2003; De Bellis & Keshavan, 2003; Teicher et al., 2004), časováním (Andersen, 2003; Andersen et al., 2008; Leussis & Andersen, 2008; Perlman et al., 2007), densitou glukokortikoidních receptorů (Benesova & Pavlik, 1985; Haynes et al., 2001; McEwen et al., 1992; Pryce, 2007), a kapacitou lokálních neuronů uvolňujících CRH (kortikotropin uvolňující hormon) v odpovědi na stres (Chen et al., 2004). CRH také zasahuje do vytváření transkripčního regulačního faktoru (CREB) a touto cestou vykazuje přímý vliv na změny genové exprese (Deroche et al., 1995; Barrot et al., 1999; Komb, 2000).

Podstatným doprovodným faktorem vlivů stresu jsou také imunologické a endokrinní změny, kdy například v případě expozice stresem specificky spojené s vývojem deprese dochází ke změnám CD8<sup>+</sup> a CD4 T lymfocytů a ke zvýšení prozánětlivých cytokinů, včetně IL-6 a IL-1 $\beta$  (Kiecolt-Glaser et al., 2002). Tyto poznatky spolu s dalšími výsledky výzkumu ukazují, že CNS komunikuje s imunitním systémem prostřednictvím cytokinů a pozorované efekty modulace jsou především výsledkem aktivity limbických struktur a hypofýzy (Haas & Schauenstein, 1997). Navíc tyto cytokiny představují chemické posly, které stimulují HPA osu v souvislosti se stresovou reakcí. Cesta odpovědi na stress zahrnuje také locus coeruleus, ze kterého se vyplavuje noradrenalin, který například stimuluje vyplavení IL-6 nebo také IL-1 $\beta$ . Tyto zánětlivé cytokiny působí jednak přímo na HPA osu s následnou negativní zpětnou vazbou (snížení glukokortikoidních receptorů) a také stimulují indolamin-2, 3- dioxygenázu (IDO), která degraduje serotonin. Další změny souvisí s transdukcí signálu a vnitrobuněčnými změnami vrcholícími v ovlivnění genové exprese mimo jiné také CREB a BDNF.

Včasná expozice stresem nicméně je spojena nejen s vývojem deprese, ale je také predisponujícím faktorem, který může vést k projevu disociativních poruch, posttraumatické stresové poruchy (PTSD), schizofrenii, zneužívání drog, poruchám osobnosti a agresivitě, a dalším psychickým onemocněním. Výsledné onemocnění je pak závislé na genetických faktorech, načasování stresových podnětů v průběhu ontogeneze a také na přítomnosti moderujících faktorů, jako je například stupeň rodičovské podpory a angažovanosti ve výchově a vztahu.

## 1.2. STRES, SENZITIVNÍ PERIODY A DEPRESE

Postnatální dozrávání mozku je doprovázeno významnou nadprodukcí synapsí a jejich „prořezáváním“ (pruning) a také specifickým vývojem signálních mechanismů v období dětství, puberty a rané dospělosti (Andersen, 2003; Andersen, & Teicher, 2008). Jde pravděpodobně o mechanismus přestavby CNS, který umožňuje lepší zvládání a učení z hlediska různých typů reakcí na vlivy okolního a vnitřního světa v průběhu vývojově významných životních etap. O průběhu této individuální historie byly doloženy velmi závažné poznatky týkající se tzv. senzitivních period a oken vulnerability (Andersen, & Teicher, 2008; Andersen et al., 2008). Tato okna vulnerability se objevují zejména v období prudkého vývoje mozku a synaptického prořezávání, které je součástí rozsáhlých procesů přeuspořádávání, v jejichž rámci může dojít k odkrytí závažných predispozic pro různé psychopatologické projevy včetně deprese a různých typů závislosti. Tato vývojová trajektorie se vynořuje v čase nerovnoměrně, vzhledem k různé úrovni schopnosti adaptace nesené přestavbou v rámci exprese genetické výbavy. Pokud nastanou významné stresové situace právě v tomto konkrétním časovém horizontu dojde k expresi různých poruch s kratší nebo delší dobou latence po dané atace stresu.

Jednou z těchto poruch může být právě deprese. Ačkoliv specifická etiologie velké deprese zůstává neznámá, obojí, jak heredita tak rané zážitky jsou jejími kritickými determinanty. Dalšími významnými faktory jsou pak také další maturationální události (např. nástup adolescence, proces sexuálního zrání, nástup menarche apod.), které mohou potenciálně zvyšovat prevalenci anebo ovlivňovat nástup depresivních epizod. Také je v tomto kontextu důležité rozlišovat mezi specifickými etiologickými faktory (např. genetický polymorfismus, zátěžové zkušenosti v dětství), které zvyšují riziko u naprosté většiny populace od ostatních faktorů vývoje deprese, jejichž vlivy ve své podstatě vykazují daleko nižší míru determinismu z hlediska budoucího vývoje nemoci (Andersen, & Teicher, 2008; Andersen et al., 2008).

Podle některých poznatků genetické faktory zodpovídají cca 40,4% za rozvoj velké deprese ve studii adolescentních žen, dvojčat ( $n = 3416$ ) (Glowinski et al., 2003). Zbývajících 59,6% připadá na environmentální vlivy. Pravděpodobnost rizika pro příbuzné prvního stupně u unipolární deprese, kteří byly sledováni je odhadována na 7%. Početné studie ukazují, že raná trýzeň (zneužívání v dětství, ztráta rodiče, chaotická domácnost) je považována za podstatný rizikový faktor cca u 54% diagnostikovaných a léčených depresí a hraje významnou roli u cca 67% suicidálních pokusů. Tyto nálezy ukazují, že geny a časné nepříznivé zkušenosti spolu specificky interagují. Například Caspi et al. (2003) našli, že závažné týrání a trýzeň v dětství (mezi 3-11 rokem života) zdvojnásobuje riziko velké deprese u jedinců se zdvojenou kopií krátké alely promotoru polymorfismu pro gen kodující serotoninový transportér SERT (5HTT), a že rovněž variace genu TPH – enzymu kontrolujícího syntézu serotoninu predisponují k vyšší míře poruch nálady, včetně suicidality. Na druhé straně týrání v dětství neprodukuje tak vysoké riziko u jedinců se dvěma kopiemi dlouhých alel.

V souvislosti s depresí se také uvažuje o poruchách COMT, BDNF, MAO-A a s nimi spojeného nedostatku serotoninu, noradrenalinu, dopaminu, cholinu, indolaminů, opiátů, kanabinoidů, a dalších neurotransmiterových, imunologických, receptorových, buněčných, molekulárních a jiných hypotézách. Stále ovšem na tomto poli daleko není jasno, podobně jako není plně objasněn mechanismus interakce těchto neurobiologických mechanismů s vlivy psychosociálními a vlivy prostředí, přičemž mnoho případů deprese může vzniknout ze vzájemného vztahu genetické predispozice s vlivy prostředí, které se vyskytují v průběhu oken vulnerability. Když to shrneme, dá se tedy říct, že současné studie zdůrazňují důležitost spojení mezi genetickým základem a podmínkami prostředí při vývoji deprese. Čas je v tomto procesu dalším podstatným faktorem, kdy oblasti mozku mohou být více či méně citlivé k podmínkám prostředí v procesu dozrávání, který může vést ke vzniku depresivní poruchy. Hippokampus a prefrontální kortex mají na základě stávajících nálezů časné a pozdní okno vulnerability, které slouží jako cíl precipitačního efektu stresu na pozdější vývoj deprese. Alterace v amygdale a nucleus accumbens mohou naopak přispívat k pozitivním a negativním symptomům pozorovaným u deprese (Andersen, & Teicher, 2008).



### 1.3. DOZRÁVÁNÍ MOZKU A DEPRESE

Regionální rozdíly v období senzitivních period vývoje mozku se projevují odlišnostmi v trajektorii vývoje synapsí, hladinách neurotrofického růstového faktoru, spojení mezi jednotlivými oblastmi mozku, rychlosti myelinizace a zvyšování exprese glukokortikoidních receptorů. Tyto změny probíhají ve specifických regionech mozku v různém věku a celkově vedou ke zvýšení senzitivity k depresi v závěrečné fázi adolescence. Tento proces je také pohlavně dimorfní a u chlapců v důsledku hormonálních změn je zvýšená nadprodukce synapsí ve srovnání se ženami (Giedd et al., 1997; Andersen et al., 2002). V průměru denzita šedé hmoty dosahuje vývojově maximálních hodnot dříve u děvčat než chlapců cca o 1-2 roky (11,2 versus 12,6 roku u chlapců) a je také známo, že fetální expozice gonadálními hormonům se uplatňuje při organizaci efektů rozdílného pohlavního vývoje mozku (Lenroot, 2007).

Z hlediska stávajících poznatků jde o především tři množiny vývojových faktorů, které hrají klíčovou úlohu při vývoji adolescentní deprese. První jsou typické změny v průběhu maturace, včetně přestavby (rearrangement) a to funkční i anatomické, a vedle toho také změny senzitivity ke gonadálním a adrenálním hormonům. Druhou množinu představují senzitivní periody, kdy specifické oblasti při vývoji mozku mohou být více citlivé na vlivy prostředí, které zvyšují riziko deprese. Třetí skupinou jsou klíčové životní události včetně sociálního tlaku a traumat, které se uplatňují v průběhu vývoje a vedou ke zřetelné expresi onemocnění u jedinců s predispozicí.

Například evidence o vlivu gonadálních hormonů jsou vzácné a usuzuje se na ně z výzkumu mužů s gonadálním hypoplazií a jedinců s genotypem XXY (Giedd et al., 2006). Studie u hlodavců naznačují, že estrogeny potlačují neuronální nadprodukci u ženského prefrontálního kortexu (Juraska & Markham, 2004; Markham et al., 2007) zatímco testosteron pomáhá u prořezávání dendritů v amygdale u samců (Zehr et al., 2006). Adolescence je asociována s pohlavním dimorfismem v prořezávání synapsí a signalizačních mechanismů. Objevení deprese v průběhu adolescence může být částečně důsledkem nedostatečnosti tohoto prořezávání (Andersen, & Teicher, 2004), nebo zvětšení prořezávání (pruning) těchto oblastí mozku. Estrogenní efekty mohou dále tyto procesy zvýraznit. Některé studie také našly vztah mezi gonadálními hormony a depresivními symptomy (Angold & Costello, 2006). Jde zde pravděpodobně o nepřímou souvislost prostřednictvím GABA, 5-HT a dopaminergním systémem (Robichaud & Debonnel, 2005; Birzniece et al., 2006). Preklinické studie také poukázaly na to, že včasný stres je spojen s přetrvávajícími změnami souvisejícími s deficitem v 5-HT obratu v amygdale a nucleus accumbens (Andersen, & Teicher, 2008), snížením denzity dopaminových transportérů ve striatu a nc. accumbens, alterací exprese podjednotek GABA A receptoru v prefrontálním kortexu, hippocampu a amygdale, a  $\alpha 2$  receptorovými změnami v locus coeruleus a nucleus tractus solitarius (Caldji et al., 1998, 2003). Obecně lze v tomto kontextu říci, že týrání, zanedbávání, přehlížení v raném období života vede k větším strukturálním morfologickým změnám (Andersen, & Teicher, 2008).

Rovněž pak hormony se vztahem ke stresu jako jsou glukokortikoidy a mineralokortikoidy hrají důležitou roli ve výstavbě adolescentního mozku (Andersen, & Teicher, 2008). Pomáhají v programování adaptivních funkcí prostřednictvím dlouhodobé potenciace (LTP) nebo selekcí synapsí. Tyto funkce se mohou projevit cestou epigenetickou, nebo prostřednictvím regulací exprese některých genů, včetně těch, které kódují BDNF. Maladaptivní sekrece těchto hormonů může alterovat trajektorii vývoje mozku, která predisponuje k vývoji psychopatologie. Preklinické studie dokazují, že zvýšené hladiny glukokortikoidů redukuje neurogenezi a synaptogenezi, speciálně v hipokampu. Glukokortikoidy mohou také přímo ovlivnit mozkové funkce a souvisejí s emoční labilitou (Wei et al., 2004).

Například epizoda melancholické deprese je často spojena s vysokou hladinou glukokortikoidů, které mohou potenciálně potlačovat hipokampální neurogenezi. Selektivní inhibitory reuptaku serotoninu (SSRI) zvyšují hipokampální neurogenezi a vedou v průběhu deprese k jejímu zlepšení (Wei et al., 2004).

#### **1.4. TRAJEKTORIE VÝVOJE MOZKU, DEPRESE A VLIVY TRAUMATICKÉHO STRESU**

Stávající nálezy ukazují, že zvýšení vulnerability ke stresu může být klíčovým faktorem ve vztahu ke zvýšení výskytu deprese v průběhu adolescence a také časnější exacerbaci v dospělém věku, protože stresor může urychlit začátek depresivní epizody u jedince primárně senzibilizovaného k vývoji této poruchy. Vzhledem k těmto nálezům se některé práce zaměřily na zkoumání vztahu mezi obdobím zralosti CNS a konkrétním silným negativním zážitkem. Například bylo zjištěno, že mladí dospělí, kteří mají zkušenost se sexuálním zneužíváním v období věku 3-5 a 11-13 roků života mají největší redukci v objemu hippokampu. Dále bylo zjištěno, že sexuální zneužívání v období mezi 9-10 rokem vede ke zmenšení corpus callosum, zatímco zneužívání v období 14-16 let bylo spojeno s redukcí frontálního kortexu (Andersen & Teicher, 2008; Andersen et al., 2008). V souvislosti s těmito změnami je důležité také zmínit, že suicidalita, která se vyskytuje do 10 roku se vyskytuje ojediněle, zatímco mezi 10-14 rokem narůstá zhruba 100 násobně a mezi 15-19 rokem narůstá 10 násobně (podle National Center for Health statistics, USA) (Andersen & Teicher, 2008; Andersen et al., 2008).

Pozoruhodné souvislosti byly nalezeny také pro časově specifické ontogenetické vlivy z hlediska vývoje psychopatologie. Například deprese je často spojena se zneužíváním v období 3-6 let a posttraumatická stresová porucha (PTSD) s obdobím mezi 9.-10. rokem. Z tohoto hlediska by s velkou pravděpodobností expozice trýznivým událostem v raném období (3-5 let) mohla iniciovat kaskádu událostí vedoucích k hippokampálním morfoloogickým abnormalitám a nastupujícím znakům deprese. Latence od počáteční fáze expozice stresu po expresi abnormalit a deprese může být dlouhá i 11 let. Deprese s pozdější expozicí a krátkou latencí od iniciálního devastujícího zážit-

ku může reflektovat změny prefrontálního kortexu, který je nejvulnerabilnější v období mezi 14.-16. rokem života (Andersen & Teicher, 2008; Andersen et al., 2008). Tyto poznatky odpovídají nálezům prospektivních studií v nichž bylo doloženo, že výskyt deprese se zvyšuje v případě přítomnosti fyzického týrání a přehlížení, které také vedou k včasnějšímu nástupu deprese (Widom et al., 2007). Ve zkoumaných vzorcích sledovaných jedinců vystavených sexuálnímu zneužívání, ale ne jiné formě zneužívání byl čas od začátku zneužití po manifestaci deprese v průměru 11,47 roku, přičemž prevalence je dvakrát tak vysoká pro ženy než muže. Tento poměr není zřejmý v dětství, ale stává se zřetelným po 14. roku života. Počátek deprese u žen je časově často spojen s menarché a předpokládá se hormonální mechanismus ovlivnění jejího nástupu. U žen existuje také specifický subtyp deprese asociované s anxiétou spolu s poruchami spánku, problémy s koncentrací, únavou, nespokojeností s obrazem těla, prožíváním nezdaru či neúspěchu, a potížemi v práci. Naproti tomu depresivní muži jsou více anhedoničtí, a mají větší diurnální (v průběhu dne) změny nálady a energie (Andersen & Teicher, 2008).

### 1.5. NEUROANATOMICKÉ ZMĚNY SE VZTAHEM KE STRESU A DEPRESI

Role hippokampálních změn v etiopatogenezi deprese je velmi pravděpodobná, poněvadž hipokampus je velmi citlivý na účinky stresu, sehrává důležitou roli v regulaci emocí a také v odpovědi na antidepressivní léčbu (McEwen, 2000). Redukce objemu hippokampu byla sledována ve velkém počtu studií u pacientů s velkou depresí a bylo zjištěno, že může kolísat v závislosti na počtu epizod a délce jejich trvání (Andersen & Teicher, 2008; Andersen et al., 2008). U pediatrických depresí byl zároveň pozorován posun poměru objemu amygdaly a hippokampu oproti kontrolám, a bylo zjištěno, že když se objem hippokampu zmenšuje, dochází zároveň ke zvyšování stupně anxiety, jako projevu převahy amygdalární funkce (MacMillan et al., 2003). Dle stávajících výsledků výzkumu lze předpokládat, že animální modely by pravděpodobně mohly napomoci ke získání dalších poznatků o těchto jevech a stávající nálezy ukazují, že v důsledku raného stresu dochází ke 34-36% relativní redukci synaptické denzity v hippokampu a ke kortikolimbickému zpoždění s projevem psychopatologie až po delší latenci od vlastní stresující události (Andersen & Teicher, 2004).

V procesu konsolidace traumatické paměti sehrává kromě hippokampu významnou roli také amygdala, jejíž specifické funkční změny rovněž představují důležitý aspekt pro pochopení etiologie deprese a to v souladu s výsledky zobrazovacích metod týkajících se regulace nálady. Amygdala se významnou měrou účastní na pocitech strachu a úzkosti v průběhu deprese (Roberson-Nay et al., 2006), což má za následek nedostatečnou regulaci afektivity prefrontálním kortexem s následkem excesivní negativní afektivity, která je významným, ale ne specifickým znakem deprese. Tento nárůst odpovědi amygdaly na stimuly, které mají za následek pozorovatelné zmenšení objemu

amygdaly je také doprovázen alteracemi v kódování genů 5-HTT a 5-HT1 (Rosso et al., 2005). K nadměrné aktivaci amygdaly vede i deprese u adolescentů, která může být často spojena se sociální úzkostnou poruchou a podobné poznatky byly doloženy i na animálních modelech u dospívajících potkanů, kde byly pozorovány synaptické ztráty v modelu deprese v souvislosti se sociálním stresem. Depresivní epizody se také často objevují v průběhu jednoho roku jako důsledek jednoho, nebo vícero stresem ovlivněných životních událostí a mohou souviset s alteracemi vývoje prefrontálního kortexu (Williamson et al., 1998), kterému odpovídá období mezi 14-16 rokem života (Andersen & Teicher, 2008).

Tyto změny pravděpodobně ovlivňují nízkou hladinu pozitivní afektivity, redukovanou energii, anhedonii, ztrátu libida, ztrátu chuti k jídlu, sociální izolaci a psychomotorickou retardaci (Davey et al., 2008; Nestor & Carlezon, 2006). Redukce pozitivní afektivity může být přirozeným procesem, který se vyskytuje v průběhu adolescence (Ernst et al., 2006), kdy se snižuje extracelulární hladina dopaminu ve ventrálním a dorzálním striatu. Naproti tomu dopaminergní aktivita v prefrontálním kortexu je v průběhu adolescence nejvyšší (Spear, 2000). V tomto případě dopamin pomáhá v kontextuálním zpracování podnětů, vytváření souvislostí a asociací a zvyšuje odezvu kortexu na stresové stimuly (Lyss et al., 1999). Při dozrávání přebírá kortex kontrolu nad *nc. accumbens* a pokud je více vulnerabilní, může excesivní aktivace D1 receptorů amygdaly prefrontální kortex výrazně ztlumit, což vede k symptomům ztráty motivace a ochuzení exekutivních funkcí. Chronický stres vede proto k narušení rozpoznávání ohrožujících podnětů, k úzkosti, panice a depresi. Amygdala pak v tomto případě koordinuje automatickou odezvu na ohrožení integrace informací ze sensorického kortexu, sensorického thalamu, hippokampu a mediálního prefrontálního kortexu. Její opakované přebírání dominantní regulace chování souvisí také s jejím místem v konsolidaci traumatické paměti, kde skrze LTP a procesy subliminálního podmiňování ukládá obsahy nedostatečně uvědomované v prefrontálním kortexu. Se zvýšeným vyzráváním se například zvětšuje míra kontroly prefrontálního kortexu při zpracování tváří vyvolávajících strach (Spear, 2000), která poskytuje korekci excesivní odpovědi amygdaly, což je v souladu s výsledky studií, které ukazují zpoždění v konektivitě mezi bazolaterální amygdalou a mediálním kortexem (Cunningham, 2002). Tento proces významnou měrou souvisí s procesy disociace, o které pojednáme podrobněji níže (Bob, 2008).

Pozdější dozrávání prefrontálního kortexu vede proto k tomu, že adolescentní období je nejen přirozeně citlivé na vnější události, ale je zde také větší riziko pro utváření traumatických vzorců aktivity, jako projevu nedostatečné informační adaptace kortexu v důsledku period sensitivity a protrahované postnatální ontogeneze prefrontálního kortexu (PFC), který nedosahuje svůj dospělý objem před 20 rokem života. Expozice stresem mezi 14-16 rokem života proto vede k aktivaci prefrontálního kortexu a je dle stávajících poznatků spojena se ztrátou 8% synapsí u mladých dospívajících (Andersen & Teicher, 2008; Andersen et al., 2008).

PFC je také ovlivněn ranými patologickými procesy v jiných oblastech mozku jako je hippokampus nebo striatum. Tak jak se v průběhu vývoje sekvenovaně vynořují vlastnosti prefrontálního kortexu, raná PFC patologie může probíhat ve skrytosti bez

zjevných příznaků až do období, kdy ji PFC zahrne do kontroly ovlivňovaných vlastností. Z těchto důvodů PFC představuje důležité místo v teorii adolescentní deprese (Ernsta et al., 2006; Davey et al., 2008). Například triadický model Ernsta et al. (2006) postuluje, že adolescentní deprese se objevuje tehdy, když limbické struktury, které dozrávají a jejichž vývoj předchází vývoj kortikálních struktur, obstarávají regulační kontrolu. Velká deprese se proto nejpravděpodobněji objevuje jako důsledek abnormalit vývoje prefrontálního kortexu. Tyto neuropatogenetické pohledy jsou kompatibilní s pozorováním dospělých a se snížením orbitofrontálního objemu průtoku krve při remitující depresi. Studie autopsie ukázaly významné redukce v denzitě a velikosti neuronů a glií v dorzolaterálním a orbitálním prefrontálním kortexu u depresivních pacientů. Například, depresivní symptomy korelují se snížením rCBV (relative cerebral blood volume) v levé hemisféře a zvýšení rCBV v pravé dorzolaterální prefrontální kůře (Andersen & Teicher, 2008).

Obecně je ale pravá hemisféra citlivější na traumatické vlivy více než levá (Henry, 1993, 1997) a je také více spojena s autonomním a neuroendokrinním systémem a intenzivněji reaguje na sekreci stresových hormonů, CRH a kortizolu (Spence et al., 1996; Sullivan a Graton, 1999a,b; Schore, 2001). Tato lateralizace je také spojena s podmíněnou odpovědí na podněty, které vyvolávají strach a funkce amygdaly v těchto procesech jsou pravoemisfericky dominantní (LaBar et al., 1998). Tyto nálezy jsou rovněž konzistentní se suboptimální odpovědí adolescentů na mnohá antidepresiva. První epizoda u adolescentů s významnými traumatickými zkušenostmi v dětství se často vyskytuje mezi 12-15 rokem věku a výsledky naznačují, že raný stres nejenom že zvyšuje riziko deprese, ale že její vývoj akceleruje se začátkem ve včasné adolescenci (Andersen & Teicher, 2008). Deprese, u kterých nebylo zaznamenáno zneužívání, nebo přehlížení se objevují později v dospělosti. Co je ale důležité, že deprese s anamnézou zneužívání, nebo nějaké významné ztráty vede k menší odpovědi na obvyklou farmakoterapii, než je tomu u depresivních jedinců bez takovéto historie. Expozice stresu v dětství tedy může predisponovat k depresi po dlouhé inkubační době alterovaného hippokampu a naopak, stres v adolescentním období predisponuje k depresi po krátké inkubační době přímým ovlivněním prefrontálního kortexu (Andersen & Teicher, 2008).

V rozvoji těchto poruch regulace emotivity podle současných výzkumů sehrává také velmi významnou roli mozeček (cerebellum). Podle současných poznatků mozeček má velmi významnou úlohu v regulaci motorického systému, zprostředkovává spino-cerebellární a vestibulocerebellární integraci, a také má významnou roli v regulaci emotivity, pozornosti a iritabilitě limbického systému. U mnoha lidí s duševními poruchami (podmíněnými jak geneticky tak i traumaticky) byly v mozečku nalezeny abnormality a to zejména pak ve vermis mozečku, který moduluje dopaminový obrat v nc. accumbens a má zdlouhavou ontogenezi a velkou denzitu glukokortikoidních receptorů, což ho do značné míry predisponuje k vysoké citlivosti v reakci na stresové podněty a zejména pak na raný stres (Andersen & Teicher, 2008; Andersen et al., 2008).

Pozoruhdné poznatky doložila Andersenová a kol. (2009), kteří hledali vztah mezi objemem linguly v oblasti anteriorního vermis cerebella a expozicí fyzickému násilí,

hrubému zacházení, trestání, verbálnímu násilí, nebo zážitku domácího násilí s využitím neurozobrazovacích metod spolu s retrospektivním zjišťováním subjektivních vzpomínek. V této studii byla měřena šedá hmota laloků cerebella a jejich nálezy doložily, že lingula nebyla ztenčena, ale naopak, že šedá hmota vykazovala zvětšení u subjektů s historií týrání a špatného zacházení. Dále autoři našli silnou korelaci mezi průtokem krve jádrem vermis mozečku a symptomy limbické iritability měřené prostřednictvím dotazníku Limbic system Checklist LSCL-33, který zjišťuje symptomy temporální epilepsie (symptomy psychické, sensorické, somatické bez klasických tonicko-klonických křečí) a navrhli hypotézu v pohledu na mozeček jakožto na „emoční regulátor“, který moduluje velké množství behaviorálních odpovědí, původně připisovaných limbickému systému.

## 1.6. DISOCIACE, PAMĚŤ A TRAUMA

Limbický systém sehrává důležitou roli v procesech paměti, učení a kontroly emočních odpovědí. Jeho poškození tudíž ovlivňuje paměťovou konsolidaci a má signifikantní dopad na fixaci nových informací v dlouhodobé paměti cestou ovlivnění dlouhodobé potenciace (long term potentiation- LTP) (Lynch, 2004; McGaugh, 2000). Jedním z etiologických faktorů podílejících se na těchto poškozeních je stres. Kromě toho, stres pravděpodobně ovlivňuje kódování a vybavení emočních vzpomínek v amygdale a neemočních vzpomínek v hipokampální formaci, následkem čehož se paměťové stopy utvářené pod vysokým stupněm stresu kvalitativně změny a dochází k typickým formám prostorovo-časové dezorganizace, fragmentace a neúplnosti (Brewin, 2007; Nadel & Jacobs, 1998; Payne et al., 2006). Trauma se zakóduje do paměti patologickým způsobem (ne jako běžná vzpomínka, která se otiskne do verbálního a lineárního úseku nějaké části příběhu) nýbrž má tendenci spontánně „prorážet“ do vědomí v podobě flashbacků, nebo v trýznivých snech a nočních můrách zobrazujících emocionálně bolestivé události. Lifton (1980) na základě stávajících výzkumů a klinických zkušeností uvádí, že traumatické vzpomínky není možné zformulovat do slov, chybí jim kontext a jsou spíše zakódované do podoby sugestivních vjemů a představ.

Podle neurovývojového výzkumu mají traumatické události, jako zneužívání v dětství nebo zanedbání péče v prvních letech života, často dlouhodobý dopad na emocionální, behaviorální, kognitivní, sociální a fyziologické funkce (Corcoran et al., 2003; Morrison et al., 2003; Teicher et al., 2003; Read et al., 2001). Reakce organismu na traumatický stres zahrnuje poruchy autoregulačních systémů, jako je hypotalamo-hypofýzo-adrenální osa (HPA), které vyúsťují v hyperarousal, tachykardii a další symptomy lability autonomního nervového systému (Read et al., 2001). Pozoruhodný příklad těchto souvislostí mezi psychickými, behaviorálními a fyziologickými projevy představují pozorované vztahy symptomů limbické iritability související s některými projevy u temporální epilepsie (Teicher et al., 2003, 2006). Tyto nálezy ukazují, že traumatická poškození doprovázená výše uvedenou stresovou kaskádou mohou také vyvolávat hyperexcitabilní stavy spojené se sníženou tolerancí k záchvatům a mohou

vést k latentním epileptogenním procesům, nebo se mohou rozvinout v epilepsii. Tyto jevy byly podrobně studovány na zvířatech při pokusech s experimentálním rozněcováním epilepsie (kindling). Kindling představuje opakování subkonvulzivních elektrických impulsů, které mohou přivodit snížený práh k záchvatům a mohou vyústit ve vyvíjející se epileptický stav. Ačkoliv byl tento model velmi podrobně rozpracován na zvířatech, není v této chvíli jisté, zda kindling skutečně odpovídá etiopatogenezi epilepsie u lidí (Jensen et al., 2000; Walker et al., 2002). Model kindlingu byl také navržen jako vysvětlení symptomů podobných epilepsii, které jsou vázány k opakovaným traumatům a stresu jako např. zneužívání v dětství (Teicher et al., 2003; Post et al., 1995; Putnam 1997). Tuto teorii podporují důkazy o případech některých psychiatrických pacientů, u kterých byly pozorovány psychosenzorické symptomy epileptogenní povahy (příznaky podobné komplexním parciálním záchvatům- CPSS), často bez zřejmých EEG abnormalit. Tyto symptomy jsou obvykle charakteristickým projevem epilepsie temporálního laloku, ale mohou se náhle objevit i bez patrných záchvatů u takzvaných poruch epileptického spektra (Roberts et al., 1992, 1999; Hines et al., 1995; Jampala et al., 1992). Typickými a charakteristickými příznaky jsou výpadky paměti, zmatenost, upřené zírání, občasná podrážděnost, občasná afázie, jamais vu, čichové halucinace, chuťové halucinace, vizuální halucinace (např. jiskření), parestézie, znecitlivění, sluchové halucinace (např. zvonění telefonu), bolesti hlavy s nevolností nebo s fotofobií, náhlé změny nálady, děja vu, cizí (vkládané) myšlenky a poruchy spánku (Roberts et al., 1992, 1999; Hines et al., 1995). Velká část těchto příznaků je charakteristická pro takzvanou poruchu epileptického spektra (ESD). Ačkoliv fenomenologie ESD a pozitivní klinická odpověď na antikonvulziva, pozorovaná u většiny ESD pacientů by mohla naznačovat přítomnost subklinické elektrofyziologické dysfunkce, nedostatek jasných nebehaviorálních důkazů CNS poruchy (to znamená EEG) může zakrývat základní neurologickou povahu ESD (Roberts et al., 1992, 1999; Hines et al., 1995). Na straně druhé jsou tyto symptomy, projevující se podobně jako epilepsie, zmiňovány v úzké souvislosti se zvýšenou citlivostí na rodičovský vliv a disociativními tendencemi, které jsou spojeny se zneužíváním v dětství a dalšími traumatickými událostmi (Roberts, 1993).

Hlavním charakteristickým znakem disociace je prolomení nebo rozštěpení duševní jednoty převážně jako důsledek prožitého traumatického stresu (Read et al., 2001; Zahn et al., 1997). Disociace představuje zvláštní formu vědomí, ve kterém jsou události běžně spolu související odděleny jedna od druhé (Li et al., 1992). Podle moderní definice představuje disociace poruchu nebo změnu v integračních funkcích identity, paměti nebo vědomí a vede také k charakteristickým somatoformním příznakům (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1993; Nijenhuis et al., 1996). Za patologických podmínek se mohou tyto traumatické, trapné, bolestivé vzpomínky deliberovat a podle nich se pak v disociovaném stavu často řídí chování. Vytváří se tak určité stereotypy, které se odrážejí v regulaci neurovegetativní, emoční i motorické. Tyto vzorce mají tendenci na sebe strhávat podněty podobné a ne zcela specifické a tím se dále posilovat (Faber, 2005).

Další zaznamenané důkazy, které popisují vztah mezi epileptickým procesem a disociací, jsou založeny na klinických datech, která zdůrazňují možnou roli anomálií tem-

porálního laloku u patologické disociace (Putnam, 1997; Teicher et al., 2003; Bob, 2003b).

U traumatizovaných a disociovaných pacientů se pravděpodobně v souvislosti s kindlingem také vyskytují změny v EEG, které typicky zahrnují frontální a temporální hroty a ostré vlny nebo paroxysmální pomalé vlny (Putnam, 1997; Teicher et al., 1993, 2003; Ito et al., 1993). Stejně tak byla zaznamenána epileptická aktivita v disociativních stavech během depersonalizace (Sierra, Berríos, 1998), při nespécifikovaných disociativních poruchách, disociativních záchvatech (tzv. pseudoepilepsie) (Bowman, & Coons, 2000) a disociativních stavech vědomí jako je posedlost, mimotělní zážitky, zážitky blízké smrti nebo náboženské zážitky (Saver, Rabin, 1997; Alvarez, 2001; Blanke et al., 2002). Na druhou stranu pacienti se záchvaty popisují stavy obdobné disociativním stavům, například depersonalizace, výpadky paměti, amnézie a autoskopie (vidění či pozorování sebe sama) (Putnam, 1997). Vědomí není v těchto stavech zcela lucidní, nastává často obnubilace, chování je málo kontrolované, vzniká disociovaný stav čili polovědomé nebo zcela nevědomé automatické nebo impulzivní či paranoidní chování (Faber, 2005).

Současná data poukazují na to, že temporo-limbický záchvat může vytvořit disociativní příznaky i bez fokálního neurologického poškození (Spiegel, 1991). Tyto důkazy, spojující disociativní příznaky s temporo-limbickými záchvaty za neepileptických okolností (tj. tehdy pokud neexistuje průkazný nálezný epileptického záchvatu), odpovídají poznatkům, že u epilepsie temporálního laloku se disociativní příznaky objevují nejčastěji během interiktální fáze a ne během iktální fáze (Spiegel, 1991). Tato zjištění jsou v souladu s důkazy, že se u některých psychiatrických pacientů, často bez zjevných EEG abnormalit, mohou objevit psychosenzorické příznaky epileptogenní povahy (tzv. symptomy komplexních parciálních záchvatů- CPSS), které byly výše zmíněny (Roberts et al., 1992; Hines et al., 1995; Jampala et al., 1992). Takové nálezy u psychiatrických pacientů odpovídají také publikovaným údajům, které dokládají lateralizovanou temporo-limbickou dysfunkci u pacientů trpících depresí vpravo a schizofrenií vlevo, která je pravděpodobně způsobena subklinickou elektrofyziologickou dysfunkcí (Hugdahl, 2001).

Navíc poškození limbického systému i v těchto případech může následně vést k vzniku epileptických záchvatů s abnormalitami v EEG. Změny na levé straně mozku tak mohou být doprovázeny ochuzením verbálního vývoje, směrem k větší suicidalitě a destruktivnímu chování. Ve všeobecnosti tok kognitivní aktivity vychází u vnějších sensorů odkud se informace zpracovává nejdříve z thalamu, předtím než bude opět distribuována a obnovena v kůře. V kontrastu s tím je emocionální aktivita úzce spojena s viscerálními procesy nejdříve zpracovanými v retikulárních formaci, mozkovém kmeni a hypothalamu, které se promíchávají s vyššími úrovněmi zahrnujícími kognitivní procesy prostřednictvím integrace v oblastech limbického systému (Faber, 2005). Přetížení tohoto systému tak jak jsme zmiňovali již výše, vede k procesům disociativního charakteru, které alterují do podoby, která by odpovídala dichotomii ve formě psychické nebo somatické disociace.



## 1.7. ZÁVISLOST A JEJÍ MNOHOÚROVŇOVÁ REPREZENTACE

Jedním z cílů této práce je vedle vztahu deprese k jevům provázejícím limbickou iritabilitu také vztah těchto jevů zvýšené iritability a senzitivity k problematice závislosti na alkoholu, které jsou rovněž důsledkem prolínání celé řady faktorů v nichž dispozice genetické a stres vstupují do specifických interakcí, které pak vytvářejí výsledný patologický obraz. Podle stávajících poznatků heritabilita závislosti na substancích přispívá celkovému riziku závislosti přibližně 40-60%. Zbytek je pravděpodobně utvářen environmentálními vlivy. Rizikové faktory pro vznik závislosti se proto projevují jako komplexní souhra genetické citlivosti, širokého spektra životních zkušeností, vliv rodiny, vrstevníků, věk zahájení užívání, komorbidní psychické poruchy. Z hlediska genetického stávající poznatky ukazují na to, že existuje určitý definovatelný počet endofenotypů, které v interakci s vlivy prostředí produkují zvýšené riziko pro vznik závislosti (Anderson et al., 2010). Rovněž pak polymorfní variabilita může hrát důležitou roli v iniciaci, vyjádření (expresi) a udržování závislosti. The Collaborative Studies on Genetics of Alcoholism vedly k identifikaci místa v lidském chromozomu 2, které obsahuje společný lokus genetické vulnerability objevující se u notorických kuřáků a alkoholiků a také další nálezy poukazují na souvislosti mezi závislosti a polymorfizmem RD2 receptorů (Beirut et al. 2004).

Významný vliv ve vztahu k závislosti na alkoholu vykazuje také nikotin. Například bylo zjištěno, že intracereberální injekce nikotinu může zmírnit alkoholovou ataxii a takto bylo zjištěno, že nikotinový cholinergní systém může modulovat syndrom z vysazení alkoholu (Butt et al. 2004). Nikotin může zmírnit NMDA zprostředkovanou neurotoxicitu v průběhu odvykacího syndromu. Tento typ modulačního efektu se může stát manifestním společně s osobností alkoholika, u kterého je zvyšování konzumace nikotinu asociováno se zvýšením kognitivní výkonnosti (Ceballos et al. 2006) což odpovídá poznatkům, že cca 80 % závislých na alkoholu pravidelně kouří. V kontextu genových determinant podílejících se na nikotin-alkoholové koadikci je možné, že některé z těchto citlivých interakcí mezi alelami mohou sehrávat částečně nepřímý vliv na vývoji základních osobnostních znaků, jako je formování temperamentu (Lakatos et al., 2003), vyhýbavého jednání (Szekely et al., 2004), vyhledávání nového (Laucht et al., 2005), či citlivosti na stres (Koob, 2006, Lovallo, 2006). Další zajímavou možností, která může zvýšit pravděpodobnost těchto souvislostí je stávající pozorování partnerského výběru mezi muži a ženami, kteří kouří cigarety a konzumují alkohol (Agrawal et al. 2006).

V souvislosti se závislostí na alkoholu existují také významné nálezy získané ze zkoumání dvojčat. Riziko je významně vyšší u jednovaječných než u dvojvaječných dvojčat a také u dětí alkoholiků, které byly adoptovány lidmi bez závislosti na alkoholu, existuje troj až čtyřnásobně vyšší pravděpodobnost vzniku alkoholizmu. Pokud je v blízké rodině alkoholizmus, riziko je 3-4 krát vyšší rovněž u rodinných příslušníků. O tom, že alkoholizmus je částečně geneticky determinován svědčí i výzkumy na zvířatech. Například závěry jedné ze studií svědčí o vrozeném rozdílu opiátového systému u myši a opic, jímž je podávána droga, která blokuje opiátové receptory, to

znamená, že je určitým částem mozku znemožněno reagovat na opiáty (endorfiny, enkefalinu), a v důsledku toho tato experimentální zvířata projevovale minimální zájem o alkohol ve srovnání s kontrolní skupinou. Ve výše zmíněném výzkumu byla jedna skupina kryš vyšlechtěna k velké oblíbě alkoholu a druhá byla k alkoholu zcela lhostejná. Ve skupině „pijáků“ produkoval mozek po podání alkoholu významně vyšší množství opioidů, než tomu bylo u kryš, které k alkoholu netíhly. Můžeme z toho usuzovat, že lidé, jejichž opiátový systém silně reaguje na alkohol, mívají z alkoholických nápojů větší požitok a je tudíž u nich větší pravděpodobnost, že se stanou alkoholicí (Ingvar et al., 1998).

Jeden z nedávno provedených výzkumů zahrnul mezi činitele, které mohou ovlivňovat požitok z alkoholu a podílet se na vzniku závislosti změny v související s GABA (gamma-aminobutyric acid). Výsledky těchto studií ukazují, že v reakci na etanol se uvolňují mozkové chemické látky zvané neurosteroidy. Neurosteroidy mimo jiné také zvyšují účinek jiných chemických látek jako například etanolu, které působí na receptory GABA. Jedním z úkolů těchto receptorů je tlumit reakce mozku a těla na stres. Proto by mohla být rizikovým faktorem pro alkoholismus nízká hladina neurosteroidů v mozku a jejich nedostatek by pak mohl způsobit, že postižený bude hůře reagovat a zvládat stres a na to aby mu mohl čelit, zvyšuje uměle hladinu neurosteroidů pomocí alkoholu (Krystal, 2006). Ženy od přírody produkují větší množství neurosteroidů, proto možná trpí alkoholizmem menší počet žen než mužů. Hladina neurosteroidů kolísá v průběhu menstruačního cyklu, kdy riziko k pití alkoholu u žen narůstá (Morrow et al., 1999). Další souvislosti zejména ve vazbě na sexuální chování budou popsány níže.

## 1.8. NEUROANATOMICKÁ A MOLEKULÁRNÍ ÚROVEŇ ZÁVISLOSTI NA DROGÁCH A STRES

Drogy produkují četné změny, které se zúčastňují v procesu sklonu k závislosti a jsou primárně zprostředkované jen několika málo klíčovými oblastmi v mozku (Hyman et al., 2006), přičemž veškeré formy zneužívání návykových látek jsou asociovány se zvýšením dopaminu v nucleus accumbens (Dayan & Balleine, 2002; Koob & Swerdlow, 1988; Weiss, 2005). Zásadní úlohu v tomto procesu hraje také hipokampus, který může modulovat-zmírnit nebo „upravovat vstup“ odpovědí z nucleus accumbens, odrážející tuto prvotní zkušenost a je zapojen do procesu senzitivace, jako formy učení a udržování paměti v rámci asociací této zkušenosti, pocházející z prefrontálního kortexu (Grace et al., 2007). Významný faktor také představuje narušení GABA inhibice související s některými oblastmi prefrontálního kortexu, hippokampu či cerebella a vztahující se ke stavům vysazení alkoholu. Důležité faktory při uvědomování si motivačně významného rysu spojeného se zneužíváním a vznikem závislosti jsou zprostředkovány prefrontálním kortexem se vstupem do nc. accumbens (Kalivas et al., 1998, 2005; Pickens et al., 2003; Robinson & Berridge, 1993) k němuž je kontext (např.: odměna, nebezpečí) asociován v amygdale (See et al., 2003).

Na základě asociací této zkušenosti jsou podněty okolí spojeny se zkušeností vzít si drogu, přičemž asociace s drogovým podnětem jsou utvářené emoční vazbou v amygdale (See et al., 2003). Většina podmiňování probíhající v amygdale je zprostředkována glutamátovými synapsemi, což je doloženo také možností zabránit podmiňování (u animálních modelů) umístěním antagonistů NMDA (n-metyl d-aspartát) receptorů přímo v laterální amygdale. Dochází tak k významnému snížení zapamatování informace vyvolávající obavu a blokování podmiňování úzkostných informací. Strach podobně jako odměna jsou důležité v procesu motivace (Panksepp, 1998). Proto také amygdala jako rezervoár paměťových zážitků často s negativním obsahem je důležitá v udržování takových vzorců chování, které jsou provokovány právě negativním podnětem. U závislosti probíhá učení ve formě podmiňování nejpravděpodobněji tak, že vnitřně prožívané napětí v podobě dyskomfortu (jako projev senzitivace subkortikálních struktur jako je amygdala, například v důsledku stresu, traumatu a pod.) bude narušovat selektivní pozornost ve smyslu preference podnětů z prostředí, které budou nést znaky možného uvolnění vnitřní nerovnováhy, tj. sebededikace (Panksepp, 1998). Tento signál se nejdříve zpracuje jako nepodmíněný a opakovaná zkušenost jej díky vytvořeným asociacím uloží ve formě podmíněného automatického stereotypu. Jak bude uvedeno níže svou roli zde sehrává glutamátem potenciovaná dlouhodobá paměť LTP. Vznikne postupně forma závislého chování, které je hnáno baživostí udržovanou vysokou hladinou dopaminu. Tak se může k asociaci napětí-uvolnění připojit asociace, která zvyšuje hladinu stresu v důsledku samotného vysazení alkoholu. Zároveň se v tomto procesu užití alkoholu, uplatňuje změna poměru glutamát (NMDA) a GABA. Glutamát je inhibován při napití a pulzně se vyplavuje při vysazení, čím se podílí na negativní zkušenosti spojené s poklesem hladiny alkoholu a cirkulárně podporuje napití (Panksepp, 1998).

Expozice stresem v raném období života aktivuje systém odpovědi na stres a fundamentálně alteruje jejich molekulární organizaci modifikováním jejich senzitivity (Caldji et al., 1998; Liu et al., 1997; Meaney & Szyf, 2005; Seckl, 1998; Weaver et al., 2004; Welberg & Seckl, 2001; Young, 2002). Molekulární modifikace způsobené stresem podle stávajících poznatků především zahrnují: (1) alteraci v podjednotkách struktury GABA-benzodiazepin supramolekulárního komplexu, vedoucí k ochabujícímu vývoji centrálního benzodiazepinového a vysoce afinitního GABA-A receptoru v hippocampu, amygdale a locus coeruleus (Caldji et al., 1998, 2000a, 2000b; Hsu et al., 2003); (2) elevaci corticotropin releasing hormonu (CRH) mRNA stupně v amygdale a hypothalamu a poklesu CRH mRNA v hippocampu (Caldji et al., 1998; Liu et al., 1997); (3) pokles denzity  $\alpha 2$  noradrenergických receptorů v locus coeruleus (Caldji et al., 1998) a epigenetickou alteraci v DNA vzorci metylace v hippocampálním exonu 17 glukokortikoidního receptoru (GR) promotoru genu (Weaver et al., 2004, 2006).

Podle některých neurovědních poznatků je tedy drogová závislost důsledkem specifické serie neuroadaptací, které se vyskytují v průběhu opakovaného užití (Hyman et al., 2006). Tyto změny probíhají v různých úrovních od molekulární, až po funkční a strukturální změny podmíněné změnami exprese genů. V průběhu stavů bez závislosti tedy amygdala přijímá informace z početných oblastí mozku, včetně hippocampu a prefrontálního kortexu způsobem, který je kontextově relevantní a flexibilní (Gour-

saud et al., 2006). V důsledku stresu tento systém ztrácí některé modulační funkce, například vstupy z prefrontálního kortexu jsou menší a navíc mnohem razantněji odpovídají na selektivní drogové podněty, které vedou k relapsu. Tento efekt výše změněných struktur může být podmíněn jednak samotným efektem drogy, ale také předchozí vulnerabilitou a menší inhibiční funkcí směrem k amygdale, pozměněné v důsledku prožitého stresu, která disponuje jedince k dřívějšímu užívání drogy (Goursaud et al., 2006; Andersen & Teicher, 2009).

Dalším alternativním vysvětlením by také mohlo být narušení negativního feedbacku HPA osy, zvýšení mCRH v amygdale a jeho snížením v hippokampu (Goursaud et al., 2006). Jde o to, že hippokampus má veliké množství glukokortikoidních ale i mineralokortikoidních receptorů, které vykazují inhibiční vliv na HPA osu a vysoké hladiny kortizolu mohou být inhibovány hippokampální stimulací. Bylo pozorováno jak v animálních modelech, tak i u lidí, že v důsledku závažného stresu, či traumatu dochází ke zmenšení objemu hippokampu (Panksepp, 1997). Stres může ovlivnit expresi BDNF (brain derived neurotrophic factor) a tím se také podílet na poruchách neurogeneze a synaptogeneze také v hippokampu, ale i jiných oblastech regulace. Tím se naruší zpětně vazební inhibice hippokampu s následnou dezinhibicí hypothalamu, hypofýzy, nadledvinek a kortizolu, ale pokud dojde k narušení zpětné vazby exprese CRH se nezníží. Zároveň dojde k poruchám dalších regulačních funkcí, včetně některých funkcí imunitního, vegetativního a endokrinního systému (Panksepp, 1997). Navíc kompulzivní užívání alkoholu zvyšuje také přímo vysokou reaktivitou hypothalamo-hypofyzo-adrenální osy (HPA) (Hyman et al., 2006).

## 1.9. MOLEKULÁRNÍ A NEUROCHEMICKÁ ÚROVEŇ ZÁVISLOSTI

Alkohol facilituje funkci kyseliny gama amino máselné (GABA) a GABA A typ receptoru což má za následek snížení symptomů způsobených vysazením alkoholu. Alkohol zvyšuje uvolňování GABA, zvedá hladinu neurosteroidů a může silně zvětšit funkci GABA A podtřídy receptorů, které vykazují vysokou afinitu k GABA a neurosteroidům a dále také relativní necitlivost k benzodiazepinům, nízkou chloridovou vodivost či extrasynaptické uložení. Variace genů podjednotek GABA A receptorů mohou přispívat k vulnerabilitě k alkoholizmu, částečně také v kontextu dalších environmentálních rizikových faktorů (Panksepp, 1998; Krystal et al., 2006). V tomto kontextu bylo ukázáno, že alkoholová závislost je spojena s časově vázanými změnami denzity a genové exprese podjednotek GABA A receptoru v mozku, které přispívají k odvykacímu syndromu i když hladina kortikálního GABA není redukována v průběhu akutního syndromu z odnětí alkoholu (Verheul et al., 1999). Detoxifikace zprostředkovaná benzodiazepiny zvyšuje fyzickou komponentu GABA funkce. GABA funkce ale také pravděpodobně přispívají ke komorbiditě závislosti na nikotinu a alkoholu ale dochází i k poškození jiných mediátorových systémů jako je 5 HT systém (Ciccocioppo, 1999), endorfinový systém (Van Ree, 1996) a glutamátergní systém (Cornisch & Kalivas, 2000).

Navíc mozek reaguje na každý podnět uvolněním dopaminu. Je dobře známo, že mozkový dopaminergní systém hraje elementární roli v procesech závislosti (Koob, 1999; Wise, 1994). Role dopaminu v těchto procesech je ale velmi komplexní a není dostatečně specifická (Berridge & Robinson, 1998; Di Chiara et al., 1999; Hyman & Malenka, 2001; Ikemoto & Panksepp, 1999; Robinson & Berridge, 1993; Salamone et al., 1997; Schultz, 1998; Spanagel & Weiss, 1999). Všechny drogy totiž při zneužívání indukují zvýšení dopaminu v mezolimbickém dopaminovém systému odměny (zejména v nucleus accumbens) (Wise, 1996). Při vzniku závislosti pak má význam především pozitivní posilování zprostředkované dopaminergním (thalamus, amygdala a nc. accumbens) a opioidním systémem. Dopaminergní systém je výrazně stimulován v průběhu užívání zejména v oblasti ventrálního tegmentu a nc. accumbens. Jde o systém odměny, který zprostředkovává psychickou energizaci, zájem i smysl. Dopamin je podstatným působkem v systému, který je označován jako hledací, motivační, explorační, pozornostní, očekávací a podobně (Panksepp, 1998). Jde tedy o okruhy aktivované při hledání odměny v prostředí. Některé neurochemické studie se zejména díky elektrofyziologickým poznatkům dostávají k informacím jak tento systém funguje. Zjistilo se, že DA neurony jsou spouštěné ve značně rytmickém tempu a to se dvěma, nebo třemi vrcholy v čase se zkracováním vrcholové amplitudy. DA neurony mají endogenní pacemaker a jejich aktivity jsou aktivovány ve stabilním čase v průběhu dne včetně jejich aktivace v REM spánku. Některé stávající poznatky ukazují, že DA systém je připraven zprostředkovat nabuzení chování v momentu povšimnutí si nebo zpozorování relevantního podnětu, jehož nabuzení aktivně zprostředkovává chování a neurony zaujmají synchronizační vzorec, který vede k elevaci anticipatorního chování (Panksepp, 1998). Existuje v tomto kontextu značné množství důkazů, že DA neurony jsou výrazně reaktivní na motivační stimuly, které predikují přítomnost odměny v okolí. Byly také uskutečněny rozsáhlé analýzy neurofyziologických odpovědí neuronů v DA polích amygdaly a bazálních ganglií. Rovněž bylo pozorováno, že tyto soubory neuronů jsou obzvláště reaktivní na naučené souvislosti, co naznačuje, že instinktivní tendence a získané chování jsou v těchto oblastech smíšené. Temporální a frontální kortex obsahují veliké množství neuronů, které se aktivují jenom v reakci na podnět, který získal smysl tím, že byl prediktivně spojen s odměnou (Panksepp, 1998).

Bylo také zjištěno, že dopaminergní systém je výrazně stimulován v průběhu užívání návykových látek, zejména v oblasti ventrálního tegmentu a nc. accumbens. V tomto procesu rozvoje závislosti a jejího udržování má významné místo prožívání a predikce odměny. Panksepp (1998) soudí, že mnoho vědců si v současnosti myslí, že požitek, nebo odměna odráží v konečném důsledku reakce opiátových systémů v mozku a tento názor má v současnosti největší empirickou podporu. Požitek a tedy prožívání odměny je z tohoto hlediska něco, co naznačuje biologickou užitečnost, to znamená informaci, která informuje mozek o schopnosti nastolit homeostatickou rovnováhu. Opiáty jsou důležité při chuťových rozhodnutích, účastní se dobrých pocitů, které jsou generované mateřským chováním a jinými sociálními interakcemi včetně dotyku. Mozkové opiáty se zřejmě účastní na každém požitku a slouží jako všeobecný neurochemický signál, že se tělo navrácí do rovnováhy. V jedné z prvních studií na měření

možné neuronální aktivity v trajektorii exploračního systému (Panksepp, 1998), se zjistilo, že neurony v LH (laterální hypothalamus) se nabudily, když zvířata hledala potravu (v apetitivní fázi chování) a jejich aktivita poklesla, když byla potravu nalezena a začalo krmení (konzumní část chování). Další výzkumy na opicích ukázaly, že systém je aktivnější při reakcích na podněty, které predikují odměnu, než na odměnu samotnou, i když některé neurony v LH reagují i v průběhu aktuálního zážitku odměny. Tato data ukazují na to, že neexistuje jediná oblast pro rozličné emoce, ale že vše se nakonec vynořuje z interakce vícero systémů. Proto se v současnosti více hovoří o okruzích, sítích, buňkových spojeních, než o centrech. Specifické okruhy mají specifickou psychologickou sféru vlivu a je zjevné, že behaviorální nabuzení exploračního systému LH je více spojeno s předběžným nabuzením, které predikuje odměnu, než jen s konzumními odměňujícími procesy, které jsou staršími funkcemi mozku (Panksepp, 1998). V procesu učení, který je mechanismem klasického podmiňování (Schiff, 1982), jsou k droze vázané podněty také schopny indukovat vyplavení dopaminu v mezolimbické oblasti (Di Ciano et al., 1998; Duvauchelle et al., 2000; Gratton & Wise, 1994; Katner & Weiss, 1999; Kiyatkin & Stein, 1996; Kiyatkin et al., 1993). Tyto oblasti vytvářejí kritické okruhy, ve kterých probíhá učení o znacích prostředí, které predikují odměnu, nebo je nutné se jim vyhnout a jsou často spojené s vnitřními stavy emoční interpretace, které se podílejí na vytvoření podmíněného stavu a s ním spojeného stavem naučeného chování. Významné místo v tomto procesu má hipokampus. Tento pozornostní systém (explorační, hledací) je propojen s vyššími mozkovými mechanismy, jako je frontální kortex a hypothalamus, které stanovují plány využitím vyšších časových a prostorových informačních procesů. Okruhy vedoucí skrze laterální hypothalamus mohou spustit "hippokampální theta rytmus", který je elementárním signálem v této struktuře (Panksepp, 1998). Na špičce každé theta vlny, je glutamát indukované posílení hipokampálního markru učení známého jako dlouhodobá potenciace (long term potentiation). Tato potenciace (LTP) představuje dlouhodobé synaptické transmise (trvajících několik minut, hodin, dní) vyvolané krátkou vysokofrekvenční stimulací presynaptické části NMDA receptorů. Předpokládá se, že LTP je důležitá v počátečních fázích procesů spojených s učením a zapamatováním. Při konsolidaci paměti dochází k transformování obsahů krátkodobé paměti do dlouhodobé paměti a tento proces je doprovázen v průběhu LTP zvyšováním transkripčních faktorů (CREB) a neutrofního faktoru (BDNF). Při výrazných averzivních, negativních, bolestivých, trapných a traumatických podnětech je ukládání paměti atypické. Dochází k blokování LTP v oblasti prefrontálního kortexu a hipokampu a obsahy (silné emoční, traumatické) se uloží především v subkortikálních strukturách, především amygdale, kde jejich vyvolání má za následek automatické chování (Bob, 2007; Nadel & Jacobs, 1998). V případě závislosti se může napodmiňovat podnět, který vede k úlevě emočního napětí (to je udržováno v procesu senzitivace a prožíváno například jako difúzní napětí, či úzkost) a tím je droga (např. alkohol). Proces paměti je spojován převážně s hipokampem a také amygdalou. Hipokampus má také silné spojení s hypothalamem prostřednictvím descendentních svazků fornixu a současně, role mezolimbického dopaminového systému odměny se posouvá z „uspokojující energie“ směrem do role „chtění“ tedy do procesu jako je drogový craving (Robinson & Berridge, 1993). Tato

role dopaminu je v souladu s motivační senzitivizační teorií (Incentive Sensitization Theory) (Robinson & Berridge, 1993). Tato teorie předpokládá, že návykové drogy zvyšují dopaminovou mezolimbickou transmissi, čímž připisuje význam především percepci a mentální reprezentaci událostí asociovaných s aktivací tohoto systému. Proces je zamýšlen jako transformace vnímaného stimulu připsáním významu určitému jeho rysu. Přechodné vnější podněty spojené s přežitím mohou být ty, které postupně vytvářejí podmíněné neurální cesty zpět do apetitivního systému (Panksepp, 1998). Jinými slovy, pozornostní systém automaticky zhodnotí důležitost událostí v prostředí a uloží si tuto zkušenost do budoucna a to pravděpodobně prostřednictvím určitého typu "podmiňujících" paměťových procesů zejména v amygdale. Není přesně známo jak neurální podněty zvyšují podmíněnou přístupnost do tohoto systému, i když adekvátní hypotéza by mohla být ta že získávají kontrolu prostřednictvím glutamátového okruhu z kortexu, hipokampu a subkortikálních oblastí včetně thalamu, který interaguje s motivačním a exploračním systémem (Clark et al., 1987; Nieoullon, 2002) a také s vyššími mozkovými okruhy, které zprostředkují schopnost předvídat odměnu (Panksepp, 1998). Proces je z velké míry ovlivněn dopaminergní aktivitou zejména v nucleus accumbens a toto zvětšení dopaminergní aktivity v nucleus accumbens není vyvoláno jen odměnou se souvisejícími podněty, ale také s podněty negativními či trestajícími (Gray et al., 1997b). Jeho vyplavení je spuštěno stimulem, nebo aktivitou, která predikuje odměnu nebo averzi a je nutné k zaměření subjektu směrem k signálům tak, že redukuje pravděpodobnost, že budou ignorovány. Kompetitivní signály, označené jako méně významné se tak nemohou stát zdrojem pro alternativní chování (Panksepp, 1998).

Aktivace opioidních interenuronů v nc. accumbens: (např. po požití alkoholu) vede také ke zvýšenému uvolňování dopaminu a také GABA, přičemž u lidí jsou v průběhu intoxikace zapojeny rovněž receptorové systémy NMDA i GABA. NMDA jsou v tomto stadiu tonicky inhibovány a při vysazení se objeví rebound (znovunaskočení, vzchopení) přičemž aktivace těchto receptorů se projeví zvýšením glutamatergní transmise a snížením inhibice zprostředkované  $\alpha 2$  a  $\alpha 4$  podjednotkami GABA A receptorů. Na biologii odměn se ale také může podílet noradrenalin z locus coeruleus a hipokampu, jehož hlavní úloha je jinak v regulaci resp. urychlování motoriky. Noradrenalin se při průběhu alkoholové závislosti uplatňuje především ve stavech vznikajících při vysazení, přičemž morfologickým substrátem tohoto procesu je locus coeruleus (Panksepp, 1998).

Významnou úlohu v těchto procesech sehraává také acetylcholin, který se podílí na vědomé motorické činnosti a je také látkou potřebnou pro kognitivní, paměťové a poznávací funkce. Při akutním deficitu acetylcholinu proto dochází k dezorientaci a deliriu, či demenci. Abstinence se také projevuje deficitem serotoninergní transmise což souvisí s depresemi, úzkostným chováním, impulzivitou a nutkavostí (cravingem) (Franken, 2003).

Na pozitivním posilování se může podílet také kortikotropin-releasing faktor (CRF) jak je známo ze situací spojených se stresem. CRF (kortikotropin releasing factor) faktor je peptid syntetizovaný v hypothalamu, korových oblastech limbického systému a některých jádrech mozku kmene a je uvolňován ve stresu podobně jako seroto-

nin (ale také u eustresu jako je pohyb či tvůrčí činnost). Podle některých teorií předchází uvolňování serotoninu CRF a to zpětně zvyšuje vlastní uvolňování serotoninu a také dopaminu. Kortikosteron a CRH, jakožto reakce na CRF, modulují mezolimbický dopaminový systém zasahováním do transkripčního regulačního faktoru (CREB) a tedy přímo změnou genové exprese (Deroche et al., 1995; Barrot et al., 1999; Komb, 2000). Také dochází ke změnám BDNF (brain derived neurotrophic factor) s následným ovlivněním neuro- a synaptogeneze, především v oblastech paměťového zpracování stresové události, kterou je i opakované užití drogy. Při akutním a chronickém působení drog či alkoholu tedy dochází k interakci všech výše uvedených systémů včetně dopaminového, serotoninového, acetylcholinového, glutamátového, glycinového a dalších a k vyplavení stresových hormonů včetně CRF s ovlivňováním HPA osy, změnám hladin BDNF, CREB či změnám informačního nebo neuromodulačního propojení mozkových struktur, s důsledky v oblasti emoční, kognitivní i behaviorální (Franken, 2003). Tyto poznatky byly potvrzeny také prostřednictvím moderních zobrazovacích metod, které ukazují u mladých i starších alkoholiků ztrátu šedé hmoty i myelinu (Crews, 2000; Harding et al., 1997; Harper et al., 1987; Phillips et al., 1987). U nutkavých pijáků dochází vlivem vysoké hladiny alkoholu v krvi i k neuronálnímu poškození v oblasti tr. olfactorius, v kortikolimbických oblastech, a také v entorhinálních oblastech a hippokampálním gyrus dentatus (Collins et al., 1996; Crews et al., 2000).

### 1.10. STRES, SENZITIVNÍ PERIODY A ZÁVISLOST NA ALKOHOLU

Na rozvoji závislosti a změnách s ní souvisejících, od neurálních až po molekulární, se podílejí predispozice genetické a osobnostní, faktory související s pohlavím, ale také zvýšená reaktivita a citlivost nezralých jedinců ke stresu, která vede k nutkavé potřebě a vyhledávání drogy jakožto formy znovunastolení patologické rovnováhy. Stres sehrává signifikantní a velmi závažnou roli také v iniciaci a udržování drogového abuzu a je identifikován jako klíčový faktor vedoucí k relapsu užívání drogy (Kreek & Koob, 1998). Také některé závažné výzkumy naznačují, že expozice nepříznivým událostem predisponuje jedince ke zneužívání substancí dříve než ostatní jedince, které podobné události neprožili a to zejména v adolescentním období (Andersen & Teicher, 2002).

Nepříznivé životní okolnosti jsou asociovány se širokým rozsahem psychopatologie, včetně zvyšování rizika pro závislost na substancích. Interakce stresu a vulnerability v průběhu senzitivních period, jak bylo zmíněno již výše ve vztahu k depresi, během dospívání produkuje kaskádu vedoucí mimo jiné k iniciaci užívání substancí u mladých lidí a zvyšuje pravděpodobnost závislosti v dospívání nebo v počátečním období dospělosti. Podle konceptu navrženého Andersenovou a Teicherem jde podobně jako v případě deprese o projev několika zásadních faktorů v rámci vývojových stadií a neuromaturačních událostí, které mohou vysvětlit vyhledávání specifické třídy drog v pozdějším životě. Tři hlavní faktory přispívající k rozvoji užívání drog jsou: 1. senzi-



tizace systému odpovídajícího na stres; 2. senzitivní perioda vulnerability; 3. proces dozrávání v průběhu adolescence (Andersen & Teicher, 2002).

Dle některých pohledů je zneužívání drog „vývojovým onemocněním“, ve kterém jsou podstatné senzitivní periody, kdy užití drogy může nejpravděpodobněji vést k abúzu nebo závislosti (Chambers et al., 2003; Wagner & Anthony, 2002). Podobně jako v případě deprese v období těchto senzitivních period, ve kterých jsou jednotlivé oblasti mozku maximálně citlivé k efektu stresu je důležitým faktorem také perioda zpoždění, která vstupuje mezi čas expozice a manifestaci nepříznivých důsledků. Významná je zejména u periody senzitivity, která se týká poškození hippocampu (10-12 let), krátkou latenci má pak poškození prefrontálního kortexu. Doba latence corpus callosum a cerebella nebyla jednoznačně prozkoumána, ale její pravděpodobný výskyt (viz výše), byl zjištěn při sledování vývoje psychopatologie u týraných dětí. Špatné zacházení v dětství, pramenící ze zneužívání, přehlížení, hrubosti, verbálního ponižování, sexuálního a fyzického násilí, ztráty rodiče, svědectví domácího násilí anebo časté napjaté situace v dysfunkčních rodinách jsou nejdůležitější příčinou špatného mentálního a fyzického zdraví (Chapman et al., 2004; Dube et al., 2003; Felitti, 2002). Jedním z významných důsledků špatného zacházení v raném dětství, jak již bylo zmíněno, je výrazně zvýšené riziko užívání substancí, jejich zneužívání a závislost (Dube et al., 2003). Populační riziko přiřaditelné tomuto typu strádání je 50% pro drogovou závislost, 54% pro deprese, 65% pro alkoholismus, 67% pro suicidální pokusy a 78% pro intravenózní drogové užití (Chapman et al., 2004; Dube et al., 2003). Větší pravděpodobnost vývoje psychopatologie, a také zneužívání návykových látek se objevuje tehdy, když stresové události zasahují jedince v průběhu vývoje v době senzitivní periody (King & Chassin, 2007; Orlando et al., 2004). Navíc bylo zjištěno, že opakovaná expozice stresovým událostem zejména v těchto senzitivních obdobích zvyšuje psychopatologii obecně a vede k iniciaci užívání drogy v mladším věku. Velikost efektu je závislá na stupni expozice různým forem týrání, ale také na období, ve kterém došlo k interakci stresového podnětu s maturationálním obdobím mozku.

Stres predisponuje jedince ke zneužívání substancí v mladším věku prostřednictvím tří hlavních faktorů. Prvním je kompulzivní užívání drogy, které přímo zvyšuje reaktivitu HPA osy (Hyman et al., 2006). Druhým závažným faktorem je expozice stresu. Třetím závažným faktorem je časové kritérium neuronální maturace, kdy oblasti a okruhy mozku potřebují ke svému dozrávání určitý čas a proto se efekty expozice stresem manifestují s o to větší intenzitou. Zejména tehdy je-li stres asociován se senzitivní periodou vulnerability (Andersen & Teicher, 2004, 2008), která bude později přispívat k vulnerabilitě na zneužívanou drogu. Stres v těchto senzitivních periodách může být proto více selektivní například pro hippocampus a zvyšovat kontextuální odpověď na drogově vztažené podněty. Může ale také dojít ke zvýšení dopaminové aktivity v nucleus accumbens či amygdale, která vede k bazálnímu stavu anhedonie, úzkosti či dysforie, která predisponuje jedince k vyhledávání drogy (Matthews & Robbins, 2003). Také pozdější životní stres může být selektivní ve svých následcích a vést především k poškození prefrontálního kortexu (Leussis & Andersen, 2008), právě tak jako zvýšit vulnerabilitu na podněty asociované s drogou v procesu spojeném s asociativním učením nebo podmiňováním (Ernst et al., 2006; Brenhouse et al., 2008).

V celku tyto procesy zvyšují vulnerabilitu k užívání drogy a posouvají věk iniciace užívání do časnějšího věku, než je pozorováno u populace nezneužívající návykové látky. Načasování poškození způsobeného traumatem proto může hrát roli ve vulnerabilitě užívání substancí vzhledem k tomu, že v procesu vzniku závislosti hrají významnou roli vývojová stádia struktur hippocampu, amygdaly, nc. accumbens, thalamu a prefrontálního kortexu (Andersen & Teicher, 2009).

Vzhledem k tomu, že role hippocampu je poskytovat kontextový tok informací z prefrontálního kortexu (Grace et al., 2007) je pravděpodobné, že ztráta hippocampální synaptické denzity nebo objemu šedé hmoty pozorovaná u jedinců vystavených ranému stresu či stresujícími podnětům v adolescenci může interferovat anebo alterovat vtokovou (gating) funkci, která představuje schopnost přijmout informaci. V současnosti, je však jen relativně málo poznatků o efektech stresem indukovaných hippocampálních změn na vulnerabilitu k abuzu substancí. Je však pravděpodobné, že redukce vtokových inhibičních kortikálních vstupů do nc. accumbens může mít za následek u jedinců exponovaných stresu větší vnímavost k užívání drogy v mladším věku, než mají jejich ostatní vrstevníci (Andersen & Teicher, 2009).

V tomto kontextu existují přesvědčivé důkazy o tom, že expozice stresem v časných obdobích života zvyšuje pocity jako dysforie, anhedonie či anxiety (Ruedi-Bettschen et al., 2006) a přehled stávajících nálezů publikovaný Matthewsem a Robbinsem (2003) ukazuje k hypotéze, že raný životní stres tlumí odměňovací systém. Expozice stresem se projevuje alterací dopaminového systému v nucleus accumbens a také další neurobiologický výzkum ukazuje, že stimuly mající vztah k drogám jsou schopné zvýšit hladiny dopaminu v mozku (Robinson & Berridge, 1993; Schiff, 1982). Vzhledem k tomu, že je známo, že dopamin má vliv na přímou produkci euforie nebo pocitů štěstí (Wise & Bozarth, 1985), některé současné hypotézy ukazují na to, že dopamin slouží prvotně ke zvýšení osobní pozornosti k podnětům, které predikují nebo signalizují odměnu, podobně jako stimuly mající vztah k drogám (Schultz, 1998; Wickelgren, 1997).

Vzhledem k některým nálezům, které ukazují, že předčasné odstavení od matky zvyšuje dopamin a snižuje obrat serotoninu (5-HT/5-HIAA) v nc. accumbens a amygdale v průběhu dospělosti mají někteří autoři tendenci interpretovat proces patologického hledání odměny jako stav vyhledávání ontogeneticky základního zážitku ve vztahu k matce, který nebyl adekvátní měrou uspokojen (Andersen et al., 1999). Přímá měření také ukazují, že izolace od matky zvyšuje hladinu extracelulárního dopaminu v nc. accumbens a amygdale (Kosten et al., 2003) a další změny dopaminového transportu (Brake et al., 2004 a Meaney et al., 2002). Stávající data také ukazují, že apetitivní stimuly mají za následek méně intenzivní odpovědi u separovaných potkanů (Matthews & Robbins, 2003).

Užití drog proto pravděpodobně pomáhá odolávat pocitům anhedonie, a to vede k tomu, že stresovaný subjekt se stává o to více senzitivní na efekt drogy v pokusu normalizovat tento základní stav. Zejména pak amygdala a nc. accumbens, kde dochází k redukci dopaminergní transmise v důsledku raného stresu, pak mají za následek nízké hladiny pozitivní afektivity (Andersen & Teicher, 2009). Efekty stresu na nc. accumbens, nicméně nejsou omezené jenom na rané životní události. Chronický stres

produkuje poruchy neurální adaptace v nucleus accumbens a také ve ventrální tegmentální oblasti, který může být velmi podobný efektům drogové expozice (Fitzgerald et al., 1996; Ortiz et al., 1996). Bylo zjištěno, že stres a špatné zacházení v dětství je také vedle zvýšení periferní hladiny dopaminu asociován se změnami hladin homovanilinové kyseliny (De Bellis et al., 1994, 1999) a s redukcí plazmatické hladiny dopamin beta-hydroxylázy, enzymu odpovědného za konverzi dopaminu na norepinefryn (Galvin, 1995). Kumulace dopaminu se po té projeví v exploračním chování, které vede k uspokojení, nebo vyhýbání se averzivním stimulům. Důležité místo v tomto procesu podmiňování sehrávají změny paměťové organizace zejména v oblastech amygdaly a hippokampu. V tomto kontextu kombinovaný klinický a preklinický výzkum naznačuje, že expozice stresem během raného období života produkuje zpožděný efekt na vývoj hippokampu a změny v objemu hippocampu se objevují až v průběhu dospělosti (Andersen et al., 2008; Bremner et al., 1997; Driessen et al., 2000; Stein, 1997; Vermetten et al., 2006; Vythilingam et al., 2002). Následek stresu např. zneužívání v dětství je proto spojený se ztrátou hipokampálního objemu až v dospělosti, ale ne v průběhu dětství nebo časně adolescence (Andersen et al., 2008; Teicher et al., 2003). Hippokampus proto pravděpodobně v určitém vývojovém stádiu prodělává období latence. Teprve po té co od ataky či ataků významných stresových událostí zejména v období věku 3-5 let a mezi 11.-13. rokem uplyne několik let, projeví se výsledná změna funkční i strukturální a také konkrétní formy psychopatologie. Ta je doprovázena mimo jiné také změnami na úrovni genové exprese především pokud jde o CREB a BDNF a s tím spojenou redukcí synaptogeneze a neurogeneze (Andersen & Teicher, 2004).

V kontrastu ke zpožděnému efektu stresu na hippokampus, stres uplatňuje své maximální efekty na prefrontální kortex až v průběhu adolescence (Andersen et al., 2008; Hall, 1998; Leussis & Andersen, 2008). Z těchto důvodů zdoluhavý vývoj prefrontálního kortexu (Crews et al., 2007; Spear, 2000) může způsobit zvýšenou vulnerabilitu na efekty stresu v průběhu adolescence při dozrávání prefrontálního kortexu a jeho konektivity s ostatními regiony (Ernst et al., 2006). Toto období s periodou senzitivity spadá do věku 14-16 let (Andersen & Teicher, 2004).

V tomto ohledu tedy expozice stresu v dětství může predisponovat k depresi, závislosti, agresivitě, suicidalitě a po dlouhé inkubační době mít za následek alterace hippokampu. Naproti tomu stres v adolescentním období predisponuje k depresi již po krátké inkubační době přímým ovlivněním prefrontálního kortexu. Expozice stresu mezi 14-16 rokem života proto vede ke změnám v aktivaci prefrontálního kortexu a je spojena se ztrátou 8% synapsí u mladých dospívajících (Andersen & Teicher, 2008).

Vliv stresu v období senzitivních period se navíc vývojově významnou měrou prolíná s vývojovými procesy reakce na odměnu. Subjekty, které měly v anamnéze traumatické události s vazbou na senzitivní periody, vykazují v adolescenci snížené reakce na odměňující podněty (Ernst et al., 2005). Tento stav reaktivity je projevem zvýšené aktivované amygdaly, k čemuž dochází v důsledku předchozích stresujících zkušeností, jejichž vliv je zesílen také přirozeně ontogeneticky zvýšenou tvorbou dopaminových receptorů v průběhu adolescence (Durston, 2003). Tato nadměrná aktivace amygdaly a některých dalších subkortikálních struktur pak přetrvává i v období do-

zrávání prefrontálního kortexu v období adolescence (14. až 16. rok života). V tomto období pak také dochází ke zvýšení D1 receptorů v terminálech prefrontálního kortexu vedoucích do subkortikálních struktur (Rubia et al., 2000), kdy za fyziologických podmínek přebírá prefrontální kortex kontrolu nad funkcemi subkortikálními. Za podmínek, kdy stres nebo jiné nepříznivé události při vývoji vedly k nadměrné aktivaci struktur jako jsou amygdala, nc. accumbens a některých dalších subkortikálních struktur, má tato situace za následek vývojově neadekvátní vliv amygdaly a subkortikálních struktur na neurobehaviorální odpovědi CNS na úkor vlivu prefrontálního kortexu. Adolescenti s tímto průběhem vývoje se stávají nápadnými různými poruchami, zejména pokud jde o regulaci emocí a také utváření asociačních kontextů, které jsou obvyklé u zralých jedinců a umožňují vyvážené prožívání sebe sama a uspokojivého vztahu k lidem

Za přirozených, harmonických podmínek vede dozrávání CNS k tomu, že reakce mozku na podněty je více lokalizovaná v prefrontálních oblastech a dochází k omezení aktivace subkortikálních oblastí (Rubia et al., 2000), což má za následek, že amygdala a nc. accumbens ztrácejí převahu v organizaci na cíl zaměřeného chování, což na behaviorální úrovni vede ke zvýšení schopnosti odložit odměnu a umožňuje nárůst frustrační tolerance. Expozice stresem v průběhu adolescence sledovaná v klinických studiích (Andersen et al., 2008) anebo vlivy sociální izolace studované v preklinických studiích (Hall, 1998; Leussis & Andersen, 2008), jsou asociovány se snížením prefrontální šedé hmoty a synaptické denzity, ke kterým v těchto strukturách dochází i tehdy když v ostatních částech mozku dochází jen k malým nebo žádným změnám. Farmakologické studie tuto synaptickou ztrátu vysvětlují jako stresem indukované zvýšení glutamatergní aktivity (Leussis et al., 2008). Zároveň bylo zjištěno, že zvětšení glutamatergní aktivity v prefrontálním kortexu je asociováno se zvýšenou tendencí ke zneužívání drog (Panksepp, 1998; Andersen & Teicher, 2004).

Na obecné úrovni z hlediska ontogenetického se tendence k závislosti objevuje v průběhu adolescence jak u stresovaných tak i u nestresovaných jedinců, z důvodu maturatione prefrontálního kortexu. V tomto období se zdá, že se v CNS ve zvýšené míře odkrývá vulnerabilita odměňovacího systému, objevuje se zvýšená bazální senzitivita na dopamin v nucleus accumbens, zvyšuje se jeho obsah a snižuje se obrat serotoninu jak v nc. accumbens tak amygdale (Andersen et al., 1999). Zvýší se také extracelulární dopamin (což vede u dospívajících k vyšší lokomoční aktivitě a vyhledávání různých podnětů). Protože v důsledku traumatu se nedostatečná inhibiční aktivita zprostředkovávaná limbickým systémem, cerebellem, ale také nedostatečnou regulací prefrontálních okruhů dojde k tomu, že vysoká hladina dopaminu v amygdale začne produkovat dysforii, anhedonii či anxiety. Tento mechanismus je pro adolescenci přirozený, ale pokud nasedá na změněný terén související s raným stresem projeveným po období latence v hippokampu, mozečku (cerebellum), nebo pozdním stresem, který zasahuje synaptické změny v prefrontálním kortexu s následnou subkortikální deregulací včetně amygdaly a nc. accumbens, riziko vzniku závislosti se rapidně zvyšuje. V období adolescence je tedy nutná menší dávka drogy pro vytvoření signifikantní preference. Takto asociovaný kontext je mnohem více rezistentní na zánik, než stejný

kontext u dospělého (Brenhouse & Andersen, 2008). Navíc, vysoký stupeň glukokortikoidních receptorů je vyjádřen v kortexu v průběhu tohoto stadia, které může později zvýšit efekt stresu (Pryce, 2007).

V rámci regulace afektivity vztažené k limbickým strukturám je jak v procesu deprese, tak i v problematice závislostí zapojeno významnou měrou také cerebellum. Jedinci, kteří vyžadují větší množství alkoholu, aby se cítili dobře, nebo aby u nich došlo k projevu symptomů intoxikace jako nauzea, zhoršení posturální stability, nebo zhoršení psychomotorického výkonu mají zvýšené riziko pro vznik závislosti na alkoholu (Anderson et al., 2010). Neurobiologické faktory odpovědné za vznik odlišností v odpovědi na alkohol nejsou jasně identifikovány, ale cerebelární odlišnosti by mohly být dobrými kandidáty. Navíc klíčové znaky intoxikace (poruchy výslovnosti, porucha koordinace, nestabilní chůze, zhoršení pozornosti a paměti) mohou být vztaženy k efektu alkoholu na funkce mozečku. Ve vývoji je jedním z nejdůležitějších faktorů interakce genetické vnímavosti s vnějším faktorem, především stresem jakým může být například týrání, psychosociální nároky přesahujícími adaptační potenciál v dětství jakožto nejdůležitějšími rizikovými faktory. Patologické studie ukázali, že vermis cerebellum anterior je u chronických alkoholiků chronicky atrofován, což bylo potvrzeno i zobrazovacími metodami (Cavanagh et al., 1997; Sullivan et al., 2000). Fetální alkoholový syndrom u novorozenců vede k hypoplazii předního vermis cerebella (Autti-Rämö et al., 2002; Archibaldma et al., 2001; O'Hare et al., 2005; Sowell et al., 1996). Některé studie sledovaly morfologii u mladých dospělých bez předchozí závislosti na alkoholu, kteří pili vysoké dávky tvrdého alkoholu, a výsledkem byly odlišnosti v morfologii cerebella, především v oblasti linguly (Cavanagh et al., 1997; Sullivan et al., 2000; Autti-Rämö et al., 2002; Archibaldma et al., 2001; O'Hare et al., 2005; Sowell et al., 1996). Hustota linguly vedla in utero ke sloučení lobulů I a II. Andreson et al. také navrhl, že individuální rozdíly v morfologii ACV (anterior cerebellum vermis) mohou zvětšovat riziko užívání alkoholu a drog u mladistvých a mladých dospělých. Leze linguly u primátů porušuje spinocerebellární a vestibulocerebellární integraci, vedoucí ke značné nerovnováze a proto požití alkoholu a některých drog narušuje cerebelární integraci, která je rovněž ovlivněna interakcí se zkušenostmi z raného dětství (Anderson et al., 2010).

Podle sledování není užívání návykových substancí zahájeno u 50% populace do adolescence. Bylo ale zjištěno, že čím je užití včasější tím je riziko pro vznik závislosti vyšší. Například užití drogy před 15 rokem života zvyšuje toto riziko o 40% (Samhsa, 1999). Vzhledem k těmto poznatkům má proto velmi významné místo primární prevence a informovanost široké populace.

### 1.11. SYNDROM ODNĚTÍ ALKOHOLU A KINDLING

Dlouhodobé užívání alkoholu může vést k závislosti a manifestovat se abstinencií příznaky po vysazení. Pacienti s abstinencií symptomatikou vykazují celou řadu symptomů, které lze rozdělit do tří význačných skupin (Becker, 2000):

- 1, autonomní hyperaktivita včetně tachykardie, zvýšeného tlaku a dýchání, pocení, nauzea, vomitus a také často význačné poruchy endokrinní a metabolické.
- 2, příznaky hyperexcitability CNS jako jsou agitovanost, anxieta, záchvaty, poruchy spánku, třes či ataxie.
- 3, percepční a sensorické poruchy, včetně halucinací a delíria tremens.

Obtíže v léčení těchto příznaků u závislých jednotlivců jsou nicméně podmíněny mnohými faktory. Nejpodstatnější z nich jsou množství alkoholu užívané v době před zastavením pití, délka epizody pití či počet předchozích zkušeností vysazení. V tomto kontextu velké množství studií ukazuje, že opakované vysazení alkoholu zvyšuje tíhu příznaků objevujících se po každém dalším vysazování. Pacienti prodávající abstinenci syndrom jsou také daleko více ohroženi nástupem epileptického záchvatu, pokud již prodělali předchozí detoxifikaci (Baker & Cannon, 1979; Booth & Blow, 1993; Brown et al., 1988; Lichtenberg & Werner, 1991). Také byly opakovaně zaznamenány neurofyzilogické změny v reakci na opakované vysazení v EEG (Poldrugo & Snead, 1984; Walker & Zornetzer, 1974) a bylo rovněž pozorováno zvýšení metabolické aktivity v limbických a kortikálních oblastech (Clemmesen et al., 1988). Toto zvýšení nelze jednoduše vysvětlit jako důsledek dlouhodobého pití alkoholu, protože i v animálních modelech byly pozorovány výraznější symptomy u zvířat, která prožila zkušenost vysazení než u těch, jimž byl alkohol podáván kontinuálně (Becker & Hale, 1993). V této souvislosti proto Ballenger a jeho kolegové navrhli, že v průběhu opakovaného vysazení dochází k senzitivizaci mozku v důsledku tohoto opakování, které se podobá mechanismům v průběhu epileptického kindlingu. (Adinoff et al., 1994; Ballenger & Post, 1974).

V souvislosti s výše uvedenými poznatky o vztahu mezi stresem a limbickou iritabilitou (Teicher et al., 2003, 2006) je navíc velmi pravděpodobné, že epileptiformní změny související se senzitivizací mozku dané opakovaným vysazením souvisejí se stresem a mohou být základem bažení (craving). V této souvislosti je proto velmi pravděpodobné, že může existovat souvislost mezi senzitivizací způsobenou opakovaným vysazením alkoholu či jiné návykové látky a senzitivizací způsobenou opakováním stresujících podnětů a to proto, že vysazení představuje velmi silný stresor. Senzitivizace je z hlediska tohoto konceptu formou neasociativního učení, kdy dominuje učení probíhající v subkortikálních oblastech amygdaly a hippokampu, které neumožňuje plné zpracování v asociativních polích prefrontálního kortexu, či thalamokortikálního okruhu. Obecně je známo, že opakované stresové události mohou determinovat senzitivizaci vedoucí ke zvýšení responsivity na stresový stimulus, jehož výsledkem je signifikantní zvýšení vulnerability na tyto stresory s trvalejšími důsledky, které mohou vést k vývoji kindlingu podobně jako je tomu v případě temporální epilepsie (Post et al., 1995; Post & Weiss, 1998; Kraus, 2000). Tento kindling model stresem podmíněné senzitivizace (Post et al., 1995) se zdá být v souladu se zajímavými poznatky, že stres může ovlivnit signifikantní zvýšení výskytu EEG abnormalit, které byly opakovaně popsány u výraznou měrou stresovaných a traumatizovaných pacientů a to především ve frontotemporálních regionech, které zahrnují hroty, ostré vlny, nebo paroxysmální pomalé vlny a to predominantně v levé hemisféře (Teicher et al., 1993, 2003, 2006; Putnam, 1997; Ito et al., 1993). Stresem podmíněná senzitivizace byla také navržena jako

příčina změn GABA postsynaptických receptorů, které mohou vést k nadměrné stimulaci neuronů, zejména v limbickém systému, s důsledkem projevu zvýšené limbické excitability (označované jako limbická iritabilita) manifestující se jako výrazné zvýšení prevalence symptomů připomínající temporální epilepsii (Teicher et al., 2003, 2006; Post et al., 1995).

Koncept kindlingu poprvé navrhl Goddard v roce 1969, když zjistil, že opakovaná elektrická stimulace mozku potkanů vede k permanentním změnám funkcí mozku, jejichž následkem je snížený práh pro epileptické záchvaty (Jensen & Baram, 2000, Walker et al., 2002). Již starší literatura dokládá některé důvody pro použití kindlingu jako modelu epileptogeneze v případě fokální limbické epilepsie nebo sekundárně generalizovaných komplexních parciálních záchvatů u člověka (Adamec, 1990; Albright & Burnham, 1980; Loscher et al., 1986). Toto pojetí podporují nálezy, kdy opakovaná elektrická stimulace v hippocampu vedla k epilepsii, která nebyla před tímto experimentem a existují také doložené případy kindlingu v thalamu (Adamec, 1990; Sramka et al., 1977). Dalším důvodem pro mechanismus kindlingu je evidence, že časově závislé šíření epileptické excitability se vyskytuje nezávisle na patologii tkáně jako důsledku organického poškození (Adamec, 1990). Podle některých nálezů poškození vytváří "kindlingový" stimulus, který vede k záchvatům, což je v souladu s pozorovaným zpožděním mezi traumatem a počátkem záchvatů (Adamec, 1990). Kindling může být také použit z obecného hlediska pro vysvětlování psychopatologie jako důsledku poruch limbických funkcí (Adamec, 1990). Z tohoto hlediska některé nálezy také poukazují na efekt limbických záchvatů na dopaminergní funkce a byl studován vztah reciprocity mezi kindlingem v mesolimbickém dopaminergním systému a podobnou EEG aktivitou v temporálním neokortexu u pacientů s temporální epilepsií (Pakalnis et al., 1988).

V tomto kontextu se proto nabízí zajímavá byť zatím spekulativní souvislost, že právě vzestupný dopaminový okruh, který se podílí na exploračním, např. alkohol hledajícím chování po té co dojde ke konzumaci alkoholu, má tendenci redukovat svou aktivitu a tím snížit příznaky psychické dezintegrace související s kindlingem. Jako výsledek, podnětem indukovaného zvýšení dopaminové aktivity je s větší pravděpodobností stimulace těchto dopaminergních drah a zvýšení na drogy zaměřeného a vyhledávajícího chování, na úkor ostatních forem chování, které vede k redukci behaviorálního repertoáru a jeho flexibility s následkem vznikem kompulzivních stereotypních forem chování (Kalivas et al., 2005). Na straně druhé byly také zaznamenány souvislosti ve změnách poměru GABA a glutamátu, regulujících excitací a inhibicí, zejména v průběhu neadiktivních podmínek, kdy zvýšený poměr GABA a glutamátu zvyšuje behaviorální flexibilitu a naopak nižší hodnota poměru GABA/glutamát=inhibice/excitace), snižuje behaviorální repertoár a jeho flexibilitu, směrem ke stereotypním, často patologickým formám chování. (Seamans & Yang, 2004). Nicméně, za podmínek, které podporují závislost a relaps, D1 receptory jsou selektivně nadměrně exprimované v glutamatergních neuronech, které se promítají do *nc. accumbens* a v důsledku toho je narušen poměr GABA a glutamátu, v neprospěch inhibiční regulace.

Tato souvislost se ve vztahu k dalším poznatkům jeví být ještě hlubší poněvadž dopaminergní explorační systém zároveň energizuje organismus a je spouštěn nepodmíněnými vnějšími podněty (např. vůně, pohled, zvuk) u nichž následně dochází ke zhodnocení jejich významu a uložení do paměťového systému prostřednictvím interakcí především mezi strukturami hippocampu, amygdaly a thalamu a to prostřednictvím procesu podmiňování doprovázeného pravděpodobně zvýšeným vyplavením glutamátu (Panksepp, 1998). Na zhodnocení významu a tedy motivační komponentě, která je spojená s asociacemi utvářenými při užití drogy, se podílí především dopaminová aktivita motivačních okruhů frontálního kortexu zapojeného do procesu odměny a také relapsu (Goldstein & Volkow, 2002, Grant et al., 1996, Maas et al., 1998 a Tzschentke, 2000).

Vzhledem k tomu, že v průběhu alkoholové intoxikace jsou zapojeny NMDA i GABA receptory dojde v důsledku působení alkoholu k tomu, že NMDA receptory jsou v tomto stadiu inhibovány. Při vysazení se pak objeví jejich znovunaskočení či vzchopení (rebound) a aktivace těchto receptorů v souvislosti se zvýšením glutamatergní transmise vede ke snížení inhibice zprostředkované  $\alpha 2$  a  $\alpha 4$  podjednotkami GABA A receptoru. V průběhu pití se zvyšuje také homocystein a také se zvýší po vysazení, podobně jako prolaktin (Franken, 2003; Hughes, 2009)) V průběhu chronické alkoholické intoxikace se vyskytuje adaptace v podobě inhibice podjednotek NR1 a NR2A, B a zároveň se zvyšuje jejich exprese a u GABA receptorů se v průběhu vysazení alkoholu vyvíjí hyperexcitabilita, která by mohla také souviset se zhoršováním odvykacího syndromu, včetně objevení se autonomních a EEG abnormalit. Tyto změny by zároveň mohly vysvětlit zvýšenou záchvatovou pohotovost a s ní pravděpodobně související i limbickou iritabilitu, která udržuje neuvědomovaný aspekt bažení a vede k relapsu. Proto také symptomy odvykání reagují dobře na benzodiazepinovou a antiepileptickou léčbu (Hughes, 2009). Dá se proto předpokládat, že narušená inhibiční funkce vede kromě jiného i ke zvýšenému vyplavování dopaminu v oblasti mezolimbického systému, zejména v oblasti nc. accumbens a amygdaly spojenými s procesy podmiňování, které se rovněž významně podílí na nevědomé reakci na apetitivní a averzivní impulzy a stimuluje pozornostní zaměření na vyhledávání drogy.

Chronická léčba spojená s vysazením je asociována s poruchami procesu podmiňování a učení, které je hlavně spojeno s neuronálními procesy probíhajícími v amygdale a gyrus cinguli anterior a rovněž tak hippocampus hraje významnou roli jak v epileptogenních procesech tak v učení a paměti a to jak u zvířat, tak u lidí závislých na alkoholu (Lothman, 1994; Walker et al., 1993). V těchto procesech se pravděpodobně uplatňují jevy spojené se stavem podmíněným učením, kdy subjekt zapamatující si informaci v určitém stavovém modu, například stres, trauma, intoxikace, hypnóza si v jiném stavu tuto informaci nevybaví (Flynn, 1951, Hans, 1970). (Letty et al., 1995).

Ballenger a Post (1978) vyhodnotili 200 závislých a zjistili spojení mezi tíhou vysazení a abstinenční problematikou a délkou pití vzhledem k věku. Lidé s včasnějším začátkem pití měli silnější odvykací symptomatiku. Navrhli koncept kindlingu jako vysvětlení pro zhoršení v průběhu odvykacího stavu. V tomto modelu bylo progresivní zvyšování záchvatové aktivity jako důsledku opakované detoxifikace (tedy vysazení) (Bellenger & Post) připodobněno k modelu amygdalárního kindlingu u epilepsie, kde



opakované podprahové stimulace amygdaly vedou k progresivnímu zvyšování záchvatů. Dochází k senzitivizaci, kdy opakované vysazování vede ke kindlingu amygdaly a ta naproti tomu zhoršuje etanolový odvykací stav (Carrington et al., 1984; Pinel, 1980; Pinel & Van Oot, 1975; Pinel et al., 1975). Etanol mění také synaptickou aktivitu v *nc. accumbens* a tím narušuje s ním svázané instrumentální podmiňování (Bussey, 1997; Parkinson, 2000).

Amygdala má také podstatnou roli v podmiňování jak averzivních tak apetitivních podnětů. Dysfunkce amygdaly by proto také mohla souviset s nadhodnocením strach vyvolávajících emočních vyjádření tváře. Mimo jiné jde také o jeden z typických znaků nezralé CNS, který trvá do té doby, než v adolescenci přebere kontrolní funkci frontální kortex a strachové impulzy potlačí. Pokud je tento vývoj narušen například traumaticky navozenou změnou neuroplasticity, vývoj kontrolních mechanismů frontálního kortexu je významně narušen. Bylo zjištěno, že chroničtí alkoholici v porovnání se sociálními pijáky vidí více strachu ve všech projevech exprese tváře (Townsend & Duka, 2003), a také byl zjištěn vztah mezi nadsazováním strachu a mezi počtem detoxifikací alkoholu, což by mohlo znamenat, že emoční senzitivita může být nalezena i mimo kontext svázaný s alkoholem. Podobné nálezy byly také zjištěny v animálních studiích u zvířat po opakované detoxifikaci (Stephens, 1995). U alkoholických pacientů byly také pozorovány poruchy schopnosti rozeznat hněv a odpor, které jsou pravděpodobně zprostředkovány bazálními ganglii, anteriorním cingulárním kortexem (Calder, 2001; Sprengelmayer, 1997) a pravděpodobně také orbitofrontálním kortexem (Blair, 1999). Také bylo zaznamenáno, že parciální kindling pravé, ale ne levé amygdaly indukuje dlouhotrvající zvýšení anxiety (Adamec, 1997, 1999) a také indukuje zvýšení produkce CRH (corticotropin releasing factor) (Adamec & McKay, 1993) v reakci na stres. Aktuální evidence také naznačují, že pravá amygdala se více zúčastňuje na uskladnění repertoáru jak strach vyvolávajících tak ustrašených tváří spojených s expresí emocionálního výrazu (Morris et al., 1999; Isenberg et al., 1999; Coleman-Mensches & McGaugh, 1995; Schore, 2002). Některé abnormality byly nalezeny i ve frontálním kortexu (Mosehly et al., 2001) u pacientů prošlých opakovanou detoxifikací, kteří měli častější chybové odpovědi (Gordon diagnostic system) v labyrintu, při otázkách vigilance či při odložení odměny.

## 1.12. CRAVING

Craving či jinak řečeno baživost je fenomén nejčastěji popisovaný jako neodolatelná potřeba dát si drogu a dle stávajících poznatků je zřejmé, že sehrává prvořadou úlohu ve vývoji a udržování závislého chování (Wais 1998). Ve většině stávajících konceptů drogové závislosti je na subjektivní craving nahlíženo jako na centrální fenomén přispívající ke kontinuálnímu užívání drog u aktuálně závislých a ke vzniku relapsu u abstinujících a detoxifikovaných jedinců (Everitt, 1997). V 10. Mezinárodní klasifikaci nemocí (1992) je craving uveden jako jeden ze šesti znaků závislosti a silná touha po droze je také charakteristickým znakem některých odvykacích stavů. V současnosti představuje jednu z největších teoretických změn na poli závislosti vzestup poznatků o neurobiologii kognitivních procesů, které dokládají významný vztah mezi drogovým stimulem a cravingem a až na malé výjimky (např. Tiffany 1990), většina těchto výzkumů konceptualizuje craving jako subjektivní zkušenost, která motivuje lidi k užití návykových látek (Franken, 2003). Stávající poznatky o cravingu navazují na historické koncepty z 50., které vedly k rozlišení symptomů tělesných (vznikajících při odeznívání účinku návykové látky, nebo těsně po něm) a psychického bažení, které se objevuje i po delší době abstinence. Craving zahrnuje celou škálu těchto subjektivních pocitů psychického bažení, jako například vzpomínky na pocity pod vlivem návykové látky, fantazie s nutkavým charakterem či silnou touhu po této látce, úzkost, stísněnost, únava, slabost, neklid, zhoršené vnímání okolí, podrážděnost nebo jejich neurovegetativní doprovod jako například bušení srdce, svírání na hrudi, svírání žaludku, pocení či třes a další.

Stávající poznatky ukazují, že craving představuje specifickou formu mechanismu učení, v němž hraje roli především pozitivní apetitivní posilování vlastností drogy (Marlatt 1985; Wise 1988) a dále negativní averzivní posilování účinku drogy, které má vztah k jejímu odnětí a doprovodným afektivním a dalším projevům (Baker, Morse & Herman, 1986). Zároveň s tímto pozitivním a negativním posílením jdou další procesy na úrovni emoční, motivační či kognitivní (Tiffany, 1992; Tiffany & Conklin 2000) jako je ztráta kontroly, zaměření pozornosti, které také sehrávají podstatnou roli ve vývoji alkoholového cravingu (Monti et al. 2000). Pokud jde o tyto mechanismy z hlediska strukturálního a fyziologického bylo ukázáno, že oblasti, které byly shledány jako odpovědné za alterovanou funkci CNS v průběhu drogového cravingu, měřené prostřednictvím PET anebo fMRI, byly zejména lokalizovány v nucleus accumbens (Breiter et al., 1997), thalamu (Volkow et al., 1999b), striatu (Breiter et al., 1997; Volkow et al., 1999b), anteriorním cingulárním kortexu (ACC) (Breiter et al., 1997; Childress et al., 1999; Maas et al., 1998; Volkow et al., 1999b; Garavan et al., 2000; Wexler et al., 2001), dorsolaterálním frontálním kortexu (Breiter et al., 1997; Grant et al., 1996; Maas et al., 1998), orbitofrontálním kortexu (Grant et al., 1996; Volkow et al., 1999b; Wang et al., 1999), a amygdale (Childress et al., 1999; Due et al., 2002; Grant et al., 1996). Na základě těchto poznatků Garavan et al. (2000) navrhl, že tyto regiony nejsou ve své aktivaci funkčně specifické ve vztahu ke cravingu, ale že funkčně odpo-

vídají aktivacím těchto regionů, zjištěných v případě aktivace apetitivními stimuly (sexuální obsah, jídlo a pod.) u zdravých dobrovolníků. Další evidence z laboratorních studií alkoholických pacientů ukazují, že zvyšování náležitosti k pití, tedy baživost, má vztah ke stupni závislosti (Greely et al., 1993, Kaplan et al., 1983, Ludwig et al., 1974) a bylo doloženo, že opakované vysazení alkoholu, které vede k sensitizaci mozku se pravděpodobně stává základem cravingu (Adinoff, 1994). Bažení po droze lze v tomto kontextu chápat jako abnormální subjektivně motivační stav, který je výsledkem látkové závislosti ve vztahu k jejímu působení na CNS (Franken, 2003). Toto pojetí se jeví jako logické z hlediska uvažování o motivačním stavu jakožto o produktu homeostatické regulace a dříve byl proto craving považován za výraz regulace vnitřního tělesného stavu. V rámci této teorie homeostatické regulace proto fenomén cravingu působil jako jednoznačná potřeba ustanovit nový homeostatický stav po odnětí drogy a na základě tohoto konceptu byl proto motivační aspekt vnitřního stavu jednoduše jen biologickou potřebou a tudíž z tohoto pohledu bylo vyloučeno, že by craving mohl mít v principu nějaký psychologický význam, a to především z hlediska teorie emočního podmiňování a učení kde je na tužbu či žádostivost nahlíženo jako na emoci (Fridja, 1986). Ze současných studií je naproti tomu zřejmé, že v závislosti hraje zásadní roli nepodmíněný stimulus, v jehož realizaci hraje klíčovou roli amygdala s ohledem na to, že podmíněné stimuly související s účastí prefrontálního kortexu a amygdaly hrají centrální roli v motivačním učení, a jejich spojení do emočních komponent významně souvisí s dalšími funkcemi limbického systému a cerebella, kdy podnětující akt jakožto spouštěč (trigger) vede k apetitivním procesům (Oxford, 2001). Historický vývoj názorů na drogový craving se proto vyvíjel od pojetí emocí jako stavů nervového systému navrženého např. Grayem (1972) až po stávající pohled, kdy jsou významnou měrou zohledněny aspekty učení, které jsou produkovány posílením podnětů (Rolls, 1999) a asociativními aktivitami zprostředkovanými motivačními okruhy frontálního kortexu zapojených do procesu odměny (Goldstein & Volkow, 2002; Grant et al., 1996; Maas et al., 1998; Tzschentke, 2000). Frontální kortex utváří souvislosti mezi vnějšími podněty, vnitřním průběhem reakce na ně a označením významnosti, či smyslu ve vztahu k uchování organismu. Tato informace je použita k odhadu motivační hodnoty podnětu založené na potenciální odměně (Elliott et al., 2003; London et al., 2000) a podílí se na utváření podmíněného podnětu, kterým je také drogový craving (Childress et al., 1999). Závislé chování je z tohoto hlediska výsledkem celé řady procesů, které vedou k tomu, že mozkové mechanismy jsou nadměru sensitizovány (Franken et al., 2000). Na craving může být proto nahlíženo jako na spojení emočního stavu, který je podmíněnými podněty asociován s odměňujícími efekty substance. Toto pojetí je relevantní i z toho hlediska, že u člověka jsou různé apetitivní procesy (včetně drogového cravingu) pravděpodobně zprostředkovány společnými neuronálními dráhami (Karavan et al., 2000). V souvislosti s tím také současné kognitivní teorie již nediferencují dříve tradičně odlišovaný proces motivace a emocí nýbrž je na oba tyto aspekty skutečnosti nazíráno jako na dva různé aspekty téhož kognitivního procesu (Rolls, 1999), který je zprostředkován týmiž systémy mozku (Gray, 1990).

Významně pak tyto poznatky doplňuje také vztah mezi pozorností a motivací a k ní přináležející emoci, které lze rovněž nahlížet jako odlišné aspekty společného fenoménu poněvadž pozornost právě tak jako motivace a emoce slouží pro přípravu na akci spojené s přijetím či odmítnutím podnětu (Lang et al., 1997). Pojem pozornosti je z tohoto úhlu pohledu jedním z nejdůležitějších kognitivních konstruktů důležitých pro adaptivní chování, který slouží k vyjádření skutečnosti, že ne všechny zpracovávané stimuly jsou transformovány do mentální reprezentace, nýbrž nezbytná je selekce relevantních informací ze všech těch které jsou aktuálně k dispozici. Selektivní pozornost je z tohoto pohledu širokou kategorií zahrnující celou řadu procesů svázaných s modulací motivace, emočních aspektů spojených s podněty či orientační odpovědi nebo zaměření vůle, které lze různými způsoby studovat či klasifikovat (Allport, 1989; Behrmann & Haimson, 1999; Posner & DiGirolamo, 1998; Posner & Petersen, 1990). Dodejme jen, že tato adaptivní funkce selektivní pozornosti zvyšuje pravděpodobnost toho, že nejperspektivnější stimulus bude kontrolovat chování a to tím nejvhodnějším způsobem umožňujícím adaptaci (Holland & Gallagher, 1999; Ashby et al., 1999; Franken et al., 2000b; Lang, 1995).

Mimoto je důležité poznamenat, že kontrolovaná vědomá pozornost je proporcčně inverzní k automatické pozornosti, a že například v průběhu řízeného, koncentrovaného úkolu může být osoba rozptýlená stimuly (např. přímo nebo nepřímo asociovanými s alkoholem), které jsou vyvolány automatickou orientační odpovědí, a která přerušuje zaměřenou pozornost (Driver & Mattingley, 1995; Schneider et al., 1994). Těmito stimuly mohou být podněty asociovány s užitím drogy a tudíž vyvolávat anticipaci odměny. Z tohoto úhlu pohledu proto kognitivní procesy umožňují spojení mezi stimulem a subjektivní iniciální odpovědí na tento stimulus na straně jedné a jejich následnou behaviorální odpověď (mimo jiné i užití drogy) na straně druhé. Tyto kognitivní procesy proto zvyšují pozornostní zaměření na stimuly mající vztah k drogám formou automatických procesů, které velmi často neprobíhají v rovině vědomého zpracování podnětů a vedou ke zvýšení hladiny dopaminu v mozku (Robinson & Berridge, 1993; Schiff, 1982).

V tomto zmíněném kontextu se současné koncepty neurochemie motivace přiklánějí k tomu, že dopamin slouží v první řadě ke zvýšení pozornosti k podnětům, které predikují nebo signalizují odměnu, podobně jako stimuly mající vztah ke drogám (Schultz, 1998; Wickelgren, 1997) na rozdíl od předchozích konceptů, podle kterých byl dopamin považován za bezprostřední faktor produkující euforii nebo pocity štěstí (Wise & Bozarth, 1985). U této emoce sehrává zastřešující roli spíše opioidní systém. V souvislosti s mechanismy emocí a podmiňování hraje dle stávajících poznatků velmi významnou úlohu pro chápání drogové závislosti také podrobné studium a hlubší porozumění mechanismům úzkosti. Již v některých klasických studiích bylo například potvrzeno, že schopnost anxiogenních stimulů vyvolávat úzkost se zvyšuje při opakovaných epizodách abstinčního syndromu a v důsledku toho vyhnutí se anxiózním stavům může produkovat posílení motivace k opakovanému pití (Adinoff, 1944). Navíc v současnosti existují rozsáhlé poznatky o neurobiologii spojení emocí strachu a anxiety (LeDoux, 1996, 1998) a současné kognitivní studie o pozornostním zpracování úzkostných podnětů zaznamenaly velký příspěvek k pochopení lidského chování ve

doucího k vyhýbání se nepříjemným stimulům nebo těm podnětům, které bezprostředně vyvolávají ohrožení (Davidson et al., 1999; Lang et al., 1997, 2000; McNally, 1998; Mogg & Bradley, 1998). Ze stávajících literárních přehledů je zřejmé, že neurobiologické procesy související s pozorností zahrnují mimo jiné zpracování ohrožující informace a následnou motorickou přípravu směřující k vyhnutí se ohrožení (Hyman, 1998; LeDoux, 1998). V souladu s těmito poznatky postupuje také dosavadní psychiatrická léčba úzkostných poruch, včetně farmakologické, kognitivní a behaviorální léčby (DeRubeis & Crits-Christoph, 1998), která je použitelná také v léčbě závislého chování a zmírnění bažení. Pozornost podprahově narušují nejenom stimuly vyvolávající strach, úzkost, negativní emoce, ale také stimuly s příjemnou, odměňující konotací. Současné studie naznačují že, analogicky k strachu vztažené informaci, koncentrace pozornosti a její intence se týkají i silných pozitivních stimulů. Některé studie ukazují, že zpracování apetitivních informací má efekt na kortikální měření pozornosti prostřednictvím evokovaných potenciálů (ERPs) (Carretie et al., 1997, 2000; Cuthbert et al., 1998; Diedrich et al., 1997; Hillman et al., 2000; Martin, 1998; Palomba et al., 1997; Schupp et al., 1997) a elektromyografických záznamů (EMG) (Cuthbert et al., 1998; Hamm et al., 1993; Kaviani et al., 1999; Schupp et al., 1997).

Další výzkumy poskytují předběžné poznatky o tom, že behaviorální měření pozornosti jako je například reakční čas (RTs) jsou významnou měrou ovlivněny přítomností apetitivního stimulu (Lavy & van den Hout, 1993; Mogg et al., 1998). Všechny tyto dosavadní studie ukazují, že kromě negativního stimulu (např. podnět vyvolávající strach), má pozitivní (apetitivní, potěšitelný, radostný) podnět také schopnost narušit vědomou pozornost díky zapojení mimovolních, nevědomých pozornostních mechanismů. Protože drogový stimul má také apetitivní motivační pozitivní schopnosti, přinejmenším u drogově závislých subjektů (Geier et al., 2000; Mucha et al., 2000), stejné metodologie mohou být aplikovány k testování hypotézy, že drogový stimul porušuje selektivní vědomou pozornost a také kognitivní funkci, která facilite zpracování relevantních stimulů a inhibuje zpracování méně relevantních podnětů. Při drogovém podnětu je selektivní pozornost narušená a do popředí se dostává informace spojená s tímto stimulem v důsledku předchozího podmiňování (Franken, 2003). V tomto procesu hraje důležitou roli už výše zmíněná amygdala. Amygdala má podstatnou roli při podmiňování apetitivních i averzivních podnětů. K averzivním podnětům patří mimo jiné i podněty subjektivně bolestivé, nepříjemné či traumatické.

Z hlediska kognitivních procesů to ve svém důsledku znamená, že se prosadí jiný informační obsah, než ten co byl preferován při selektivní pozornosti. Tento obsah je uložen v paměti odlišným způsobem a má jiný práh reprezentace, než mají dominantní interpretace. Tento odlišný práh odpovídá paralelnímu zpracování, nebo také procesu popsanému jako stavem podmíněné chování (Bob, 2008). Důležitým aspektem tohoto procesu by mohlo být i to, že podnět, který je apetitivní, nebo averzivní (například je spojen s vyvoláním úzkosti) zvyšuje fokusaci pozornosti do té míry, že navozuje změny stavové funkce mozku, která kontroluje chování (Holl & Gallagher, 1999). Rozbití pozornosti by mohlo být kvalitou, která vede k diskrétním behaviorálním stavům, a tyto stavy velmi pravděpodobně odpovídají procesu disociace (Putnam, 1997; Bob, 2008). V uvedené souvislosti je proto velmi pravděpodobné, že speci-

fické procesy v CNS spojené s disociací hrají také závažnou úlohu v automatických procesech vztahujících se k drogovému a alkoholovému cravingu, a že patologické formy učení doprovázející vznik závislosti a závislého chování vedou ke vzniku diskrétních behaviorálních stavů, které působí automaticky a na principu implicitní percepce a zpracování informace. V této souvislosti představují diskrétní behaviorální stavy, důležitý koncept v historii disociace aplikovatelný na specifické stavy vědomí vyskytující se ve vzniku a vývoje závislosti na návykových látkách a to pravděpodobně v úzké souvislosti s procesy stavem podmíněného učení (Brown, 1984; Bob, 2008). Základní princip stavem podmíněného učení je, že něco co je naučené v jednom neuropsychologickém stavu lze nejnáze znovuvybavit v témže či velmi podobném stavu (Brown, 1984). Vysvětlení tohoto fenoménu je založeno na experimentech se zvířaty, které ukázaly, že experimentální zvířata pod vlivem drog, mají uchování informací v paměti v neurálním stavu, který není možné vybavit bez působení drogového podnětu přítomného v době vzniku této stopy v paměti. Tato stopa vzniká právě aktivací subkortikálních struktur, zejména amygdaly s tím, že v průběhu vlivu drogy jsou tvořena nová neurální spojení a tudíž droga je nevyhnutná pro jejich reaktivaci, poněvadž droga (v tomto případě alkohol) je zahrnutá do procesu paměti a ovlivňuje neuronální excitabilitu a senzitivitu, která musí být obnovena pro rozpomenutí.

Vycházíme proto z předpokladu, že tato senzitivace může primárně nasedat na disponovaný terén s větší vulnerabilitou, v důsledku genetických, vývojových, traumatických, pohlavních či sociálních vlivů. Tato změna má většinou podprahový a nevědomý, nebo slabě uvědomovaný charakter, je tedy implicitní. Tato subliminální-podprahová informace, která zůstává pod hladinou vědomí a je vnímaná nevědomě však rovněž ovlivňuje organismus (Kihlstrom, 1987, 2004; Bob, 2003a,b) a vede často k behaviorálním aktivitám s automatickým a stereotypním průběhem. Tuto podprahovou stimulaci a její důsledky je možné experimentálně sledovat různými metodami, například prostřednictvím měření elektrodermální aktivity (EDA) (Poetzl, 1960) nebo analýzou evokovaných potenciálů (event related potentials- ERP) použitím vlny P3 (také nazývané vlna P 300), která je pozitivní vlnou s latencí 300 ms po prezentaci stimulů (Brandis & Lehmann, 1986). Realizované studie například u pacientů s emočními poruchami ukázaly, že P3 vlna reflektuje neuropsychologické změny asociované s podprahovými stimuly spojenými s emocionálním konfliktem (Wong et al., 1994, 2004). V tomto kontextu také řada neurobiologických studií ukazuje, že subkortikální neuronální dráhy zpracovávají emoční informace předvědomě (LeDoux, 1996) například v případě implicitních kognitivních procesů, které jsou zahrnuty ve zpracování strachu (Mogg & Bradley, 1998; Ohman, 1997; van den Hout et al., 1997).

Zahrnutí implicitního procesu v apetitivním zpracování podnětů v případě závislosti je v současnosti předmětem výzkumu a je jen částečně objasněné. Jednou z nejfrekventovanějších metod měření intence pozornosti a jejího předvědomého zpracování je emoční Stroopův test (Williams et al., 1996a,b). V tomto testu je subjekt tázán na název barvy, ve které je slovo s emočním obsahem (např. strach). To co je obecně sledováno v tomto testu je, že vůli kontrolovaný úkol (jméno barvy) je přerušeno automatickým procesem, při němž je subjekt rozptýlen emočním obsahem slova, které působí podobně jako podprahový sekundární stimul. Emoční stimul je prezentován subjektu na

krátkou dobu (kolem 20 ms) a je ihned zakrytý. Výsledkem je, že reakční čas (RTs) pojmenování barvy je pomalejší ve slovech s emočním obsahem. V tomto kontextu existují předběžné nálezy, že zpracování apativních stimulů může být stejně rychlé jako zpracování averzivního stimulu, a to jako důsledek obecného fenoménu kognitivního zpracování všech emočních stimulů (Lang et al., 1997). Například jedna ze studií využívajících Stroopův test (Genkina & Shostakovich, 1987) našla, že evokované odpovědi alkoholiků v sublimálně prezentovaném (např. 12 ms) slově „wodka“ byla častěji zvýrazněná v pozdější pozitivní vlně (P3) z ERP než neutrální slovo, což ukazuje na zvýšení úrovně kognitivního zpracování. Nicméně, tato studie postrádá kontrolní skupinu.

Neurofyziologická evidence pro zvýšenou úroveň zaměření pozornosti na drogové podněty pochází také z dalších EEG studií. Analýzy stimuly indukovaných změn v EEG poskytují důležité nálezy o tom, že drogové podněty zvyšují kognitivní zpracování. Přestože tito autoři interpretovali výsledky častěji v neurčitěm termínu „kortikální arousal“, existují dostatečné evidence, že změny pozadí EEG (částečná desynchronizace alfa frekvencí a synchronizace beta frekvencí) mají vztah ke změnám ve stavu pozornosti zvyšované vnějšími nebo vnitřními (emočními) stimuly (Krause et al., 2000; Franken & Lopes da Silva, 1999; Van Winsum et al., 1984). Synchronizace beta rytmu v průběhu sledování cigaretového stimulu byly také doloženy v předchozích studiích (Mucha et al., 1998).

V kontextu těchto poznatků je zajímavé vzpomenout, že Tiffany (1990) navrhl ve svém konceptu závislého chování, že toto chování je rozsáhle kontrolováno automatickým zpracováním. V souladu s tímto modelem, craving je automatickým kognitivním procesem. Například Cepeda- Benito a Tiffany (1996) našli některé evidence pro tuto hypotézu, kdy podnětem vyvolaný craving narušil zodpovězení otázky prodloužením reakčního času (RT) (Sayette & Hufford, 1994; Sayette et al., 1994). Také další studie umožňují nahlížet na craving jako na automatický proces (stimulem hnaný, mimovolný, neintencionální) (Posner & Snyder, 1975), který je vyvolaný fyzickými vlastnostmi, anebo sémantickým významem stimulu (Kok, 2001). Tento automatický selektivní proces je odpovědný za fakt, že drogové podněty jsou vztaženy k podmíněným odpovědím, které mohou spouštět relaps (O'Brien, 1997).

V tomto kontextu je proces závislosti, včetně její silné, motivační komponenty, která je reaktivována podnětem asociovaným s užitím drogy, považován za klíčový faktor v nastolení relapsu (Kalivas et al., 2005, Volkow, 2005, Robinson & Berridge, 1993; Vezi- na & Stewart, 1984). Data z lidských zobrazovacích studií také ukázala, že podněty asociované s užitím drogy a cravingem (např. environmentální kontext, paraphernalia-rekreační užívání drog) u lidí aktivuje motivační okruhy ve frontálním kortexu zahrnutých do procesu odměny (Goldstein & Volkow, 2002, Grant et al., 1996, Maas et al., 1998, Tzschentke, 2000). Role vědomí v automatickém zpracování drogově vztaženého podnětu se ale projevuje minimálně. V této souvislosti Lang (1998) upozornil na roli amygdaly, která ve spojení s gyrus cinguli anterior (či anteriorní cingulární kortex- ACC) hraje důležitou úlohu ve zpracování pozornosti a emocí a také ve funkcích selektivní pozornosti. Breiter (1997) a Childress (1999) pak přímo našli souvislost mezi amygdalární aktivací a cravingem.

Z pohledu neurochemického a v souladu se současnými hypotézami je proto pravděpodobné že, dopaminoví antagonisté modulující drogový craving, by také mohly modulovat selektivní pozornost (Ahveninen et al., 2000; Kahkonen et al., 2001; Shelley et al., 1997) a v souvislosti s tím participovat na automatickém a implicitním procesu souvisejícím s fenomény disociace v procesu závislosti a cravingu. Uajímavým příkladem v tomto kontextu je studie v níž nízké dávky dopaminového D2 antagonisty (haloperidol 2 mg per os) vedly k potlačení elektrofyziologické odpovědi doprovázející stimuly se vztahem k alkoholu (Ahveninen et al., 2000). Rovněž pak bylo zjištěno, že když je obecná selektivní pozornost zvyšována (např. dopaminovými antagonisty) automatické a implicitní procesy jsou následkem toho ve své funkci sníženy. Bylo zjištěno, že ACC aktivace může být u lidí specifická pro určitý emoční stav a navíc, že metabolismus v superiorním cingulu bývá typicky zvýšen dopaminovým agonistou (Volkow et al., 1999b) a snížen antagonistou (Bartlett et al., 1994), což bývá také vysvětleno nepřímým efektem blokády D2 receptorů v bazálních gangliích (Peretti et al., 1997). ACC má také reciproční spojení s amygdalou a nucleus accumbens a jak nucleus accumbens tak ACC jsou částmi kortikostriatálního okruhu zapojeného v okruhu učení stimul-odměna (Kelley, 1999; Parkinson et al., 2000a). Tyto mezipojení regionů jsou pravděpodobně také zahrnuty v signalizaci odměny (Childress et al., 1999), a bezpodmínečně nutné pro signalizaci odměny z hlediska selektivní pozornosti.

V souladu s těmito nálezy některé zobrazovací studie o dopaminergním zapojení v procesu závislosti dokládají, že abnormální dopaminová regulace z ACC by mohla být odpovědná za neschopnost kontrolovat užití drogy nebo intenzivní touhy drogu vzít (Volkow et al. 1999a). Přestože funkce kontroly vstupní informace je nezávislá na cravingu, ACC by mohlo hrát důležitou roli i v regulaci závislého chování protože jak ACC, tak amygdala sehrávají roli ve funkci selektivní pozornosti jak pro nepodmíněné tak podmíněné posilování prostřednictvím signálních stimulů. Mimoto, Morrise et al. (1998) navrhl, že lidská amygdala zprostředkovává učení prostřednictvím asociací mezi behaviorálně signifikantními podněty, a to v souladu s poznatky o implicitním zpracování informací dokonce bez vědomé percepce. Stručně vyjádřeno, dopaminový systém kortikostriatálního okruhu, v oblasti ACC, amygdaly a nucleus accumbens, mohou sehrávat důležitou roli v integraci pozornostního fungování, který je potřebný pro signalizaci odměny. Výslednicí tohoto hyperpozornostního soustředění k odměně v reakci na vztažené stimuly je pak jejich asociování s excesivním cravingem.

U závislého chování dochází k přípravě na přístup k alkoholu především za absence vědomého cravingu (kognitivní zpracování v okruzích frontálního kortexu). Například, Robinson a Berridge (2000) si všimli, že neurální systém odpovědný za připsání pohnutky může produkovat na cíl zaměřené chování při absenci uvědomění si chťení jako takového. Zároveň je široce akceptováno, že emoční stavy mohou modulovat zaměření pozornosti a to zejména podprahovým, tedy subliminálním a mimovolním působením. Procesy pozornosti mohou naopak modulovat emoční průběh zpracování. Například MacLeod et al. (2002) ukázal, že intence pozornosti je schopná modifikovat emoční vulnerabilitu a emoční odezvu. Z hlediska stávajících poznatků je proto pravděpodobné, že pozornostní zaměření a craving se modulují navzájem. Na tomto základě pak s pozorností související kognitivní proces jako je například intence funkce



k utváření paměti, která se projevuje v podobě zesílení paměti pro podněty související s drogou, může přispět ke zvýšení bažení (Franken et al., 1999). Významný aspekt v procesu cravingu představuje pravděpodobně také skutečnost, že je kapacita pozornosti jako takové limitována, a proto automatické zaměření na drogové (alkoholové) podněty a následné přesycení těmito stimuly vede k selhání zpracování kompetitivních podnětů. Jde tedy o vyloučení pozornosti k těm stimulům, které by umožnily aktivovat jiný neurobehaviorální repertoár reakce na podnět a tedy i jiný typ chování subjektu. V přítomnosti drogového podnětu jsou tedy ignorovány soupeřící podněty, které mohou toto přesycení signalizovat (Epstein et al., 1997). Kvůli automatické povaze tohoto procesu, je pro abuzery proto těžké použít obvyklé coping mechanismy jako jsou některé kognitivní a behaviorální odmítací strategie zaměřené k prevenci relapsu.

## 2. EMPIRICKÝ VÝZKUM

### 2.1. TRAUMATICKÝ STRESS, DISOCIACE A LIMBICKÁ IRITABILITA U PACIENTŮ S UNIPOLÁRNÍ DEPRESÍ

#### 2.1.1. Úvod

Současné výzkumné nálezy v psychopatologii a klinických neurovědách poskytují evidenci, že zkušenost stresu a speciálně traumatického stresu má vztah k psychologickým a neurobiologickým procesům, které mohou mít dlouhotrvající důsledky a významně ovlivňovat mozkové funkce (Bremner, 1999; Bremner et al., 1995; Teicher et al., 2003; Teicher et al., 2006). Stresující životní zkušenosti často vedou k maladaptivním odpovědím a negativnímu ovlivnění mozkových struktur, které se manifestují jako zvýšený výskyt relapsu, rekurence, reziduální symptomatiky, symptomů traumatického stresu, disociativních symptomů a dalšími formami psychopatologie (Bob, 2008; Brewin, 2007; Post, 1992; Roberts et al., 1992; Teicher et al., 1993; Teicher et al., 2003; Teicher et al., 2006).

Dobře známé manifestace této stresové aktivace vedou na fyziologické úrovni k dysregulaci hypothalamo-hypofyzo-adrenální osy, autonomního nervstva a imunitní odpovědi (Bob et al., 2010a; Maes et al., 2009; Schulte-Herbruggen et al., 2005). Stresové zkušenosti také významnou měrou ovlivňují konsolidaci paměti a mají signifikantní vliv na fixaci nových informací v dlouhodobé paměti cestou ovlivnění dlouhodobé potenciace (long term potentiation-LTP) (Lynch, 2004; McGaugh, 2000). Kromě toho, se stres v různých systémech mozku uplatňuje odlišným způsobem což vede ke specifickým odlišnostem v kódování a vybavení emočních vzpomínek v amygdale a neemočních vzpomínek v hipokampální formaci, které mají za následek to, že stopa v paměti utvářená pod vysokým stupněm stresu je kvalitativně odlišná a vykazuje typické formy prostoro-časové dezorganizace, fragmentace a neúplnosti (Brewin, 2007; Nadel & Jacobs, 1998; Payne et al., 2006). Tyto nálezy také ukazují na to, že mentální disociace (Bob, 2008; Buhler & Heim, 2009; Kihlstrom, 2005; Spiegel, 1997) by mohla být vysvětlena atypickou konsolidací paměti, v průběhu stresové situace bez možnosti úniku, která může mít za následek blokování indukce dlouhodobé potenciace (long term potentiation) v mediálním prefrontálním kortexu (PFC) a hipokampu (Bob, 2007; Lynch, 2004; Maroun & Richter-Levin, 2003; Vermetten & Douglas, 2004).

V důsledku těchto procesů má disociovaná stopa v paměti vztahující se k traumatickým událostem za následek také zvýšení senzitivity k averzivním pocitům a zapříči-

ňuje změny v kognitivním zaměření na exteroceptivní i interoceptivní podněty čímž má také za následek projevy fyzických pocitů reprezentujících somatomorfní komponenty disociace (Bob, 2008; Nijenhuis et al., 2004). Tyto změny v LTP a lokalizace zpracování paměti v důsledku stresu vedou pravděpodobně k disociovaným stavům, které mohou být také doprovázeny zvýšením senzitivity k opakovaným stresovým stimulům a toto zvýšení vulnerability ke stresorům může následně determinovat proces senzitivace s vývojem podobným kindlingu, který může mít za následek limbickou epileptiformní aktivitu (Kraus, 2000; Post et al., 1988; Teicher et al., 2003; Teicher et al., 2006).

Některé stávající poznatky ukazují také na to, že tato senzitivace související se stresem může být příčinou změn v receptorových podjednotkách GABA-A a vést také ke změnám v některých dopaminergních a serotoninergních systémech v amygdale, s následkem výrazně zvýšené stimulace neuronů v amygdale a dalších limbických strukturách (Caldji et al., 2000; Teicher et al., 1993; Teicher et al., 2003; Teicher et al., 2006). Tyto změny mohou mít za následek deficit inhibičních funkcí a vést k limbické iritabilitě, která se manifestuje jako významné zvýšení prevalence symptomů, které jsou podobné psychosenzorickým symptomům vyskytujícím se u temporální epilepsie (Teicher et al., 1993; Teicher et al., 2003; Teicher et al., 2006).

Tento model senzitivace ukazující na vztah stresu a mechanismu kindlingu je také v souladu s klinickou evidencí dokládající pozitivní odpovědi na antikonvulzivní léčbu u mnohých depresivních a dalších psychiatrických pacientů ačkoliv nedostatek jasných poznatků o této CNS dysfunkci může být nerozpoznán v důsledku často se vyskytujícího negativního skalpového EEG nálezu u těchto pacientů (Bob, 2003b; Johannessen, 2008; Post et al., 1988; Roberts et al., 1992; Silberman et al., 1985; Teicher et al., 2003; Teicher et al., 1993; Varney et al., 1993).

Protože deprese má také významný vztah ke stresu (Monroe & Harkness, 2005; Post, 1992; Segal et al., 1996) současné výzkumy ukazují na hypotézu, že zvýšení přítomnosti symptomů podobných epilepsii ve vztahu k limbické iritabilitě by mohlo být spojené se signifikantně těžšími depresivními symptomy, symptomy traumatického stresu a disociativními symptomy u unipolárních depresivních pacientů. Důležitým výstupem této klinické studie je proto také zavedení psychometrických kritérií, která by mohla napomoci k identifikaci unipolárních depresivních pacientů s vysokou úrovní psychometricky měřitelných psychosenzorických symptomů temporální epilepsie, u nichž lze předpokládat, že by mohli profitovat z antikonvulzivní léčby.

### 2.1.2. Metody

#### *Účastníci studie*

Pro empirický výzkum této navržené hypotézy byly použity metody psychometrických měření symptomů limbické iritability, deprese, disociace a symptomů traumatického stresu. Tyto metody byly použity u 113 ambulantních pacientů (věkový průměr 35.02, věkový rozsah 25-55, SD=9.78). Pacienti zařazení do studie měli unipolární

depresivní poruchu (61 pacientů s depresivní epizodou a 52 pacientů s rekurentní depresivní poruchou). Průměrná délka trvání deprese od počátku nástupu nemoci byla 3.1 roku). Uvedená diagnóza byla potvrzena klinickým interview podle DSM IV (American Psychiatric Association, 1994) a diagnóza nemoci byla také potvrzena použitím strukturovaného psychiatrického interview M.I.N.I. verze 5.0.0 (Sheehan et al., 1998). Z tohoto počtu v remisi bylo 39 pacientů, 49 pacientů bylo v parciální remisi a 24 pacientů bylo v době studie v relapsu. Celková délka trvání depresivního onemocnění byla méně než 8 let a uvedení pacienti absolvovali méně než 4 hospitalizace (průměrný počet hospitalizací byl 1.7).

Farmakologická léčba pacientů v čase této studie spočívala na serotoninergní antidepresivní medikaci a pacienti užívali doporučené dávky dle psychiatrických vodítek (Raboch et al., 2006). Vylučovací kritéria pro obě skupiny zahrnovala organické poruchy ovlivňující CNS, senzorické poruchy, kardiovaskulární onemocnění, gastrointestinální onemocnění a další interní poruchy, jakékoliv formy epilepsie a mentální retardaci [IQ Raven bylo vyšší než 90], psychotické onemocnění, elektrokonvulzivní léčbu, onemocnění bipolárního spektra, závislost na alkoholu a jiných návykových látkách. Důvodem k zahrnutí unipolární deprese byl také záměr vyloučit pacienty s reaktivní formou deprese, která je významně ovlivněna aktuálními psychosociálními faktory a na straně druhé vyloučit bipolární pacienty, kteří v porovnání s unipolární depresí mají odlišné patogenetické mechanismy způsobující alteraci mezi depresivními a manickými stavy.

Protože vysoký počet všech sledovaných ambulantních pacientů z jejichž souboru byl vzorek vybrán byl léčen serotoninergní antidepresivní léčbou použili jsme toto kritérium pro homogenitu vzorku. V tomto bodě byla homogenita vzorku také kritériem proč jsme nezařadili nemedikované pacienty. Zdravé kontroly byly vybírány z obecné populace, která zahrnovala zaměstnance nemocnice a univerzity (N=38), univerzitní studenty (N=31) a další osoby, které kladně odpověděly na inzerci o výzkumu (N=17). Všechny osoby byli psychiatricky zdravé dle M.I.N.I. Z pacientů bylo 45 mužů a 68 žen a kontrolní skupina obsahovala 37 mužů a 49 žen s převládajícím středoškolským vzděláním. Všichni pacienti i zdraví účastníci z kontrolní skupiny podepsali informovaný souhlas a klinická studie byla schválena etickou komisí univerzity.

#### *Psychometrické měření*

Limbic System Checklist (Teicher et al., 1993) LSCL-33 je sebeposuzující dotazník vytvořený k měření symptomů temporo-limbické epileptiformní aktivity, které se projevují ve formě somatických, senzorických, behaviorálních symptomů a symptomů poruch paměti, o nichž je známo, že jsou spojeny s fenomény temporální epilepsie. Tyto symptomy mohou být obecně popsány jako krátké halucinace, paroxysmální somatické poruchy, automatizmy a disociativní poruchy. Česká verze dotazníku limbických symptomů (LSCL-33) podobně jako originální anglická verze (Teicher et al., 1993) vykazuje dobré psychometrické vlastnosti a vnitřní konzistenci (Cronbachova alfa 0.90 s test-retest reliabilitou  $r=0.91$ ). Na základě stávajících dat je proto možné

použit LSCL-33 jako index temporolimbické iritability, která je ovlivňovaná stresem. Účastníci studie označují stupeň jejich zkušenosti na 4 bodové Likertově škále (nikdy, zřídka, někdy, často).

Pro posuzování depresivních symptomů byla použita Beckova škála deprese BDI-II (Beck & Steer, 1996) (validizovaná Česká verze), která je tvořena 21 otázkami pro sledování symptomů deprese. Testovaní účastníci označují míru jejich zkušenosti na 4 bodové Likertově škále.

Pro zkoumání dětských traumat jsme použili TSC-40 (Trauma Symptom Checklist) (Elliott & Briere, 1992). TSC-40 je sebesposuzující 40 položkový dotazník, v němž jsou jednotlivé otázky zodpovídaný na 4 bodové Likertově škále. TSC-40 hodnotí symptomy u dospělých spojené s traumatickou zkušeností v dětství, nebo v dospělosti a měří aspekty postraumatického stresu a dalších symptomů nalezených u některých traumatizovaných jedinců. Česká verze TSC-40 má vysokou reliabilitu a vnitřní konzistenci (Cronbachovo  $\alpha$  0.91, test-retest reliability po týdnu 0.88).

Psychické disociativní symptomy byly hodnoceny prostřednictvím Dissociative Experiences Scale (DES) (Bernstein & Putnam, 1986). DES představuje 28 položkovou sebesposuzující škálu vyšetřující hlavní disociativní fenomény jako je absorpce, amnezie, depersonalizace, derealizace, zkreslení reality a další. Testovaní účastníci označují míru jejich zkušenosti na kontinuu od 0% do 100%. V této studii jsme použili Českou verzi DES, označovanou jako škála asociativních zkušeností, která stejně jako originální anglická verze vykazuje vysokou reliabilitu a vnitřní konzistenci (Cronbachovo  $\alpha$  0.92, test-retest reliability po týdnu 0.91).

Somatoformní disociativní symptomy byly hodnoceny s využitím 20 položkové sebesposuzující škály Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20) (Nijenhuis et al., 1996). Somatoformní disociativní symptomy reprezentují alterace ve vnímání bolesti (analgezie, kinestetická anestezie), změny ve vnímání, ztrátu motorické kontroly, gastrointestinální symptomy, atd. Vyšetřované osoby zaznamenávají míru jejich zkušenosti na 5 bodové Likertově škále. V této studii jsme použili českou verzi tzv. dotazník somatoformní disociace (SDQ-20), který vykazuje vysokou reliabilitu a vnitřní konzistenci (Cronbachovo  $\alpha$  0.91, test-retest reliability po týdnu 0.90). Psychometrické měření u pacientů a zdravých kontrol bylo prováděno za pomoci lékaře a v tiché místnosti.

#### *Statistické výpočty*

Statistické hodnocení výsledků psychometrických měření zahrnovala průměr, standardní odchylku, t-test pro nezávislé vzorky a Pearsonův korelační koeficient. Všechny metody statistického vyhodnocení byly provedeny s využitím softwaru Statistica verze 6.

### 2.1.3. Výsledky

Výsledky ukazují, že u depresivních pacientů LSCL-33 vykazuje významnou korelaci s depresí měřenou BDI-II ( $r=0.512$ ,  $p<0.0001$ ), symptomy disociace měřené prostřednictvím ( $r=0.637$ ,  $p<0.0001$ ) a SDQ-20 ( $r=0.628$ ,  $p<0.0001$ ), a také se symptomy traumatického stresu měřenými TSC-40 ( $r=0.542$ ,  $p<0.0001$ ) (Obr. 1).

Vztah mezi LSCL-33 a dalšími psychopatologickými symptomy byl také zjištěn prostřednictvím porovnání mezi skupinami depresivních pacientů s vyššími ( $N=59$ ,  $LSCL-33\geq 18$ ) a nižšími ( $N=54$ ,  $LSCL-33<18$ ) symptomy limbické iritability než median. Toto porovnání depresivních pacientů s vyšším a nižším LSCL-33 ukazuje, že tyto podskupiny mají také statisticky významné rozdíly hodnot deprese, disociativních symptomů a symptomů traumatického stresu (Tabulka 1).

Výsledky u zdravých kontrol ukázaly, že LSCL-33 má signifikantní korelaci s depresí měřenou BDI-II ( $r=0.305$ ,  $p<0.01$ ), symptomy disociace měřené DES ( $r=0.438$ ,  $p<0.01$ ) a SDQ-20 ( $r=0.379$ ,  $p<0.01$ ), a také se symptomy traumatického stresu měřenými TSC-40 ( $r=0.416$ ,  $p<0.01$ ). Rozdíly mezi pacienty a kontrolami v hodnotách psychometrických měření byly vyhodnocovány t-testem pro nezávislé vzorky a byly také statisticky významné (Tab. 2)

Protože klinicky závažné formy disociace se dle DES vyskytují od hodnoty 30 jak v případě DES (Bernstein & Putnam, 1986) tak v případě SDQ-20 (Nijenhuis et al., 1996), použili jsme stanovená kritéria pro validizaci kritické hodnoty skóru pro LSCL-33. S ohledem na velmi blízký vztah mezi LSCL-33 a oběma formami disociace jsme ve statistické analýze využili lineární extrapolaci pro vztahy mezi LSCL-33 a DES [ $LSCL-33(DES)=12.4942+0.7096\times 30=33.78$ ], a také mezi LSCL-33 a SDQ-20 [ $LSCL-33(SDQ)=8.2491+1.0534\times 30=23.35$ ], kde 30 je kritická hodnota DES a SDQ-20. Po té jsme vypočetli kritický skór pro LSCL-33 jako průměrnou hodnotu  $LSCL-33(DES)$  a  $LSCL-33(SDQ)$ , který je  $(33.78+23.35)/2=28.57$ . Použitím tohoto výpočtu jsme stanovili, že pravděpodobným kritériem pro klinicky závažnou míru symptomů LSCL-33 je rovněž hodnota 30 a vyšší. Toto kritická hodnota pro skór LSCL-33 je v souladu s výsledky klinické studie Teichera et al. který našel, že pacienti s temporolimbickými abnormalitami skórovali mezi 33 a 60 v tomto dotazníku (Teicher et al., 1993). Když jsme aplikovali takto získaná kritéria na skupinu depresivních pacientů zjistili jsme, že 25 pacientů (22.12%) má LSCL-33 skóre stejné nebo vyšší než 30. Psychometrické výsledky a statistické porovnání těchto pacientů ze skupin je v Tabulce 3.

Tabulka 1. Porovnání mezi skupinou depresivních pacientů s většími a menšími symptomy limbické iritability měřenými LSCL-33.

	<b>Průměr větší než median LSCL- 33±S.D.</b>	<b>Průměr menší než median LSCL- 33±S.D.</b>	<b>t-test</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>	36.629±10.038	33.542±9.383	1.689	0.093887
<b>LSCL-33</b>	11.555±5.011	29.542±9.283	-12.647	<0.0001
<b>BDI-II</b>	13.703±8.966	26.831±11.790	-6.615	<0.0001
<b>DES</b>	6.703±6.135	16.677±11.488	-5.68	<0.0001
<b>SDQ</b>	24.351±4.287	30.796±7.601	-5.481	<0.0001
<b>TSC-40</b>	31.185±16.499	48.3051±16.930	-5.435	<0.0001

*Pozn.* LSCL-33- Limbic System Checklist; Vyšší LSCL-33 (N=59, LSCL-33≥18); Nižší LSCL-33 (N=54, LSCL-33<18); BDI-II- Beck Depression Inventory; DES- Dissociative Experiences Scale; SDQ-20- Somatoform Dissociation Questionnaire; TSC-40- Trauma Symptoms Checklist; df=111.

Tabulka 2. Porovnání mezi skupinou depresivních pacientů a zdravými kontrolami.

	<b>Depresivní pacienti (N=113)</b>	<b>Zdravé kontroly (N=86)</b>	<b>t-test</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>	35.017±9.781	33.546±8.361	1.1179	0.264936
<b>LSCL-33</b>	20.946±11.745	14.372±5.679	4.7809	<0.0001
<b>BDI-II</b>	20.557±12.385	7.000±5.759	9.4024	<0.0001
<b>DES</b>	11.911±10.545	7.697±5.117	3.4111	0.000785
<b>SDQ</b>	27.716±7.005	25.361±5.704	2.5425	0.011773
<b>TSC-40</b>	40.123±18.736	20.174±11.9908	8.6192	<0.0001

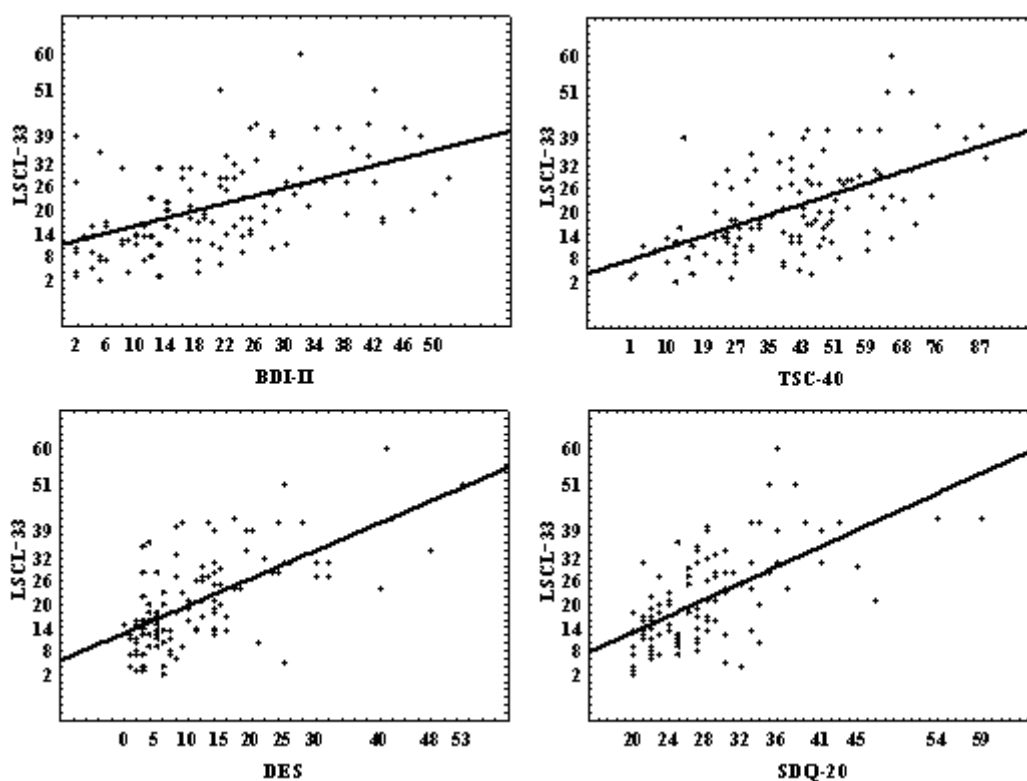
*Pozn.* LSCL-33- Limbic System Checklist; BDI-II- Beck Depression Inventory; DES- Dissociative Experiences Scale; SDQ-20- Somatoform Dissociation Questionnaire; TSC-40- Trauma Symptoms Checklist; df=197.

Tabulka 3. Porovnání mezi depresivními pacienty s LSCL-33≥30 a ostatními pacienty ze skupiny.

	<b>Průměr menší než median LSCL-33±S.D.</b>	<b>Průměr větší než median LSCL-33±S.D.</b>	<b>t-test</b>	<b>p</b>
<b>Věk</b>	35.341±9.749	33.880±10.009	0.6573	0.5123
<b>LSCL-33</b>	16.034±7.22	38.240±7.389	-13.4949	<0.0001
<b>BDI-II</b>	18.715±11.788	27.040±12.488	-3.0753	0.0026
<b>DES</b>	8.977±7.423	22.240±13.286	-6.488	<0.0001
<b>SDQ</b>	25.670±4.704	34.920±8.911	-6.9468	<0.0001
<b>TSC-40</b>	36.465±16.788	53.000±19.868	-4.1688	<0.0001

*Pozn.* LSCL-33- Limbic System Checklist ; Vyšší LSCL-33 (N=25, LSCL-33≥30); Nižší LSCL-33 (N=88, LSCL-33<30); BDI-II- Beck Depression Inventory; DES- Dissociative Experiences Scale; SDQ-20- Somatoform Dissociation Questionnaire; TSC-40- Trauma Symptoms Checklist; df=111.





Obrázek 1. Graf závislosti mezi LSCL-33 a BDI-II ( $r=0.51$ ,  $p<0.0001$ ), LSCL-33 a TSC-40 ( $r=0.542$ ,  $p<0.0001$ ), LSCL-33 a DES ( $r=0.637$ ,  $p<0.0001$ ), LSCL-33 a SDQ-20 ( $r=0.628$ ,  $p<0.0001$ ), ve skupině depresivních pacientů.

#### 2.1.4. Diskuze

Výsledky studie podporují hypotézu, že zvýšení přítomnosti symptomů podobných epilepsii zrcadlí limbickou iritabilitu je spojeno se signifikantně těžšími depresivními symptomy, disociativními symptomy a symptomy traumatického stresu u pacientů s unipolární depresí. Nálezy naznačují, že stresová senzitivizace a kindling by mohly mít vztah k depresi a to v souladu se současnými hypotézami pojednávajícími o tom jak stres ovlivňuje rekurentní depresivní epizody a to jak u unipolární tak bipolární depresivní poruchy (Monroe & Harkness, 2005; Post, 1992; Segal et al., 1996). Například Segal et al. (1996) v souladu s hypotézou kindlingu vypracovanou Postem (1992) navrhl, že opakované stresory a depresivní epizody mohou přispívat k progresivním změnám ve zpracování informací, které snižují práh potřebný ke spouštění rekurentních epizod. Tyto změny ve zpracování informací hlavně zahrnují změny v kognitivním zaměření, včetně progresivního posilování negativních schémat reprezentujících komplexní asociace mezi vzájemně vztaženými emocemi a myšlenkami vedoucích ke zvýšení vulnerability a senzitivity k mírným stresorům (Monroe & Harkness, 2005). Zvýšení vulnerability vztažené k senzitivizaci a kindlingu může způsobit, že mozek se stane více senzitivní k depresivním stavům a začátek budoucích epizod je méně vázán ke stresovým událostem, než na začátku onemocnění (Keller, 2003; Monroe & Harkness, 2005), což vede zároveň k tomu, že i menší než původní úroveň stresu mohou ovlivnit relaps. Tyto poznatky jsou v souladu s klinickou evidencí, že mnoho pacientů s unipolární depresí neodpovídá na antidepresivní léčbu, a že antiepileptické léky mohou představovat efektivní přídatnou léčbu (Gabriel, 2006; Johannessen, 2008; Morishita, 2009; Silberman et al., 1985; Varney et al., 1993; Vigo & Baldessarini, 2009). Například, Silberman et al. (1985) vyhodnotili výskyt přechodných sensorických, kognitivních a afektivních změn podobných jejich popisem symptomům temporální epilepsie u 44 pacientů s afektivními poruchami, u 37 s komplexními parciálními záchvaty a u 30 kontrol. Jejich výsledky ukazují na to, že tyto symptomy se vyskytují často v asociaci s epizodou afektivního onemocnění a epilepsie, ale jen zřídka u kontrolních subjektů. Na základě této analýzy autoři této studie vyvozují, že sensorické, kognitivní, afektivní fenomény vyskytující se u temporální epilepsie mohou být společné pro afektivní onemocnění a další psychiatrické poruchy (Silberman et al., 1985).

Podobně také Varney et al. (1993) ve studii 13 depresivních pacientů, s dokumentovanou historií farmakorezistence na tricyklická antidepresiva zaznamenali mnohočetné symptomy podobné parciálním záchvatům a na základě této klinické studie zjistili, že 11 z těchto 13 pacientů vykázalo signifikantní zlepšení afektivního stavu v odpovědi na karbamazepin. Kromě toho, se průměrný počet referovaných symptomů podobných parciálním temporálním záchvatům významně snížil s léčbou. Autoři tuto studii zakončují s tím, že tato předběžná pozorování naznačují, že se vyskytují podskupiny na léčbu rezistentních pacientů, kteří dobře odpovídají na antikonvulzivní medikaci, tj. v této studii karbamazepin, kteří mohou být identifikováni cestou hodnocení přítomnosti symptomů podobných temporálním záchvatům (Varney et al., 1993).

Podobné vztahy mezi symptomy podobnými záchvatům a stresem podmíněnou psychopatií, byly také dokumentovány u pacientů s postraumatickou stresovou po-

ruchou ve studii Roca a Freemana (2002), kteří referovali o závažnosti symptomů podobných psychosenzorickým parciálním záchvatům pro studium chronického PTSD a našli, že jejich přítomnost je spojena se signifikantně těžšími PTSD symptomy, dissociativními symptomy, agresí a celkovou psychopatologií. V celku tyto současné nálezy naznačují, že epileptiformní aktivita v temporolimbických strukturách může zapříčinit psychiatrické symptomy, které se mohou vyskytovat nezávisle na okolnostech obvyklých pro neurologická diagnostická kritéria pro epilepsii (Assael & Winnik, 1970; Kraus, 2000; Roberts et al., 1992; Silberman et al., 1985; Teicher et al., 1993; Teicher et al., 2003; Teicher et al., 2006; Varney et al., 1993). Charakteristickým projevem této epileptiformní aktivity v temporolimbických strukturách mohou být symptomy podobné některým symptomům temporální epilepsie (nazývané jako symptomy podobné komplexním parciálním záchvatům), které se projevují jako somatické, senzorní, behaviorální symptomy a symptomy poruch paměti, které se mohou vyskytovat nezávisle na obvyklých epileptických záchvatech (Bob, 2003b; Bob et al., 2010b; Roberts et al., 1992; Teicher et al., 2003; Teicher et al., 1993).

V tomto ohledu je potřebné zdůraznit jasný rozdíl mezi epileptickými a epileptiformními výboji a vztahy mezi iktální a interiktální symptomatologií. Zatímco epilepsie je definována jako chronický stav charakterizovaný spontánními, rekurentními záchvaty a záchvaty jsou definovány jako klinická událost spojená s přechodnými, hypersynchronními neuronálními výboji (např. slovo epilepsie je deskriptivní termín používaný k označení přítomnosti epilepsie), je pojem epileptiformní aktivita v elektroencefalografii používán pro odlišení vln a komplexů, které se tvarem vln podobají EEG záznamu v průběhu epileptických záchvatů (Chatrian et al., 1974), ale bez obvyklých neurologických projevů. V principu tyto nálezy implikují, že epileptiformní aktivita se může vyskytovat nezávisle na jakékoliv historii záchvatů u pacienta nebo abnormalitách skalpového EEG (např. v případě pacientů s psychiatrickými onemocněními).

V celku tyto nálezy ukazují na to, že existuje specifická podskupina pacientů s unipolární depresí, u nichž lze očekávat pozitivní reakci na antikonvulzivní léčbu (cca kolem 22%), kteří by mohli být identifikováni na základě diagnostiky symptomů podobných parciálním temporálním záchvatům, jež mají pravděpodobně úzký vztah ke stresové zátěži.

Z obecnějšího hlediska jsou tyto stávající poznatky v souladu s hypotézou, že stresem aktivovaný kindling může představovat významný faktor v patogenezi unipolární deprese a může vysvětlit účinnost antiepileptických léků v léčbě deprese v důsledku jejich antikindlingového efektu (Monroe & Harkness, 2005; Post, 1992; Segal et al., 1996).

Na druhé straně existují různé psychoterapeutické přístupy k léčbě unipolární depresivní poruchy, které ve svém základu představují různé techniky umožňující rekonsoolidaci a znovuzpracování stresové a traumatické paměti (Bob, 2007; Centonze et al., 2005; Liggan & Kay, 1999; Nadel & Jacobs, 1998), jež ve svém důsledku rovněž snižují míru senzitivity vůči některým stresujícím podnětům a tím zároveň ovlivňují úroveň senzitivace mozku a s tím související epileptiformní změny.

## 2.2. ALKOHOLOVÝ CRAVING, LIMBICKÁ IRITABILITA A STRES

### 2.2.1. Úvod

Alkoholový craving se dle obvyklého vymezení projevuje jako neodolatelná potřeba po požití alkoholu a je často chápán jako forma subjektivní zkušenosti, která motivuje lidi k užívání alkoholu a hraje dominantní roli ve vývoji a udržování závislého chování (Wise, 1998). Podle současných nálezů, alkoholový craving v průběhu vysazení alkoholu, také u abstinujících pacientů má vztah k fenoménu kindlingu pravděpodobně zapříčiněného senzitivizací (Malcolm et al., 2000; Duka et al. 2002; Hillemacher, 2006; Breese et al., 2005; De Watte et al., 2003; Becker, 1998; Glue & Nutt, 1990).

V širších souvislostech tato aplikace modelu kindlingu na vysazení alkoholu naznačuje, že neuroadaptace CNS na opakovanou detoxifikaci může také zapříčinit neurobehaviorální alterace, které mohou mít vliv na craving a tyto nálezy zdůrazňují potřebu sledovat craving a jiné psychologické proměnné při léčbě syndromu z vysazení či odnětí alkoholu (Malcolm et al., 2000; Duka et al. 2002; Hillemacher, 2006; Breese et al., 2005). V tomto kontextu jak klinické tak i experimentální poznatky ukazují na to, že závažnost cravingu a jiných symptomů z odnětí se zvyšuje po opakovaných epizodách vysazení (Malcolm et al., 2000; Duka et al. 2002; Hillemacher, 2006; Breese et al., 2005; De Watte et al., 2003; Becker, 1998; Glue & Nutt, 1990). Kindling také může hrát významnou roli v riziku relapsu a alkoholem podmíněného poškození mozku či zhoršení kognitivních funkcí (Breese et al., 2005; De Watte et al., 2003; Becker, 1998; Glue & Nutt, 1990). Tyto procesy zapříčiňují abnormality v množství neurotransmiterových systémů a vedou k redukci inhibičních funkcí a zvýšení aktivity excitačních systémů (Becker, 1998; Glue & Nutt, 1990).

Současné nálezy zároveň také ukazují, že mechanismus kindlingu je jedním z nejpoužívanějších modelů k vysvětlení vzniku záchvatů u epilepsie a to především pokud jde o epilepsii temporální (Bertram, 2007; Post, 2004; McIntire et al., 2002; Barnes & Pinel, 2001). Tyto poznatky rovněž podporují data získaná studiem animálního modelu kindlingu, který poskytuje detailní poznatky o intracelulárních, synaptických a mikrostrukturálních změnách, které se vyskytují v průběhu primární patofyziologie vývoje kindlingu a kompenzačních adaptačních procesů (Bertram, 2007; Post, 2004; McIntire et al., 2002; Barnes & Pinel, 2001).

Protože limbické struktury jsou také významnou měrou účastny při stresu, anxietě a emoční modulaci, vývoj neurochemických změn asociovaných s kindlingem při temporolimbických záchvatech je také v úzkém vztahu k rozmanitým psychiatrickým symptomům, které mohou být přítomné bez záchvatovitých onemocnění jako důsledek limbické iritability, která pravděpodobně souvisí s poruchami některých struktur, které mají vliv na inhibici a regulaci limbických funkcí (Teicher et al., 2003, 2006; Anderson et al., 2002). Například Anderson et al. (2002) našli reciproční vztah mezi symptomy limbické iritability měřenými prostřednictvím LSCL-33 (Limbic System checklist) a aktivitou ve vermis cerebellum měřeným fMRI T2 relaxometrií a ve svých výsledcích referovali o významně korelaci mezi T2 relaxačním časem a stupněm limbické iritability (LSCL-33) u zdravých mladých dospělých kontrol ( $r = -$

0,67) a také u mladých dospělých s historií opakovaného sexuálního zneužívání ( $r = -0,71$ ). Výsledky této studie jsou konzistentní s nálezy, že vermis cerebellum kontroluje limbickou aktivaci a také ovlivňuje iniciaci a šíření záchvatů (Teicher et al., 2003, 2006; Heath, 1976; Riklan et al., 1976; Schutter & van Hong, 2006). V kontextu s těmito poznatky existují také nálezy, že sklony k alkoholu mají často vztah k dysfunkci cerebella a především pak vermis cerebella (Alexander-Kaufman et al., 2007; Steinlin, 2007; Manzardo et al., 2005; Savanagh et al., 1997).

Tyto nálezy naznačují, že kognitivní a emoční dysregulace má vztah ke kindlingu a je úzce svázána s deficitem inhibičních funkcí, které mohou vést k temporo-limbickým záchvatům podobné aktivitě. Tyto epilepsii podobné procesy se mohou projevit ve formě symptomů podobných temporální epilepsii, jako jsou somatické, senzorycké, behaviorální symptomy a symptomy poruch paměti, které se mohou vyskytovat nezávisle na neurologické formě epilepsie (Teicher et al., 2003, 2006; Silberman et al., 1985; Roberts et al., 1992; Hines, et al., 1995; Bob et al., 2010b,c). Na základě těchto souvislostí je proto pravděpodobné, že limbická iritabilita by mohla mít úzký vztah k symptomům cravingu.

### 2.2.2. Měření, metody a účastníci

Pro empirické zkoumání navržené hypotézy byly použity metody psychometrického měření u 40 ambulantních pacientů závislých na alkoholu z ambulantního centra (průměrný věk 39, 2, věkový rozptyl 32-50, SD= 4, 85 roku) a 40 zdravých kontrol vybraných z obecné populace (průměrný věk 37, 8, věkový rozptyl 37- 49, SD= 4, 85 roku). Pacienti měli diagnózu alkoholové závislosti s periodou abstinence od jednoho do šesti měsíců od začátku vysazení alkoholu a léčby. Většina pacientů měla projev komorbidní, např. anxiety (N=4), afektivní poruchy (N=8) poruchy osobnosti (N=17), které byly diagnostikovány podle DSM IV kritérií (American Psychiatric Association, 1994) a také hodnoceny podle strukturovaného psychiatrického interview M.I.N.I. verze 5.0.0 (Sheehan et al., 1998). 32 pacientů z tohoto souboru bylo také závislých na nikotinu. Léčba pacientů v době studie spočívala v anxiolytické a antidepresivní medikaci, a také na disulfiramu. Disulfiram byl v léčbě použit u 24 pacientů souboru a to se začátkem terapie disulfiramelem přibližně 4 týdny po začátku vysazení alkoholu. Anamnestická data ukázala, že 22 pacientů mělo v historii detoxifikační léčbu (průměrný počet detoxifikačních léčeb pro celou skupinu byl 1,54; SD=1, 45, ale jenom dva pacienti měli také historii záchvatů po vysazení. Vylučovací kritéria zahrnovala pití alkoholu trvající více než 15 let, alkoholovou demenci, současné záchvaty po vysazení s abstinencií symptomatickou, léčbu trvající více než 6 měsíců od začátku vysazení alkoholu, užívání jiných drog, organické poruchy zahrnující centrální nervový systém, psychotické poruchy, ECT, jakoukoliv formu epilepsie či mentální retardaci (IQ Raven více než 90).

Stejná vylučovací kritéria pokud jde o poruchy CNS byla aplikována na zdravé kontroly společně s kritériem, že všechny kontroly musely být psychiatricky zdravé a musely být bez anamnézy zneužívání alkoholu a jiných drog podle M.I.N.I. Mezi pacien-

ty bylo 20 mužů a 20 žen, a kontrolní skupina zahrnovala 19 mužů a 21 žen, obě skupiny byly převážně s vysokoškolským vzděláním. Všichni pacienti i kontroly podepsali informovaný souhlas a klinická studie byla schválena etickou komisí univerzity.

#### *Psychometrické měření*

Pro hodnocení alkoholového cravingu byla použita revidovaná verze alkohol craving questionnaire (ACQ-R) (Raabe et al., 2005). ACQ-R je dotazník se 30 položkami pro hodnocení cravingu, který odráží hlavní dimenze alkoholového cravingu, jako je nutkavost či touha užívat alkohol, záměr užít alkohol, anticipace či předjímání pozitivního důsledku pití, předjímání úlevy od potíží z vysazení, nebo negativních důsledků, či ztráty kontroly nad pitím (Raabe et al., 2005). Vyšetřované osoby označují míru jejich zkušenosti na sedmi bodové Likertově škále (od silně souhlasí po silně nesouhlasí). ACQ vykazuje dobré psychometrické vlastnosti a vnitřní konzistenci (Cronbachovo alfa= 0,93).

Symptomy limbické iritability byly stejně jako v předchozí studii měřeny prostřednictvím LSCL-33 (Teicher et al., 1993).

#### *Analýza dat*

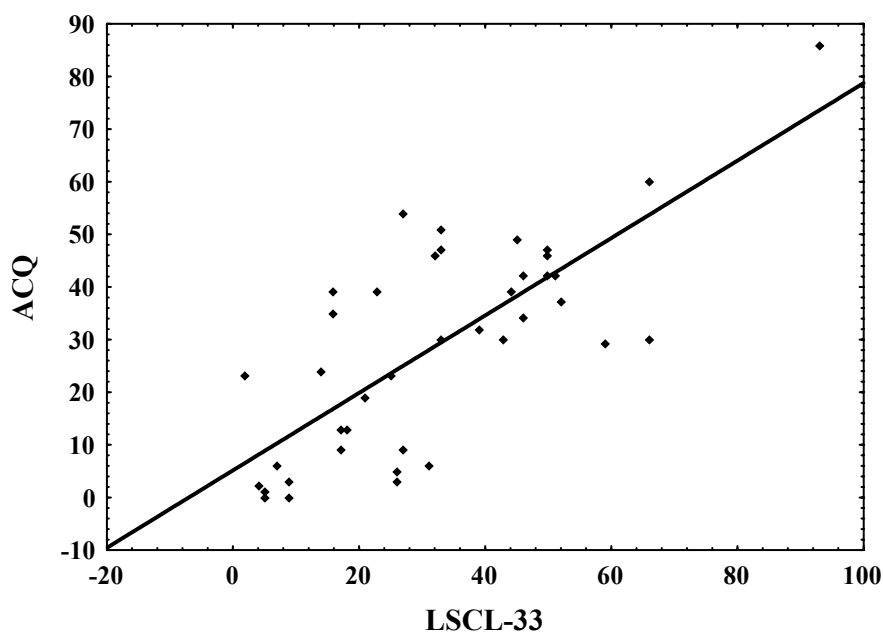
Statistická evaluace výsledků psychometrických měření zahrnovala metody deskriptivní a inferenční statistiky (průměr, standardní odchylku, Pearsonovu korelaci, a t-test pro nezávislé vzorky). Pro statistické hodnocení byl použit software Statistica verze 6.

### **2.2.3. Výsledky**

Výsledky prezentované studie potvrzují navržený předpoklad a hypotézu o blízkém vztahu mezi limbickou iritabilitou měřenou LSCL-33 a symptomy cravingu měřenými dotazníkem ACQ-R. Data také vykazují statisticky signifikantní rozdíly mezi pacienty a zdravými kontrolami, přičemž pacienti vykazují signifikantně vyšší LSCL-33 skóre než zdravé kontroly (Tabulka 1). Statistická analýza také ukázala vysokou signifikantní korelaci mezi LSCL-33 a ACQ\_R ( $r=0,75$ ,  $p<0.001$ ), která ukazuje na to, že symptomy cravingu reflektují temporo-limbickou záchvatům podobnou aktivitu ve formě typických kognitivních, afektivních, sensorických, somatických, behaviorálních, a paměťových symptomů pravděpodobně spojených s procesem kindlingu (Obr.1). Anamnestická data týkající se historie léčby detoxifikace neukázala žádný signifikantní vztah s limbickou iritabilitou a alkoholovým cravingem. Statistická analýza těchto dat pouze ukázala nesignifikantní korelaci mezi ACQ-R a počtem detoxifikací ( $r=0.25$ ,  $p=0.12$ ) a mezi LSCL-33 a počtem detoxifikací ( $r=0.30$ ,  $p=0.06$ ).

Tabulka 1. Deskriptivní statistika psychometrických měření u pacientů a zdravých kontrol.

	Pacienti		Kontroly		Pac.-Kont.
	Průměr	SD	Průměr	SD	t-test (df=78)
LSCL-33	31.9	20.29	17.03	9.27	4.217, p=0.00007
ACQ-R	28.63	19.98	0	0	---



Obrázek 1. Graf závislosti mezi ACQ-R a LSCL-33 ( $r=0.75$ ;  $p<0.0000001$ ).

#### 2.2.4. Diskuze

Předmětem této studie bylo dokumentovat vztah mezi symptomy limbické iritability a symptomy cravingu. Výsledky naznačují, že symptomy limbické iritability produkované mechanismy podobnými temporo-limbické záchvatovité aktivité mají signifikantní vztah k alkoholovému cravingu což podporuje teorii kindlingu jako důsledku

opakovaného vysazení alkoholu. Statisticky významné vztahy mezi historií detoxifikační léčby a limbickou iritabilitou či alkoholovým cravingem nebyly v této studii nalezeny. V uvedeném kontextu několik starších studií ukázalo předběžná data, dle nichž opakovaná detoxifikace může zintenzívnit subjektivní vnímání, či pociťování cravingu v důsledku senzitivizačních efektů opakovaného vysazování v závislosti na typu subjektivní zkušenosti a naléhavosti k pití (Malcolm et al., 2000; Duka et al. 2002; Hillemacher, 2006).

Z praktického hlediska LSCL-33 v souvislosti se známými poznatky představuje jednoduchý klinický nástroj, který může být užitečný v léčebné strategii, a také může být pomocným kritériem při rozhodování o indikaci antikonvulzivní léčby (Malcolm et al., 2001; Book & Myrick, 2005). V tomto kontextu jsme předpokládali, že pacienti s vysokým skórem limbické iritability naměřeným prostřednictvím LSCL-33 ve formě klinického interview by mohli být indikováni na antikonvulzivní léčbu s cílem prevence relapsu. Současné nálezy také naznačují, že limbická iritabilita je signifikantně významně spojena se stresem (Teicher et al., 1993, 2003, 2006; Anderson et al., 2002). Například Teicher et al. (1993) našli u souboru 253 pacientů, že dospělý ambulantní pacienti s osobním záznamem historie fyzického nebo sexuálního zneužívání měli zvýšené LSCL-33 skóre, které se dramaticky zvyšovalo u pacientů s kombinovanou formou zneužívání, fyzického i sexuálního. V této souvislosti data této studie naznačují, že problém neuronální adaptace na stresové stimuly a jejich vztah k závislosti na alkoholu by mohl být principiálně důležitý. Limbická iritabilita má vztah ke stresu a také je pravděpodobně spojena s aktivitou ve vermis cerebellum, který může být poškozen stresovými hormony (Teicher et al., 2003, 2006; Anderson et al., 2002).

Tyto výsledky implikují, že stres by mohl reprezentovat významný predispoziční faktor závislého chování, protože limbická iritabilita může být tlumena po krátkou dobu alkoholem a tato stresem podmíněná vulnerabilita může zapříčinit vyhledávání alkoholu, poněvadž subjektivně příznivý efekt alkoholu se uplatňuje pravděpodobně prostřednictvím vlivu na GABA transmissi (Brailowsky et al., 1999; Krystal et al., 2006).

V této souvislosti, senzitivizace v průběhu vysazení alkoholu může reprezentovat expozici důsledkům předchozích stresujících zkušeností, které v čase vysazení alkoholu nebo abstinence nejsou kompenzovány alkoholovým sedativním efektem. Protože předchozí stresující zkušenosti nejsou přítomny jen na úrovni funkčního nebo organického poškození (Teicher et al., 2003, 2006), ale jsou také příčinou konsolidace traumatické paměti (Payne et al., 2006; Bob, 2007), konzumace alkoholu a sklon k pití mohou představovat aktivní proces, který ulehčuje zapomínání a disociaci traumatické a stresové paměti a inhibici limbické excitability. Tento poznatek je v souladu s nálezy, že iritabilita v limbických strukturách a redukce aktivity ve vermis mozečku mají vztah k funkčním defektům v hippocampu, které souvisejí se stresem a pravděpodobně zapříčiňují snížení inhibiční kontroly hippocampu na HPA osu a následnou neuroendokrinní dysregulaci (Bao et al., 2008; Herman et al., 2006).

Naproti tomu, současné nálezy naznačují, že tyto změny mohou být signifikantně ovlivněny prostřednictvím různých terapeutických metod, které mohou rozbít *circulus vitiosus* mezi alkoholem a stresem, ve kterých stres produkuje sklony k závislosti a sklon k excesivnímu pití alkoholu a následně vysazení zapříčiňuje posilování stresu-



jších životních událostí v podobě jejich reaktivace díky progresivnímu snižování inhibiční aktivity.

## 2.3. PRAVO-LEVÁ ELEKTRODERMÁLNÍ TRANSINFORMACE REFLEKTUJE LIMBICKOU IRITABILITU U ZÁVISLÝCH NA ALKOHOLU

### 2.3.1. Úvod

Alkoholová závislost je charakterizována kompulzivní potřebou po užití alkoholu, vztahující se k subjektivní zkušenosti cravingu, který motivuje k užití alkoholu a má významnou úlohu v udržování závislého chování (Wise, 1988; Duka et al., 2002; De Witte et al., 2003). Podle současných nálezů, závislost na alkoholu a abstinenční symptomatika v průběhu jeho vysazení může mít vztah k senzitivizaci a fenoménu kindlingu (Glue & Nutt, 1990; Breese et al., 2005). Kindling pravděpodobně může přispívat k postupným změnám, které snižují práh potřebný ke spouštění relapsů a zvýšení jejich rizika, alkoholem podmíněných poškození mozku či kognitivních deficitů (Glue & Nutt, 1990; De Witte et al., 2003; Breese et al., 2005). Model kindlingu ve vztahu k alkoholové závislosti také ukazuje na to, že neuroadaptace CNS s opakovanými periodami alkoholového vysazení může zapříčinit neurobehaviorální alterace, které mohou mít vliv na craving a další psychopatologické symptomy (Wise, 1988; Duka et al., 2002; De Witte et al., 2003). Existuje také doložená evidence, že tyto procesy způsobují abnormality v některých neurotransmiterových systémech a vedou ke zhoršení inhibičních funkcí a zvýšení aktivity excitačních systémů (Wise, 1988; Duka et al., 2002), které je podobné epilepsii temporálního laloku (McIntyre et al., 2002; Post, 1988, 2004; Bertram, 2007). Tyto nálezy jsou v souladu s evidencí, že alkohol ovlivňuje inhibiční funkci gama-amino máselné kyseliny (GABA) a alkoholová závislost je spojena s časově závislými změnami GABA A receptorové denzity v mozku a ovlivňuje genovou expresi podjednotek, čímž se GABA systém stává významným faktorem závislosti a vulnerability ve vztahu k alkoholu (Brailowsky & Garcia, 1999; Krystal et al., 2006). V tomto kontextu bylo také doloženo, že mnoho pacientů závislých na alkoholu vykazuje pozitivní odpověď na antikonvulzivní léčbu, ačkoliv je v tomto ohledu nezbytný další výzkum potřebný k přesnější identifikaci subtypů alkoholických pacientů kteří by mohli mít terapeutický užitek z těchto druhů léčby (Malcolm et al., 2001; Book & Myrick, 2005).

Společně tyto nálezy ukazují na to, že mnohé případy alkoholové závislosti a jejich patogeneze mohou mít významný vztah k epileptiformním procesům a je potřebné najít specifická diagnostická kritéria, která by mohla napomoci identifikovat subtypy pacientů, kteří by profitovali z antikonvulzivní léčby. Kromě toho existují nálezy, že se tento epileptiformní proces může vyskytovat v temporolimbických strukturách, které mají vztah ke kognitivním, afektivním a paměťovým procesům a může se vyskytovat bez zřetelných projevů ve skalpovém EEG (Roberts et al., 1992; Teicher et al., 2003; Bob et al., 2010a). Oblasti mozku, v nichž k tomuto typu aktivity dochází, zahrnují především struktury hippokampu, parahippokampální kortex, amygdalu a další limbické a paralimbické struktury (McIntyre & Gilby, 2008). Inhibiční deficit a zvýšení aktivity excitačních systémů v těchto částech mozku bývá označováno jako limbická iritabilita (Teicher et al., 1993) a její symptomy se mohou projevovat ve formě kognitivní, afektivní, paměťové, sensorické, behaviorální a somatické poruchy podobající se

některým symptomům temporální epilepsie (Bob et al., 2010a; Roberts et al., 1992; Teicher et al., 2003, 2006).

Přestože se záchvaty v temporálních lalocích mohou vyskytovat jen unilaterálně, velmi často vykazuje záchvatová aktivita tendenci k rozšíření do druhé hemisféry, což významnou měrou ovlivňuje interhemisférický informační transfer, který může odrážet temporální "epileptogenicitu" (Weinand et al., 2001, 2006). Tyto nálezy ukazují na hypotézu, že zvýšení interhemisférického informačního transferu může představovat fyziologický indikátor, který by mohl rozlišit mezi závislými alkoholickými pacienty, kteří často prožívají symptomy limbické iritability v porovnání s těmi, kteří tyto symptomy zakoušejí jen zřídka. Protože pacienti závislí na alkoholu mají převážně normální EEG bez epileptiformních abnormalit a běžné skalpové EEG není schopno poskytnout informaci o subkortikálních strukturách, je pravděpodobné, že přímé měření limbické iritability a její manifestace použitím EEG není možná. Přesto jsou důkazy, že epileptiformní aktivita se může manifestovat v autonomním nervovém systému (Baumgartner et al., 2001; Devinsky, 2004), které naznačují možnost, že tyto subkortikální výboje by mohli být reflektovány v autonomním nervovém systému.

S přihlédnutím k těmto datům současná evidence naznačuje, že senzitivní měření autonomních změn například prostřednictvím bilaterální elektrodermální aktivity (EDA) může reflektovat limbické funkce. Tyto nálezy ukazují, že EDA je řízena ipsilaterálními modulačními limbickými vlivy a koreluje s aktivitou amygdaly, přestože také další struktury, jako je ventromediální a dorzolaterální prefrontální kortex, gyrus cinguli anterior, parietální lalok, inzula a hipokampus jsou rovněž zapojeny do těchto modulačních vlivů na EDA (Mangina & Beuzeron-Mangina, 1996; Phelps et al., 2001; Critchley, 2002).

Důkazy o významné roli amygdaly v této EDA modulaci pocházejí především z funkčních zobrazovacích studií (Critchley, 2002; Furmark et al., 1997). Další evidence poskytují také intrakraniální EEG data doložená autory Mangina a Beuzeron-Mangina (1996), kteří informovali o tom, že rychlé a nespojitě změny v limbické EEG aktivitě indukované subkortikálními elektrickými stimuly mohou být v případě dráždění některých limbických struktur, jako například amygdaly, spojeny s rychlými a nespojitými změnami v EDA, které naznačují přímé funkční spojení mezi limbickou EEG aktivitou a EDA. Tyto nálezy také naznačují, že EDA by mohla reflektovat zvýšení limbické excitability anebo iritability, která není přímo zjištělná ve skalpovém EEG. V tomto kontextu je proto možné předpokládat, že bilaterální EDA by mohla odrážet interhemisferický informační transfer (transinformaci), která má vztah k šíření epileptiformní aktivity mezi levým a pravým temporálním lalokem v průběhu klidových podmínek detekovaných EDA základní aktivitou, která není narušena vnějšími stimuly.

### 2.3.2. Metodika

#### *Účastníci*

Pro empirické zkoumání navržené hypotézy byly použity metody psychometrických měření a EDA u 34 ambulantních pacientů závislých na alkoholu (průměrný věk:

38.42, věkový rozsah 31-50, SD=4,83 věku; 20 mužů, 14 žen). Pacienti měli diagnózu alkoholové závislosti s dobou abstinence 1-6 měsíců od začátku vysazení alkoholu a léčby. Většina pacientů měla komorbidity, např. úzkost (N=5), afektivní poruchy (N=9), nebo poruchy osobnosti (N=16). Diagnóza byla potvrzena klinickým interview podle DSM IV kritérií (American Psychiatric Association, 1994) a byla také ověřena strukturovaným psychiatrickým interview M.I.N.I. verze 5.0.0 (Sheehan et al., 1998). 22 pacientů z tohoto souboru byli zároveň kuřáci. Léčba pacientů v čase náboru byla založena jen na anxiolytické nebo antidepresivní léčbě a disulfiramem. Disulfiram užívalo 21 pacientů, a to se začátkem léčby disulfiramem přibližně 4 týdny po začátku vysazení alkoholu. Anamnestická data ukázala, že 18 pacientů mělo historii detoxifikační léčby (průměrný počet detoxifikačních terapií pro celou skupinu byl 1,49, SD=1.41), ale pouze u jednoho pacienta byl zaznamenán epileptický záchvat v souvislosti s vysazením. Vylučovacími kritérii byly alkoholová závislost trvající déle než 15 let, alkoholová demence, momentální výskyt záchvatů vázaných na vysazení alkoholu, detoxifikační terapie, akutní stav vysazení alkoholu s abstinenční symptomatikou, trvání léčby déle než 6 měsíců od počátku vysazení, závislost na jiných drogách, organické onemocnění ovlivňující centrální nervový systém, psychotické onemocnění, elektrokonvulzivní léčba, jakákoliv forma epilepsie a mentální retardace (IQ Raven vyšší než 90). Některá vylučovací kritéria s přihlédnutím k CNS byla aplikována také na zdravé kontroly spolu s kritérii, že všechny kontroly museli být psychiatricky zdraví a nezneužívali alkohol ani jiné drogy podle M.I.N.I. Kontrolní skupina zahrnovala 32 zdravých účastníků (průměrný věk 36,81, věkový rozsah 20-47, SD=9,22; 18 mužů a 14 žen). Zdravá kontrolní skupina byla vybírána z obecné populace na základě inzerce a byli do ní zahrnuti zaměstnanci university (N=20) a univerzitní student (N=12). Obě skupiny jak kontrolní tak skupina pacientů zahrnovaly účastníky s převážně středoškolským vzděláním. Všichni pacienti i kontroly poskytli podepsaný informovaný souhlas a klinická studie byla schválena etickou komisí univerzity.

#### *Psychometrické měření*

Pro stanovení alkoholového cravingu byla stejně jako v studii předchozí použita revizovaná verze Alcohol Craving Questionnaire (ACQ-R) (Raabe et al., 2005) a symptomy limbické iritability byly sledovány Limbic System Checklist, LSCL-33 (Teicher et al., 1993). Psychometrické měření bylo vyplňováno individuálně v tiché místnosti za přítomnosti lékaře.

#### *EDA měření*

EDA byla zaznamenávána bilaterálně s použitím Psylab software (Contact Precision Instruments) a dvoukanálové SAM jednotky spojené s osobním počítačem se vzorkovací frekvencí 1000Hz. Měření bylo prováděno v tiché místnosti s teplotou kolem 23°C. V průběhu měření byli účastníci v klidovém stavu a seděli na pohodlné židli.

Měření bylo prováděno využitím páru elektrod Ag/AgCl (8 mm průměr aktivní plochy) naplněnými elektrovodivou pastou, která byla připevněna na střední články ukazováku a prostředníku obou rukou.

#### *Analýza dat*

Vzájemné interakce a informační toku mezi subsystémy mohou být vypočteny prostřednictvím míry vztahů jakou je například bodová transinformace (PTI-point transinformation). Tato měření berou v úvahu také nelineární závislosti a mohou být aplikována na vzájemné interakce a tok informace mezi subsystémy (Lambertz et al., 2000), například prostřednictvím záznamu fyziologických měření jako je levá a pravá strana EDA.

Tato metoda nelineární analýzy byla aplikována na 100 sekund dlouhé klidové záznamy EDA užitím softwaru Dataplore a byla vypočtena transinformace mezi EDA záznamy z levé a pravé strany.

Statistické vyhodnocení hodnot PTI (v bitech) a výsledků dotazníkových měření ACQ a LSCL-33 bylo provedeno použitím softwaru Statistica verze 8.0 a zahrnovalo deskriptivní statistiku, Spearmanovy korelace a neparametrický Mann-Whitneyho test pro nezávislé vzorky.

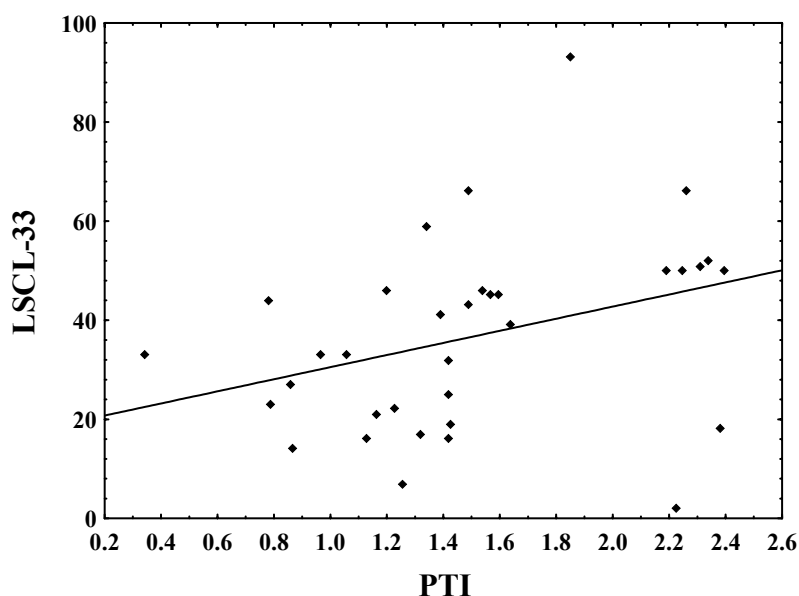
### **2.3.3. Výsledky**

Výsledky ukazují, že v průběhu klidových podmínek pacienti s vysokým skórem symptomů limbické iritability (LSCL-33) vykazují zvýšenou úroveň interhemisferického informačního transferu měřeného prostřednictvím PTI mezi levým a pravým EDA záznamem v porovnání s pacienty, kteří mají nižší LSCL-33 skóre (Tabulka 1) Výsledky v tabulce 1 také naznačují, že stupeň cravingu (ACQ) je signifikantně vyšší ve skupině se zvýšeným LSCL-33. Vztah mezi symptomy limbické iritability a interhemisferickým informačním transferem také odráží významná Spearmanovu korelaci mezi LSCL-33 a PTI ( $r=0.44$ ,  $p=0.008$ ) (Obrázek 1). Vypočtená korelace mezi PTI a ACQ ( $r=0.06$ ,  $p=0.71$ ) nebyla statisticky významná. Hodna pozornosti je také korelace mezi ACQ a LSCL-33 ( $r=0.51$ ,  $p=0.002$ ). V dalším hodnocení jsme také provedli korelační analýzu psychometrických měření s EDA aktivitou (v mikrosiemensech) pro každého pacienta na obou rukou, na jejímž základě nebyla nalezena přímá souvislost mezi EDA a psychometrickými měřeními. Anamnestická data týkající se historie detoxifikační léčby neukazují žádný signifikantní vztah k limbické iritabilitě či alkoholovému cravingu. Také jsme nenašli významné vztahy či rozdíly týkající se věku, pohlaví a vzdělání. Stejná korelační analýza psychometrických měření, PTI a EDA byla provedena u zdravých kontrol. Výsledky ukazují, že není přímá asociace mezi PTI, EDA, LSCL-33 a ACQ.

Tabulka 1. Porovnání mezi skupinami závislých pacientů na alkoholu s vyšší a nižší úrovní symptomů vztažených k limbické iritabilitě (LSCL-33).

	Průměr menší než median LSCL-33±S.D.	Průměr větší než median LSCL-33±S.D.	MW-test Z	p
ACQ	41.94±14.06	31.00±13.73	1.911	0.055
LSCL-33	52.11±13.08	21.05±8.99	4.977	<0.001
PTI	1.74±0.47	1.25±0.47	3.013	0.002

*Pozn.* LSCL-33- Limbic System Checklist; ACQ- Alcohol Craving Questionnaire; PTI- tok informace (pointwise transinformation v bitech); vyšší LSCL-33 (N=17, LSCL-33≥36); nižší LSCL-33 (N=17, LSCL-33<36); MW-test- Mann-Whitney test; df=32.



Obrázek 1. Graf závislosti mezi transinformací- PTI a symptomy limbické iritability LSCL-33 ( $r=0.44$ ,  $p<0.01$ ).

#### 2.3.4. Diskuze

Výsledky ukazují, že informační tok mezi EDA svody má vztah k symptomům limbické iritability, ale ne k symptomům alkoholového cravingu. S ohledem k současným nálezům tento výsledek představuje první doloženou evidenci o vztahu mezi EDA transinformací a symptomy limbické iritability představovanými kognitivními, afek-

tivními, paměťovými, senzorickými, behaviorálními a somatickými symptomy. Podle současných výzkumů tyto procesy mohou představovat důsledek latentních epileptiformních procesů v temporálním laloku s manifestací připomínající fokální záchvaty ve strukturách, které se účastní na kognitivním, emočním a paměťovém zpracování. V tomto kontextu se hypotéza, že zvýšená EDA transinformace může být vysvětlena skrytým epileptiformním procesem se jeví být relevantní.

S ohledem k blízkému spojení mezi LSCL-33 symptomy a cravingem (ACQ) je pravděpodobné, že symptomy LSCL-33 a vztažené PTI změny by mohli zrcadlit zvýšení emoční tenze, která se týká cravingu. Ačkoli symptomy limbické iritability u jednotlivých pacientů závislých na alkoholu mohou být spojeny s poškozením mozku, úrazy hlavy, infekcí a dalšími faktory, je z tohoto hlediska možné, že tyto symptomy mohou být ovlivněny kognitivními a emočními změnami, které se týkají alkoholového cravingu. Tyto změny mohou mít vztah k deficitu inhibičních funkcí a zvýšení excitability limbického systému. V celku vzato jsou tyto klinické nálezy v souladu s evidencí, že fokální záchvaty v hippocampu se mohou vyvíjet bez klinických neurologických symptomů, které se projeví až tehdy, když se začnou fokální hippocampální záchvaty šířit do dalších struktur jako je parahippokampální kortex či amygdala (McIntyre & Gilby, 2008).

Vztah mezi EDA transinformací a symptomy limbické iritability je také v souladu s nálezy, které naznačují, že důležitý faktor, který implikuje přechod od latentního epileptiformního procesu ke klinickému záchvatu spočívá v rychlé interhemisferické propagaci epileptiformní aktivity (Weinand et al., 2001, 2006). Tento proces má vztah ke změnám transferu interhemisferické informace, která nemusí být jen ukazatelem klinických záchvatů, protože interhemisferické inhibiční mechanismy ji mohou zmírňovat do nepřímé klinické manifestace, jako jsou například různé formy kognitivních, afektivních, paměťových, behaviorálních a somatických symptomů bez plné manifestace epileptických klinických symptomů. V tomto kontextu vztah mezi záchvatům podobnými symptomy limbické iritability a EDA transinformací představuje potenciálně užitečný klinický nálezy, který by mohl nepřímo indikovat šíření epileptiformní aktivity mezi hemisférami, která zvyšuje interhemisferický informační transfer.

V tomto rámci by vztah mezi symptomy limbické iritability a EDA transinformací mohl představovat potenciálně užitečný klinický nálezy, který by mohl nepřímo odkazovat k šíření epileptiformní aktivity mezi hemisférami u pacientů závislých na alkoholu a potenciálně by mohl být pomocným kritériem pro indikaci antikonvulzivní léčby u těchto pacientů.

## 2.4. ZÁVĚR

Hlavní cíl toho výzkumu spočíval v zaměření se na dvě epidemiologicky nejčastěji se vyskytující psychiatrické poruchy, u nichž sehrává regulace emotivity zásadní roli. Tato regulace je zprostředkována především limbickým systémem, který se mimo jiné zapojuje v procesu paměti a učení.

U deprese právě tak jako u závislosti na alkoholu sehrávají kromě genetiky, významnou úlohu periody vulnerability, které se stávají rizikové, zejména pokud nastane významná stresující ataka (nejčastěji psychosociální) ve formě traumatické zkušenosti, která překračuje adaptační možnosti organismu (deprivace, týrání, zanedbávání, situace vyvolávající stud a další). Vysoký stupeň stresu vede k narušení organizace paměťové stopy, její fragmentaci a neúplnosti (Brewin, 2007; Nadel & Jacobs, 1998). Obsahy paměti jsou vytěsňeny, potlačeny a není možné, aby plně vstoupily do vědomí. Proces oddělení od vědomého zpracování odpovídá procesu disociace. Ta je definována jako porucha integrace identity, paměti a vědomí a vede k ní porucha vyšších integračních funkcí, které provádí neokortex. Tento proces je zejména vývojově velmi závažný v citlivých obdobích trajektorie vývoje mozku především v amygdale a hipokampu. Navíc tyto vzorce strhávají podněty podobné a nespecifické a tím se dále posilují. Složité reflexy nebo traumatické zážitky ať ve vztahu asociativního nebo neasociativního (senzitivace) učení se spojují s důležitými, nebo původně náhodnými a irelevantními průvodními jevy, které nastaly v těsné časové koincidenci často v období dětství, kdy nebylo ještě vyvinuto dostatečné zapamatování a interpretace děje. Při setkání s některým z množiny těchto asociovaných podnětů se velmi prudce zvýší dopaminová aktivita exploračního systému, který tyto podněty identifikuje jako zdroje odměny, nebo také nebezpečí a spustí stereotypní reakci, která se osvědčila při získání zdroje, nebo vyhnutí se nebezpečí, kterým může být nejen vnější situace, ale také vnitřní dyskomfort spojený s úzkostí a stresem.

U deprese je známo mimo jiné významné snížení hladiny serotoninu a podobný efekt má také vysazení alkoholu. V obou případech existuje souvislost s poruchami nálady, úzkostí, impulzivitou, nutkavostí. Za normálních okolností se nízká hladina pozitivní afektivity, redukované energie, anhedonie, ztráty libida, ztráty chuti k jídlu, sociální izolace, poruchy spánku, psychomotorická retardace může vyskytovat v průběhu adolescence jako důsledek snížené extracelulární hladiny dopaminu ve ventrálním a dorzálním striatu (Ernst et al., 2006). V případě fyziologického vývoje postupně frontální kortex přebírá kontrolu nad amygdalou a zejména nad nucleus accumbens a koriguje její impulzy, například vnímání strachu (Spear, 2000). Pokud ale dojde k narušení vývoje a tedy vývoje normální konektivity mezi bazolaterální amygdalou a mediální kortexem například v důsledku stresu amygdala přebírá velkou míru kontroly. Arnsten (1997) a Arnsten a Goldman-Rakic (1998) zaznamenali, že vysoká hladina katecholaminů uvolněná v průběhu stresu může sloužit k vypnutí vyšších kontrolních struktur a dovolit rychlejší, více navyklé odpovědi zprostředkované posteriorním anebo subkortikálními oblastmi. Tento poznatek by odpovídal i hypotéze o narušení inhibiční regulace zejména v limbickém okruhu. Takové „vypnutí“ ale není úplné a jde pravděpodobně o proces disociace s podprahovým působením. Stres zvýší vyplavení CRF v hypothalamu, pak ovlivní celou regulační kaskádu včetně vyplavení kortizolu a zároveň je modulován mezolimbický dopaminový systém. V amygdale se více vytváří mCRH, v hipokampu naopak (Deroche et al., 1995; Komb, 2000), dochází k ovlivnění genové exprese a prostřednictvím BDNF dochází ke změnám neuroplasticity, především v oblasti synaptogeneze kde se paměťová stopa utváří patologickým způsobem a to jak ve vztahu k traumatické zkušenosti vedoucí k dysforiím a



depresi, tak při podmiňování způsobené užíváním drogy (alkoholu). Vytváření traumatické paměťové stopy je v amygdale doprovázeno vysokou stimulací D1 receptorů glutamátem. Jde o specifickou formu učení, kde k vybavení této stopy je zapotřebí stejný stav organismu (naladění, prožitek), který doprovázel uložení paměťového obsahu. Jde o stavem naučené chování, které má za následek senzitivizaci, kdy chybí dostatečné propojení a regulativní vlivy integrativních struktur neokortexu na limbický systém, takže obsahy a stavy vědomí jsou prožívány velmi autonomně, nevědomě a automaticky, a nejsou často kontextově označené a slovně vyjádřitelné.

Ze stávajících poznatků je známo, že u jedinců s anamnézou traumatu v dětství dochází k časnějšímu užívání návykových látek, takže riziko senzitivizace je větší než u průměrné populace. Existují také důkazy o tom, že expozice stresu ve včasných obdobích života zvyšuje pocity dysforie, anhedonie, anxiety a tím tlumí odměňovací systém (Matthews & Robinson, 2003). Stav deprese a závislosti pak v mnohých případech vytvářejí bludný kruh a stávají se dominantními módy prožívání, přičemž subjekt není někdy schopen vůbec nebo jen částečně tuto situaci identifikovat. Postrádá dobrou sebereflexivní funkci, a tedy nemá plný přístup k funkcím vědomí a ani náhled na motivy určitých neadaptivních forem svého vlastního chování.

### 3. PŘÍLOHA- POUŽITÁ PSYCHOMETRICKÁ MĚŘENÍ

#### ACQ-R

1. Kdyby byl alkohol přímo tady, přede mnou, bylo by těžké neužít jej.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
2. Cítil bych se lépe, kdybych mohl pít.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
3. Kdybych měl možnost užít alkohol, myslím, že bych pil.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
4. Pítí by bylo báječné.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
5. Právě teď mi chybí alkohol.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
6. Půjdu pít, hned jak to bude možné.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
7. Cítil bych se méně nervózní, kdybych mohl hned teď pozřít alkohol.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
8. Pítí mi přináší věci, které se zdají být perfektní.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
9. Teď mám nutkání pít.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
10. Mohl bych mít věci víc pod kontrolou, kdybych teď mohl pít.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
11. Pítí by mi mohlo přinést méně nervozity.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
12. Kdybych tady měl nějaký alkohol, nemohl bych se v pítí zastavit.  
VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ
13. Chce se mi pít tak strašně, že to úplně cítím v ústech.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

14. Nebylo by nic lepšího, než kdyby byl tady alkohol právě teď.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

15. Udělal bych téměř cokoliv, abych se mohl napít.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

16. Mít pití by bylo ideální.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

17. Chtěl bych se hned teď napít.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

18. Cítil bych se méně podrážděný, kdybych se mohl napít.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

19. Přemýšlím o tom, jak získat alkohol.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

20. Všechno co teď chci dělat je pít.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

21. Bylo by těžké odložit pití právě v této chvíli.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

22. Kdybych se teď mohl napít, byl bych méně napjatý.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

23. Mohlo by být úžasné napít se hned teď.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

24. Kdybych měl hned teď nějaký alkohol, chtěl bych ho pravděpodobně pít.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

25. Mohl bych se cítit méně unavený, kdybych se teď napil.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

26. Kdybych se teď napil, cítil bych se méně nervózní.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

27. Toužím právě teď po alkoholu.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

28. Kdyby mi byl nabídnut alkohol, chtěl bych se hned napít.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

29. Pití by mi mohlo přinést lepší náladu.

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

30. Moje tužba pít se zdá být zdolaná

VÝRAZNĚ SOUHLASÍ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | \_ | VÝRAZNĚ NESOUHLASÍ

### Posuzovací škála LSCL-33 McLeanovy nemocnice

V následujících otázkách se budeme ptát, jak často se vám stávají určité věci. K výběru nejvhodnější odpovědi vám pomůže následující krátký návod: Pokud se vám popisovaná věc nikdy nestala, nebo si nejste jisti zda se stala, zaškrtněte NIKDY. Pokud se vám popisovaná věc stala, ale jen několikrát za celý život (řekněme jednou až třikrát), zaškrtněte ZŘÍDKA. Pokud se vám věc stává, ale neděje se neustále nebo se stává nepravidelně, zaškrtněte NĚKDY. Pokud se vám popisovaná věc stává pravidelně, nebo nepříjemně často, zaškrtněte ČASTO.

#### A. Jak často zažíváte náhlý, prudký a nevysvětlený výskyt:

1. Bolestí hlavy	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Otupělosti nebo brnění	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Závratí	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Pocitu, že vám něco leze pod kůži	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Návalů nebo pocitu horka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Pocitu zástavy srdce, bušení srdce nebo rychlého tlukotu srdce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Zvedání a klesání žaludku – jako by jste byli ve výtahu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Náhlého nucení na zvracení – pocitu jako se zauzlovány vnitřnostmi nebo jako po úderu do žaludku	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*NIKDY*      *ZŘÍDKA*      *NĚKDY*      *ČASTO*

#### B. Jak často jste bez zjevného důvodu zažili, že:

9. Vidíte blikající světla – bílá nebo barevná	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Vidíte vzory a geometrické tvary	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Vidíte plně formované obrazy – například postavu ve dveřích, démona, obraz podobný Bohu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Slyšíte zvonění nebo bzučení	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Slyšíte hlas, který volá vaše jméno	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Slyšíte hlas, který opakuje větu nebo frázi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Cítíte v ústech kovovou nebo hnilobnou pachut'	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Cítíte zápach například čpavku, hořící gummy nebo hnilobných odpadků	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Cítíte tuze štiplavý nebo nechutně sladký zápach	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*NIKDY*      *ZŘÍDKA*      *NĚKDY*      *ČASTO*

## DES

Jméno a příjmení..... Rodinný stav..... Věk.....

Zaměstnání..... Vzdělání.....

### Pokyny:

Tento dotazník obsahuje 28 otázek, jež se týkají zkušeností, které se mohou vyskytovat ve vašem každodenním životě. Zajímá nás, jak často se Vám tyto události stávají. Je však důležité, aby Vaše odpovědi ukázaly, jak často tyto zkušenosti prožíváte, aniž jste pod vlivem alkoholu nebo drog. K tomu, abyste mohli odpovědět na otázku, je nutné, abyste vyjádřili odpovídající stupeň zkušenosti vyjádřené v otázce ve vztahu k sobě a vyznačili jej vertikální čarou na příslušném místě, jak je ukázáno na příkladu.

### Příklad:

0% | ..... / ..... | 100%

1. Někteří lidé mají zkušenost, že si při řízení auta náhle uvědomí, že si nemohou vzpomenout na to, co se udalo v průběhu celého výletu nebo jeho části. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

2. Někteří lidé občas sledují, že si při poslechu něčí řeči náhle uvědomí, že neslyšeli část nebo vůbec nic z toho, co bylo řečeno. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

3. Někteří lidé mají zkušenost v tom, že sledují sebe sama na nějakém místě a nevědí, jak se tam dostali. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

4. Někteří lidé mají zkušenost s tím, že naleznou sebe sama oblečené v oděvu a nevzpomínají si, že se oblekali. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

5. Někteří lidé mají zkušenost, že naleznou nové věci mezi těmi jež vlastní a nemohou si vzpomenout, že je kupovali. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

6. Někteří lidé občas sledují, že se setkají s lidmi, které neznají a kteří je naryvají jiným jménem a trvají na tom, že se spolu již setkali. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

7. Někteří lidé mají občas zkušenost, že cítí, jakoby stáli vedle někoho, nebo hledíce na sebe sama něco dělají a vidí sebe sama, jakoby hleděli na jinou osobu. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

8. Někteří lidé říkají, že občas nepoznávají přátele nebo členy rodiny. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

9. Někteří lidé někdy sledují, že si nevzpomínají na důležité události ve svém životě [například svatba, promoce, maturita a podobně]. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

10. Někteří lidé mají zkušenost s tím, že jsou obviňováni ze lhaní, aniž by lhali. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

11. Někteří lidé mají zkušenost, že hledí do zrcadla a nepoznávají sami sebe. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

12. Někteří lidé mají občas zkušenost s tím, že cítí, že jim lidé, věci nebo svět kolem nich nejsou reálné. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% | ..... | 100%

13. Někteří lidé mají občas zkušenost s tím, že cítí, jakoby jim jejich tělo nenáleželo. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

14. Někteří lidé mají zkušenost, že si občas vzpomenou na nějakou minulou událost, tak živě, že cítí, jakoby tuto událost znovu prožili. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

15. Někteří lidé mají zkušenost s tím, že si nejsou jisti, zda události, na něž si vzpomínají, se opravdu staly, nebo si je jen vymysleli. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

16. Někteří lidé mají zkušenost s tím, že se octnou na známém místě, které jim připadá zvláštní a neznámé.

Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

17. Některým lidem se stává, že když hledí na televizi nebo film, jsou tak pohlceni příběhem, že si nejsou vědomi ostatních událostí kolem nich. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

18. Některým lidem se občas stává, že jsou tak pohlceni fantazii nebo denním smem, že pocífuji, jakoby se jim to opravdu stalo. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

19. Některým lidem se stává, že jsou občas schopni ignorovat bolest. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

20. Některým lidem se stává, že občas sedí a upřeně hledí před sebe, o ničem nepřemýšlí a nejsou si vědomi uplynělého času. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

21. Některým lidem se občas stává, že když jsou sami, hovoří nahlas sami se sebou.

Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

22. Někteří lidé sledávají, že v některé situaci jednají tak odlišně ve srovnání s jinou, že se cítí téměř tak, jakoby byli dvěma různými lidmi. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

23. Některým lidem se občas stává, že v některých situacích jsou schopni vykonávat věci, které jsou pro ně obvykle obtížné s úctnou lehkostí a spontaneitou [například sport, práce, sociální situace]. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

24. Někteří lidé si občas nemohou vzpomenout, zda-li něco udělali, neboť mají jen myšlenku o tom, že ta věc udělali [například nevědět, zda-li poslali dopis, nebo si jen myslí, že jej poslali]. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

25. Někteří lidé někdy sledávají, že udělali věci, na něž si nemohou vzpomenout, že je dělali. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

26. Někteří lidé občas naleznou zápisčky, kresby, nebo poznámky, mezi těmi jež jim náleží, které museli sami učinit, ale nemohou si vzpomenout kdy. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

27. Některým lidem se občas stává, že slyší hlasy uvnitř své hlavy, které jim říkájí co mají dělat, nebo komentují to, co dělají. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

28. Někteří lidé občas pocífuji, jako když hledí na svět skrze mlhu, takže lidé a objekty se jim jeví být vzdálenými a nejasnými. Vyznačte čarou, v jakém procentu času se to stává Vám.

0% |-----| 100%

## SDQ-20

Jméno a příjmení.....	Rodinný stav.....	Věk .....			
Zaměstnání.....	Vzdělání.....				
Odpověď znázorněte na škále od 1 [neodpovídá to mým zkušenostem a pocitům] do 5 [velmi dobře odpovídá]. Občas se mi stává [že]:					
Jakoby moje tělo nebo jeho část zmizela.	1	2	3	4	5
Jsem na chvíli paralyzován[a].	1	2	3	4	5
Nemohu mluvit [nebo pouze s velkým úsilím], nebo mohu pouze šeptat.	1	2	3	4	5
Moje tělo nebo jeho část je necitlivá vůči bolesti.	1	2	3	4	5
Zažívám bolest v průběhu močení.	1	2	3	4	5
Na chvíli nemohu vidět [ jako bych byl[a] slepý[a] ].	1	2	3	4	5
Mám potíže při močení.	1	2	3	4	5
Nemohu na chvíli slyšet [ jako bych byl[a] hluchý[a] ].	1	2	3	4	5
Slyším zvuky zblízka, jakoby přicházely zdaleka.	1	2	3	4	5
Na chvíli zůstanu strnulě stát.	1	2	3	4	5
Nemám rýmu a k tomu mám buď mnohem lepší nebo horší čich než je tomu obvykle.	1	2	3	4	5
Cítím bolest v genitálu [zvláště po sexuálním styku].	1	2	3	4	5
Mám záchvat, který se podobá epileptickému.	1	2	3	4	5
Jsou mi neptjemné vůně, jež mám obvykle rád[a].	1	2	3	4	5
Jsou mi neptjemné chutě, jež mám obvykle rád[a] [pro ženy, mimo průběh těhotenství nebo menstruace].	1	2	3	4	5
Vidím věci kolem mne jinak než je tomu obvykle [Například, jako když hledím skrze nějaký tunel, nebo vidím pouze část nějakého objektu].	1	2	3	4	5
Nemohu upát v průběhu noci až do jejího konce, ale přesto zůstávám velmi aktivní během dne.	1	2	3	4	5
Nemohu polykat, nebo jsem s velkým úsilím.	1	2	3	4	5
Lidé a věci vypadají větší, než jaké ve skutečnosti jsou.	1	2	3	4	5
Mé tělo, nebo jeho část, vnímám jako zecitlivělou.	1	2	3	4	5



## BDI-II

Jméno a příjmení..... Rodinný stav..... Věk.....

Zaměstnání..... Vzdělání.....

Zakroužkujte v každé skupině jeden výrok, který nejlépe vystihuje, jak se cítíte během posledních 14 dnů včetně dneška.

- |   |  |
|---|--|
| 1. <b>Smutek</b>  | 3. Sam[a] sebou jsem znechucen[a].                                       |
| 0 Nejsem smutný[a].   |  |
| 1 Většinou jsem smutný[a].  | 8. <b>Sebekritika</b>  |
| 2 Pořád jsem smutný[a].   | 0 Nekritizuji nebo neobviňuji sebe sama více než obvykle.                |
| 3 Jsem tak smutný[a], že se to nedá vydržet.                        | 1 Jsem sam[a] k sobě více kritický[a] než dříve.                         |
|   | 2 Kritizuji se za všechny své chyby.                                     |
| 2. <b>Pesimismus</b>  | 3 Obviňuji se za všechno špatné co se přihodí.                           |
| 0 O svou budoucnost nemám obavy.                                    |  |
| 1 O svou budoucnost se obávám více než dříve.                       | 9. <b>Sebevražedné myšlenky nebo přání</b>                               |
| 2 Myslím, že se mi nebude dařit.                                    | 0 Nepřemyslím o tom, že bych se zabil[a].                                |
| 3 Moje budoucnost je beznadějná a bude ještě horší.                 | 1 Mám myšlenky o sebevraždě, ale neudělal[a] bych to.                    |
|   | 2 Chtěl[a] bych se zabít.  |
| 3. <b>Minulá selhání</b>  | 3 Kdybych měl[a] možnost se zabít, tak bych se zabil[a].                 |
| 0 Nemám dojem, že selhávám.   |  |
| 1 Selhal[a] jsem častěji než bych měl[a].                           | 10. <b>Platčivost</b>  |
| 2 Když se dívám do minulosti vidím spoustu selhání.                 | 0 Nepláču více než dříve.  |
| 3 Jako člověk jsem úplně selhal[a].                                 | 1 Pláču více než dříve.  |
|   | 2 Pláču kvůli každé malíckosti.  |
| 4. <b>Ztráta radosti</b>  | 3 Je mi do pláče, ale nejsem toho schopen[na]                            |
| 0 Raduji se stejně jako dříve.                                      |  |
| 1 Neraduji se stejně jako dříve                                     | 11. <b>Agitovanost</b>   |
| 2 Téměř nemám potěšení s věci, které jsem měl[a] rád[a].            | 0 Nejsem více neklidný[a] nebo napjatý[a] než obvykle.                   |
| 3 Vůbec nemám potěšení s věci, které jsem měl[a] rád[a].            | 1 Cítím se více neklidný[a] nebo napjatý[a] než obvykle.                 |
|   | 2 Jsem tak neklidný[a] nebo rozrušený[a], že je těžké to vydržet.        |
| 5. <b>Pocit viny</b>  | 3 Jsem tak neklidný[á] nebo rozrušený[á], že nemohu zůstat v nečinnosti. |
| 0 Nemívám nijak zvlášť pocity viny.                                 |  |
| 1 Cítím vinu za řadu věcí, které jsem udělal[a] nebo měl[a] udělat. | 12. <b>Ztráta zájmu</b>  |
| 2 Mívám často pocity viny.  | 0 O jiné lidi nebo věci jsem zájem neztratil[a].                         |
| 3 Pořád mám pocity viny.  | 1 Méně se zajímám o jiné lidi nebo věci.                                 |
|   | 2 Mnohem méně se zajímám o jiné lidi nebo věci.                          |
| 6. <b>Pocit potrestání</b>  | 3 Je těžké se zajímat o cokoliv.   |
| 0 Nemyslím, že mě život trestá.                                     |  |
| 1 Myslím, že by mě život mohl potrestat.                            | 13. <b>Nerozhodnost</b>  |
| 2 Očekávám trest.   | 0 Rozhoduji se stejně dobře jako dříve.                                  |
| 3 Myslím, že jsem životem trestán[a].                               | 1 Rozhodovat se je obtížnější, než obvykle.                              |
|   | 2 Rozhoduji se mnohem obtížněji než dříve.                               |
| 7. <b>Znechucení ze sebe sama</b>                                   | 3 Mám problém udělat jakékoli rozhodnutí.                                |
| 0 Myslím si o sobě pořád to samé.                                   |  |
| 1 Ztratil[a] jsem důvěru v sebe sama.                               |  |
| 2 Jsem ze sebe zklamaný[a].   |  |

**14. Pociť bezcennosti**

- 0 Necítím se bezcenný[a]
- 1 Nemyslím, že mám pro lidi stejnou cenu jako jsem mívával[a].
- 2 Ve srovnání s jinými lidmi se cítím více bezcenný[a].
- 3 Cítím se úplně bezcenný[a].

**15. Ztráta energie**

- 0 Mám stejně energie jako vždy.
- 1 Mám méně energie než jsem mívával[a].
- 2 Nemám dost energie, abych toho hodně udělal[a].
- 3 Vůbec na nic nemám energii.

**16. Změna spánku**

- 0 Nevšiml[a] jsem si žádných změn u svého spánku.
- 1a Spím trochu více než obvykle.
- 1b Spím trochu méně než obvykle.
- 2a Spím mnohem více než obvykle.
- 2b Spím mnohem méně než obvykle.
- 3a Většinu dne prospím.
- 3b Probouzím se o jednu až dvě hodiny dříve a už nemohu usnout.

**17. Podrážděnost**

- 0 Nejsem podrážděný[a] více než obvykle.
- 1 Jsem více podrážděný[a] než obvykle.
- 2 Jsem mnohem více podrážděný[a] než obvykle.
- 3 Byvám pořád podrážděný[a].

**18. Změny chuti k jídlu**

- 0 Necítím žádné změny v chuti k jídlu.
- 1a Mám trochu menší chuť k jídlu než obvykle.
- 1b Mám trochu větší chuť k jídlu než obvykle.
- 2a Mám mnohem menší chuť k jídlu než obvykle.
- 2b Mám mnohem větší chuť k jídlu než obvykle.
- 3a Vůbec nemám chuť k jídlu.
- 3b Jst mohu pořád.

**19. Koncentrace**

- 0 Mohu se soustředit jako vždycky.
- 1 Nejsem schopný[a] se soustředit jako obvykle.
- 2 Je těžké se na cokoliv delší dobu soustředit.
- 3 Nejsem schopný[a] se soustředit na nic.

**20. Únava**

- 0 Nejsem unavený[a] více než obvykle.
- 1 Unavím se snadněji než obvykle.
- 2 Jsem příliš unavený[a], než abych dělal[a] tolik věcí, jako jsem dělával[a].
- 3 Jsem tak unavený[a], že nedokážu dělat skoro nic.

**21. Ztráta zájmu o sex**

- 0 V současnosti jsem nezaznamenal[a] změnu zájmu o sex.
- 1 Mám menší zájem o sex než obvykle.
- 2 Mám nyní mnohem menší zájem o sex.
- 3 Úplně jsem ztratil[a] zájem o sex.

## TSC-40

Jméno a příjmení..... Rodinný stav..... Věk.....

Zaměstnání..... Vzdělání.....

Jak často jste zažil[a] každou z následujících položek v posledních dvou měsících?

	Nikdy		Často	
	0	1	2	3
1. Bolesti hlavy.	0	1	2	3
2. Nespavost [problém s usnutím].	0	1	2	3
3. Ztráta váhy [bez diety].	0	1	2	3
4. Žaludeční problémy.	0	1	2	3
5. Sexuální problémy.	0	1	2	3
6. Pocit izolovanosti od ostatních.	0	1	2	3
7. "Retrospektivy" [náhlé, živé znekličňující vzpomínky].	0	1	2	3
8. Neklidný spánek.	0	1	2	3
9. Snížený zájem o sex.	0	1	2	3
10. Záchvaty úzkosti.	0	1	2	3
11. Zvýšený sexuální zájem.	0	1	2	3
12. Pocit osamělosti.	0	1	2	3
13. Noční můry.	0	1	2	3
14. "Úlety" [túňky ve vaší mysli].	0	1	2	3
15. Smutek.	0	1	2	3
16. Závrať.	0	1	2	3
17. Nespokojenost se sexuálním životem.	0	1	2	3
18. Obtížná kontrola nálady.	0	1	2	3
19. Probouzení se brzy ráno a nemožnost opět usnout.	0	1	2	3
20. Některovatelný pláč.	0	1	2	3
21. Strach z mužů.	0	1	2	3
22. Rána bez pocitů odpočinku.	0	1	2	3
23. Máte sex, který Vás netěší.	0	1	2	3
24. Potíže ve vycházení s druhými.	0	1	2	3
25. Problémy s pamětí.	0	1	2	3
26. Zájem o sebepoškození.	0	1	2	3
27. Strach ze žen.	0	1	2	3
28. Probouzení o půlnoci.	0	1	2	3
29. Špatné myšlenky nebo pocity v průběhu sexu.	0	1	2	3
30. Odchody někam.	0	1	2	3
31. Pocity, že věci jsou "nereálné".	0	1	2	3
32. Nadbytečné nebo příliš časté mytí.	0	1	2	3
33. Pocity ponížení.	0	1	2	3
34. Trvalé pocity napětí.	0	1	2	3
35. Zmatenost pokud jde o pocity související se sexualitou.	0	1	2	3
36. Přání fyzicky poškozovat druhé.	0	1	2	3
37. Pocity viny.	0	1	2	3
38. Pocity, že nejste vždy ve vašem těle.	0	1	2	3
39. Máte potíže s dýcháním.	0	1	2	3
40. Sexuální pocity tam, kde si je nepřejete mít.	0	1	2	3

CPSI

Jméno a příjmení..... Rodinný stav..... Věk .....

Zaměstnání..... Vzdělání.....

Odpovězte na následující otázky podle frekvence výskytu na následující škále od 0 do 5.

- 0 Nikdy nebo ne v minulém roce  
 1 Dvakrát či třikrát v minulém roce  
 2 Alespoň jednou do měsíce  
 3 Alespoň jednou za týden  
 4 Několikrát za týden  
 5 Alespoň jednou denně

1. Cítíte někdy věci, která ostatní lidé necítí např. kouř, moč, výkaly, tělesný pach. Při odpovědích jste si jistý[a], že pachy nemají žádnou zřejmou příčinu [např. zápach kočičího záchodu, pakdže nemáte kočku].	0	1	2	3	4	5
2. Máte někdy pocit špatné chuti, např. kovovou pachuf, který se objevuje a mizí bez příčiny?	0	1	2	3	4	5
3. Zablédnete někdy pohyb periferním viděním, ale když se podíváte pozorněji tak nic nevidíte?	0	1	2	3	4	5
4. Vidíte někdy periferním viděním věci jako jsou hvězdy, sténice, hadi, červi či vlákna?	0	1	2	3	4	5
5. Zablédnete někdy myš či švaba bžet po podlaze, ale když se otočíte tak tam není?	0	1	2	3	4	5
6. Máte někdy pocit jako by po vás běhaly sténice nebo jiné hmyz, či se vás dotýkalo něco jako pavoučí síť.	0	1	2	3	4	5
7. Znečitliví vám někdy bez zjevné příčiny část těla?	0	1	2	3	4	5
8. Slyšíte někdy zvuky jako je pískání, bzučení či klepání, jež se objevují a mizí bez příčiny?	0	1	2	3	4	5
9. Stane se vám, že zvednete telefon a až pak si uvědomíte, že vlastně nervonil?	0	1	2	3	4	5
10. Máte někdy tak těžkou bolest hlavy, že je vám nevolno, či se vám chce zvracet?	0	1	2	3	4	5
11. Cítíte někdy v hlavě bolest, kterou by netlo označit jako "bolest hlavy"?	0	1	2	3	4	5
12. Máte někdy výrazné nučení na močení, ale na toaletě žádná moč neodchází?	0	1	2	3	4	5
13. Máte někdy takové potíže s vyslovováním slov, že vypadáte opilý[a] i když jste nic nepili?	0	1	2	3	4	5
14. Stává se vám často, že máte náhle potíže s vybavováním si slov, která by jste měl[a] znát a která jste řekl[a] před malou chvílí?	0	1	2	3	4	5
15. Stane se vám, že promesete větu, která nemá žádný smysl a která obsahuje jiná slova, než která jste si přal[a] vyslovit?	0	1	2	3	4	5
16. Cítíte se někdy náhle a intenzivně zmatený[a] nebo popletený[a] a tento pocit odezní během několika minut?	0	1	2	3	4	5
17. Máte někdy nepřekonatelný pocit, že jsou věci divné, zvláštní, špatné, něco jako vstup do soumrčné zóny?	0	1	2	3	4	5
18. Cítíte někdy, že důvěrně známá místa či osoby vám nejsou známí, či alespoň ne způsobem, jakým by měla být?	0	1	2	3	4	5
19. Máte někdy pocit, že jste něco zažil[a], nebo že jste na místě, kde jste již byl[a] i když víte, že tomu tak není?	0	1	2	3	4	5
20. Máte ostře ohraničené mezery v paměti, během nichž si nemůžete na cokoliv vzpomenout jež trvaly alespoň 5 minut nebo déle?	0	1	2	3	4	5
21. Stává se vám, že jste ztratil[a] velkou část televizního pořadu, který sledujete						

takovým způsobem jako by někdo vytříl část filmu?	0	1	2	3	4	5
22. Stalo se vám, že jste se přistihl[a] při řízení automobilu a aniž by jste si uvědomil[a] jak jste se dostal[a] na dané místo a kam vlastně jedete?	0	1	2	3	4	5
23. Stává se vám často, že vám lidé vyprávějí o věcech, která jste udělal[a] či řekl[a] a vy na danou událost nemáte žádnou vzpomínku?	0	1	2	3	4	5
24. Hledíte někdy strunu, jakoby jste byli hypnotizováni lesklým nebo jasným objektem?	0	1	2	3	4	5
25. Říkají vám lidé často, že jsou chvilu, kdy strunu hledíte a máte netečný výraz ve tváři?	0	1	2	3	4	5
26. Cítíte, že vaše paměť a soustředění se každým rokem podstatně zhoršuje? [ne = 0; ano = 5]	0					5
27. Ztrácíte občas vědomí nebo omdlíváte?	0	1	2	3	4	5
27. Jste pravidelně tak depresivní, že vášně uvazujete o sebevraždě? [ne = 0; ano = 5]	0					5
29. Stáváte se někdy najednou více depresivní než jste byli před několika minutami či sekundami bez zjevné příčiny?	0	1	2	3	4	5
30. Inklinujete často k panice nebo se stáváte uzkostrannými bez stejného důvodu?	0	1	2	3	4	5
31. Stáváte se někdy bez důvodu extrémně a intenzivně rozhněvan[a]?	0	1	2	3	4	5
32. Říkají vám lidé, že býváte velmi rozhněvan[a] a vy si na to nezpomínáte?	0	1	2	3	4	5
33. Říkají vám lidé, že občas máte intenzivně rozložený výraz ve tváři zatímco spíte?	0	1	2	3	4	5
34. Cítíte občas neodolatelnou potřebu spát v průběhu dne a pak spíte tak hluboce, že vás nikdo nemůže probudit?	0	1	2	3	4	5
35. Stává se vám občas, že se probudíte tak zpaceni, že máte mokré povlečení?	0	1	2	3	4	5

## **4. LITERATURA**

Adamec, R.E. & McKay, D. (1993). Amygdala kindling, anxiety, and corticotropin releasing factor (CRF). *Physiology and Behavior*, 54, 423-431.

Adamec, R. (1997). Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense-implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 755-65.

Adamec, R.E. (1990). Does kindling model anything clinically relevant? *Biological Psychiatry*, 27, 249-79.

Adamec, R.E. (1999). Evidence that limbic neural plasticity in the right hemisphere mediates partial kindling induced lasting increases in anxiety-like behavior: effects of low frequency stimulation (Quenching?) on long-term potentiation of amygdala efferents and behavior following kindling. *Brain Research*, 839, 133-152.

Adinoff, B., O'Neill, H. K., & Ballenger, J. C. (1995). Alcohol withdrawal and limbic kindling. A hypothesis of relapse. *American Journal on Addictions*, 4(1), 5-17.

Adler, L. A., Spencer, T., Faraone, S. V., Kessler, R. C., Howes, M. J., Biederman, J., et al. (2006). Validity of pilot adult ADHD self-report scale (ASRS) to rate adult ADHD symptoms. *Annals of Clinical Psychiatry*, 18(3), 145-148.

Ahveninen, J., Kähkönen, S., Tiitinen, H., Pekkonen, E., Huttunen, J., Kaakkola, S., et al. (2000). Suppression of transient 40-hz auditory response by haloperidol suggests modulation of human selective attention by dopamine D2 receptors. *Neuroscience Letters*, 292(1), 29-32.

Alexander-Kaufman, K., Harper, C., Wilce, P., & Matsumoto, I. (2007). Cerebellar vermis proteome of chronic alcoholic individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31(8), 1286-1296.

Allport, A. (1989). Visual attention. *Foundations of Cognitive Science*, , 631-682.

Alvarez, J. (2001). Neural hypersynchronization, creativity and endogenous psychoses. *Medical Hypotheses*, 56, 672-685.

American Psychiatric Association (1994). *DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 3-18.

Andersen, S. L. (2005). Stimulants and the developing brain. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(5), 237-243.

Andersen, S. L., Lyss, P. J., Dumont, N. L., & Teicher, M. H. (1999). Enduring neurochemical effects of early maternal separation on limbic structures.

- Andersen, S. L., Leblanc, C. J., & Lyss, P. J. (2001). Maturation increases in c-fos expression in the ascending dopamine systems. *Synapse*, 41(4), 345-350.
- Andersen, S. L., Thompson, A. P., Krenzler, E., & Teicher, M. H. (2002). Pubertal changes in gonadal hormones do not underlie adolescent dopamine receptor overproduction. *Psychoneuroendocrinology*, 27(6), 683-691.
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2004). Delayed effects of early stress on hippocampal development. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1988-1993.
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2008). Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends in Neurosciences*, 31(4), 183-191.
- Andersen, S. L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(3), 292-301.
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2009). Desperately driven and no brakes: Developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(4), 516-524.
- Anderson, C. M., Kaufman, M. J., Lowen, S. B., Rohan, M., Renshaw, P. F., & Teicher, M. H. (2005). Brain T2 relaxation times correlate with regional cerebral blood volume. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 18(1), 3-6.
- Anderson, C. M., Teicher, M. H., Polcari, A., & Renshaw, P. F. (2002). Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: Potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 231-244.
- Anderson, C. M., Rabi, K., Lukas, S. E., & Teicher, M. H. (2010). Cerebellar lingula size and experiential risk factors associated with high levels of alcohol and drug use in young adults. *Cerebellum*, 9(2), 198-209.
- Angold, A., & Costello, E. J. (2006). Puberty and depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 919-937.
- Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A., Riley, E. P., Mattson, S. N., & Jernigan, T. L. (2001). Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(3), 148-154.
- Ardeleanu, A., & Sterescu, N. (1978). RNA and DNA synthesis in developing rat brain: Hormonal influences. *Psychoneuroendocrinology*, 3(1), 93-101.
- Arnsten, A. F. T. (1997). Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *Journal of Pharmacology*, 11(2), 151-162.
- Arnsten, A. F. T., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: Evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Archives of General Psychiatry*, 55(4), 362-368.

- Ashby, F. G., Isen, A. M., & Turken, A. U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Review*, 106(3), 529-550.
- Assael, M. & Winnik, H.Z. (1970). EEG findings in affective psychosis. *Diseases of the Nervous System*, 31, 695-702.
- Atmanspacher, H. and Fach, W. (2005). Acategoriality as mental instability. *Journal of Mind and Behavior*, 26, 181-205.
- Autti-Rämö, I., Autti, T., Korkman, M., Kettunen, S., Salonen, O., & Valanne, L. (2002). MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44(2), 98-106.
- Bühler, K. & Heim, G. (2009). Psychopathological approaches in Pierre Janet's conception of the subconscious. *Psychopathology* 42, 190-200.
- Baker, T. B., & Cannon, D. S. (1979). Potentiation of ethanol withdrawal by prior dependence. *Psychopharmacology*, 60(2), 105-110.
- Baker, T. B., Morse, E., & Sherman, J. E. (1986). The motivation to use drugs: A psychobiological analysis of urges. *Nebraska Symposium on Motivation*. Nebraska Symposium on Motivation, 34, 257-323.
- Ballenger, J. C., & Post, R. M. (1978). Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *British Journal of Psychiatry*, 133(7), 1-14.
- Bao, A. M., Meynen, G., & Swaab, D. F. (2008). The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. *Brain Research Reviews*, 57, 531-53
- Barna, I., Bálint, E., Baranyi, J., Bakos, N., Makara, G. B., & Haller, J. (2003). Gender-specific effect of maternal deprivation on anxiety and corticotropin-releasing hormone mRNA expression in rats. *Brain Research Bulletin*, 62(2), 85-91.
- Barnes, S. J., & Pinel, J. P. J. (2001). Conditioned effects of kindling. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25(7-8), 745-751.
- Barret, D. (1994). Dreams in dissociative disorders. *Dreaming*, 4, 165-175.
- Barret, D. (1995). The dream character as prototype for the multiple personality alter. *Dissociation* 8, 66-68.
- Barret, D. (1996). Dreams in multiple personality disorder. In D. Barret (Ed.), *Trauma and dreams* (pp. 68-81). Harvard University Press.
- Barrot, M. (1999). Functional heterogeneity in dopamine release and in the expression of fos-like proteins within the rat striatal complex. *European Journal of Neuroscience*, 11(4), 1155-1166.
- Baumgartner, C., Lurger, S., & Leutmezer, F. (2001). Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disorders*, 3(3), 103-116.



- Beck, A. T. & Steer, R. A. (1996). Beck Depression Inventory Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Becker, H. C., & Hale, R. L. (1993). Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures: An animal model of alcohol withdrawal 'kindling'. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17(1), 94-98.
- Becker, H. C. (1998). Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health and Research World*, 22(1), 25-33.
- Behrmann, M., & Haimson, C. (1999). The cognitive neuroscience of visual attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(2), 158-163.
- Benesová, O., & Pavlík, A. (1985). Brain glucocorticoid receptors and their role in behavioural teratogenicity of synthetic glucocorticoids. *Archives of Toxicology. Supplement. Archiv Fur Toxikologie. Supplement*, 8, 73-76.
- Bennett, D. S., Ambrosini, P. J., Kudes, D., Metz, C., & Rabinovich, H. (2005). Gender differences in adolescent depression: Do symptoms differ for boys and girls? *Journal of Affective Disorders*, 89(1-3), 35-44.
- Bernstein, E. M. & Putnam, F. W. (1986). Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 174, 727-735.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369.
- Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: The case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191(3), 391-431.
- Bertram, E. (2007). The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia*, 48(SUPPL. 2), 65-74.
- Birzniece, V., Bäckström, T., Johansson, I., Lindblad, C., Lundgren, P., Löfgren, M., et al. (2006). Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Research Reviews*, 51(2), 212-239.
- Blair, R. J. R., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., & Dolan, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122(5), 883-893.
- Blanke, O., Ortigue, S., Landis, T., and Seeck, M. (2002). Neuropsychology: Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature*, 419, 269-270.
- Bob, P. (2003a). Subliminal processes dissociation and the 'I'. *Journal of Analytical Psychology*, 48, 307-316.
- Bob, P. (2003b). Dissociation and Neuroscience: History and New Perspectives. *International Journal of Neuroscience*, 113, 903-914.
- Bob, P. (2007). Hypnotic abreaction releases chaotic patterns of electrodermal activity during dissociation. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 55(4), 435-56.

- Bob, P. (2008). *Brain and dissociated mind*. New York: Nova Science Publishers.
- Bob, P., Raboch, J., Maes, M., Susta, M., Pavlat, J., Jasova, D., Raboch, J. (2010a). Depression, traumatic stress and interleukin-6. *Journal of Affective Disorders*, 120, 231-234.
- Bob, P., Palus, M., Susta, M., & Glaslova, K. (2010b). Sensitization, epileptic-like symptoms and local synchronization in patients with paranoid schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(1), 143-146.
- Bob, P., Susta, M., Gregusova, A., Jasova, D., Mishara, A., Raboch, J. (2010c). Traumatic stress, dissociation, and limbic irritability in patients with unipolar depression being treated with SSRIs. *Psychological Reports*, 107(3), 685-696.
- Bohn, M. C. (1980). Granule cell genesis in the hippocampus of rats treated neonatally with hydrocortisone. *Neuroscience*, 5(11), 2003-2012.
- Book, S. W., & Myrick, H. (2005). Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 14(4), 371-376. Retrieved from
- Booth, B. M., & Blow, F. C. (1993). The kindling hypothesis: Further evidence from a U.S. national study of alcoholic men. *Alcohol and Alcoholism*, 28(5), 593-598.
- Bottjer, S. W., & Arnold, A. P. (1997). Developmental plasticity in neural circuits for a learned behavior
- Bowman, E.S. and Coons, P.M. (2000). The differential diagnosis of epilepsy, pseudoseizures, dissociative identity disorder, and dissociative disorder not otherwise specified. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 64, 164-180.
- Brailowsky, S., & García, O. (1999). Ethanol, GABA and epilepsy. *Archives of Medical Research*, 30(1), 3-9.
- Brake, W. G., Zhang, T. Y., Diorio, J., Meaney, M. J., & Gratton, A. (2004). Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *European Journal of Neuroscience*, 19(7), 1863-1874.
- Brandeis, D. and Lehmann, D. (1986). Event-related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. *Neuropsychologia*, 24, 151-68.
- Breese, G. R., Overstreet, D. H., & Knapp, D. J. (2005). Conceptual framework for the etiology of alcoholism: A "kindling" /stress hypothesis. *Psychopharmacology*, 178(4), 367-380.
- Breiter, H. C., & Rauch, S. L. (1996). Functional MRI and the study of OCD: From symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. *NeuroImage*, 4(3 SUPPL. 2), S127-S138.
- Breiter, H. C., Gollub, R. L., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Makris, N., Berke, J. D., et al. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19(3), 591-611.

- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., Delaney, R. C., and Charney, D. S. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 973-981.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., et al. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - A preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41(1), 23-32.
- Bremner, J. D. (1999). Does stress damage the brain? *Biological Psychiatry*, 45, 797-805.
- Bremner, J.D. (2006). The relationship between cognitive and brain changes in posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 80-6.
- Brenhouse, H. C., & Andersen, S. L. (2008). Delayed extinction and stronger reinstatement of cocaine conditioned place preference in adolescent rats, compared to adults. *Behavioral Neuroscience*, 122(2), 460-465.
- Brenhouse, H. C., Sonntag, K. C., & Andersen, S. L. (2008). Transient D1 dopamine receptor expression on prefrontal cortex projection neurons: Relationship to enhanced motivational salience of drug cues in adolescence. *Journal of Neuroscience*, 28(10), 2375-2382.
- Brewin, C. R. (2007). Autobiographical memory for trauma: update on four controversies. *Memory*, 15, 227-248.
- Briere, J. (1996). Psychometric review of the Trauma Symptom Checklist-40, In B.H. Stamm, (Ed.), *Measurement of stress, trauma, and adaptation*. Lutherville: Sidran Press.
- Brown, B.G. (1984). Towards a Theory of Multiple Personality and Other Dissociative Phenomena. *Psychiatric Clinics of North America*, 7, 171-193.
- Brown, M. E., Anton, R. F., Malcolm, R., & Ballenger, J. C. (1988). Alcohol detoxification and withdrawal seizures: Clinical support for a kindling hypothesis. *Biological Psychiatry*, 23(5), 507-514.
- Brunson, K. L., Eghbal-Ahmadi, M., Bender, R., Chen, Y., & Baram, T. Z. (2001). Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(15), 8856-8861.
- Bussey, T. J., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Dissociable effects of cingulate and medial frontal cortex lesions on stimulus-reward learning using a novel pavlovian autoshaping procedure for the rat: Implications for the neurobiology of emotion. *Behavioral Neuroscience*, 111(5), 908-919.
- Butt, C. M., King, N. M., Stitzel, J. A., & Collins, A. C. (2004). Interaction of the nicotinic cholinergic system with ethanol withdrawal. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(2), 591-599.

- Calder, A. J., Lawrence, A. D., & Young, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(5), 352-363.
- Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(9), 5335-5340.
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal care in infancy regulate the development of stress reactivity. *Biological Psychiatry*, 48(12), 1164-1174.
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2003). Variations in maternal care alter GABAA receptor subunit expression in brain regions associated with fear. *Neuropsychopharmacology*, 28(11), 1950-1959.
- Carretié, L., Iglesias, J., García, T., & Ballesteros, M. (1997). N300, P300 and the emotional processing of visual stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(2), 298-303.
- Carretié, L., Mercado, F., & Tapia, M. (2000). Parietal ERP activity and appetite. *Motivation and Emotion*, 24(1), 1-12.
- Carrington, C. D., Ellinwood Jr., E. H., & Krishnan, R. R. (1984). Effects of single and repeated alcohol withdrawal on kindling. *Biological Psychiatry*, 19(4), 525-537.
- Caspi, A., McCray, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., et al. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297(5582), 851-854.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Cavanagh, J. B., Holton, J. L., & Nolan, C. C. (1997). Selective damage to the cerebellar vermis in chronic alcoholism: A contribution from neurotoxicology to an old problem of selective vulnerability. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 23(5), 355-363.
- Cepeda-Benito, A., & Tiffany, S. T. (1996). The use of a dual-task procedure for the assessment of cognitive effort associated with cigarette craving. *Psychopharmacology*, 127(2), 155-163.
- Ciccocioppo, R. (1999). The role of serotonin in craving: From basic research to human studies. *Alcohol and Alcoholism*, 34(2), 244-253.
- Clark, C. R., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1987). Catecholamines and attention II: Pharmacological studies in normal humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 11(4), 353-364.
- Clemmesen, L., Ingvar, M., Hemmingsen, R., & Bolwig, T. G. (1988). Local cerebral glucose consumption during ethanol withdrawal in the rat: Effects of single and multiple episodes and previous convulsive seizures. *Brain Research*, 453(1-2), 204-214.

- Cobb, S. R., Buhl, E. H., Halasy, K., Paulsen, O., & Somogyi, P. (1995). Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature*, 378(6552), 75-78.
- Coleman-Menschies, K. and McGaugh, J.L. (1995). Differential involvement of the right and left amygdalae in expression of memory for aversively motivated training. *Brain Research* 670, 75-81.
- Collins, M. A., Corso, T. D., & Neafsey, E. J. (1996). Neuronal degeneration in rat cerebrocortical and olfactory regions during subchronic "binge" intoxication with ethanol: Possible explanation for olfactory deficits in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20(2), 284-292.
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., and Malaspina, D. (2003). The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 671-92.
- Cornish, J. L., & Kalivas, P. W. (2000). Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *Journal of Neuroscience*, 20(15)
- Crews, F. T. (2000). Neurotoxicity of alcohol: Excitotoxicity, oxidative stress, neurotrophic factors, apoptosis, and cell adhesion molecules. Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio, , 189-206.
- Crews, F., He, J., & Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: A critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), 189-199.
- Critchley, H. D. (2002). Electrodermal responses: What happens in the brain. *Neuroscientist*, 8(2), 132-142.
- Cunningham, M. G., Bhattacharyya, S., & Benes, F. M. (2002). Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: Implications for the development of normal and abnormal function during adolescence. *Journal of Comparative Neurology*, 453(2), 116-130.
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M., McManis, M., & Lang, P. J. (1998). Probing affective pictures: Attended startle and tone probes. *Psychophysiology*, 35, 344-347.
- Davey, C. G., Yücel, M., & Allen, N. B. (2008). The emergence of depression in adolescence: Development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(1), 1-19.
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 11-21.
- Dayan, P., & Balleine, B. W. (2002). Reward, motivation, and reinforcement learning. *Neuron*, 36(2), 285-298.
- De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Helmers, K., Kling, M. A., et al. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(2), 249-255.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Clark, D. B., Casey, B. J., Giedd, J. N., Boring, A. M., et al. (1999). Developmental traumatology part II: Brain development. *Biological Psychiatry*, 45(10), 1271-1284.

- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Spencer, S., & Hall, J. (2000). N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 157(7), 1175-1177.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S. R., Hall, J., et al. (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A sociodemographically matched study. *Biological Psychiatry*, 52(11), 1066-1078.
- De Witte, P., Pinto, E., Anseau, M., & Verbanck, P. (2003). Alcohol and withdrawal: From animal research to clinical issues. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(3), 189-197.
- Deroche, V., Piazza, P. V., Casolini, P., Maccari, S., Le Moal, M., & Simon, H. (1992). Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Research*, 598(1-2), 343-348.
- Deroche, V., Piazza, P. V., Le Moal, M., & Simon, H. (1994). Social isolation-induced enhancement of the psychomotor effects of morphine depends on corticosterone secretion. *Brain Research*, 640(1-2), 136-139.
- Deroche, V., Marinelli, M., Maccari, S., Le Moal, M., Simon, H., & Piazza, P. V. (1995). Stress-induced sensitization and glucocorticoids. I. sensitization of dopamine-dependent locomotor effects of amphetamine and morphine depends on stress-induced corticosterone secretion. *Journal of Neuroscience*, 15(11), 7181-7188.
- DeRubeis, R. J., & Crits-Christoph, P. (1998). Empirically supported individual and group psychological treatments for adult mental disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66(1), 37-52.
- Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European Journal of Pharmacology*, 375(1-3), 13-30.
- Di Ciano, P., Blaha, C. D., & Phillips, A. G. (1998). Conditioned changes in dopamine oxidation currents in the nucleus accumbens of rats by stimuli paired with self-administration or yoked-administration of d-amphetamine. *European Journal of Neuroscience*, 10(3), 1121-1127.
- Diedrich, O., Naumann, E., Maier, S., Becker, G., & Bartussek, D. (1997). A frontal positive slow wave in the ERP associated with emotional slides. *Journal of Psychophysiology*, 11(1), 71-84.
- Doupe, A. J., & Kuhl, P. K. (1999). Birdsong and human speech: Common themes and mechanisms
- Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meer, S., Hill, A., et al. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry*, 57(12), 1115-1122.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: The adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, 111(3), 564-572.
- Due, D. L., Huettel, S. A., Hall, W. G., & Rubin, D. C. (2002). Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, 159(6), 954-960.

- Duka, T., Townshend, J. M., Collier, K., & Stephens, D. N. (2002). Kindling of withdrawal: A study of craving and anxiety after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(6), 785-795.
- Duka, T., Townshend, J. M., Collier, K., & Stephens, D. N. (2003). Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(10), 1563-1572.
- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(3), 184-195.
- Duvauchelle, C. L., Ikegami, A., & Castaneda, E. (2000). Conditioned increases in behavioral activity and accumbens dopamine levels produced by intravenous cocaine. *Behavioral Neuroscience*, 114(6), 1156-1166.
- Eggermont, J. J., & Ponton, C. W. (2003). Auditory-evoked potential studies of cortical maturation in normal hearing and implanted children: Correlations with changes in structure and speech perception. *Acta Oto-Laryngologica*, 123(2), 249-252.
- Elliott, D. M. & Briere, J. (1992). Sexual abuse trauma among professional women: validating the Trauma Symptom Checklist-40 (TSC-40). *Child Abuse and Neglect*, 16, 391-398.
- Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A., & Deakin, J. F. W. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: A parametric functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 23(1), 303-307.
- Emslie, G. J., Mayes, T. L., & Ruberu, M. (2005). Continuation and maintenance therapy of early-onset major depressive disorder. *Pediatric Drugs*, 7(4), 203-217.
- Epstein, L. H., Paluch, R., Smith, J. D., & Sayette, M. (1997). Allocation of attentional resources during habituation to food cues. *Psychophysiology*, 34(1), 59-64.
- Ernst, M., Nelson, E. E., Jazbec, S., McClure, E. B., Monk, C. S., Leibenluft, E., et al. (2005). Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *NeuroImage*, 25(4), 1279-1291.
- Ernst, M., Pine, D. S., & Hardin, M. (2006). Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychological Medicine*, 36(3), 299-312.
- Everitt, B. J., Morris, K. A., O'Brien, A., & Robbins, T. W. (1991). The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: Further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience*, 42(1), 1-18.
- Everitt, B. (1997). Craving cocaine cues: Cognitive neuroscience meets drug addiction research. *Trends in Cognitive Sciences*, 1, 1-2.
- Everitt, B. J., Parkinson, J. A., Olmstead, M. C., Arroyo, M., Robledo, P., & Robbins, T. W. (1999). Associative processes in addiction and reward. the role of amygdala-ventral striatal subsystems

- Faber, J. (2005). *Neuropsychiatrické syndromy jako projevy patologických forem učení*. Praha: Triton.
- Felitti, V. J. (2002). The relationship of adverse childhood experiences to adult health: Turning gold into lead. [Belastungen in der kindheit und gesundheit im erwachsenenalter: Die verwandlung von gold in blei] *Zeitschrift Fur Psychosomatische Medizin Und Psychotherapie*, 48(4), 359-369.
- Fitzgerald, L. W., Ortiz, J., Hamedani, A. G., & Nestler, E. J. (1996). Drugs of abuse and stress increase the expression of GluRI and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: Common adaptations among cross-sensitizing agents. *Journal of Neuroscience*, 16(1), 274-282.
- Franken, I. H. A., De Haan, H. A., Van Der Meer, C. W., Haffmans, P. M. J., & Hendriks, V. M. (1999). Cue reactivity and effects of cue exposure in abstinent posttreatment drug users. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 16(1), 81-85.
- Franken, I. H. A. (2003). Drug craving and addiction: Integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(4), 563-579.
- Furmark, T., Fischer, H., Wik, G., Larsson, M., & Fredrikson, M. (1997). The amygdala and individual differences in human fear conditioning. *Neuroreport*, 8(18), 3957-3960.
- Gabriel, A. (2006). Lamotrigine adjunctive treatment in resistant unipolar depression: an open, descriptive study. *Depression and Anxiety*, 23, 485-488.
- Galvin, M., Ten Eyck, R., Shekhar, A., Stilwell, B., Fineberg, N., Laite, G., et al. (1995). Serum dopamine beta hydroxylase and maltreatment in psychiatrically hospitalized boys. *Child Abuse and Neglect*, 19(7), 821-832.
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. -, Sperry, L., Ross, T. J., et al. (2000). Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry*, 157(11), 1789-1798.
- Garcia, R. (2002). Stress, metaplasticity, and antidepressants. *Current Molecular Medicine*, 2(7), 629-638.
- Geier, A., Mucha, R. F., & Pauli, P. (2000). Appetitive nature of drug cues confirmed with physiological measures in a model using pictures of smoking. *Psychopharmacology*, 150(3), 283-291.
- Genkina, O. A., & Shostakovich, G. S. (1987). Cortical evoked activity during conditioning with an unperceived word. *Hum.Physiol.*, 13, 159-167.
- Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Rajapakse, J. C., Vaituzis, A. C., & Rapoport, J. L. (1997). Sexual dimorphism of the developing human brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21(8), 1185-1201.
- Giedd, J. N., Clasen, L. S., Lenroot, R., Greenstein, D., Wallace, G. L., Ordaz, S., et al. (2006). Puberty-related influences on brain development. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254-255, 154-162.



- Glowinski, A. L., Madden, P. A. F., Bucholz, K. K., Lynskey, M. T., & Heath, A. C. (2003). Genetic epidemiology of self-reported lifetime DSM-IV major depressive disorder in a population-based twin sample of female adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 44(7), 988-996.
- Glue, P., & Nutt, D. (1990). Overexcitement and disinhibition. dynamic neurotransmitter interactions in alcohol withdrawal. *British Journal of Psychiatry*, 157(OCT.), 491-499.
- Goddard, G. V., McIntyre, D. C., & Leech, C. K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology*, 25(3), 295-330.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Goodyear, B. G., Nicolle, D. A., & Menon, R. S. (2002). High resolution fMRI of ocular dominance columns within the visual cortex of human amblyopes. *Strabismus*, 10(2), 129-136.
- Gould, E., & Tanapat, P. (1999). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, 46(11), 1472-1479.
- Goursaud, A. - S., Mendoza, S. P., & Capitanio, J. P. (2006). Do neonatal bilateral ibotenic acid lesions of the hippocampal formation or of the amygdala impair HPA axis responsiveness and regulation in infant rhesus macaques (*macaca mulatta*)? *Brain Research*, 1071(1), 97-104.
- Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., & Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 220-227.
- Grant, S., London, E. D., Newlin, D. B., Villemagne, V. L., Liu, X., Contoreggi, C., et al. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(21), 12040-12045.
- Gray, J. A. (1972). The structure of the emotions and the limbic system. *Ciba Foundation Symposium*, 8, 87-120.
- Gray, J. A. (1990). Brain systems that mediate both emotion and cognition. *Cognition and Emotion*, 4, 269-288.
- Gray, J. A., Moran, P. M., Grigoryan, G., Peters, S. L., Young, A. M. J., & Joseph, M. H. (1997). Latent inhibition: The nucleus accumbens connection revisited. *Behavioural Brain Research*, 88(1), 27-34.
- Gray, J. A., Young, A. M., & Joseph, M. H. (1997). Dopamine's role. *Science*, 278(5343), 1548-1549.
- Greeley, J. D., Swift, W., & Heather, N. (1993). To drink or not to drink? assessing conflicting desires in dependent drinkers in treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 32(2), 169-179.
- Haas, H. S., & Schauenstein, K. (1997). Neuroimmunomodulation via limbic structures- the neuroanatomy of psychoimmunology. *Progress in Neurobiology*, 51, 195-222.

- Hall, F. S. (1998). Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. *Critical Reviews in Neurobiology*, 12(1-2), 129-162.
- Hall, F. S., Wilkinson, L. S., Humby, T., Inglis, W., Kendall, D. A., Marsden, C. A., et al. (1998). Isolation rearing in rats: Pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 59(4), 859-872.
- Hamm, A. O., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1993). Emotional learning, hedonic change, and the startle probe. *Journal of Abnormal Psychology*, 102(3), 453-465.
- Harding, A. J., Wong, A., Svoboda, M., Kril, J. J., & Halliday, G. M. (1997). Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus*, 7(1), 78-87.
- Harkness, K. L., & Monroe, S. M. (2006). Severe melancholic depression is more vulnerable than non-melancholic depression to minor precipitating life events. *Journal of Affective Disorders*, 91(2-3), 257-263.
- Harper, C., Kril, J., & Daly, J. (1987). Are we drinking our neurones away? *British Medical Journal*, 294(6571), 534-536.
- Haynes, L. E., Griffiths, M. R., Hyde, R. E., Barber, D. J., & Mitchell, I. J. (2001). Dexamethasone induces limited apoptosis and extensive sublethal damage to specific subregions of the striatum and hippocampus: Implications for mood disorders. *Neuroscience*, 104(1), 57-69.
- Heath, R.G. (1976). Brain function in epilepsy: Midbrain, medullary, and cerebellar interaction with the rostral forebrain. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 39(11), 1037-1051.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1023-1039.
- Henry, J.P. (1993). Psychological and physiological responses to stress: the right hemisphere and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, an inquiry into problems of human bonding.
- Henry, J.P. (1997). Psychological and physiological responses to stress: the right hemisphere and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, an inquiry into problems of human bonding. *Acta Physiologica Scandinavica*, 161, 10-25 (Suppl).
- Herman, J. P., & Mueller, N. K. (2006). Role of the ventral subiculum in stress integration. *Behavioural Brain Research*, 174(2), 215-224.
- Hillemacher, T., Bayerlein, K., Wilhelm, J., Bönsch, D., Poleo, D., Sperling, W., et al. (2006). Recurrent detoxifications are associated with craving in patients classified as type 1 according to Lesch's typology. *Alcohol and Alcoholism*, 41(1), 66-69.
- Hillman, C. H., Cuthbert, B. N., Cauraugh, J., Schupp, H. T., Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). Psychophysiological responses of sport fans. *Motivation and Emotion*, 24(1), 13-28.

- Hines, M., Swan, C., Roberts, R. J., & Varney, N. R. (1995). Characteristics and mechanisms of epilepsy spectrum disorder: An explanatory model. *Applied Neuropsychology*, 2, 1-6.
- Holland, P. C., & Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(2), 65-73.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1998). Early exploration of the visual cortex. *Neuron*, 20(3), 401-412.
- Hugdahl, K. (2001). *Psychophysiology, The Mind-Body Perspective*. Cambridge: Harvard University Press.
- Hughes, J. R. (2009). Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy and Behavior*, 15(2), 92-97.
- Hyman, S. E. (1998). Brain neurocircuitry of anxiety and fear: Implications for clinical research and practice. editorial. *Biological Psychiatry*, 44(12), 1201-1203.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1041-1052.
- Chapman, D. P., Whitfield, C. L., Felitti, V. J., Dube, S. R., Edwards, V. J., & Anda, R. F. (2004). Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of Affective Disorders*, 82(2), 217-225.
- Chatrian, G. E., Bergamini, L., Dondey, M., & et al. (1974). A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 37, 538-548.
- Chen, Y., Bender, R. A., Brunson, K. L., Pomper, J. K., Grigoriadis, D. E., Wurst, W., et al. (2004). Modulation of dendritic differentiation by corticotropin-releasing factor in the developing hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(44), 15782-15787.
- Cherubini, E., Gaiarsa, J. L., & Ben-Ari, Y. (1991). GABA: An excitatory transmitter in early post-natal life. *Trends in Neurosciences*, 14(12), 515-519.
- Childress, A. R., Mozley, P. D., McElgin, W., Fitzgerald, J., Reivich, M., & O'Brien, C. P. (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 11-18.
- Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: A unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews*, 31(1), 6-41.

- Ingvar, M., Ghatan, P.H., Wirsén-Meurling, A., Risberg, J., Von Heijne, G., & Stone-Elander, S. (1998). Alcohol activates the cerebral reward system in man. *Journal of Studies on Alcohol*, 59(3), 258-269.
- Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelen, A., Emmerich, S., Malavade, K., Beattie, B., and Leon, A.C. (1999). Linguistic threat activates the human amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 10456-10459.
- Ito, Y., Teicher, M., Gold, C., Harper, D., Magnus, E., and Gelbard, H. (1993). Increased prevalence of electrophysiological abnormalities in children with psychological, physical and sexual abuse. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 5, 401-408.
- Ito, Y., Teicher, M.H., Glod, C.A., and Ackerman, E. (1998). Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: a quantitative EEG study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 10, 298-307.
- Jacobs, W.J. and Nadel, L. (1985). Stress induced recovery of fears and phobias. *Psychological Review*, 92, 512-531.
- Jampala, V., Atre-Vaidya, N., and Taylor, M.A. (1992). A profile of psychomotor symptoms (POPS) in psychiatric patients. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*, 5, 15-19.
- Jensen, F.E. and Baram, T.Z. (2000). Developmental seizures induced by common early-life insults: short- and long-term effects on seizure susceptibility. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6, 253-7.
- Johannessen, L. C. (2008). Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*, 22, 27-47.
- Juraska, J. M., & Markham, J. A. (2004). The cellular basis for volume changes in the rat cortex during puberty: White and gray matter
- Kähkönen, S., Ahveninen, J., Jääskeläinen, I. P., Kaakkola, S., Näätänen, R., Huttunen, J., et al. (2001). Effects of haloperidol on selective attention: A combined whole-head MEG and high-resolution EEG study. *Neuropsychopharmacology*, 25(4), 498-504.
- Kalivas, P. W., Pierce, R. C., Cornish, J., & Sorg, B. A. (1998). A role for sensitization in craving and relapse in cocaine addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 12(1), 49-53.
- Kalivas, P. W., Volkow, N., & Seamans, J. (2005). Unmanageable motivation in addiction: A pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 45(5), 647-650.
- Kantz H & Schreiber T. (1997). *Nonlinear time series analysis*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kaplan, R. F., Glueck, B. C., Hesselbrock, M. N., & Reed Jr., H. B. C. (1985). Power and coherence analysis of the EEG in hospitalized alcoholics and nonalcoholic controls. *Journal of Studies on Alcohol*, 46(2), 122-127.

- Katner, S. N., & Weiss, F. (1999). Ethanol-associated olfactory stimuli reinstate ethanol-seeking behavior after extinction and modify extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23(11), 1751-1760.
- Kaviani, H., Gray, J. A., Checkley, S. A., Veena Kumari, & Wilson, G. D. (1999). Modulation of the acoustic startle reflex by emotionally-toned film-clips. *International Journal of Psychophysiology*, 32(1), 47-54.
- Keller, M. B. (2003). Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*, 289, 3152-3160.
- Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L., Robles, T.F., & Glaser, R. (2002). Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future. *Psychosomatic medicine*, 64, 15-28.
- Kihlstrom, J.F. (1987). The Cognitive Unconscious. *Science*, 237, 1445-1452.
- Kihlstrom, J. F. (2005). Dissociative disorders. *Annual Review Clinical Psychology*, 1, 227-253.
- King, J. A., Rosal, M. C., Ma, Y., & Reed, G. W. (2005). Association of stress, hostility and plasma testosterone levels. *Neuroendocrinology Letters*, 26(4), 355-360.
- King, K. M., & Chassin, L. (2007). A prospective study of the effects of age of initiation of alcohol and drug use on young adult substance dependence. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 68(2), 256-265.
- Koehl, M., Lemaire, V., Mayo, W., Abrous, D. N., Maccari, S., Piazza, P. V., et al. (2002). Individual vulnerability to substance abuse and affective disorders: Role of early environmental influences. *Neurotoxicity Research*, 4(4), 281-296.
- Koenen, K. C., Saxe, G., Purcell, S., Smoller, J. W., Bartholomew, D., Miller, A., et al. (2005). Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Molecular Psychiatry*, 10(12), 1058-1059.
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38(3), 557-577.
- Koob, G. F., & Swerdlow, N. R. (1988). The functional output of the mesolimbic dopamine system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 537, 216-227.
- Koob, G. F. (1999). The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction
- Koob, G. F. (2000). Neurobiology of addiction. toward the development of new therapies
- Kosten, T. A., Zhang, X. Y., & Kehoe, P. (2003). Chronic neonatal isolation stress enhances cocaine-induced increases in ventral striatal dopamine levels in rat pups. *Developmental Brain Research*, 141(1-2), 109-116.
- Kraus, J. E. (2000). Sensitization phenomena in psychiatric illness: lessons from the kindling model. *Journal Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 328-343.

- Krause, C. M., Viemerö, V., Rosenqvist, A., Sillanmäki, L., & Åström, T. (2000). Relative electroencephalographic desynchronization and synchronization in humans to emotional film content: An analysis of the 4-6, 6-8, 8-10 and 10-12 Hz frequency bands. *Neuroscience Letters*, 286(1), 9-12.
- Kreek, M. J., & Koob, G. F. (1998). Drug dependence: Stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51(1-2), 23-47.
- Krystal, J. H., Staley, J., Mason, G., Petrakis, I. L., Kaufman, J., Harris, R. A., et al. (2006).  $\gamma$ -Aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: Intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. *Archives of General Psychiatry*, 63(9), 957-968.
- La Bar, K.S., Gatenby, J.C., Gore, J.C., Le Doux, J.E., and Phelps, E.A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: A mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 20, 937-945.
- Lakatos, K., Nemoda, Z., Birkas, E., Ronai, Z., Kovacs, E., Ney, K., et al. (2003). Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Molecular Psychiatry*, 8(1), 90-97.
- Lambertz, M., Vandenhouten, R., Grebe, R., & Langhorst, P. (2000). Phase transitions in the common brainstem and related systems investigated by nonstationary time series analysis. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 78(2-3), 141-157.
- Landolt, H. (1953). Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychosis (twilight states). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 5, 121.
- Lang, P. J. (1995). The emotion probe: Studies of motivation and attention. *American Psychologist*, 50(5), 372-385.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). Motivated attention: Affect, activation, and action. *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes*, 97-135.
- Lauder, J. M. (1983). Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinology*, 8(2), 121-155.
- Lavy, E. H., & Van den Hout, M. A. (1993). Attentional bias for appetitive cues: Effects of fasting in normal subjects. *Behavioural Psychotherapy*, 21(4), 297-310.
- Lechtenberg, R., & Worner, T. M. (1990). Seizure risk with recurrent alcohol detoxification. *Archives of Neurology*, 47(5), 535-538.
- Lechtenberg, R., & Worner, T. M. (1991). Relative kindling effect of detoxification and non-detoxification admissions in alcoholics. *Alcohol and Alcoholism*, 26(2), 221-225.
- LeDoux, J. E. (1993). Emotional memory systems in the brain. *Behavioural Brain Research*, 58, 69-79.
- LeDoux, J. E. (1994). Emotion, memory and the brain. *Scientific American*, 270, 50-57.
- LeDoux, J. E. (1996). *The Emotional Brain*. New York: Simon and Schuster

- LeDoux, J. (1998). Fear and the brain: Where have we been, and where are we going? *Biological Psychiatry*, 44(12), 1229-1238.
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., Wells, E. M., Wallace, G. L., Clasen, L. S., et al. (2007). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage*, 36(4), 1065-1073.
- Letty, S., Lerner-Natoli, M., & Rondouin, G. (1995). Differential impairments of spatial memory and social behavior in two models of limbic epilepsy. *Epilepsia*, 36(10), 973-982.
- Leussis, M. P., & Andersen, S. L. (2008). Is adolescence a sensitive period for depression? behavioral and neuroanatomical findings from a social stress model. *Synapse*, 62(1), 22-30.
- Leussis, M. P., Lawson, K., Stone, K., & Andersen, S. L. (2008). The enduring effects of an adolescent social stressor on synaptic density, part II: Poststress reversal of synaptic loss in the cortex by adinazolam and MK-801. *Synapse*, 62(3), 185-192.
- Li, D. and Spiegel, D. (1992). A Neural Network Model of Dissociative Disorders. *Psychiatric Annals*, 22, 144-47.
- Lifton R.J. (1980). *The concept of the Survivor*. New York: Hemisphere.
- Liu, D., Diorio, J., Day, J. C., Francis, D. D., & Meaney, M. J. (2000). Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nature Neuroscience*, 3(8), 799-806.
- Lothman, E. W. (1994). Seizure circuits in the hippocampus and associated structures. *Hippocampus*, 4(3), 286-290.
- Lovallo, W. R., Yechiam, E., Sorocco, K. H., Vincent, A. S., & Collins, F. L. (2006). Working memory and decision-making biases in young adults with a family history of alcoholism: Studies from the oklahoma family health patterns project. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30(5), 763-773.
- Ludwig, A. M., Wikler, A., & Stark, L. H. (1974). The first drink. psychobiological aspects of craving. *Archives of General Psychiatry*, 30(4), 539-547.
- Lynch, M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews*, 84, 87-136.
- Lynch, T. R., Cheavens, J. S., Morse, J. Q., & Rosenthal, M. Z. (2004). A model predicting suicidal ideation and hopelessness in depressed older adults: The impact of emotion inhibition and affect intensity. *Aging and Mental Health*, 8(6), 486-497.
- Lynch, S. K., Turkheimer, E., D'Onofrio, B. M., Mendle, J., Emery, R. E., Slutske, W. S., et al. (2006). A genetically informed study of the association between harsh punishment and offspring behavioral problems. *Journal of Family Psychology*, 20(2), 190-198.

- Lyss, P. J., Andersen, S. L., Leblanc, C. J., & Teicher, M. H. (1999). Degree of neuronal activation following FG-7142 changes across regions during development. *Developmental Brain Research*, 116(2), 201-203.
- Maas, L. C., Lukas, S. E., Kaufman, M. J., Weiss, R. D., Daniels, S. L., Rogers, V. W., et al. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry*, 155(1), 124-126.
- MacLeod, C., Rutherford, E., Campbell, L., Ebsworthy, G., & Holker, L. (2002). Selective attention and emotional vulnerability: Assessing the causal basis of their association through the experimental manipulation of attentional bias. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(1), 107-123.
- MacMillan, S., Szeszko, P. R., Moore, G. J., Madden, R., Lorch, E., Ivey, J., et al. (2003). Increased amygdala: Hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13(1), 65-73.
- Maes, M., Yirmiya, R., Norberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kubera, M., Bob, P., Lerer, B., & Maj, M. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease*, 24, 27-53.
- Malcolm, R., Roberts, J. S., Wang, W., Myrick, H., & Anton, R. F. (2000). Multiple previous detoxifications are associated with less responsive treatment and heavier drinking during an index outpatient detoxification. *Alcohol*, 22(3), 159-164.
- Malcolm, R., Myrick, H., Brady, K. T., & Ballenger, J. C. (2001). Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal. *American Journal on Addictions*, 10(SUPPL.), 16-23.
- Mangina, C. A., & Beuzeron-Mangina, J. H. (1996). Direct electrical stimulation of specific human brain structures and bilateral electrodermal activity. *International Journal of Psychophysiology*, 22(1-2), 1-8.
- Manzardo, A. M., Penick, E. C., Knop, J., Nickel, E. J., Hall, S., Jensen, P., et al. (2005). Developmental differences in childhood motor coordination predict adult alcohol dependence: Proposed role for the cerebellum in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(3), 353-357.
- Markham, J. A., Morris, J. R., & Juraska, J. M. (2007). Neuron number decreases in the rat ventral, but not dorsal, medial prefrontal cortex between adolescence and adulthood. *Neuroscience*, 144(3), 961-968.
- Marlatt, G. A., & George, W. H. (1984). Relapse prevention: Introduction and overview of the model. *British Journal of Addiction*, 79(3), 261-273.
- Maroun, M. & Richter-Levin, G. (2003). Exposure to acute stress blocks the induction of long-term potentiation of the amygdala-prefrontal cortex pathway in vivo. *Journal of Neuroscience*, 23, 4406-4409.
- Martin, G. N. (1998). Human electroencephalographic (EEG) response to olfactory stimulation: Two experiments using the aroma of food. *International Journal of Psychophysiology*, 30(3), 287-302.



- Matthews, K., Wilkinson, L. S., & Robbins, T. W. (1996). Repeated maternal separation of pre-weanling rats attenuates behavioral responses to primary and conditioned incentives in adulthood. *Physiology and Behavior*, 59(1), 99-107.
- Matthews, K., & Robbins, T. W. (2003). Early experience as a determinant of adult behavioural responses to reward: The effects of repeated maternal separation in the rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 45-55.
- McClelland, J.L., Rumelhart, D.E., and the PDP research group: *Parallel Distributed Processing I,II*. Cambridge: MIT Press 1986.
- McCusker, C. G., & Gettings, B. (1997). Automaticity of cognitive biases in addictive behaviours: Further evidence with gamblers. *British Journal of Clinical Psychology*, 36(4), 543-554.
- McEwen, B. S., Gould, E. A., & Sakai, R. R. (1992). The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *British Journal of Psychiatry*, 160(FEB. SUPPL. 15), 18-24.
- McEwen, B. S. (2000). Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biological Psychiatry*, 48(8), 721-731.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory- a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- McGaugh, J. L., & Izquierdo, I. (2000). The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21(6), 208-210.
- McIntyre, D. C., & Gilby, K. L. (2008). Mapping seizure pathways in the temporal lobe. *Epilepsia*, 49(SUPPL. 3), 23-30.
- McIntyre, D. C., Poulter, M. O., & Gilby, K. (2002). Kindling: Some old and some new. *Epilepsy Research*, 50(1-2), 79-92.
- McNally, R. J. (1998). Information-processing abnormalities in anxiety disorders: Implications for cognitive neuroscience. *Cognition and Emotion*, 12(3), 479-495.
- Meaney, M. J., & Szyf, M. (2005). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: Life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7(2), 103-123.
- Meyer, J. S. (1983). Early adrenalectomy stimulates subsequent growth and development of the rat brain. *Experimental Neurology*, 82(2), 432-446.
- Moran, M. (2002). Childhood trauma, drug abuse linked in brain study. *Psychiatric News* 37(5), 24
- Mirescu, C., & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, 16(3), 233-238.
- Mogg, K., & Bradley, B. P. (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 36(9), 809-848.

- Mogg, K., Bradley, B. P., Hyare, H., & Lee, S. (1998). Selective attention to food-related stimuli in hunger: Are attentional biases specific to emotional and psychopathological states, or are they also found in normal drive states? *Behaviour Research and Therapy*, 36(2), 227-237.
- Monroe, S. M. & Harkness, K. L. (2005). Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. *Psychological Review*, 112, 417-445.
- Monti, P. M., Rohsenow, D. J., & Hutchison, K. E. (2000). Toward bridging the gap between biological, psychobiological and psychosocial models of alcohol craving. *Addiction*, 95(8)
- Morishita, S. (2009). Clonazepam as a therapeutic adjunct to improve the management of depression: a brief review. *Human Psychopharmacology*, 24, 191-198.
- Morris, J. S., Ohman, A., & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393(6684), 467-470.
- Morris, J.S., Ohman, A., and Dolan, R.J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 1680-1685.
- Morrison, A.P., Frame, L., and Larkin, W. (2003). Relationships between trauma and psychosis: a review and integration. *British Journal of Clinical Psychology*, 42, 331-53.
- Morrow, A.L., Janis, G.C., VanDoren, M.J., Matthews, D.B., Samson, H.H., Janak, P.H., & Grant, K.A. (1999). Neurosteroids mediate pharmacological effects of ethanol: a new mechanism of ethanol action? *Alcohol: Clinical and Experimental Research*, 23(12), 1933-1939.
- Moselhy, H. F., Georgiou, G., & Kahn, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol and Alcoholism*, 36(5), 357-368.
- Mucha, R. F., Paull, P., & Angrilli, A. (1998). Conditioned responses elicited by experimentally produced cues for smoking. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76(3), 259-268.
- Mucha, R. F., Geier, A., Stuhlinger, M., & Mundle, G. (2000). Appetitive effects of drug cues modelled by pictures of the intake ritual: Generality of cue-modulated startle examined with inpatient alcoholics. *Psychopharmacology*, 151(4), 428-432.
- Nadel, L. and Jacobs, W.J. (1998). Traumatic memory is special. *Current Directions in Psychological Science*, 7, 154-157.
- Nestler, E. J., & Carlezon Jr., W. A. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1151-1159.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, 67(1), 53-83.
- Nieoullon, A., Cheramy, A., & Glowinski, J. (1978). Release of dopamine in both caudate nuclei and both substantia nigrae in response to unilateral stimulation of cerebellar nuclei in the cat. *Brain Research*, 148(1), 143-152.

- Nijenhuis, E. R., Spinhoven, P., van der Hart, O., & Vanderlinden, J. (1996). The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 688-694.
- Nijenhuis, E. R., van der Hart, O., Kruger, K., & Steele, K. (2004). Somatoform dissociation, reported abuse and animal defence-like reactions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38, 678-686.
- Nowakowski, R. S., & Hayes, N. L. (1999). CNS development: An overview. *Development and Psychopathology*, 11(3), 395-417.
- O'Hare, E. D., Kan, E., Yoshii, J., Mattson, S. N., Riley, E. P., Thompson, P. M., et al. (2005). Mapping cerebellar vermal morphology and cognitive correlates in prenatal alcohol exposure. *Neuroreport*, 16(12), 1285-1290.
- Ohman, A. (1997). As fast as the blink of an eye: Evolutionary preparedness for preattentive processing of threat. *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes*, , 165-184.
- Orlando, M., Tucker, J. S., Ellickson, P. L., & Klein, D. J. (2004). Developmental trajectories of cigarette smoking and their correlates from early adolescence to young adulthood. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(3), 400-410.
- Ortiz, J., Fitzgerald, L. W., Lane, S., Terwilliger, R., & Nestler, E. J. (1996). Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to repeated stress. *Neuropsychopharmacology*, 14(6), 443-452.
- Overton, D.A. (1978). Major Theories of State Dependent Learning. In *Drug Discrimination and State Dependent Learning*, Eds. Ho, B.T., Richards, D.V., Chute, D.L., Academic Press, London.
- Pakalnis, A., Drake, M.E., Kuruvilla, J., and Blake, J.K. (1988). Forced normalization. *Archives of Neurology*, 45, 139.
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
- Panksepp, J. (2003). Feeling the pain of social loss. *Science*, 302, 237-239.
- Parkinson, J. A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning. *European Journal of Neuroscience*, 12(1), 405-413.
- Parkinson, J. A., Willoughby, P. J., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000a). Disconnection of the anterior cingulate cortex and nucleus accumbens core impairs pavlovian approach behavior: Further evidence for limbic cortical-ventral striatopallidal systems. *Behavioral Neuroscience*, 114(1), 42-63.
- Payne, J.D., Jackson, E.D., Ryan, L., Hoscheidt, S., Jacobs, J.W., and Nadel, L. (2006). The impact of stress on neutral and emotional aspects of episodic memory. *Memory*, 14, 1-16.
- Perlman, W. R., Webster, M. J., Herman, M. M., Kleinman, J. E., & Weickert, C. S. (2007). Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain. *Neurobiology of Aging*, 28(3), 447-458.

- Perretti, A., Savanelli, A., Balbi, P., & De Bernardo, G. (1997). Pudendal nerve somatosensory evoked potentials in paediatrics: Maturation aspects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Evoked Potentials*, 104(5), 383-388.
- Phelps, S., Mitchell, J., & Wheal, H. V. (1991). Changes to synaptic ultrastructure in field CA1 of the rat hippocampus following intracerebroventricular injection of kainic acid. *Neuroscience*, 40(3), 687-699.
- Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C., & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience*, 4(4), 437-441.
- Phillips, S. C., Harper, C. G., & Kril, J. (1987). A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patients. *Brain*, 110(2), 301-314.
- Phillips, A. G., Ahn, S., & Howland, J. G. (2003). Amygdalar control of the mesocorticolimbic dopamine system: Parallel pathways to motivated behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(6), 543-554.
- Pickens, C. L., Sadoris, M. P., Setlow, B., Gallagher, M., Holland, P. C., & Schoenbaum, G. (2003). Different roles for orbitofrontal cortex and basolateral amygdala in a reinforcer devaluation task. *Journal of Neuroscience*, 23(35), 11078-11084.
- Pinel, J. P. J., & Van Oot, P. H. (1975). Generality of the kindling phenomenon: Some clinical implications. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2(4), 467-475.
- Pinel, J. P. J. (1981). Alcohol withdrawal seizures: Implications of kindling. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13(SUPPL. 1), 225-231.
- Poetzl, O. (1960). The Relationship between Experimentally Induced Dream Images and Indirect Vision. *Psychological Issues Monograph*, 2, 46-106.
- Poldrugo, F., & Snead III, O. C. (1984). Electroencephalographic and behavioral correlates in rats
- Pontius, A.A., & Wieser, H.G. (2004). Can memories kindle nonconvulsive behavioral seizures in humans? Case report exemplifying the "limbic psychotic trigger reaction". *Epilepsy & Behavior*, 5, 775-83.
- Posner, M. I., & Snyder, C. R. R. (1975). Attention and cognitive control. *Information Processing and Cognition: The Loyola Symposium*, , 55-85.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Posner, M. I., & DiGirolamo, G. J. (1998). Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control. *The Attentive Brain*, , 401-423.
- Post, R. M., Weiss, S. R., & Pert, A. (1988). Implications of behavioral sensitization and kindling for stress-induced behavioral change. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 245, 441-463.

- Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 149, 999-1010.
- Post, R.M., Weis, S. R., and Smith, M. A. (1995). Sensitization and kindling. In M. J. Friedman, D. S. Charney, and A. Y. Deutch (Eds.), *Neurobiological and clinical consequences of stress: From normal adaptation to posttraumatic stress disorder*. Philadelphia: Lipincott-Raven.
- Post, R. M. & Weiss, S. R. (1996). A speculative model of affective illness cyclicality based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. *Molecular Neurobiology*, 13, 33-60.
- Post, R.M. and Weiss, R.B. (1998). Sensitization and kindling phenomena in mood, anxiety, and obsessive-compulsive disorders: The role of serotonergic mechanisms in illness progression. *Biological Psychiatry*, 44, 193-206.
- Post, R. M. (2004). Neurobiology of seizures and behavioral abnormalities. *Epilepsia*, 45(SUPPL. 2), 5-14.
- Pryce, C. R. (2007). Postnatal ontogeny of expression of the corticosteroid receptor genes in mammalian brains: Inter-species and intra-species differences. *Brain Res.Rev.*,
- Putnam, F. (1997). *Dissociation in Children and adolescents. A developmental Perspective*. London, New York: The Guilford Press.
- Putnam, F. W. (2003). Ten-year research update review: Child sexual abuse. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(3), 269-278.
- Raabe, A., Grüsser, S. M., Wessa, M., Podschus, J., & Flor, H. (2005). The assessment of craving: Psychometric properties, factor structure and a revised version of the alcohol craving questionnaire (ACQ). *Addiction*, 100(2), 227-234.
- Raboch, J., Anders, M., Prasko, J., Hellerova, P. (2006). *Recommended Procedures in Psychiatric Care [Doporučené postupy psychiatrické péče II]*. Prague: Infopharm.
- Read, J., Perry, B. D., Moskowitz, A., and Connolly, J. (2001). The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model. *Psychiatry*, 64, 319-45.
- Riklan, M., Kabat, C., & Cooper, I. S. (1976). Psychological effects of short term cerebellar stimulation in epilepsy. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 162(4), 282-290.
- Roberson-Nay, R., McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Guyer, A. E., Fromm, S. J., et al. (2006). Increased amygdala activity during successful memory encoding in adolescent major depressive disorder: An fMRI study. *Biological Psychiatry*, 60(9), 966-973.
- Roberts, R. J., Gorman, L. L., Lee, G. P., Hines, M. E., Richardson, E. D., Riggle, T. A., et al. (1992). The phenomenology of multiple partial seizure-like symptoms without stereotyped spells: An epilepsy spectrum disorder? *Epilepsy Research*, 13(2), 167-177.

- Roberts, R. J., Gorman, L. L., Lee, G. P., Hines, M. E., Richardson, E. D., Riggle, T. A., & Varney, N.R. (1992). The phenomenology of multiple partial seizure-like symptoms without stereotyped spells: an epilepsy spectrum disorder? *Epilepsy Research*, 13, 167-177.
- Roberts, R.J. (1993). Commentary; Positive associations among dichotic listening errors, complex partial epileptic-like signs, and paranormal beliefs. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 131, 668-671.
- Roberts, R.J. (1999). Epilepsy spectrum disorder in the context of mild traumatic brain injury. In N.R. Varney, R.J. Roberts, and N.J. Hillsdale (Eds.), *The Evaluation and Treatment of Mild Traumatic Brain Injury*, Mahwah: Lawrence Erlbaum, 209-247.
- Robichaud, M., & Debonnel, G. (2005). Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 17(3), 179-185.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247-291.
- Roca, V. & Freeman, T. V. (2002). Psychosensory symptoms in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 185-189.
- Rolls, E. T. (1999). *The Brain and Emotion*. New York: Oxford University Press.
- Rosso, I. M., Cintron, C. M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Young, A. D., & Yurgelun-Todd, D. A. (2005). Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biological Psychiatry*, 57(1), 21-26.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S.C., Simmons, A., Andrew, C., & Bullmore, E.T. (2000). Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 24(1), 13-9.
- Rüedi-Bettschen, D., Zhang, W., Russig, H., Ferger, B., Weston, A., Pedersen, E. -, et al. (2006). Early deprivation leads to altered behavioural, autonomic and endocrine responses to environmental challenge in adult fischer rats. *European Journal of Neuroscience*, 24(10), 2879-2893.
- Salamone, J. D., Cousins, M. S., & Snyder, B. J. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: Empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21(3), 341-359.
- Sánchez, M. M., Ladd, C. O., & Plotsky, P. M. (2001). Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: Evidence from rodent and primate models. *Development and Psychopathology*, 13(3), 419-449.
- Saver, J.L. and Rabin, J. (1997). The neural substrates of religious experience. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 498-510.
- Sayette, M. A., & Hufford, M. R. (1994). Effects of cue exposure and deprivation on cognitive resources in smokers. *Journal of Abnormal Psychology*, 103(4), 812-818.

- Sayette, M. A., Monti, P. M., Rohsenow, D. J., Gulliver, S. B., Colby, S. M., Sirota, A. D., et al. (1994). The effects of cue exposure on reaction time in male alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol*, 55(5), 629-633.
- Schachter, D.L., and Tulving, E. (1994). *Memory Systems*. Cambridge, MA: MIT Press 1994.
- Schapiro, S. (1971). Hormonal and environmental influences on rat brain and behavior. *Brain Development and Behavior*, , 307-334.
- Scharfetter, C. (1998). Dissociation and schizophrenia. Schizophrenias- a dissociative nosopoietic construct? *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 66, 520-3.
- Schell, A. M., Wynn, J. K., Dawson, M. E., Sinaii, N., & Niebala, C. B. (2000). Automatic and controlled attentional processes in startle eyeblink modification: Effects of habituation of the prepulse. *Psychophysiology*, 37(4), 409-417.
- Schell, A.M., Dawson, M.E., Rissling, A., Ventura, J., Subotnik K.L., Gitlin, M.J., Nuechterlein, K.H., (2005). Electrodermal predictors of functional outcome and negative symptoms in schizophrenia. *Psychophysiology*, 42, 483-492.
- Schenk, L. and Bear, D. (1981). Multiple personality and related dissociative phenomena in patients with temporal lobe epilepsy. *American Journal of Psychiatry*, 138, 1311-1316.
- Schore, A.N. (2001). The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation and infant mental health. *Infant Mental Health Journal* 22, 201-269.
- Schore, A.N. (2002). Dysregulation of the right brain: a fundamental mechanism of traumatic attachment and the psychopathogenesis of posttraumatic stress disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 36, 9-30.
- Schuff, N., Marmar, C. R., Weiss, D. S., Neylan, T. C., Schoenfeld, F., Fein, G., et al. (1997). Reduced hippocampal volume and N-acetyl aspartate in posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 516–20.
- Schulte-Herbruggen, O., Nassenstein, C., Lommatzsch, M., Quarcoo, D., Renz, H., & Braun, A. (2005). Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes. *Journal of Neuroimmunology*, 160, 204-209.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27.
- Schupp, H. T., Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (1997). Probe P3 and blinks: Two measures of affective startle modulation. *Psychophysiology*, 34(1), 1-6.
- Schutter, D. J. L. G., & van Honk, J. (2006). An electrophysiological link between the cerebellum, cognition and emotion: Frontal theta EEG activity to single-pulse cerebellar TMS. *NeuroImage*, 33(4), 1227-1231.

- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). Erratum: The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex (*progress in neurobiology* (2004) 74 (1-58) 10.1016/j.pneurobio.2004.05.006). *Progress in Neurobiology*, 74(5), 321.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74(1), 1-57.
- See, R. E., Fuchs, R. A., Ledford, C. C., & McLaughlin, J. (2003). Drug addiction, relapse, and the amygdala
- Segal, Z. V., Williams, J. M., Teasdale, J. D., & Gemar, M. (1996). A cognitive science perspective on kindling and episode sensitization in recurrent affective disorder. *Psychological Medicine*, 26, 371-380.
- Seligman, M. E., & Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. *K. Journal of Experimental Psychology*, 74(1), 1-9.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(SUPPL. 20), 22-33.
- Sierra, M. and Berrios, G.E. (1998). Depersonalization: neurobiological perspectives. *Biological Psychiatry*, 44, 898-908.
- Silberman, E. K., Post, R. M., Nurnberger, J., Theodore, W., & Boulenger, J. P. (1985). Transient sensory, cognitive and affective phenomena in affective illness. A comparison with complex partial epilepsy. *British Journal of Psychiatry*, 146, 81-89.
- Sininger, Y. S., Doyle, K. J., & Moore, J. K. (1999). The case for early identification of hearing loss in children: Auditory system development, experimental auditory deprivation, and development of speech perception and hearing. *Pediatric Clinics of North America*, 46(1), 1-14.
- Sowell, E. R., Jernigan, T. L., Mattson, S. N., Riley, E. P., Sobel, D. F., & Jones, K. L. (1996). Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: Size reduction in lobules I-V. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20(1), 31-34.
- Spanagel, R., & Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: Past and current status. *Trends in Neurosciences*, 22(11), 521-527.
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(4), 417-463.
- Spence, S., Shapiro, D., and Zaidel, E. The role of the right hemisphere in the physiological and cognitive components of emotional processing. *Psychophysiology* 1996, 33, 112-122.
- Spiegel, D., Bierre, P., and Rootenberg, J. (1989). Hypnotic alteration of somatosensory perception. *American Journal of Psychiatry*, 146, 749-54.



- Spiegel, D. (1991). Neurophysiological correlates of hypnosis and dissociation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3, 440-5.
- Spiegel, D. and Cardena, E. (1991). Disintegrated experience: the dissociative disorders revisited. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 366-376.
- Spiegel, D. (1997). Trauma, dissociation, and memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 225-237.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Sprengelmeyer, A., Calder, A. J., Rowland, D., Perrett, D., et al. (1997). Recognition of facial expressions: Selective impairment of specific emotions in huntington's disease. *Cognitive Neuropsychology*, 14(6), 839-879.
- Sramka, M., Sedlak, P., and Nadvornik, P. (1977). Observation of kindling phenomenon in treatment of pain by stimulation in thalamus. In: *Neurosurgical treatment in psychiatry*. Sweet W (ed), Baltimore: University Park Press, p. 651-654.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, 27(4), 951-959.
- Steinlin, M. (2007). The cerebellum in cognitive processes: Supporting studies in children. *Cerebellum*, 6(3), 237-241.
- Stephens, D. N. (1995). A glutamatergic hypothesis of drug dependence: Extrapolations from benzodiazepine receptor ligands. *Behavioural Pharmacology*, 6(5-6), 425-446.
- Stephens, D. N., & Dunworth, S. J. (2000). Previous experience of diazepam withdrawal prevents the formation of a withdrawal-conditioned taste aversion: Test of a blocking hypothesis. *Behavioural Pharmacology*, 11(6), 471-481.
- Stevens, J.R. (1999). Epilepsy, schizophrenia and the extended amygdala. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 156, 548-561.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662.
- Sullivan, R.M. and Gratton, A. (1999). Medial prefrontal cortex, laterality, and stress. *Journal of Neuroscience*, 19, 2834-2840.
- Sullivan, E. V., Deshmukh, A., Desmond, J. E., Mathalon, D. H., Rosenbloom, M. J., Lim, K. O., et al. (2000). Contribution of alcohol abuse to cerebellar volume deficits in men with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(9), 894-902.
- Sullivan, R.M. and Gratton, A. (2002). Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology*, 27: 99-114.
- Szekely, M., Petervari, E., & Szelenyi, Z. (2004). Orexigenic vs. anorexigenic peptides and feeding status in the modulation of fever and hypothermia. *Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library.*, 9, 2746-2763.

- Tabibnia, G. and Zaidel, E. (2005). Alexithymia, interhemispheric transfer, and right hemispheric specialization: a critical review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74, 81-92.
- Teicher, M. H., Glod, C. A., Surrey, J., & Swett Jr., C. (1993). Early childhood abuse and limbic system ratings in adult psychiatric outpatients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 5(3), 301-306.
- Teicher, M. H., Ito, Y., Glod, C. A., Andersen, S. L., Dumont, N., & Ackerman, E. (1997). Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., & Navalta, C. P. (2002). Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 397-426.
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 33-44.
- Teicher, M. H., Dumont, N. L., Ito, Y., Vaituzis, C., Giedd, J. N., & Andersen, S. L. (2004). Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biological Psychiatry*, 56(2), 80-85.
- Teicher, M. H., Tomoda, A., & Andersen, S. L. (2006). Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: are results from human and animal studies comparable? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 313-323.
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97(2), 147-168.
- Tiffany, S. T., & Conklin, C. A. (2000). A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction*, 95(8)
- Townshend, J. M., & Duka, T. (2003). Mixed emotions: Alcoholics' impairments in the recognition of specific emotional facial expressions. *Neuropsychologia*, 41(7), 773-782.
- Tsuneishi, S., Takada, S., Motoike, T., Ohashi, T., Sano, K., & Nakamura, H. (1991). Effects of dexamethasone on the expression of myelin basic protein, proteolipid protein, and glial fibrillary acidic protein genes in developing rat brain. *Developmental Brain Research*, 61(1), 117-123.
- Tzschentke, T. M. (2000). The medial prefrontal cortex as a part of the brain reward system. *Amino Acids*, 19(1), 211-219.
- Van den Hout, M., Tenney, N., Huygens, K., & De Jong, P. (1997). Preconscious processing bias in specific phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 35(1), 29-34.
- Van Ree, J. M. (1996). Endorphins and experimental addiction. *Alcohol*, 13(1), 25-30.

- Van Winsum, W., Sergeant, J., & Geuze, R. (1984). The functional significance of event-related desynchronization of alpha rhythm in attentional and activating tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 58(6), 519-524.
- Varney, N. R., Garvey, M. J., Cook, B. L., Campbell, D. A., & Roberts, R. J. (1993). Identification of treatment-resistant depressives who respond favorably to carbamazepine. *Annals of Clinical Psychiatry*, 5, 117-122.
- Vermetten, E. & Douglas, B. J. (2004). Functional brain imaging and the induction of traumatic recall: a cross-correlational review between neuroimaging and hypnosis. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 52, 280-312.
- Vermetten, E., Schmahl, C., Lindner, S., Loewenstein, R. J., & Bremner, J. D. (2006). Hippocampal and amygdalar volumes in dissociative identity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163(4), 630-636.
- Vezina, P., & Stewart, J. (1984). Conditioning and place-specific sensitization of increases in activity induced by morphine in the VTA. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 20(6), 925-934.
- Vezzani, A., & Hoyer, D. (1999). Brain somatostatin: A candidate inhibitory role in seizures and epileptogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 11(11), 3767-3776.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. (1999a). Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 13(4), 337-345.
- Volkow, N. D., Wang, G., Fowler, J. S., Hitzemann, R., Angrist, B., Gatley, S. J., et al. (1999b). Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: Implications in addiction. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 19-26.
- Volkow, N. D., & Fowler, J. S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: Involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 318-325.
- Volkow, N. D. (2005). What do we know about drug addiction? *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1401-1402.
- Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., et al. (2002). Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal of Psychiatry*, 159(12), 2072-2080.
- Wagner, F. A., & Anthony, J. C. (2002). From first drug use to drug dependence: Developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology*, 26(4), 479-488.
- Walker, D. W., & Zornetzer, F. (1974). Alcohol withdrawal in mice: Electroencephalographic and behavioral correlates. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36(3), 233-243.
- Walker, D. W., Heaton, M. B., Lee, N., King, M. A., & Hunter, B. E. (1993). Effect of chronic ethanol on the septohippocampal system: A role for neurotrophic factors? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17(1), 12-18.

- Walker, M.C., White, H.S., and Sander, J.W. (2002). Disease modification in partial epilepsy. *Brain*, 125, 1937-50.
- Wang, G. -, Volkow, N. D., Fowler, J. S., Cervany, P., Hitzemann, R. J., Pappas, N. R., et al. (1999). Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sciences*, 64(9), 775-784.
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7(8), 847-854.
- Weaver, I. C. G., Meaney, M. J., & Szyf, M. (2006). Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(9), 3480-3485.
- Wei, Q., Lu, X., Liu, L., Schafer, G., Shieh, K., Burke, S., et al. (2004). Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain: A mouse model of increased emotional lability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(32), 11851-11856.
- Weinand, M. E. (2000). Vascular steal model of human temporal lobe epileptogenicity: The relationship between electrocorticographic interhemispheric propagation time and cerebral blood flow. *Medical Hypotheses*, 54(5), 717-720.
- Weinand, M. E., Kester, M. M., Labiner, D. M., & Ahern, G. L. (2001). Time from ictal subdural EEG seizure onset to clinical seizure onset: Prognostic value for selecting temporal lobectomy candidates. *Neurological Research*, 23(6), 599-604.
- Weinand, M. E., Hussain, N., Labiner, D. M., & Ahern, G. L. (2006). Correlation of electrocorticographic to clinical seizure onset and interhemispheric propagation times in temporal lobe epilepsy. *Pathophysiology*, 13(4), 233-236.
- Weinand, M. E., Kester, M. M., Labiner, D. M., & Ahern, G. L. (2001). Time from ictal subdural EEG seizure onset to clinical seizure onset: Prognostic value for selecting temporal lobectomy candidates. *Neurological Research*, 23(6), 599-604.
- Weiss, F., Ciccocioppo, R., Parsons, L. H., Katner, S., Liu, X. I. U., Zorrilla, E. P., et al. (2001). Compulsive drug-seeking behavior and relapse: Neuroadaptation, stress, and conditioning factors
- Weiss, F. (2005). Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(1), 9-19.
- Weissenborn, R., & Duka, T. (2003). Acute alcohol effects on cognitive function in social drinkers: Their relationship to drinking habits. *Psychopharmacology*, 165(3), 306-312.
- Wickelgren, I. (1997). Getting the brain's attention. *Science*, 278(5335), 35-37.
- Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 49-56.

- Williams, J. M. G., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, 122(1), 3-24.
- Williamson, D. E., Birmaher, B., Frank, E., Anderson, B. P., Matty, M. K., & Kupfer, D. J. (1998). Nature of life events and difficulties in depressed adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(10), 1049-1057.
- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1985). Brain mechanisms of drug reward and euphoria. *Psychiatric Medicine*, 3(4), 445-460.
- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, 94(4), 469-492.
- Wise, R. A. (1988). The neurobiology of craving: Implications for the understanding and treatment of addiction. *Journal of Abnormal Psychology*, 97(2), 118-132.
- Wise, R. A. (1996). Neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 243-251.
- Wong, P.S., Bernat, E., Snodgrass, M., and Shevrin, H. (2004). Event-related brain correlates of associative learning without awareness. *International Journal of Psychophysiology*, 53, 217-31.
- Wong, P.S., Shevrin, H. and Williams, W.J. (1994). Conscious and Nonconscious Processes: An ERP Index of an Anticipatory Response in a Conditioning Paradigm Using Visual Masked Stimuli. *Psychophysiology*, 31, 87-101.
- Zahn, T., Frith, C., and Steinhauer, S. (1991). Autonomic functioning in schizophrenia: Electrodermal activity, heart rate, pupillography. In S. Steinhauer, J. Gruzelier, and J. Zubin (Eds.), *Handbook of Schizophrenia*. Elsevier Science.
- Zahn, T., Jacobsen, L., Gordon, C., McKenna, K., Frazier, J., and Rapoport, J. (1997). Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 904-12.
- Zehr, J. L., Todd, B. J., Schulz, K. M., McCarthy, M. M., & Sisk, C. L. (2006). Dendritic pruning of the medial amygdala during pubertal development of the male syrian hamster. *Journal of Neurobiology*, 66(6), 578-590.

## **5. SEZNAM PUBLIKACÍ SOUVISEJÍCÍCH S DISERTAČNÍ PRACÍ**

Publikace v časopisech s IF

1. Jasova, D., Bob, P., Fedor-Freybergh, P. Alcohol craving, limbic irritability, and stress (2007) *Medical Science Monitor*, 13 (12), pp. CR543-CR547. IF=1,543
2. Bob, P., Raboch, J., Maes, M., Susta, M., Pavlat, J., Jasova, D., Vevera, J., Uhrova, J., Benakova, H., Zima, T. Depression, traumatic stress and interleukin-6. (2010) *Journal of Affective Disorders*, 120 (1-3), pp. 231-234. IF=3,763
3. Bob, P., Susta, M., Gregusova, A., Jasova, D. Dissociation, cognitive conflict and non-linear patterns of heart rate dynamics in patients with unipolar depression (2009) *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33 (1), pp. 141-145. IF=2,823
4. Bob, P., Fedor-Freybergh, P., Jasova, D., Bizik, G., Susta, M., Pavlat, J., Zima, T., Benakova, H., Raboch, J. Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression (2008) *Medical Science Monitor*, 14 (10), pp. CR499-CR504. IF=1,543
5. Bob, P., Fedor-Freybergh, P., Jasova, D., Susta, M., Pavlat, J., Zima, T., Benakova, H., Bizik, G., Svetlak, M., Vevera, J., Miklosko, J., Hajek, K., Raboch, J. Depression, cortisol and somatoform dissociative symptoms (2008) *Neuroendocrinology Letters*, 29 (2), pp. 235-239. IF=1,047
6. Bob, P., Fedor-Freybergh, P.G., Susta, M., Pavlat, J., Jasova, D., Zima, T., Benakova, H., Miklosko, J., Hynek, K., Raboch, J. Depression, prolactin and dissociated mind (2007) *Neuroendocrinology Letters*, 28 (5), pp. 639-642. IF=1,047
7. Ptacek, R., Bob, P., Paclt, I., Pavlat, J., Jasova, D., Zvolsky, P., Raboch, J. Psychobiology of dissociation and its clinical assessment (2007) *Neuroendocrinology Letters*, 28 (2), pp. 191-198. IF=1,047
8. Bob, P., Glaslova, K., Susta, M., Jasova, D., Raboch, J. Traumatic dissociation, epileptic-like phenomena, and schizophrenia (2006) *Neuroendocrinology Letters*, 27 (3), pp. 321-326. IF=1,047
9. Glaslova, K., Bob, P., Jasova, D., Bratkova, N., Ptacek, R. Traumatic stress and schizophrenia (2004) *Neurology Psychiatry and Brain Research*, 11 (4), pp. 205-208. IF=0,125

Celkový kumulativní IF=13,985

Ostatní publikace v recenzovaných časopisech

1. Bob, P., Glaslova, K., Susta, M., Jasova, D. Traumatic dissociation, epileptic-like phenomena and schizophrenia (2005) *Homeostasis in Health and Disease*, 43 (4), pp. 188-191.
2. Bob, P., Ptacek, R., Pavlat, J., Jasova, D., Paclt, I., Zvolsky, P., Pav, M. Symptoms of complex partial epilepsy in depression and possibilities of prediction for anticonvulsants (2004) *Homeostasis in Health and Disease*, 43 (1), pp. 30-32.
3. Bob, P., Ptáček, R., Paclt, I., Zvolský, P., Jasová, D., Pavlát, J., Páv, M., Vanclová, J., Vyhnánková, Z., Durian, T., Dušek, M., Janečková, E., Papežová, S., Pavlovský, P., Uhrová, T., Zukov, I. Dissociation and symptoms of complex partial epilepsy in depressed patients [Disociace a symptomy komplexní parciální epilepsie u depresivních pacientů] (2003) *Ceska a Slovenska Psychiatrie*, 99 (2), pp. 82-88.

## 6. SEZNAM ZKRATEK

- ACC**- přední cingulární kortex (anterior cingulate cortex)  
**ACH**- acetylcholin  
**ACQ**- dotazník pro zjišťování alkoholové baživosti (Alcohol Craving Questionnaire)  
**BDI**- Beckův dotazník deprese ( Beck Depression Inventory)  
**BDNF**- mozkový růstový neurotrofický faktor (brain -derived neurotrophic factor)  
**CNS**- centrální nervový systém  
**COMT** - katechol-O-metyl transferáza (catechol-O-methyl transferase)  
**CPSS**- příznaky podobné komplexním parciálním záchvatům (complex partial seizure-like symptoms).  
**CREB**- celulární transkripční faktor (cAMP response element binding)  
**CRF** - kortikotropin uvolňující faktor, kortikoliberin (corticotropin releasing factor)  
**CRH**- kortikotropin uvolňující hormon, (corticotropin releasing hormon) synonymum pro CRF.  
**DA neurony**- dopaminergní neurony  
**DES**- škála disociativních zkušeností (Dissociative Experiences Scale)  
**EEG**- elektroencefalogram  
**EMG**- elektromyograf (electromyography)  
**ERP**- podnětem evokovaný potenciál (event-related potential)  
**ESD**- poruchy epileptického spektra ( epileptic spektrum disorder)  
**fMRI**- funkční magnetická rezonance (functional magnetic resonance imaging)  
**GABA**- kyselina gamaaminomáselná ( gamma-aminobutyric acid)  
**HPA osa**- hypotalamo-hypofyzo-adrenální osa (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)  
**HPA systém**- hypotalamo-hypofyzo-adrenální systém  
**5HT**- serotonin tj. 5 hydroxytryptamin (5 hydroxytryptamine)  
**IDO**- indolamin-2, 3- dioxygenáza  
**IL-1 $\beta$** - interleukin-1 $\beta$   
**IL-6** - interleukin-6  
**LH**- laterální hypothalamus  
**LSCL-33**- dotazník symptomů limbické aktivity ( Limbic System Checklist-33)  
**LTP**- dlouhodobá potenciace (long-term potentiation)  
**MAO-A**- monoamino oxidáza A  
**NMDA**- kyselina N-metyl-D-aspartátová (N-metyl-D-aspartic acid)  
**NR1**- nikotinový receptor 1  
**NR2**- nikotinový receptor 2  
**OR** - orientační odpověď (orienting response)  
**PET**- pozitronová emisní tomografie  
**PFC**- prefrontální kortex (prefrontal cortex)  
**PPI**- prepulzivní inhibice (prepulse inhibition)  
**PTSD**- posttraumatická stresová porucha (Post-traumatic stress disorder)  
**rCBV** - poměrný mozkový objem krve (relative cerebral blood volume)  
**RT**- reakční čas (reaction time)



**SDQ-20-** dotazník pro zjišťování somatické disociace (Somatoform Dissociation Questionnaire)

**SERT-** serotoninový transportér (serotonin transporter)

**TPH-** hormon uvolňující tyreotropin (thyrotropin-releasing hormone)

**TSC-40-** dotazník pro zjišťování traumatické zkušenosti (Trauma Symptom Checklist)

## SOUHRN

Depresivní poruchy a závislost na alkoholu představují v současné době epidemiologicky nejvýznamnější psychiatrická onemocnění. Podle moderních výzkumů se na jejich rozvoji účastní souhra faktorů, v nichž se navzájem ovlivňují vlivy genetické a environmentální. Z těchto událostí je ve stávajících výzkumných studiích kladen důraz na sledování vlivů sociálních faktorů a to zejména stresu a traumatických událostí jako jsou například zanedbávání dětí, deprivace, verbální, emoční a fyzické týrání, sexuální zneužívání, šikanování a další. Zátěž, která je na organismus v důsledku traumatu a stresu kladena může vést k významným funkčním ale také strukturálním změnám CNS, somatickým poruchám a také k závažným duševním onemocněním a poruchám chování. K důležitým poruchám dochází v oblasti zastoupení mediátorů ovlivňujících způsob přenosu informace, který se uskutečňuje prostřednictvím aktivace či inhibice neuronů. V rámci poruch afektivity a také v případě závislostí se poruchy inhibičních mechanismů projevují například změnami citlivosti v oblasti limbického systému, kde dochází ke zvýšení excitability označované jako limbická iritabilita. K popisu těchto změn byl v některých studiích navržen model kindlingu, který může v oblasti limbických struktur indukovat afektivní, kognitivní a psychosenzorické symptomy, které bývají popisovány také v případech záchvatů temporální epilepsie. Tyto symptomy ale mohou probíhat bez jakýchkoliv zřetelných změn odkazujících na neurologicky diagnostikovatelnou epilepsii. V návaznosti na tyto poznatky byl v této studii nalezen vztah významné vzájemné korelace mezi depresí a limbickou iritabilitou a také mezi limbickou iritabilitou a alkoholovým cravingem. Zároveň jsme sledovali vztah mezi limbickou iritabilitou a disociací, která je rovněž vázána ke změnám v limbickém systému v souvislosti s poruchou konsolidace paměti doprovázející stresující a traumatické zkušenosti, jež mají za následek oddělení těchto vzpomínek od vědomí, jež na fyziologické úrovni doprovázejí poruchy inhibičních funkcí. Výsledky této studie ukazují že u depresivních pacientů disociace významnou měrou souvisí jak s limbickou iritabilitou tak i s hloubkou depresivních symptomů. V další části výzkumu u pacientů závislých na alkoholu získaná data ukázala vztah mezi limbickou iritabilitou a přenosem informace mezi levou a pravou stranou záznamu elektrodermální aktivity. Tento vztah lze pravděpodobně interpretovat jako důsledek zvýšeného toku informace mezi levou a pravou hemisférou v důsledku senzitivace, poruch inhibičních systémů a epileptiformních změn souvisejících s limbickou iritabilitou. Další výzkum v této oblasti může napomoci odhalit hledané souvislosti mezi stresem, limbickou iritabilitou a dalšími psychopatologickými symptomy, které by mohli vést ke zlepšení diagnostiky a terapie a také k hlubšímu pochopení mechanismů podílejících se na vzniku a rozvoji deprese a závislosti na alkoholu.

## SUMMARY

Depressive disorders and alcohol dependency recently present epidemiologically most significant psychiatric disorders. According to current research both diseases are multifactorial, mainly represented by genetic and environmental conditions. Several recent research studies are mainly focused on social factors related to stress and traumatic events such as neglect, deprivation, verbal, emotional, physical and sexual abuse, bullying and others. Stress and trauma related to those events may cause significant functional and structural changes of the CNS, somatic disorders and also severe mental and behavioral disorders. Important feature of these pathological conditions present disbalance between excitatory and inhibitory systems, neurotransmitter functioning and information transfer. In this context in affective disorders as well as in alcohol dependency these inhibitory deficits are represented by increased sensitivity and excitability of the limbic system called limbic irritability. Several studies suggested that these pathological changes may be described using the kindling model that potentially may explain limbic changes similar to temporal lobe epilepsy which may produce affective, cognitive and psychosensory symptoms but without typical changes that occur in neurologically diagnosed epilepsy. Following these findings significant correlations between depression and limbic irritability and between limbic irritability and alcohol craving have been found. Other significant result reported in this study is significant correlation between limbic irritability and dissociation, which is also related to limbic changes related to stress and trauma producing deficits in memory consolidation and inhibitory systems that lead to mental disintegration. Results of this study show that dissociation in depressive patients is significantly related to limbic irritability and severity of depressive symptoms. Other research findings reported in this study have shown that limbic irritability in alcohol dependent patients is closely related to transformation between the left and right side of electrodermal records. This relationship likely may be interpreted as a consequence of increased information transfer between left and right hemisphere caused by sensitization, inhibitory deficits and epileptiform changes related to limbic irritability. Further research in this field may help to find other intriguing connections related to stress, limbic irritability and other psychopathological symptoms that could enable to improve diagnostics and therapy, and also increase current knowledge of basic mechanisms participating in development of depression and alcohol dependency.