Psychiatrie

Jiří Raboch
Pavel Pavlovský
a kolektiv

KAROLINUM

Psychiatrie

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
doc. MUDr. Pavel Pavlovský, CSc.
a kolektiv

Recenzovali:
doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.
prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum
Redakce Jana Jindrová
Grafická úprava Zdeněk Ziegler
Sazba DTP Nakladatelství Karolinum
Vydání první

© Univerzita Karlova v Praze, 2012
© Jiří Raboch, Pavel Pavlovský a kolektiv, 2012

ISBN 978-80-246-1985-9
ISBN 978-80-246-2712-0 (online : pdf)

Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2014

http://www.cupress.cuni.cz

Vedoucí kolektivu spoluautorů:
prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
doc. MUDr. Pavel Pavlovský, CSc.

Kolektiv autorů:
MUDr. Martin Anders, Ph.D.
MUDr. Pavel Doubek
doc. RNDr. Zdeněk Fišar, CSc.
PhDr. PaedDr. Pavel Harsa, Ph.D.
MUDr. Pavla Hellerová
doc. MUDr. Karel Hynek, CSc.
MUDr. Dana Janotová, CSc.
doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.
MUDr. Eva Kitzlerová, Ph.D.
PhDr. Pavel Král, Ph.D.[1]
doc. MUDr. Ivo Paclt, CSc.
prof. MUDr. Hana Papežová, CSc.
PhDr. Josef Pavlát
doc. MUDr. Pavel Pavlovský, CSc.
MUDr. Petr Popov
MUDr. Ladislav Procházka
prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
MUDr. Miroslav Sekot
doc. RNDr. Pavel Stopka, Ph.D.[2]
prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.[3]
Marek Šusta, MA, Ph.D., MBA
MUDr. Vlastimil Tichý[1]
MUDr. Petra Uhlíková
MUDr. Tereza Uhrová
doc. MUDr. Jan Vevera, Ph.D.
MUDr. Irena Zrzavecká
prof. MUDr. Petr Zvolský, DrSc.
doc. MUDr. Ilja Žukov, CSc.

Pracoviště autorů
Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha
[1] Ústřední vojenská nemocnice, Praha
[2] Přírodovědecká fakulta, katedra zoologie, Univerzita Karlova v Praze
[3] Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Obsah

1. Obecná část /11

1.1 Psychiatrie jako jeden ze základních lékařských oborů – historický vývoj /13
1.2 Ontogeneze lidské psychiky /20
1.3 Genetika v psychiatrii /29
1.4 Neurobiologie v psychiatrii /44
1.5 Neurochemie /55
1.6 Psychiatrické vyšetření /70
1.7 Psychologické vyšetřovací metody /76
1.8 Komunikace s pacientem /86
1.9 Elektroencefalografie /93
1.10 Zobrazovací metody v psychiatrii /100
1.11 Obecná psychopatologie /106
1.11.1 Vědomí a jeho poruchy /106
1.11.2 Myšlení a jeho poruchy /107
1.11.3 Jednání a vůle a jejich poruchy /117
1.11.4 Emoce a jejich poruchy /119
1.11.5 Vnímání a jeho poruchy /127
1.11.6 Pudy a instinkty a jejich poruchy) /130
1.11.7 Paměť a její poruchy /132
1.11.8 Osobnost a její poruchy /136
1.12 Agrese a násilí /139

2. Speciální část /161

2.1 Klasifikační systémy v psychiatrii /163
2.2 Organicky podmíněné a symptomatické psychické poruchy /170
2.2.1 Demence /170
2.2.2 Lehká porucha poznávacích funkcí /186
2.3 Epilepsie /192

2.4 Delirium /197
2.5 Návykové nemoci /208
2.6 Schizofrenie /244
2.7 Schizofrenii příbuzné stavy /257
2.8 Afektivní poruchy /260
2.9 Neurotické poruchy /274
2.10 Poruchy příjmu potravy /286
2.11 Psychosomatika a somatoformní poruchy /296
2.12 Poruchy spánku a bdění /301
2.13 Sexuální dysfunkce /309
2.14 Poruchy pohlavní identity, poruchy sexuální preference a psychické a behaviorální poruchy spojené se sexuálním vývojem a orientací /315
2.15 Poruchy osobnosti /325
2.16 Mentální retardace /343
2.17 Dětská a dorostová psychiatrie /351
2.18 Klinická psychofarmakologie /378
2.19 Psychiatrická farmakogenomika /402
2.20 Psychoterapie /409
2.21 Biologické terapie /417
2.22 První pomoc v psychiatrii /425
2.23 Manželství a rodina /428
2.24 Transkulturální psychiatrie /430
2.25 Sociální psychiatrie /437
2.26 Vojenská psychiatrie /440
2.27 Psychiatrická péče ve světle právních norem a soudní psychiatrie /445
2.28 Další právní normy aplikované v psychiatrii /455
2.29 Humanizace psychiatrie, etické normy /457

Literatura – nejdůležitější prameny /459
Seznam použitých zkratek /461
Rejstřík /463

1. Obecná část

1.1 Psychiatrie jako jeden ze základních lékařských oborů – historický vývoj

J. Raboch

Psychiatrie (řecky psyché – duše, iatreia – lékařství) je vědní a klinická disciplína zabývající se prevencí, diagnostikou a léčbou duševních poruch. Její medicínský i společensko-ekonomický význam v moderních společnostech významně narůstá. Například ze studie Světové zdravotnické organizace „Global Burden of Disease" vyplývá, že při měnících se socioekonomických podmínkách, při vymýcení závažných např. infekčních chorob ve vyspělejších státech a při prodlužování lidského věku se staly neuropsychiatrické choroby jednou z nejvýznamnějších skupin nemocí. Jejich celoživotní prevalence v naší populaci dosahuje takřka 50 %. Jsou nejčastější příčinou ztráty pracovní schopnosti vlivem narušeného zdraví nebo předčasného úmrtí, ještě před kardiovaskulárními a onkologickými chorobami. Podle expertů Světové banky budou právě tyto okruhy zdravotních problémů představovat v 21. století největší zdravotní zátěž lidstva.

Výklad vzniku duševních chorob historicky souvisel nejen s mírou přírodovědných znalostí o vesmíru, světě či lidském těle jako u ostatních medicínských disciplín, ale také s převládajícími filosofickými názory a kulturní vyspělostí společnosti. V historii lidstva lze vystopovat dva krajní přístupy k duševním poruchám a duševně nemocným lidem. Jedná se na jedné straně o postoj restriktivní, vyčleňující, trestající a na druhé straně o přístup permisivní, medicinizující, začleňující. Oba tyto trendy byly a jsou dlouhodobě přítomny, vzájemně se kombinují a v jednotlivých etapách vývoje lidstva různě dominují. Ukažme si některé historické příklady z naší kulturní oblasti, které nám pomohou vysvětlit aktuální stav přístupu společnosti k duševně nemocným.

V dávných dobách si lidé vysvětlovali vznik celé řady přírodních jevů, ale také nemocí, magickými příčinami, především hněvem a zlobou nadpřirozených mocností. Logickým důsledkem toho bylo zaříkávání zlých duchů jako „léčba" duševně nemocných. Někdy ale za „spáchání hříchu" jako příčiny abnormálního chování byli duševně nemocní trestáni.

Paralelně se rozvíjel i medicinizující přístup k psychicky nemocným, zpočátku ve formě lidového léčitelství. Byly používány různé lektvary rostlinného nebo živočišného původu. Tato péče se postupně profesionalizovala a vedoucí roli v ní hráli zpočátku šamani, později kněží a ještě později lékaři.

První písemné zmínky o duševních poruchách můžeme najít v Ebersově papyru z 15. století před naším letopočtem, ve kterém jsou popsány texty modliteb k zaříkávání zlých duchů způsobujících posedlost. Již v této době vznikaly první specializované chrámy, které sloužily jako azyl pro duševně choré.

Kdybychom cíleně četli Bibli, i zde bychom našli popisy některých duševních poruch. Asi neznámějším příkladem je osud prvního židovského krále Saula (1000–985 př. n. l.), který pravděpodobně trpěl bipolární afektivní poruchou (jeho matka Hannah byla dlouhodobě depresivní). U Saula se střídalo velikášství se zádumčivostí, vztahovačností ke svému okolí i ke svému následovníku, pozdějšímu králi Davidovi, kterého se pokusil zabít. Později sám spáchal po prohrané bitvě sebevraždu. David se snažil svému pánovi ulevit pomocí hry na harfu. Traduje se, že se jedná o první popis muzikoterapie.

Velkým přínosem pro vývoj medicíny vůbec a psychiatrie též bylo dění ve starém Řecku. Tradičně je zde uctíván bůh lékařství Asklépios. Při jeho chrámech byly zřizovány útulky pro nemocné nazývané asklepeiony. Rozvíjelo se zde chrámové léčitelství, které bylo v rukou kněží. Paralelně v Řecku ale došlo i k rozvoji přírodovědného přístupu k nemocem. Nejznámějším představitelem tohoto směru byl Hippokrates (460–370 př. n. l.). Jeho názory vyšly z filosofického učení o živlech – ohni, vodě, vzduchu a zemi. V lidském těle tomu odpovídají čtyři základní tělesné šťávy – sanguis (krev), chole (žluč), melanchole (černá žluč) a flegma (sliz). Podle jejich převažující koncentrace v mozku vytvořil Hippokrates jednu z prvních osobnostních typologií a pojmy sangvinik, cholerik, melancholik a flegmatik, i když již dávno nejsou součástí oficiální psychiatrické nomenklatury, jsou v běžné konverzaci stále používány. Při výrazné nerovnováze mezi koncentracemi těchto tekutin v mozku vznikají podle Hippokrata duševní choroby (nazýval je souhrnně paranoia) – mánie, melancholie (pojmy se používají i v současné době), frenitis či parafrenitis (v současné době pro tyto stavy zmatenosti či zuřivosti používáme název delirium). Jednalo se tedy o jednu z prvních neurotransmiterových hypotéz vzniku duševních poruch. V léčbě Hippokrates vycházel z popsané humorální teorie vzniku nemocí a snažil se dostupnými prostředky dostat poměr koncentrací základních tělesných šťáv do harmonického vztahu. Užíval tedy emetika, projímadla, pouštění žilou, vyvolával pocení tělesnou námahou apod.

Na začátku našeho letopočtu se další rozvoj evropské kultury a lékařství přesunul západněji, do říše římské. Lékařské vědomosti té doby shrnul ve svých knihách „De medicina“ Cornelius Celsus (25 př. n. l. až 50 n. l.). V kapitole o duševních poruchách přejímá učení a názory Hippokratovy. V přístupu k duševně nemocným popsal krajní možnosti: na jedné straně muzikoterapii, na straně druhé i mučení. V jeho díle je nechvalně známá věta: „Fame, plagis, vinculis, coercendus est insanus...“ (Duševně nemocný musí být zkrocen hladem, bitím nebo okovy...). Římskému lékařství ve druhém století n. l. dominoval Galén. Ten se domníval, že sídlem duše jsou nervová centra a že mozek je centrem psychických funkcí.

Po pádu říše římské v 5. století dochází v Evropě k úpadku humanistického a vědeckého vzdělání. Duševní choroby byly opět vyňaty z medicíny a znovu byly vykládány

posedlostí zlými duchy, ďáblem apod. Do Evropy se pak racionálnější a humánní přístup k duševně nemocným vrací později v souvislosti s arabskými vlivy např. ve Španělsku. S tímto trendem je spojeno jméno Avicenny (980–1037).

V raném středověku v západní Evropě začaly vznikat při klášterech tzv. hospitaly, kde byla poskytována léčebná péče řízená lékařsky vzdělanými mnichy. První klášterní azyl pro duševně nemocné vznikl v Metách v roce 830. Začíná se tak realizovat azylová a nemocniční péče o duševně nemocné, která je však primárně cílena k ochraně zdravé většiny obyvatel před „nebezpečnými" duševně chorými.

Od 11. století se začíná v klášterních školách i na univerzitách v západní Evropě prosazovat scholastické učení, které za základ vědění považovalo církevní dogmata. Ve scholastickém lékařství pak dominovaly práce starých autorit, jako byl např. Galenos. Duševně nemocní nebyli pokládáni za choré, ale šílenství bylo projevem posedlostí ďábly. Jejich zvládání pak spočívalo v modlitbách, náboženských obřadech a exorcismu. Dále byly rozšiřovány klášterní hospitaly k provádění očišťujících ceremoniálů. I na našem území vznikaly takové místnosti např. při špitále sv. Františka v Praze (1234) nebo při špitále sv. Ducha v Olomouci (1246). Později vznikaly i neklášterní azyly budované především městy, s permisivnějšími přístupy. Nejstarší byl založen v Bethlehemu u Londýna v roce 1403 (u nás Znojmo, 1458). K převaze restriktivních postojů přispěla také morová epidemie v letech 1347–1348, v rámci které se obyvatelstvo Evropy zmenšilo o jednu třetinu. Vznik smrtící choroby byl vykládán opět magicky – způsobil to ďábel, spáchání hříchů apod. Krajní postoje shrnulo kontroverzní dílo sepsané v roce 1487 dominikánskými mnichy Jakobem Sprengerem a Heinrichem Kraemerem „Malleus maleficarum" (Kladivo na čarodějnice). Evropou pak proběhla vlna honů na „čarodějnice", mezi které se dostalo i mnoho lidí s duševní poruchou. Ti byli za své abnormální projevy mučeni, někdy i popravováni. Na našem území se tyto procesy odehrály především na severní Moravě, kde v letech 1650–1680 bylo popraveno několik set obětí.

V raném novověku v souvislosti s epochou humanismu a renesance se postupně začaly prosazovat medicinizující přístupy k duševně nemocným. Paracelsus (1493–1541) pokládal duševní choroby za obdobu chorob tělesných. Jejich léčbu spatřoval v použití chemických látek. Asi nejvýznamnějším představitelem tohoto myšlenkového proudu byl Agrippův žák Johann Weyer (1515–1588). Byl učitelem lékařství na univerzitě v Kolíně nad Rýnem. Odvážně hájil postoje proti démonologii. Své názory sepsal v knize „De praestigiis daemonum". Weyer byl pravděpodobně prvním psychiatrem – klinikem, který se zabýval popisem psychopatologie. Vždy hovořil o tom, co sám poznal a viděl. Po porážce protestantů v Holandsku se změnila atmosféra i v Německu. Univerzita zbavila Weyera profesury, jeho publikace byly zakázány a spáleny. Weyer před inkvizičním rozsudkem smrti uprchl do Trevíru, kde v zapomnění i zemřel.

V 17. a 18. století nastupuje doba absolutismu a osvícenství. Významnou roli hrál francouzský deduktivně-racionalistický filosof René Descartes (1596–1650). V jeho karteziánském dualismu došlo ale k oddělení duševních a tělesných procesů, což je pojetí, které negativně ovlivňuje i současnou medicínu. Opět se objevují tendence

začlenit duševní poruchy do medicíny. Profesor basilejské univerzity Felix Platter (1536–1614) je považován za tvůrce systematické klasifikace psychických nemocí, které řadil mezi ostatní tělesné nemoci.

V 18. století doba dozrála a moderní psychiatrie se prosazovala jako jeden ze základních oborů medicíny. V této souvislosti je možné zmínit více jmen, např. William Tuke (1732–1795) z Yorku v Anglii, Vincenzo Chiarugi (1759–1820) z Florencie v Itálii, ale nejčastěji se hovoří o francouzském lékaři Philippu Pinelovi (1745–1826), o němž se okřídleně říká, že „sňal duševně nemocným okovy". Pinel v době Velké francouzské revoluce přesvědčil Konvent, aby mu umožnil zreformovat dvě tehdejší vězeňská zařízení na psychiatrické nemocnice. To se mu podařilo nejprve v Bicetre a později v Salpetriere. Osvobodil nemocné z podzemních kobek, kde byli často přikováni řetězy ke zdem. Zavedl terapeutický režim spočívající především v psychologickém a pedagogickém působení, léčbu prací, používal psychodrama. Pinel byl také zkušeným klinikem a přispěl k rozvoji systematické klasifikace duševních nemocí. Rozeznával melancholii, mánii bez bludů, mánii s bludy, demenci a idiotismus. Popsal také hysterii, anorexii, bulimii, hypochondrii a obsedantně kompulzivní poruchu. Zasloužil se nejen o zlepšení péče o duševně nemocné, ale také o to, že nauka o duševních chorobách se stala nedílnou součástí vnitřního lékařství. Po jeho vzoru pak vznikají psychiatrické léčebny a psychiatrická oddělení nemocnic jako uznávané instituce a vytvářejí základnu pro další rozvoj oboru. V roce 1790 byla v Praze otevřena všeobecná nemocnice, jejíž součástí byl Ústav pro duševně choré (Custodiae mente captorum). Jeho prvním primářem byl Jan Theobald Held (1770–1813).

V 19. století se tak psychiatrie stala uznávaným medicínským oborem. V čele této vývojové etapy stáli především německy mluvící psychiatři. Termín psychiatrie jako první použil Johann Reil (1759–1813). Nejvýznamnější osobností začátku století byl Wilhelm Griesinger (1817–1868), který je považován za zakladatele biologické psychiatrie. Neuropatologie a psychiatrie v jeho očích splývaly. Své názory shrnul v knize „Pathologie und Terapie der psychischen Krankheiten". Podle něj duševní choroby jsou způsobeny abnormalitami mozkových buněk.

Druhá polovina 19. století je zlatým věkem psychiatrické klasifikace. Jean-Pierre Falret (1794–1870) a Jules Baillarger (1809–1891) se shodně domnívali, že mánie a melancholie jsou dva póly jedné choroby, kterou nazývali folie circulaire či folie a double forme (později maniodepresivní psychóza, dnes bipolární afektivní porucha). Vedoucí osobností této periody se stal mnichovský psychiatr Emil Kraepelin (1855–1926). Systematicky uspořádal klasifikaci psychóz a pro všechny typy schizofrenií zavedl pojem dementia praecox. Domníval se totiž, že podstatným rysem této choroby je deteriorace intelektu v časném věku. Švýcarský psychiatr Eugen Bleuler (1857–1939) později prosadil termín, který používáme i v současné době, schizofrenie (rozštěp mysli – v popředí nemoci porucha myšlení). Kraepelinův žák Alois Alzheimer (1854–1915) popsal v roce 1907 typické patologicko-anatomické nálezy v mozku jednoho člověka trpícího senilní demencí. Ve stejném roce publikoval Oskar Fischer (1846–1942), působící na pražské psychiatrické klinice, obdobnou práci týkající se sedmi pacientů a přednosta

této kliniky, Arnold Pick (1851–1914), informoval o prefrontální demenci (Pickova choroba). Kraepelin pak ale prosadil, že nejčastější forma senilní demence se nazývá Alzheimerova choroba. U nás se v této době zasloužili o rozvoj české psychiatrie profesoři pražské psychiatrické kliniky Karel Kuffner (1856–1940), autor první moderní české učebnice psychiatrie, a Jan Heveroch (1869–1927), zakladatel Purkyňovy společnosti pro bádání o duši a nervstvu (1918, dnešní Česká psychiatrická společnost). Psychiatr Jan Janský (1873–1921) zde při zkoumání krve pacientů s psychózou také v roce 1907 popsal čtyři krevní skupiny.

Na našem území, v Příboru na Moravě, se narodil a krátce během svého raného dětství žil zakladatel psychoanalýzy, Sigmund Freud (1856–1939), který představoval vedoucí osobnost psychologického přístupu v léčbě duševních poruch. Jeho myšlenky publikované poprvé v roce 1899 (Analýza snů) měly později velký vliv především na americkou psychiatrii.

V 19. století a na počátku století 20. pokračovala institucionalizace psychiatrické péče a byla zřízena celá řada psychiatrických ústavů. Pro pražskou psychiatrii byl nejprve zadaptován klášter sv. Kateřiny (dnešní Neurologická klinika VFN), později byl v klášterní zahradně postaven Karlem von Riedlem (1803–1870) tzv. Nový dům, dnešní Psychiatrická klinika VFN. V Brně vznikl v roce 1874 Ústav pro pomatené v budově kláštera sv. Anny. Byly zřizovány velké psychiatrické ústavy mimo centra bydlení „normálních“ lidí, jako třeba v Dobřanech u Plzně (1880) nebo v Praze-Bohnicích (1909).

V první polovině 20. století vstupuje do terapeutického rejstříku psychiatrie několik biologických metod. V psychiatrických léčebnách asi jednu pětinu pacientů tvořili lidé trpící progresivní paralýzou (terciární stadium syfilis), v té době nevyléčitelnou a smrtelnou chorobou. Přednosta vídeňské psychiatrické kliniky Julius Wagner von Jauregg (1857–1940) použil malarioterapii jako její suverénní léčbu. Za tento objev dostal v roce 1927 Nobelovu cenu. Kontroverznější byla další metoda též oceněná Nobelovou cenou (1949), kterou zavedl na přechodnou dobu do psychiatrické praxe portugalský chirurg Egas Moniz (1874–1955). Jednalo se o hrubé mozkové operace – leukotomie, které měly svůj klinicky efekt, ale také řadu pacientů poškodily. Dlouhodobě byly ve zvládání duševních poruch používány tzv. šokové metody (metasynkrisis za císaře Nerona, benedictio maris – dobrodiní moře, potápění nemocných pod hladinu vody holandského lékaře Hermana Boerhaaveho v 18. století). Tyto nehumánní metody pochopitelně moderní psychiatrie odmítla. Klinici si však všimli, že prodělání velkého epileptického záchvatu vede ke zlepšení duševního stavu pacienta s psychózou. Artificiálně takovéto stavy vyvolával pomocí kafru Ladislaus von Meduna (1932) či inzulínem Manfréd Sackel (1935). V léčebném armamentáriu psychiatrii však zůstala jediná metoda, kterou v roce 1938 použili Ugo Cerletti a Luigi Bini – elektrokonvulze. Přes všechny historické peripetie zůstává tato terapie život zachraňujícím a rychle působícím zákrokem v některých výjimečných případech i v 21. století. Jejím následovníkem by se mohla stát magnetická stimulace mozku.

V tomto období se též dále rozvíjela jak psychodynamická psychoterapie Freudova, tak jeho žáků a následovníků i oponentů (např. Alfred Adler, Carl Gustav Jung,

Melanie Kleinová). John Watson (1878–1958) zakládá behaviorismus, který na rozdíl od nevědomého zdůrazňuje pozorovatelné. Kognitivně-behaviorální terapie představuje v současné době nejvíce propracovanou psychoterapeutickou metodu z hlediska medicíny založené na důkazech.

Další vývoj evropské psychiatrie byl tragicky poznamenán Hitlerovou érou nacionálního socialismu a jejím krutým přístupem k „méněcenným", tedy i k duševně nemocným. V roce 1933 byl přijat zákon o prevenci hereditárních chorob a 400 000 osob včetně duševně nemocných bylo násilně sterilizováno. V roce 1939 byla povolena eutanazie a na dětských odděleních zavražděno 10 000 dětí. V letech 1939–1940 bylo v rámci tzv. akce T4 (podle Tiergartenstrasse 4, sídla dr. Karla Brandta, 1904–1948, Hitlerova osobního lékaře, který akci vedl) usmrceno v Německu podáním jedu nebo vyhladověním 70 000 psychiatrických pacientů, do roku 1945 celkem 180 000. Až neuvěřitelně zní věta, která akci zdůvodňovala: „Zavražděním 70 273 pacientů se ušetří Německé vládě za 10 let 33 731 040 vajíček a 3 710 414 německých marek a 40 feniků." Byly spočítány také úspory zeleniny a dalšího proviantu. Obdobné zacházení bylo možno zaznamenat např. v obsazeném Polsku. Mnoho židovských psychiatrů bylo povražděno nebo museli utéci do Velké Británie či USA. Stigma spojené s psychiatrií tak bylo opět velmi intenzivně posíleno.

Ve druhé polovině 20. století v souvislosti se společenskými změnami a neuvěřitelným technickým pokrokem došlo k ohromnému rozvoji psychiatrie jako lékařského oboru, který se v medicíně nejvíce snaží prosadit bio-psycho-sociální přístup (George Engel) k pacientům.

V 50. letech velmi výrazně ovlivnila především americkou psychiatrii psychoanalýza a rozvíjela se takto orientovaná psychosomatická medicína (Flanders Dunbarová, Franz Alexander). Paralelně začíná bouřlivý rozvoj psychofarmakologie. V roce 1949 v Austrálii John Cade zavádí léčbu lithiem, v roce 1952 ve Francii Jean Delay a Pierre Deniker objevují pro psychiatrii první neuroleptikum, chlorpromazin, a v roce 1956 Roland Kuhn ve Švýcarsku objevuje první antidepresivum, imipramin. Rozvíjely se i kratší a strukturovanější psychoterapeutické postupy. Pro 60. léta je pak typické, možná pod vlivem rodiny Kennedyů, zdůrazňování sociálního přístupu k duševně nemocným, pátrání po sociálních příčinách nemocí a snahy rozvíjet komunitní psychiatrické služby. O desetiletí později díky mohutnému rozvoji výpočetní techniky a informačních systémů jsou především v USA provedeny rozsáhlé epidemiologické průzkumy zaměřené na zjištění výskytu, průběhu a symptomatiky duševních poruch (např. Epidemiological Catchment Area Study nebo National Commorbidity Survey). Tato nově získaná data spolu s teoretickými posuny v náhledu na etiologii a patogenezi duševních poruch byly předpokladem pro vznik nových diagnostických systémů DSM-III v USA a MKN-10 podle WHO. Neuvěřitelně přibývá metod a poznatků z oblasti biologické psychiatrie a neurověd. Stále více víme o genetických základech lidské psychiky, i když u duševních poruch – na rozdíl např. od některých „jednodušších" metabolických nemocí – zatím jednoznačné odpovědi na příčinnost nenalézáme. Dále se jedná o sofistikované zobrazovací techniky, které dokážou zobrazit nejen jem-

nou strukturu CNS, ale i jeho funkci, a stejně jako nové elektrofyziologické metody mapují činnost jednotlivých částí mozku. Biochemici dokážou analyzovat centrální neurotransmiterové systémy. Nebylo jistě náhodou, že v roce 2000 získali Nobelovu cenu za medicínu Arvid Carlsson, Paul Greengaard a Eric Kandel za práci v oblasti molekulárních mechanismů přenosu informací v mozku.

Stejně jako v jiných oblastech medicíny se i psychiatrie zaměřuje na léčbu založenou na důkazech, které máme k dispozici nejen v oblasti psychofarmakoterapie a biologické terapie, ale též v oblasti psycho-socioterapie. Samozřejmě stejně jako jiné odbornosti musíme respektovat tzv. cost-efektivitu jednotlivých postupů a uvažovat v rámci ekonomických limitů, které jsou stále více viditelné.

Přes veškerý pokrok v oblasti psychiatrické péče nás stále velmi trápí stigma spojené s duševními chorobami. Ještě v současné době se lidé často bojí navštívit psychiatra, nebo alespoň o svých duševních problémech či psychiatrické léčbě ve společnosti nemluví. Je však třeba dodat, že dochází k pozitivním změnám a např. trpět depresí již není společenskou ostudou. Doufejme, že další poznání příčin duševních poruch a jejich kvalitnější léčba zlepší situaci psychicky nemocných i v této oblasti.

1.2 Ontogeneze lidské psychiky

D. Janotová

Ontogenezí lidské psychiky rozumíme nauku o změnách psychiky, k nimž dochází během života jedince od početí až do smrti. Povahu těchto změn je třeba podrobně znát, protože diagnóza duševní poruchy je mnohdy založena na pozorování a hodnocení odchylek od běžného vývoje.

Znalost duševních projevů v jednotlivých obdobích života umožňuje též lékařům a zdravotnickým pracovníkům lépe chápat pacienty a jejich obtíže.

Ontogeneze zahrnuje vývojovou psychologii dítěte – pedopsychologii a rozvoj psychických projevů v dospělém věku – adultopsychologii a ve stáří – gerontopsychologii.

Vzhledem k tomu, že v dětském věku probíhají nejvýraznější a nejdůležitější vývojové změny, je toto období zkoumáno nejčastěji. Podobně jako tělesný růst neprobíhá ani duševní vývoj zcela spojitě. Lze sledovat období urychlení a zpomalení vývoje, případně při zátěžových situacích návrat k ranějším stadiím psychických reakcí. Popsáním vývojových stadií se zabývali tvůrci mnoha vývojových teorií.

Velmi známá je teorie **Sigmunda Freuda** (1856–1939). Zakladatel psychoanalýzy rozčleňuje psychický vývoj do pěti období, podle dynamického utváření osobnosti v návaznosti na rozvoj sexuálního pudu – libida:

1. **stadium orální** – v prvém roce života, pocit slasti přináší kojení a sání;
2. **stadium anální** – v druhém roce života, slast přinášejí zážitky spojené s ovládáním močení a vypuzování stolice;
3. **stadium falické** – věk 2–3 roky, slast přinášejí hry s genitáliemi, v pozdějším období tohoto stadia, ve věku 3–6 let, dítě řeší Oidipův komplex (silná vazba na matku a touha vlastnit ji u chlapců) a Elektřin komplex (připoutání k otci u dívek);
4. **stadium latence** – věk 7–12 let, sexuální impulsy jsou méně významné, v popředí prožívání dítěte jsou vztahy s vrstevníky a osvojování školních dovedností;
5. **stadium genitální** – puberta a adolescence – přechod ke zralému prožívání sexuálních zájmů.

Freudova dcera **Anna Freudová** pokračovala v práci svého otce, věnovala se zejména dětskému věku a stala se zakladatelkou dětské psychoanalýzy. Za 2. světové války založila v Londýně jesle, kde studovala psychické projevy dětí, které ztratily rodiny.

Svým dílem významně přispěla k poznání duševních projevů v dětství, vytvořila teorii vývojových linií.

Také švýcarský psycholog **Jean Piaget** (1896–1980) dělí vývoj dítěte do pěti stadií, která se časově kryjí se stadii Freudovými, ale přihlíží více k vývoji poznávacích a sociálních schopností. Piaget rozlišuje:

1. **stadium senzomotorické** – od narození do dvou let (odpovídá orálnímu stadiu podle Freuda), myšlení dítěte je vázáno na skutečně prováděnou činnost. Od rozpoznávání jednotlivých vjemů se dítě dostává ke vjemu celého předmětu. Dítě rozpoznává samo sebe jako původce pohybů věcí a začíná s nimi úmyslně manipulovat. Začíná chápat trvalost existence předmětů – předměty nepřestávají existovat, i když nejsou stále viditelné. Dítě vnímá sebe sama jako střed všeho dění, není schopno vnímat svět z hlediska ostatních, v té době se projevuje fyziologický dětský egocentrismus;
2. **stadium symbolické** (neboli předoperační) – od dvou do čtyř let (anální stadium podle Freuda), rozvíjí se řeč a symbolické znaky pro ustálené představy;
3. **stadium názorového myšlení –** od čtyř do sedmi let (přibližně falické období podle Freuda), dítě začíná vyvozovat závěry z reality okolního světa, názory jsou závislé na bezprostředních činnostech dítěte. Projevy dětského egocentrismu postupně slábnou;
4. **stadium konkrétních operací** – od sedmi do dvanácti let (přibližně období latence podle Freuda), vytváření myšlenkových kategorií. Dítě chápe pojem třídy, řady, vytváří se smysl pro povinnost;
5. **stadium formálních operací** – mezi dvanáctým a čtrnáctým rokem (genitální stadium podle Freuda), rozvoj abstraktního myšlení, rozvíjí se schopnost úsudku, soudu, kritiky.

Piaget kladl velký důraz na vzdělání. Když se stal v roce 1934 ředitelem Mezinárodního úřadu pro vzdělávání, prohlásil, že pouze vzdělání je schopno zachránit společnost před rozpadem. Doporučoval výukové metody zaměřené k tomu, aby dítě bylo vedeno ke kreativitě a originalitě.

Na dílo J. Piageta navázal americký psycholog **Lawrence Kohlberg** (1927–1987). Rozvíjel teorie zaměřené na demokratické a morální vzdělávací systémy, sám prokázal své vysoce morální postoje při pomoci uprchlíkům přeživších Holocaust. Morální vývoj rozdělil L. Kohlberg do těchto úrovní a stadií:

I. předkonvenční morálka:

1. stadium – orientace na trest (dítě poslouchá proto, aby se vyhnulo potrestání),
2. stadium – orientace na odměnu (dítě poslouchá proto, aby bylo odměněno, začíná chápat, že dobré chování přináší zisk);

II. konvenční morálka:

3. stadium – orientace na to být hodným dítětem (dítě chápe city a očekávání ostatních, přeje se být „dobrým“ ve vlastních očích a v očích těch, na kterých mu záleží),
4. stadium – orientace na autoritu (jedince dodržuje zákony a sociální pravidla, aby se vyhnul odsouzení ze strany autorit a vlastním pocitům viny);

III. postkonvenční morálka:

5. stadium – orientace na společenskou smlouvu (jedinec řídí své jednání principy, které jsou všeobecně uznávané jako veřejně prospěšné),
6. stadium – orientace na univerzální etické principy (jedinec uznává univerzální etické principy, které jsou platné pro celé lidstvo; jestliže vládnoucí vrstva tyto zákony nedodržuje, je ochoten je bránit za cenu vlastního života).

Tak jako v jiných oblastech osobnostního vývoje, i v oblasti morálky někteří jedinci ustrnou na nižších úrovních. Mnozí lidé se chovají po celý život morálně jen proto, aby se vyhnuli trestu nebo byli považováni za hodné osoby.

Postkonvenčního stadia dosáhne jen malá část populace. Posledního, 6. stadia dosáhnou pouze někteří výjimeční lidé, např. bojovníci za lidská práva a svobodu, nekonformní myslitelé, kteří jsou často za svoje názory pronásledováni. Jejich životní osud je pro další generace vzorem, avšak jen málokdo má odvahu je následovat (Jan Hus, Jan Palach).

Zdravotničtí pracovníci a lékaři většinou respektují společenské normy a jejich život by měl směřovat k všeobecné prospěšnosti, tedy k některému ze stadií postkonvenční morálky.

Kohlbergovou spolupracovnicí byla **Carol Gilliganová** (nar. 1936), která se podílela na jeho výzkumech, ale později je kritizovala. Autorka se zabývala odlišnými morálními postoji mužů a žen, patřila k feministkám a zakladatelkám studií o rozdílech pohlaví (gender studies). Zabývala se též morální otázkou interrupce a jejím dopadem na psychický vývoj žen.

Podle Gilliganové ženy při svém morálním vývoji zohledňují potřeby ostatních nad svými vlastními potřebami, řeší konflikt mezi vlastní integritou a péčí. Ženy odmítají předepsaná a jednostranná řešení komplexních lidských problémů. Jejich cílem je zachování vztahů a komunikace s druhými, pro ženy jsou vztahy bezpečím. Muži naopak zdůrazňují separaci a autonomii. Muži umisťují násilí do jiných situací než ženy, každé pohlaví vnímá nebezpečí tam, kde je druhé nevidí. Postoje mužů a žen k morálce i vztahům jsou odlišné, ale vzájemně se doplňují.

Psychosociální vývoj v průběhu celého lidského života, od narození do smrti, popsal ve svém díle profesor Harvardské univerzity **Erik Erikson** (1902–1994). Narodil se v Německu, ale většinu života pracoval a publikoval v USA.

Jeho dílo navazuje na práci Sigmunda Freuda a Anny Freudové. Oproti dílům zakladatelů psychoanalýzy zdůraznil závislost rozvoje psychických funkcí jedince na sociálních vazbách v jednotlivých obdobích života. Zabýval se vlivem společnosti a kultury na osobnost, jeho studie se zaměřovaly též na transkulturální rozdíly. Za knihu „Gándího pravda“ získal Pulitzerovu cenu. Erikson rozpracoval Freudova stadia a přidal tři fáze dospělosti. Každé období vývoje má specifický význam a možnosti krizí, které jsou s úspěchem či neúspěchem řešeny a překonávány. Člověk během života prochází etapami, které následují po sobě vždy, když se jedinec vyrovná s psychosociálním konfliktem předešlého období. Stěžejní práce nese název „Osm věků člověka“.

Etapy vývoje podle Eriksona:

1. **Důvěra versus nedůvěra.** V prvém roce života si dítě vytváří pocit základní důvěry, který je závislý na stálosti a kvalitě mateřské péče. Ti lidé, kteří neměli možnost prvotního prožitku jistoty, mohu mít v pozdějším životě sklony k paranoidním reakcím.
2. **Autonomie versus pochybnosti.** V batolecím věku se vytváří pocit autonomie. „Já sám to udělám. Já sám existuji odděleně od matky." Do tohoto období patří nácvik regulace vyměšování. Dítě získává základy sebedůvěry, v případě nepříznivého překonání etapy může mít později poruchy sebehodnocení.
3. **Iniciativa versus vina.** Předškolní období je charakteristické výrazným rozvojem lokomotoriky a iniciativy při zkoumání okolního světa, včetně sexuálních funkcí. Při nadměrně omezující výchově a častém překročení rodičovských požadavků vzniká pocit viny. Dítě je stále velmi citově vázáno na rodinu, zejména na matku. Žárlí na otce a na sourozence.
4. **Píle versus méněcennost.** Ve školním věku se dítě začíná více vázat na skupinu vrstevníků. Osvojuje si základní školní znalosti a bojuje proti pocitu méněcennosti, když se mu výsledky práce nedaří. Učitelé, trenéři a vedoucí dětských skupin se stávají vzory a jejich význam oproti rodičovským postavám vzrůstá. Píle a snaživost jsou základem sociálního úspěchu. Skupiny děvčat a chlapců bývají oddělené. Obě pohlaví se navzájem kritizují.
5. **Identita versus zmatek.** Období dospívání je charakteristické hledáním vlastní identity. Dospívající se ptá „Kdo jsem, proč existuji, jak mě vidí druzí?" Vznikají první lásky, které mají formu tzv. zrcadlového vztahu –„hledám svůj obraz v očích druhého". Dospívající hledají vlastní individualitu, obraz existence separované od rodinných vztahů. Experimentují se společenskými rolemi, mohou se přiklonit k tzv. negativní identitě – delikventní skupiny, narušují společenské normy. Poruchy sebehodnocení vytvářejí nejistoty ohledně mužské či ženské životní role.
6. **Intimita versus izolace.** Období mladé dospělosti je zkouškou kvality identity, které jedince dosáhl v předchozím stadiu. Jen člověk, který si je jist sám sebou, je schopen blízkého vztahu k druhým lidem – intimity. Schopnost intimity je podmínkou pro vztahy náklonnosti, partnerství a lásky. Lidé, kteří si nejsou jisti svojí identitou, se vyhýbají blízkým vztahům a ocitají se v izolaci. V rámci obranných mechanismů se považují za lepší, než je většina lidí. Zastávají často názor, že citové vztahy spojené se zodpovědností k partnerovi omezují osobní svobodu a jsou přežitkem.
7. **Generativita versus zaujetí sebou samým.** Hlavním rysem období dospělosti je plodnost neboli generativita. Plodnost se dotýká nejen oblasti rozšiřování rodiny, ale celé sféry učení, vytváření, pečování o další generaci a užitečnosti pro společnost. Partner k sexuálnímu vztahu není vybírán pouze pro krásu a přitažlivost, ale je to člověk, se kterým chce zralý jedince sdílet cykly práce, odpočinku a sebezdokonalování. Partneři si navzájem důvěřují, touží po společných potomcích a jsou připraveni na to, aby jim vytvořili bezpečné a láskyplné zázemí. Lidé, kteří nevyřešili úspěšně předchozí stadia vývoje, selhávají, mají pocity neužitečnosti, nenacházejí smysl života.

8. **Integrita versus zoufalství.** V posledním období je charakteristické získáváním zralosti – maturitou ega. Jen duševně zralý a vyrovnaný jedinec dokáže hledět konci života vstříc s klidem a vnitřním uspokojením. Netrápí ho zoufalé myšlenky, že žil nadarmo a krátce. Nelituje svých činů a je spokojen s tím, jak se choval a co během života vykonal. Netrpí hrůzou ze smrti. Ví, že jeho životní osud je součástí celé lidské civilizace a kultury.

Je zjevné, že ideálního jáství podle Eriksona dosáhnou jen někteří jedinci, kteří překročí nejhlubší tabu lidského života – strach ze smrti.

Rozdělení podle vývoje psychických, tělesných a sociálních funkcí

Všeobecné popisy jednotlivých období vývoje člověka jsou uváděny mnoha autory. Zahrnují většinou dovednosti, které má jedince v daném období zvládat, popisují i sociální a tělesné změny.

Devět stadií psychosociálního vývoje

1. Prenatální období

Embryo v těle matky vnímá podněty z okolí a reaguje na ně, například ve třetím měsíci nitroděložního života plod reaguje na hudbu.

Důležitý je psychický stav matky, její sociální postavení, věk, zda je dítě chtěné nebo nechtěné. Závažné důsledky má návykové chování matky – abúzus alkoholu, tabákových výrobků nebo jiných návykových látek. Například matkám závislým na alkoholu se rodí mnohdy děti s tzv. fetálním alkoholovým syndromem. Dítě narozené matce závislé na návykových látkách může po narození projevovat abstinenční příznaky.

Nezletilé matky (mladší než 18 let) mohou své děti vychovávat pouze se souhlasem soudu. Pokud tento souhlas dostanou, stanou se zletilými se všemi právy a povinnostmi dospělých občanů. Nezletilé matky mladší 15 let nemohou v našem státě samostatně své dítě vychovávat vůbec.

2. Období novorozenecké (narození až 1 měsíc)

Dlouhá období spánku, pozvolný rozvoj sociálních reakcí – úsměv ve třetím měsíci je reakcí na lidský obličej. Nutná přítomnost stálého vychovatele – matky, její schopnost vcítění a uspokojování potřeb.

3. Období kojenecké (1 měsíc až 1 rok)

Vytváří se tzv. připoutání k matce (podle Bowlbyho – teorie attachmentu). V sedmém měsíci věku se vyskytuje tzv. separační úzkost, dítě projevuje strach z cizích lidí. Je ukazatelem již vytvořeného specifického vztahu k matce. Motorický vývoj je obrazem psychických schopností. Vývojově opožděné děti mívají opožděný rozvoj motoriky a řečových schopností. Je třeba respektovat individuální odchylky, rozdíly pohlaví – kojenci s vyšší hmotností se méně pohybují, chlapci mluví později než dívky, projevuje se strach z cizích lidí.

4. Období batolivé (1–3 roky)
Rozvoj jemné motoriky, čmárání, řeč – dětský žargon, socializace – zájem o druhé děti. Dítě chápe rozdíl děvčátko-chlapec, rozvoj autonomie – fáze negativismu. Vazba na matku je stále silná, vzdálení se z její péče (například hospitalizace v nemocnici) způsobuje bouřlivé emoční reakce, které probíhají ve fázích a) protestu, b) zoufalství, c) odpoutání (nebo hluboká deprese). Delší nepřítomnost matky v tomto věkovém období může celoživotně poškodit hloubku citových vztahů dítěte, proto se doporučuje hospitalizace malých dětí s matkami. Ženám ve výkonu trestu, které jsou matkami předškolních dětí, je v kterých případech umožněn výkon trestu spolu s dětmi v zařízeních, která jsou k tomu uzpůsobená.

5. Období předškolní (3–6 let)
Pokračuje rozvoj řeči i kresby, dítě kreslí jednoduchého panáka, umí se najíst, učí se oblékat, umýt, zná základní barvy, udržuje čistotu. Nemusí ještě vždy umět rozlišit pravou a levou ruku. Napodobuje činnost dospělých, hraje si na práci, zvládá drobný úklid. Citově je dítě stále vázáno na rodinu, žárlí na sourozence, ale má zájem o hru s jinými dětmi a je schopno z ní mít radost a prospěch. Nestrádá, pokud se matka na kratší dobu vzdaluje, a zvyká si být stále delší dobu bez její přítomnosti.

6. Období školní
a) raný školní věk (6–9 let)
b) střední školní věk (9–12)
c) starší školní věk (do 15 let)

Nácvik školních dovedností, uvolňuje se úzká závislost na rodičích, zapojení do skupiny vrstevníků, důraz na výkon ve školních a sportovních aktivitách.

7. Dospívání
a) raná adolescence (11–15 let)
b) pozdní adolescence (15–20 let)

ad a) Rozvoj pohlavních znaků, akcelerace tělesného růstu, menarche u děvčátek, poluce u chlapců. Tělesné změny jsou často provázeny citovou nevyrovnaností, zvýšenou únavností, sebepozorováním. Při pocitech křivdy hrozí nebezpečí sebevražedného pokusu. Formuje se specializace zájmů a vzdělávání, vznik vlastních ideálů a životních cílů, první lásky, úzká přátelství. Hledání vlastní identity – v ideálním případě identifikace s rodičem vlastního pohlaví, pokud tento není přítomen nebo funkci neplní, ideálem se stávají zpěváci, trenéři nebo jiní členové širší rodiny.

ad b) Dokončování tělesného růstu, první sexuální styk (v našich zemích obvykle kolem 17.–18. roku věku), příprava na povolání, případně nástup zaměstnání. Vrchol fyzické výkonnosti.

8. Dospělost

a) mladá dospělost (20–40 let)
b) střední dospělost (40–50 let)
c) starší dospělost (50–60 let)

ad a) Partnerské vztahy se stávají trvalejšími. Uzavírání manželství, tělesné změny související s těhotenstvím a mateřstvím. Adaptace na rodičovství a výchovu dětí. Odpovědné přijímání funkcí v manželství a povolání. Zaměření na dlouhodobé cíle. Vrchol psychické i fyzické výkonnosti mírně klesá, ale je vyvážen znalostmi a zkušenostmi.

ad b) Nárůst zodpovědnosti v zaměstnání, zakotvení v sociálním postavení. Vyrovnání se s dospíváním dětí a jejich odchodem z rodiny. U žen ztráta plodnosti a pocit úbytku tělesné atraktivity. U mužů častější bilancování, soustředění na pracovní kariéru, pokles potence.

ad c) Výraznější klimakterické změny. Pokles tělesné zdatnosti. U některých jedinců ochuzení zájmů, sklon ke stagnaci, pohodlnosti. Příprava na uzavření pracovní kariéry. Partnerské vztahy bývají stabilnější, partneři od sebe očekávají oporu a praktickou pomoc při zvládání nemocí a sociálních těžkostí.

9. Stáří

a) rané stáří (60–75 let)
b) pozdní stáří (75 a více let)

V důsledku rozvoje zdravotní péče a společenských změn se věková hranice posunuje do pozdějšího věku. Zejména evropské populace „stárnou“, rodí se méně dětí a přibývá starších jedinců.

ad a) Ukončení pracovní aktivity, úbytek schopností, nižší tolerance k zátěži, poruchy paměťových funkcí. Role prarodičů, silný citový vztah k vnukům, pomoc při jejich výchově.

ad b) Zhoršení zdravotního stavu a psychických schopností, úmrtí partnera, pozvolná závislost na pomoci okolí až ztráta soběstačnosti. U některých jedinců moudrost, vyrovnání, nezávislost na materiálním světě.

Krizová období ontogeneze

Období **raného dětství** (do předškolního věku) se považuje za první uzlový bod vývoje. Nedostatek podnětů, fyzické či psychické strádání v tomto věku mají osudový význam pro celý živit jedince. Utvoření citového vztahu k matce je předpovědí všech vztahů k lidem v budoucnosti. Nenaplněním citové potřeby vzniká citová deprivace. Z těchto důvodů se doporučuje osvojení dítěte vhodnými vychovateli v co nejkratším období po narození. Deprivace může být též kulturní – dítěti nejsou poskytovány dostatečné podněty k zdárnému rozvoji psychických funkcí. Je též popisována tzv. subdeprivace – kulturní či citová; prožívají ji děti, kterým se rodiče nevěnují, dávají je na dlouhou dobu do kolektivních zařízení a místo citových podnětů jim poskytují pouze materiální zázemí.

Za druhé uzlové období je považováno **dospívání**. Asi jedna třetina dospívajících prochází adolescentní krizí. Při hledání vlastní identity jsou někteří mladí lidé dezorientováni a ztotožňují se s tzv. negativní identitou, která popírá hodnoty jejich rodičů a celé společnosti Projevují se často vandalismem a příslušenstvím ke společensky negativně a agresivně zaměřeným skupinám vrstevníků. Příslušnost k těmto skupinám bývá někdy spojena s rizikovým sexuálním chováním – pseudopromiskuitou, navazováním sexuálních styků se všemi členy skupiny bez citového vztahu a potřeby (vede zvláště u dívek k narušení orgastické schopnosti i v dospělosti). Dalšími příznaky adolescentní krize bývá experimentování s návykovými látkami a vznik závislosti. Tendence k impulsivnímu jednání a touha po nezávislosti a rychlém uspokojení materiálních potřeb vede někdy k útěkům z domova, krádežím a ukončení školního vzdělávání.

V období **dospělosti** se často projevují obtíže v partnerském soužití. **První krize v manželství** nastává většinou po 3–4 letech, zejména u jedinců, kteří se nejsou schopni vyrovnat se změnou životního stylu a uspokojením individuálních potřeb. K rozvodu přistupují partneři nejčastěji po 10 letech manželského vztahu, navrhovatelkami rozvodových řízení jsou častěji ženy, které jsou nespokojené s nárůstem povinností a nedostatkem spolupráce partnera. Psychický dopad rozvodu je považován za jedno z největších životních traumat a obvykle trvá nejméně pět let, než se s ním rozvedení manželé vyrovnají. Ovlivnění psychického vývoje dětí rozvodem rodičů je většinou celoživotní.

Druhá krize v manželství se projevuje ve středním dospělém věku. Úkol výchovy dětí bývá splněn, starší adolescenti opouštějí rodinu a manželé získávají více možností společenského a zájmového uplatnění. Tělesné projevy středního věku vedou k úvahám o stáří a úbytku schopností, někteří jedinci reagují „příznakem zavírajících se dveří“ charakteristickým erotickými dobrodružstvími, která vedou až k rozpadu manželství. Krize středního věku se dříve projevuje u žen, objevují se citové výkyvy, podrážděnost a spolu s hormonální nevyrovnaností depresivní ladění. Jedinci z bezdětných manželství pociťují někdy poslední možnost mít vlastní dítě a hledají usilovně nového partnera.

Krize v pracovním životě. Útěk od řešení citových nároků v rodině se může projevit jako nadměrné zaujetí prací. Vzniká **workoholismus** – nutkavé zaujetí pracovními problémy, ztráta koníčků a přátelských vztahů, neschopnost odpočívat. Workoholismus vede po delší době k neschopnosti rozumně plánovat pracovní aktivity a závazky a způsobuje selhávání v pracovní oblasti. Workoholismus vede někdy až ke stavům, které vyžadují odbornou pomoc. V léčebných postupech se uplatňují principy, které jsou používány i při léčbě jiných závislostí.

Jiným důvodem pracovního selhávání bývá **syndrom vyhoření**. Projevuje se zejména v zaměstnáních, která jsou z velké části spojena s mezilidskou komunikací (učitelé, vychovatelé, soudci, pracovníci v nápravných zařízeních a sociálních institucích). Syndrom vyhoření se projevuje ztrátou zájmu o práci, depresivními stavy a psychosomatickými obtížemi. Pracovníci ve zdravotnictví patří mezi nejohroženější skupiny. Již Michael Bálint (1896–1970) se zabýval psychoterapeutickou pomocí lékařům

v Manchesteru a v Londýně. Principy „bálintovských skupin“ se užívají při zpracování emočních obtíží profesionálů pracujících s lidmi dodnes.

Starší lidé mohou prožívat ve svých zaměstnáních tzv. **agismus** – mládí a krása jsou v některých povoláních automaticky ceněny výše než stáří a zkušenost.

V období kolem 50. roku věku je též nejčastější výskyt **sebevražedného jednání**. Muži převažují nad ženami pětkrát.

Psychický stav ve **stáří** ohrožuje pocit neužitečnosti, ztráty životních cílů a osamělost. Objevují se mnohá onemocnění, z nichž některá jsou velmi závažná, případně jsou považovaná za nevyléčitelná. Křivka počtu **sebevražd** v populaci opět stoupá kolem 70.–80. roku věku. Sebevraždou jsou ohroženi těžce nemocní, kteří jsou osamělí, nemají podporu příbuzných ani blízkých sociálních skupin. Vážné tělesné omezení nesou těžce též tzv. osobnosti „typu A“ – lidé, kteří byli zvyklí mít všechno pod kontrolou a rozhodovali o životech druhých. Iniciátorem sebevražedného jednání může být zdravotnický pracovník, pokud zvolí nevhodný způsob informace o závažné diagnóze a vzbudí v pacientovi pocit beznaděje a nemožnosti jakékoli nápravy.

Úbytek kvality života a ztráta soběstačnosti vede u některých starých lidí k touze život důstojně ukončit. Otázka **eutanazie** je etickým problémem, s nímž se dnešní společnost obtížně vyrovnává.

Nepříznivému vyústění krizových období lze předcházet zdravým životním stylem, rozvíjením mezilidských kontaktů, udržováním celoživotní aktivity a zájmů.

Všechny teorie se shodují v tom, že v psychickém vývoji existují velké individuální rozdíly. Vývoj člověka je průsečíkem genetických předpokladů, rodinné péče, sociálních i politických vlivů. Z tohoto hlediska je třeba k teoriím ontogeneze lidské psychicky přistupovat a začleňovat do nich nové informace.

1.3 Genetika v psychiatrii

P. Zvolský

Vývoj genetického a molekulárně-genetického výzkumu v psychiatrii byl umožněn velkými a urychlujícími se metodickými a technickými pokroky genetiky ve 20. století, který pokračuje i na počátku století 21. a – domnívám se – zatím nemá dohlédnutelných hranic.

Byl dokončen projekt lidského genomu s poznáním abecedy lidských genů, který přinesl kromě jiného překvapující informace o menším počtu strukturálních genů (20 000 až 30 000), než bylo očekáváno z důvodů složitosti struktury a výbavy lidského organismu, zejména na úrovni nejsložitěji organizované hmoty ve známém vesmíru – lidského mozku.

Tato kapitola může poskytnout jen nejstručnější přehled znalostí týkajících se dědičnosti psychických chorob od dob klasické genetiky až po pouhý zákmit nesmírného pole molekulární genetiky v oblasti psychiatrie, rozvíjející se, ale nedokončený a zatím s relativně malými výsledky, danými pravděpodobně zmíněnou a dosud málo známou složitostí struktury a funkce lidského mozku.

Navíc, troufám si říci, že psychiatrie není ještě zralou vědou s pevnými definicemi a rámci, jak konečně dosvědčují časté změny a doplňování klasifikačních schémat jejích diagnóz, které nemohou urychlovat a prospívat srovnávání minulých a recentních výsledků výzkumů.

K doplnění znalostí důležitých pro porozumění prací z oblasti psychiatrické genetiky po stránce metodické je možno doporučit stále kapitolu Martina Aldy „Genetika“ v učebnici „Psychiatrie“ (Höschl et al., 2002).

K orientaci v celé škále výzkumu „molekulární doby“ se mi zdá vhodná poměrně recentní a stále doplňovaná monografie „The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Diseases“ (Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL et al. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincot Williams and Wilkins, 2008).

Historický přehled

Pomiňme zde základní objevy Gregora Mendela, které vysvětlily zákonitosti dědičnosti a znamenaly založení genetiky jako vědy, a další její vývoj až k objevu dvoušroubovice DNA Watsonem a Crickem v roce 1953, které musíme považovat za dostatečně známé nebo v pramenech dobře přístupné.

V letech 1950–1960 byla základní práce vykonána v oblasti biochemické genetiky a imunogenetiky. Byly zavedeny relativně jednoduché a spolehlivé metody separace komplexních molekul různými metodami elektroforézy, metody syntézy DNA in vitro. Vývoj metod buněčných a tkáňových kultur byl zvláště důležitý pro genetickou analýzu u lidí. Pontecorvo zavedl genetickou analýzu kultivovaných eukaryotických buněk v roce 1958. V roce 1961 je uváděna metoda fúze buněk v kulturách (buněčná hybridizace) a rozvíjí se užití různých buněčných médií pro selekci různých mutovaných variant u kultivovaných buněk. Genetický přístup, který byl nejdříve tak úspěšný u bakterií a virů, mohl být nyní aplikován i u vyšších organismů a mohla se tak obejít dřívější velká překážka pomalého rozmnožování a dlouhého generačního času. V roce 1961 tak byl poprvé určen dědičný metabolický defekt u člověka (galaktosemie) v kultivovaných lidských buňkách. Počet chromosomů u člověka byl správně určen teprve v roce 1956. Byly zavedeny metody kultur lymfocytů pro chromosomální analýzu a byl popsán způsob replikace lidských chromosomů.

Lékařské aspekty lidské genetiky naznačil výrazně objev, že srpkovitá anemie je dědičná a je způsobena určenou změnou normálního hemoglobinu, a brzy nato další objev, že enzymový defekt (deficience glukózo-6-fosfátu), zjištěný v jaterní tkáni, je příčinou dědičné metabolické nemoci u člověka – von Gierkeho nemoci („glycogen storage disease“ typu I).

V roce 1959 byly objeveny chromosomální aberace u některých známých lidských poruch – trisomie 21 u Downova syndromu, 45,X u Turnerova syndromu a 47,XXY u Klinefelterova syndromu. Krátce nato bylo prokázáno, že jiné numerické aberace chromosomů (trisomie 13 a 18) a ztráta malých částí chromosomu jsou spojeny s typickými syndromy závažných vývojových poruch. S dalšími nálezy se konstituovala lidská cytogenetika jako nová větev oboru.

Od časných šedesátých let 20. století se kumulují důležité genetické objevy při studiu člověka. Analýza geneticky determinovaných nemocí poskytla důležité vhledy na funkci genu u jiných organismů. Vzniklo mnoho větví, podoborů genetiky, jako biochemická genetika, imunogenetika, genetika somatických buněk, klinická genetika, populační genetika, teratologie a jiné.

Většinu nemocí lze považovat za výsledek vlivů okolí interagujících s individuálními genetickými dispozicemi postiženého jedince. Nemoc je geneticky determinována, když je exkluzivně nebo z větší části její příčinou porucha v genetickém programu buněk nebo tkání. Dnes je znám velký a stále rostoucí počet definovaných lidských nemocí způsobených mutací jediného genového lokusu (monogenní nemoci), dědičné podle zákonů mendelovské dědičnosti.

Důležitá skupina nemocí je výsledkem interakce genetické predispozice s vyvolávajícími okolními faktory (polygenní nebo multifaktoriální nemoci) a zahrnuje mnohá relativně častá chronická onemocnění (hypertenzi, hyperlipidemie, diabetes mellitus, dnu, psychiatrické poruchy, určité kongenitální malformace). Dalšími druhy geneticky determinovaných lidských nemocí jsou nehereditární poruchy somatických buněk (různé formy rakoviny) a chromosomální aberace.

Malý rozsah lidských rodin v rozvinutých zemích, nové mutace, zákony mendelovské dědičnosti, klinická podobnost některých symptomů a syndromů různého původu ztěžovaly do 70. let 20. století zjišťování genetických příčin chorob.

V těch letech však nastalo neočekávané zrychlení pokroku v objasňování genetické etiologie lidských nemocí a poznávání struktury a funkce normálních genů zásluhou rozvoje molekulárních technik.

V roce 1970 objevili nezávisle na sobě H. Temin a D. Baltimore reverzní transkriptázu, neobvyklý enzymový komplex u RNA viru (retroviru), což zvrátilo pravidlo proudu informace jediným směrem, tj. od DNA k RNA, které do té doby bylo považováno za dogmaticky platné. Tento důležitý biologický nález umožnil prostřednictvím tohoto enzymu získávání tzv. komplementární DNA (cDNA), která odpovídá kódujícím oblastem aktivního genu. Od té doby je možno analyzovat gen přímo, bez znalosti jeho genového produktu, pokud se ve zkoumané tkáni vyskytuje.

Navíc byly objeveny specifické enzymy, které štěpí DNA na zcela určitých místech (restrikční endonukleázy nebo jednoduše restrikční enzymy), objevené u bakterií. S použitím vhodných restrikčních enzymů může být DNA rozdělena do částí vhodné délky a reprodukovatelnosti, což dovoluje studovat definovanou oblast DNA.

Fragmenty DNA různého původu mohou být spojeny a jejich vlastnosti pak jsou analyzovány. Metody, které produkují mnohočetné kopie fragmentu DNA a sekvenují je (určují sekvence jejich nukleotidových bází), byly vyvinuty v letech 1977–1985. Tyto metody jsou souhrnně nazývány **rekombinantní DNA technologie**.

V roce 1977 rekombinantní DNA analýza vedla k novému a nečekanému zjištění o struktuře genů vyšších organismů, ale též kvasinek a mušek rodu *Drosophila*. Bylo zjištěno, že geny nejsou kontinuální řadou kódující DNA, ale jsou obyčejně přerušovány nekódujícími segmenty. Rozměr a sekvence kódujících DNA segmentů neboli exonů a nekódujících segmentů neboli intronů jsou pro každý individuální gen specifické. Většina genů náleží k strukturálně i funkčně příbuzným skupinám (rodiny genů) a prezentují široké spektrum u různých organismů.

S rozvojem metod molekulárně-genetické analýzy DNA byly mapovány mnohé polymorfní markery DNA, tzn. že na chromosomech byla určena specifická místa (lokusy) obsahující polymorfní úseky DNA související s patogenezí určitých chorob. Také restrikční mapa genomu mnohých organismů včetně člověka již byla připravena. Jednalo se o restrikční štěpení celého genomu na DNA fragmenty, které pak byly vklonovány do některých mikroorganismů za účelem pozdějšího množení in vivo a následného sekvenování. Poloha genu, který nás zajímá, může být na chromosomu determinována (mapována) analýzou segregace lokusu ovlivňujícího patogenezi určité choroby (analýza vazby). Jakmile je známo umístění genu na chromosomu, lze tento gen přesně definovat (primární struktura DNA) na základě analýzy (sekvence) daného restrikčního fragmentu z genomové knihovny. Výhodou takové přímé analýzy je to, že o genu nemusíme vědět nic bližšího, kromě jeho přibližného umístění. Není nutná předchozí znalost genového produktu.

Jinou, alternativní možnost představuje identifikace genu, který může být funkčně důležitý pro nemoc nebo poruchu (kandidátní gen), určení jeho polohy na chromosomu a pak demonstrace mutace kandidátního genu u postiženého pacienta. Poziční klonování a identifikace kandidátních genů pomohly určit geny mnoha závažných nemocí, jako je achondroplazie, degenerativní onemocnění retiny, cystická fibróza, Huntingtonova chorea a jiné neurodegenerativní nemoci, Marfanův syndrom, defekty imunity a mnohé tumory.

Byla poznána extenzivní homologie genů, které regulují embryonální vývoj u různých organismů, a podobnost struktur genomu organismů na různém stupni vývoje přispěla k setření hranic genetické analýzy různých organismů, které dříve existovaly. Genetika se tak stala širokou, jednotící interdisciplinární vědou v biologii, medicíně a při studiu evoluce.

Molekulární biologie a genetika vybavená výše uvedenými technikami vedly k neobyčejnému rozvoji znalosti celulárních a subcelulárních struktur a funkcí a přispěly tak, a vlastně umožnily rozvoj poznání přenosu informace v mozku a nervovém systému, zcela změnily možnosti léčby v psychiatrii a přispěly k vytvoření psychofarmakologie a v jejím důsledku k novým pohledům a hypotézám o etiologii psychických poruch a ke stále racionálněji a specifičtěji zaměřené léčbě těchto poruch.

Dovršením tohoto vývoje, jak v metodikách, tak v důsledcích, byl nový milník genetiky – dvě první verze sekvence lidského genomu.

Projekt lidského genomu byl zahájen v roce 1990 s cílem sekvenovat celý lidský genom – všechny tři miliardy nukleotidových párů – do roku 2005, při odhadované ceně projektu 3 miliardy dolarů. Osm týmů v USA a jeden tým ve Velké Británii v letech 1997 a 1998 výrazně zrychlilo práci zahájením vysokokapacitního sekvenování částí genomu, jež jim byly přiděleny. Vedl je Francis Collins, který identifikoval mutantní gen odpovědný za cystickou fibrózu.

V květnu 1998 pak Craig Venter, jehož ústav pro genomický výzkum v Rockville ve státě Maryland již předtím sekvenoval několik bakteriálních genomů, oznámil, že ve spojení s firmou Perkin Elmer Corporation z Norwalku ve státě Connecticut vytvořil novou společnost Celera Genomics, která chce sekvenovat lidský genom za pouhé tři roky a za cenu jen 3 milionů amerických dolarů.

Venterův přístup byl založen na dvou klíčových technických vymoženostech: 1. na sekvenční strategii nazvané „celogenomové shotgun sekvenování“ a 2. na výrobě rychlejších, plně automatizovaných sekvenčních přístrojů u Applied Biosystems firmy Perkin Elmer.

Celogenomové sekvenování bylo – místo pečlivě mapovaných klonů a postupného skládání sekvence po délce chromosomu – založeno na rozložení celého genomu na menší části tvorbou malých fragmentů DNA, sekvenování pouze konců těchto fragmentů a nakonec použití supervýkonných počítačů, které sestaví kompletní sekvenci tak, že najdou překrývající se části jednotlivých fragmentů.

Genetické faktory vzniku psychických poruch

Vývoj názorů na účast dědičných vlivů a faktorů na etiologii duševních poruch je dobře známý a je možno ho shrnout do několika vět. Byl závislý především na převládajícím výkladu smyslu vědomého života člověka (a tím tedy na převládající koncepci ideologie, filozofie a kosmologie) a na úrovni myšlenkové a později vědecké a technické výbavy, se kterou mohli kněží, filozofové a vědci různého zaměření k problémům vysvětlení myšlení a vědomí člověka přistupovat. Až na nejstarší období vývoje lidstva a jistě od doby vzniku prvních animistických výkladů, náboženství, kultury a civilizace můžeme zaznamenat různé úrovně výkladu, které jsou jistě nejlépe doloženy existencí materialistických a idealistických směrů řecké filozofie.

Dědičnost podoby tělesných rysů a povahy v rodinách a rodech upoutala již Lucretia a dohady o způsobu přenosu určitých vlastností se táhnou stoletími až do naší doby, kdy byly objasněny nejdříve teoreticky objevem Mendelových zákonů a pak prakticky objevem dvoušroubovice DNA Watsonem a Crickem. Vrcholí zatím skoro kompletním přečtením lidského genomu, které bylo oznámeno v polovině roku 2000.

Podle stavu lidského poznání a převládajících směrů výzkumu můžeme zjednodušit otázku dobového výkladu zdůrazňujícího buď účast dědičných faktorů na přenosu lidských vlastností a rysů, nebo účast environmentálních faktorů na stav tzv. nature vs. nurture kontraverze, která se týká samozřejmě celé medicíny i přírodovědy, ale svého nejvýraznějšího vyjádření dosahovala právě v oblasti otázek dědičnosti zdánlivě nemateriálních lidských schopností, a tedy i dědičnosti psychických poruch.

Jen během právě uplynulého století se vystřídaly nebo souběžně existovaly na příčinu psychických poruch naprosto extrémní názory, od v podstatě výlučně environmentálních koncepcí, jako je na opačných pólech klasická koncepce psychoanalytická a koncepce amerického behaviorismu, k sovětské generalizaci objevu podmíněných reflexů, které na čas vytlačily v určitých oblastech více biologické přístupy k těmto otázkám.

Ještě v šedesátých letech dvacátého století existovaly boje o hodnocení výsledků studií o dvojčatech a adoptovaných dětech a publikace různých prací podporujících kontrétní stanoviska ve prospěch či neprospěch role dědičných faktorů u duševních poruch.

Problémy genetických studií v psychiatrii

Obtíže v diagnostice i výzkumu abnormálního chování lze shrnout do pěti bodů:

1. Genetické metody, od klasické genealogické metody až po nejnovější metody molekulární genetiky, jsou nejúčinnější tam, kde mohou pracovat s kvalitativními znaky, tj. znaky buď přítomnými, nebo nepřítomnými, jasně a vymezeně definovanými.
2. Takové znaky jsou přítomné u menšiny psychických a neuropsychických chorob, ovšem úspěch genetického výzkumu v těch případech, kde bylo možno se zachytit o tyto znaky (např. znaky dostatečně klinicky výrazné a odlišitelné), jako např. u Huntingtonovy chorey nebo v případech některých vrozených chyb metabolismu nebo cytogenetických poruch spojených s mentálními anomáliemi, je pozoruhodný.

3. Na základě rozsáhlé genetické a epidemiologické práce je nyní obecně předpokládáno, že většina hlavních poruch v psychiatrii (schizofrenie, poruchy nálady, závislosti na alkoholu a návykových látkách atd.) mají heterogenní etiologii, tj. při stejném nebo podobném klinickém obrazu různé příčiny, jsou tedy počítány mezi poruchy etiologicky multifaktoriální, s různým podílem účasti genetických i environmentálních faktorů. Při tom, jako u jiných oborů medicíny, zde budou zastoupeny i stejné syndromologické (nozologické) jednotky, u nichž bude zjištěn i výskyt skupin onemocnění, přenášených podle klasických Mendelových zákonitostí, způsobem dominantní nebo recesivní dědičnosti. Příkladem může být Alzheimerova nemoc, kde výzkum dědičnosti a etiologie pokračuje rychlým tempem a kde jsou zastoupeny různé způsoby dědičnosti, jak z hlediska věkového vymezení (Alzheimerova nemoc časného a pozdního vzniku), tak z hlediska etiologické různosti.
4. I výše uvedený příklad Alzheimerovy nemoci nám opět ukazuje, že tam, kde má genetika záchytný bod v nějakém markeru nejrůznější povahy (u Alzheimerovy nemoci např. stoupající znalost patofyziologie dávno známého β-amyloidu nebo úlohy apolipoproteinů), má ulehčen nástup výzkumu.
5. Známé markery mohou částečně zastoupit i tzv. kandidátní geny, to je znalost lokalizace genů (a jejich klonování), jejichž funkce je spojována byť s hypotetickými mechanismy etiologie příslušných chorob.

Genealogické studie v psychiatrii

Retrospektivní pohled

Úkolem tohoto krátkého přehledu o genetice v psychiatrii není podávat historii výzkumu a sporů o podílech genetických a environmentálních faktorů při vzniku psychických poruch, které prodělaly vývoj podložený sofistikací metod statistického zpracování, metod objektivizace a slepého hodnocení diagnóz jak u probandů, tak u jejich příbuzných, a též výběru kontrolních skupin. Podrobný přehled těchto prací je uveden v publikacích „Genetika v psychiatrii“ (Zvolský P. Praha: Avicenum, 1973/1977) a „Rozvoj genetiky v psychiatrii“ (Zvolský P. Praha: Avicenum, 1990).

Klasické období výzkumu

Shrnutí a srovnání čísel výskytu základních psychických poruch v normální populaci a v empirických rizicích, zjištěných v genealogických studiích, přinášejí tabulky 1.1 a 1.2.

Tab. 1.1. Rizika onemocnění maniodepresivitou podle výsledků různých autorů reprezentují krajní i střední hodnoty (v závorce po započtení nejistých diagnóz)

Autor	Rodiče	Děti	Sourozenci
Sjogren, 1948	3,4 % (6,8 %)	–	2,7 %
Stenstedt, 1952	5,3 % (7,4 %)	6,0 % (9,4 %)	6,0
Kallmann, 1952	23,4 %	24,1 %	22,7 %
Průměr všech autorů	10–15 %	10–15 %	10–15 %

Tab. 1.2. Rizika onemocnění schizofrenií podle výsledků vybraných autorů

Autor	Rodiče	Sourozenci
Schulz, 1932	2,6 %	6,7 %
Bleuler, 1941	5,6 %	10,4 %
Kallmann, 1946	9,2 %	14,3 %

Tab. 1.3. Relativní rizika pro psychické poruchy

Porucha	Relativní riziko	Autor
bipolární porucha	24,5	Weissman et al., 1984
schizofrenie	18,5	Kendler et al., 1985
bulimia nervosa	9,6	Kasset et al., 1989
panická porucha	9,6	Crow et al., 1983
alkoholismus	7,4	Merikangas 1989
generalizovaná úzkostná porucha	5,6	Noyes et al., 1987
anorexia nervosa	4,6	Strober et al., 1985
jednoduchá fobie	3,3	Fyer et al., 1990
sociální fobie	3,2	Fyer et al., 1993
somatizační porucha	3,1	Cloninger et al., 1986
velká deprese	3,0	Weissman et al., 1984
agorafobie	2,8	Crowe et al., 1983

Období standardizace a nových psychiatrických klasifikací

Po opakovaných pracích prováděných a propracovaných podle zásad nových klasifikací, ať již to byla DSM III nebo IV a MKN 10 nebo jiné vědecké verze, bylo s překvapením konstatováno, že se zjištěná čísla v podstatě neliší a ve velké většině nové práce potvrdily nálezy prací starších.

Knowles et al. v kapitole o genetice v psychiatrii (Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2008) shrnuje v tabulce 1.3 relativní rizika pro psychické poruchy pro příbuzné I. stupně, odvozené od metodologicky korektních studií, jež v souhrnu varírují od 3 do 25 % pro studované psychické poruchy. Opět se potvrdilo, že nejvíce familiárně ovlivněné psychické poruchy jsou bipolární porucha, schizofrenie, bulimia nervosa, panická porucha a alkoholismus.

Schizofrenie

Když přehlížíme genealogické studie od doby německé školy Rudina (1916), přes Kallmanovy studie (1946) a ostatních více než dvacet studií za posledních 80 let, jež zkoumaly riziko schizofrenie u více než 5000 příbuzných probandů trpících schizofrenií, zjistíme, že tyto studie konzistentně nacházely zvýšené riziko onemocnění schizofrenií pro příbuzné I. stupně schizofrenních probandů (rodiče průměr 5,6 %, sourozenci 10,1 %, děti 12,8 %) ve srovnání s rizikem v normální populaci kolem 1 %.

Pozdější studie uspokojující moderní kritéria sbírání familiárních dat tato čísla potvrdila.

Práce, které se snažily řešit otázku dědičného přenosu schizofrenie, nepřinesly zatím průkazné výsledky. Poměrně přijímaná je hypotéza smíšeného modelu dědičnosti,

která předpokládá působení genu většího účinku na pozadí multifaktoriálního efektu různých genů menšího účinku či jiných vlivů.

Poruchy nálady

Také u poruch nálady byl potvrzen vysoký familiární výskyt v novějších evropských i amerických studiích i podle modernizovaných zásad metodologie výzkumu, což není překvapující, protože velké poruchy nálady, bipolární porucha a velká deprese (dříve zvaná unipolární depresivní porucha), jsou odvozeny od konceptu bipolární poruchy.

Příbuzní I. stupně bipolárních probandů mají zvýšené riziko jak pro bipolární poruchu, tak pro velkou depresi, zatímco příbuzní probandů postižených velkou depresí mají zvýšené riziko pro velkou depresi, ale nikoli pro bipolární poruchu.

Navíc bylo zjištěno, že v mnoha zemích jak riziko pro členy rodin, tak riziko pro celou populaci pro poruchy nálady, zejména pro deprese, se zvýšilo pro ročníky narozené v pozdějších dekádách 20. století ve srovnání s dříve narozenými, což zůstává nevysvětleno.

Jako reprezentativní rizika jsou často citovány výsledky kolektivní studie NIMH afektivních poruch (tab. 1.4).

Schizofrenie

V posledních letech byl publikován značný počet prací zabývajících se analýzou vazby a asociačních studií a několik prací implikujících určité genetické lokusy v patogenezi schizofrenie bylo replikováno. Tyto práce se týkají lokusů na chromosomech 5q, 6p, 8p, 13 a 22, geny však blíže lokalizovány a určeny nejsou, i když to není vyloučeno v dohledné době.

Nejzajímavějším se zdá být chromosom 22, u kterého 11 výzkumných skupin v největší kolektivní studii provedlo genotypizaci jejich vzorků pro marker D22S278 (u 296 sourozeneckých párů) a zjistili průkaz sdílení alely mezi postiženými jedinci ($p = 0{,}001–0{,}006$).

Dědičnost schizofrenie proslavil příklad kanadských jednovaječných dvojčat asijského původu s translokací části chromosomu 5, trpících schizofrenií. Jejich matka měla tuto translokaci v balancované formě, bez schizofrenie a dysmorfických obličejových

Tab. 1.4. Výsledky kolektivní studie NIMH (National Institute of Mental Health) afektivních poruch

	Diagnóza probanda (%)					
Diagnózy u příbuzných	bipolární I	bipolární II	unipolární	schizoafektivní-depresivní	schizoafektivní-bipolární	schizofrenie
bipolární I	3,9	4,2	22,8	0,2	0,5	1,0
bipolární II	1,1	8,2	26,2	0,0	0,4	0,4
unipolární	0,6	2,9	8,4	20,3	0,2	0,3
schizoafektivní-depresivní	0,0	3,7	21,0	0,0	0,0	2,5
schizoafektivní-bipolární	3,6	5,8	25,4	0,0	0,7	0,7

příznaků, jimiž trpěla dvojčata i jejich strýc, vybavený všemi třemi znaky – translokací chromosomu 5, schizofrenií a dysmorfickými obličejovými příznaky.

Na replikaci a ověření těchto zpráv opět musíme čekat a mezitím se tázat, zda některé z těchto nálezů budou potvrzeny a povedou, možná, k určení subtypu schizofrenie s určitým genetickým defektem (podobně jako to vidíme u mentálních retardací) a zda jejich různost potvrdí předpoklad heterogenní etiologie schizofrenie.

Také na již sekvenčně zmapovaném chromosomu 22 má být umístěn gen související s patogenezí schizofrenie. Všichni, pokud nerezignovali na sledování denního tisku, jsou seznámeni s tím, že koncem roku 1999 byla v časopisu Nature (1999 Dec 2) publikována téměř kompletní mapa lidského chromosomu 22.

Při vyhodnocování nedávné studie o vztahu chromosomu 22 ke schizofrenii byly poměrně často nalezeny zmínky o této poruše, spojené zároveň s mentální retardací a s dalšími behaviorálními a vývojovými abnormalitami, s Williamsovým syndromem a zejména s velo-kardio-faciálním syndromem neboli syndromem DiGeorgeovým, které se vyznačují přítomností obličejových dysmorfií, poruchami horního patra a zřejmě s tím spojenou zvláštní řečí s nosním zabarvením, vrozenými vadami srdce a navíc někdy se schizofrenií nebo jinými psychotickými poruchami, a zejména opět s mentální retardací.

Zpráva Dunhama a spol. o DNA sekvenci chromosomu 22 (Nature, 1999) zmiňuje zejména alterace genových substrátů na části tohoto chromosomu, které jsou odpovědné za etiologii četných lidských vrozených vývojových abnormalit, včetně cat-eye syndromu a velo-kardio-faciálního/DiGeorgeova syndromu. Ovšem jiné jeho oblasti jsou spojovány s lokusy vnímavosti k tak rozdílným onemocněním, jako jsou schizofrenie nebo spino-cerebelární ataxie.

Ze studií, které byly věnovány problematice genu nebo genů pro dispozici ke schizofrenii, vidíme, že asi nejčastěji bylo potvrzeno právě spojení velo-kardio-faciálního syndromu a schizofrenie s delecí koncové části chromosomu 22q11; někteří autoři ji začínají považovat za variantní subtyp schizofrenie s již výše popsanými syndromologickými charakteristikami.

Nabízí se vzpomínka na práci Bassettové a spol. (Am J Psychiatry 1985; 142: 447–455) – byl její nález chybný, bylo to náhodné spojení nebo případ jednoho z řídkých subtypů variant schizofrenie, podobně jako to opakovaně zjišťujeme u specifických případů chromosomálně působených vzácných, enormně řídce se vyskytujících mentálních retardací?

Lze nalézt četné práce odvozené od tohoto základního tématu a věnované již přímo některým kandidátním genům, např. genu katechol-*O*-methyltransferázy, jenž je uložen na chromosomu 22.

Ve Finsku byla provedena analýza vazby v oblasti kandidátních genů pro schizofrenii na chromosomech 3p, 5q, 6p, 8p, 20p a 22q ve studii 62 finských rodokmenů z geneticky izolované finské populace. Nebyla zjištěna žádná signifikantní vazba na některé z uvedených částí chromosomu (kromě nepatrné vazby pro oblast 3p).

Autoři studie „Bantu“ testovali vazbu mezi vysoce polymorfními markery chromosomu 22 a schizofrenií na vzorku jihoafrických černošských rodin nářečí Bantu. Za

přednost pokládali relativní homogenitu této populace, o které je známo, že divergovala v posledních 2000 letech. Autoři této studie testovali též kandidátní lokus genu pro rozpustnou formu katechol-*O*-methyltransferázy, umístěnou na 22q11, o které je známo, že je jak geneticky, tak funkčně polymorfní. Autoři nezjistili podporu vazby tohoto markeru ke schizofrenii na chromosomu 22 v uvedené populaci ani při použití parametrických nebo non-parametrických statistických metod.

Nemyslím, že bychom v současné době, po prvním desetiletí 21. století, mohli přesně předvídat výsledky budoucího molekulárně-genetického výzkumu schizofrenie a konečné řešení etiologie a patogeneze této choroby nebo lépe řečeno těchto chorob.

Výzkum vychází z partikulárních zájmů a teoretických postojů badatelů, kteří volí podle svých znalostí nebo naturelu jako startovní bod různé dnes známé či uznávané hypotézy.

Je možno vyjít z předpokladu molekulárních poruch v kontextu neuronálních okruhů. Tímto směrem poukazují zjištění strukturních abnormalit mozku u jedinců trpících schizofrenií, jako je zvětšení postranních komor a třetí komory a redukovaný objem korové šedi. Zdá se, že poslední změny preferenčně postihují určité oblasti asociační kůry, zejména dorzální prefrontální kůry, gyrus temporalis superior a limbické oblasti, jako je hipokampální formace a anteriorní kortex cingula. Zvláštního zájmu si zasluhuje prefrontální kortex z hlediska postižení kognitivních schopností a porušení pracovní paměti schizofreniků.

Genové čipy a microarray poskytují mohutný nástroj pro vyšetření hladin exprese mRNA tisíců genů simultánně. V post mortem studii genové exprese, profilující Broadmannovu areu 9, tedy dorzální prefrontální kůra (PFC), u subjektů trpících schizofrenií z více než 250 vyšetřených genových skupin byly nejčastěji změněny skupiny genů proteinových produktů účastnících se mechanismů presynaptické funkce. Byly zjištěny snížené tkáňové hladiny mRNA pro proteiny, které jsou umístěné nebo nějak souvisejí se synaptickými váčky nebo presynaptickými membránami a o kterých je známo nebo předpokládáno, že hrají roli v uvolňování neurotransmiterů, jako je *N*-ethylmaleimid senzitivní faktor, synapsin II, synapotagmin 5 a synaptogyrin 1.

Změny utilizace a toku krve v PFC při výkonu kognitivních úkolů, které jsou výrazně sníženy u schizofreniků ve srovnání se zdravými jedinci a mohou být měřeny MRI spektroskopií, napovídají možnost změn v koncentraci vysoko energetických fosfátových molekul (včetně adenosintrifosfátu, fosfokreatinu a metabolitů fosfolipidů).

Zájem vzbuzuje kyselina γ-aminomáselná (GABA), neurotransmise zprostředkovaná γ-aminomáselnou kyselinou a její vztah k různým typům heterogenních subpopulací neuronů („chandelier“ neurony a „double-bouquet“ neurony).

Značný výzkumný zájem v této oblasti stále vzbuzují **hypotézy poruch glutamátové anebo dopaminergní transmise.**

Klinické doklady napovídají, že u schizofrenie může byt defekt glutamátové transmise zprostředkované *N*-methyl-D-aspartátovými (NMDA) receptory, i když ani studie nonkompetitivních antagonistů (ketamin, phencyclidin), jejichž aplikace měla podpo-

řit výskyt negativních symptomů u schizofrenie, ani studie založené na předpokladu léčby schizofrenie a zlepšení kognitivních poruch látkami, jež podporují NMDA receptory (glycin, *p*-cykloserin, sarcosin), nebyly zatím důsledně replikovány.

Intenzivně byla a je zkoumána katechol-*O*-methyltransferáza (COMT), která reguluje degradaci dopaminu v PFC. Jednotlivá záměna guaninu za adenosin v genu COMT, jež má za následek záměnu aminokyseliny valinu za methionin na zbytku 108 nebo 158 (pro rozpustné a membránově vázané formy COMT), podstatně ovlivňuje schopnost COMT metabolizovat dopamin (enzym obsahující methionin má jen 25% aktivitu enzymu obsahujícího valin, což podstatně snižuje metabolismus dopaminu). Ale ani v tomto případě nebyla ještě prokázána důsledná evidence asociace mezi kódující alelou s valinem a schizofrenií.

Metaanalýzy „genome-wide" skenů vazby zjistily dosti chromosomálních lokusů, jež jsou asociovány se schizofrenií, včetně 2p, 6p, 8p, 13q a 22q. Některé z těchto lokusů obsahují geny pro dobře popsané neurobiologické funkce, buď vztahující se k výše popsaným mechanismům, nebo k nověji sledovaným genům neuroregulinu a dysbindinu.

Neuroregulin 1 (*NRG1*) je velký gen (1,4 Mb) na chromosomu 8p13, kódující nejméně 15 peptidů odvozených z šesti různých izoforem a je důležitý pro četné aspekty neuronálního vývoje a neurotransmise. NRG1 byl zpočátku zjištěn jako potenciální gen vnímavosti pro schizofrenii v populaci Islandu a později i jinde. Jeho asociace a vztahy jsou dále studovány.

Dysbindin (dystrobrevin binding protein – *DTNBP1*) je gen velký 140 kb v chromosomální oblasti 6p22.3, který byl poprvé identifikován jako gen vnímavosti pro schizofrenii ve studii asociace založené na rodinách u 270 irských rodin. Anatomická a fyziologická zjištění napovídají, že dysbindin může hrát roli v glutamátergní transmisi, a je proto dále intenzivně studován.

Poruchy nálady

Jak lze soudit z historie některých velmi slibných genetických a zejména molekulárně-genetických nálezů a jejich pomíjivosti v posledních deseti až dvaceti letech, pohybujeme se v psychiatrickém bádání i zde zatím na velmi nejisté půdě – přes všechny metodické rafinovanosti a nepochybnou serióznost a důslednost různých prací.

Studie „Amish" Jane Egelandové a kol., provedená na příslušnících ultrakonzervativní náboženské sekty v USA, která byla právem oslavována jako vzor metodické vytříbenosti a využití „přírodní laboratoře religiózního izolátu" (jak ji označila Nancy Andreasenová), která vedla k tehdy velmi citovanému a důvěryhodnému závěru, že bipolární porucha je přenášena prostřednictvím lokusu na chromosomu 11, nesplnila slibovaná očekávání. Ani tato vynikající, moderní, odpovědná a mnohaletá studie nebyla potvrzena a replikována.

Molekulárně-genetický výzkum v oblasti poruch nálady byl v posledních letech velmi široký a četné výsledky analýz vazby a asociačních studií dosud nebyly ověřeny. Přesto se zdá, zejména v oblasti bipolární poruchy, přes zdánlivou vymezenost klinic-

kým popisem asi též představující heterogenní skupinu onemocnění, že v této oblasti může dojít k rozhodujícím objevům.

Do současné doby je tradováno v učebnicích tvrzení, že profylaxe lithiem je zvláště úspěšná u pacientů trpících klinicky typickou bipolární poruchou s výrazným výskytem psychických poruch závažného rázu v rodinné anamnéze.

Navíc je tento námět stále nosným tématem výzkumu, a to již na molekulární úrovni. Pokračují v něm stále Pavel Grof v Ottawě a Martin Alda, úspěšný žák naší školy, na Univerzitě v Halifaxu. Ti spolupracují s molekulárně-genetickou laboratoří prof. Rousse v Montrealu a sledují velmi zajímavé skupiny pacientů z rodin, jež je možno najít asi jen v Kanadě.

Ve shrnutí postupu prací (podzim 2000), předneseném na mezinárodním kongresu Asociace evropských psychiatrů v Praze, uvedl dr. Alda, že lithium je léčbou volby u typických případů bipolárních poruch a ve srovnání s jinými stabilizátory nálady je jeho efekt specifický.

Předpokládá se, že profylaktický efekt lithia u bipolárních poruch je zprostředkován interakcí s některými mechanismy buněčného signálního systému, zejména se systémem adenylylcyklázy a fosfoinositolu.

Studie prováděné společně též s tzv. IGSLI group (International Group for Study of Lithium) potvrdily, že u respondérů na lithium je nemoc charakterizována silnější genetickou zátěží a že způsob rodinného přenosu je kompatibilní s účinkem jednoho genu. Bylo též určeno fenotypické spektrum lithium-responzivní bipolární poruchy, které zahrnuje bipolární poruchu, schizoafektivní poruchu a rekurentní unipolární poruchu.

V asociačních studiích a studiích vazby byla zatím zjištěna podpora pro roli genu *PLCγ1*, ale nikoli pro další kandidátní geny.

Zcela nedávno byl proveden celý genomový sken vzorku 247 jedinců z 31 rodin. Probandi měli 9,3 ± 6,7 epizod nemoci před léčbou a byli zcela stabilizováni na monoterapii lithiem po dobu 13,9 ± 8,0 roků. Pro fenotyp afektivních poruch bylo zjištěno nejvyšší LOD skóre pro oblast chromosomu 15q14 (LOD = 3,50, $p < 0{,}00002$). Byly též zjištěny dodatečné pozitivní oblasti na chromosomu 6,7 a 21 s LOD skóre v rozmezí 1,8–2,7. Když byl fenotyp definován odpovědí na lithium, bylo nejvyšší LOD skóre 1,53 na 7q11,2 ($p > 0{,}002$). Podle názoru autorů tyto výsledky opět podporují užitečnost homogenních vzorků pro identifikaci genů vnímavosti na bipolární poruchu.

Je ovšem nutno poznamenat, že na 8. světovém kongresu psychiatrické genetiky v srpnu 2000 ve Versailles bylo předneseno osm prací, které se zabývaly skeny genomu u bipolární poruchy a dospěly k různým oblastem, suspektním z přítomnosti genů vnímavosti pro bipolární poruchu.

Byla přednesena i plenární přednáška (F. Clerget-Darpoux) zabývající se otázkou, proč komplexní rysy odolávají DNA analýze. Autor v ní upozorňuje, že sice hledání polymorfismů kandidátních genů nebo jejich markerů je užitečné, ale není snadné, protože u multifaktoriálních nemocí mohou být detekovány jen takové genetické rizikové faktory, které mají značně silný účinek.

Přes některá zklamání z aplikace technik molekulární biologie a genetiky v psychiatrii se domnívám, že jsme na správné cestě a zklamání jsou zatím dočasná – přece jen máme co činit s lidským mozkem jako s nejkomplexnějším orgánem planety.

Psychofarmakologie a molekulární genetika

Techniky molekulární biologie umožňují psychofarmakologii na základě výše uvedených znalostí přesně zobrazit proteinovou strukturu receptoru, což umožňuje design nových agonistů nebo antagonistů, k čemuž jsou využívány superpočítače a specializovaný software. Je nyní možné stále cíleněji zaměřovat účinek nových léků tím, že působí na jednotlivé subjednotky molekulárních struktur. Jejich účinek je specifičtější, často podložený znalostí ovlivnění různých procesů v buňce a spojený s minimalizací nebo s vyloučením nepříznivých vedlejších účinků.

Na druhé straně pokračuje neobyčejným tempem mapování různých genomů. V roce 1998 jsme znali kompletní genom prvního mnohobuněčného eukaryota, červa *Caenorhabditis elegans*, ke konci roku 1999 je známa téměř celá genová sestava lidského chromosomu 22 a kompletní zmapování lidského genomu bylo prakticky dokončeno v roce 2001.

Již ve svých monografiích „Rozvoj genetiky v psychiatrii“ (1990) a „Genetika v psychiatrii“ (1977) jsem poukázal na budoucí význam farmakogenetiky pro léčbu psychických poruch. Již tehdy se rýsoval možno říci revoluční význam tohoto vývoje pro psychiatrii, nejen pro léčbu, ale pravděpodobně i pro příspěvek ke studiu etiologie a zvědečtění klasifikace v psychiatrii. Tento vývoj nabyl na významu a rychlosti s nástupem mikročipových metod zjišťování genů a jejich variant, s rozvojem směřujícím k personalizované medicíně.

Na současný smysl farmakogenomiky upozorňuje orientační vývěska MFMER (Mayo Foundation for Medical Education and Research) „Pharmacogenomics: When medicine gets personal“, ve které představitelé zdravotníků Mayo Clinic řeší otázku, proč léky působí různě u různých pacientů.

Kromě věku, životního stylu a celkové úrovně zdraví jedince ovlivňují individuální odpověď na medikaci vlastní geny, genová výbava, a věda se snaží zjistit specifické genové variace odpovědné za reakce na tu kterou medikaci. Farmakogenomika nabízí možnost predikce příznivého nebo škodlivého účinku určitého léku na pacienta ještě před jeho aplikací. Objevuje se stále větší počet testů vhodných pro takovou predikci. K základním testům patří test genotypizace enzymů cytochromu P450 (CYP450 test), které jsou odpovědné za metabolizaci více než 30 typů léčiv, zejména antidepresiv, inhibitorů protonové pumpy a antikoagulancií (hlavně warfarinu). Někteří jedinci vzhledem ke své genové výbavě nejsou schopni metabolizovat tyto léky dostatečně rychle. Ty se pak mohou kumulovat v těle a působit vážné vedlejší potíže. Jiní lidé naopak metabolizují léky příliš rychle, ještě před tím, než mohou projevit svůj účinek. CYP450 test může u lidí identifikovat tyto genetické variace, takže se lékař může rozhodnout pro úpravu medikace a dávky.

Farmakogenomika má své limity, tento obor je stále ještě ve svých počátcích. Mohou existovat miliony genetických variací a jejich identifikace může trvat mnoho roků, odpověď na léky kromě toho nemusí být ovlivněna jedním genem, ale spíše více až mnoha geny, které vzájemně interagují.

Pro psychiatrickou praxi je k dispozici farmakogenetický test, který identifikuje variace genu *CYP2D6*, které jsou důležité pro metabolismus antidepresiv a antipsychotik. Cytochrom P450(CYP)2D6 je z hlediska genetického polymorfismu velmi zkoumán, i když vlastně představuje jen malé procento všech jaterních CYP enzymů (asi 2–4 %). V jeho aktivitě je velká individuální variabilita, není většinou indukován a metabolizuje asi 25 % současných léků. Typické substráty CYP2D6 jsou většinou lipofilní báze a zahrnují některá antidepresiva, antipsychotika a antiarytmika, antiemetika, β-adrenoreceptorové antagonisty (β-blokátory) a opioidy.

V populaci se aktivita CYP2D6 výrazně liší mezi ultrarychlými metabolizéry, extenzivními metabolizéry, intermediárními metabolizéry a špatnými, pomalými metabolizéry. Je podrobně popsán účinek četných alel tohoto enzymu a jejich kombinací na aktivitu různých léků.

Již v roce 2006 bylo referováno o genotypizačním testu „AmpliChip CYP450“ jako o novém klinickém nástroji, založeném na microarray technologii pro analýzu pacientových genotypů pro P450(CYP) geny *CYP2D6* a *CYP2C19*, který umožní personalizovanou preskripci léků a zabrání nepříznivým vedlejším účinkům léků. Tento test byl schválen FDA (Food and Drug Administration, USA), přičemž FDA zároveň stanovila definici CYP2D6 jako validního biomarkeru. Byl to příslib technologie microarray k testování mnoha set jednonukleotidových polymorfismů (SNP) v dalším vývoji 5–10 let.

Molekulární genetika poskytuje i možnosti k přemostění dříve zdánlivě neslučitelných dogmat tzv. nature vs. nurture kontraverze. Eric Kandel, nositel Nobelovy ceny z roku 2000, ve svém článku z roku 1998 uvedl pět principů, do kterých shrnul ve zjednodušené formě současné mínění biologů o vztahu mozku k mysli (mind):

Princip 1 je dosti samozřejmý: Všechny mentální procesy, od nejjednodušších k nejkomplexnějším psychologickým procesům, jsou založeny na operacích mozku. Proto i poruchy chování, které jsou charakteristické pro psychická onemocnění, jsou zapříčiněny poruchami funkce mozku, a to i ty, jež mají zjevnou zevní příčinu.

Princip 2: Geny a jejich proteinové produkty jsou důležitými determinujícími faktory vzorců propojení mezi neurony v mozku a ovlivňují jemné nuance jejich funkce. Geny a zvláště kombinace jejich vlivu mají významný vliv na chování, a proto jedna z komponent, která přispívá k rozvoji psychické poruchy, je genetická.

Princip 3: Změněné geny nevysvětlují samy o sobě všechnu varianci dané psychické poruchy, protože k jejímu vzniku přispívají též významně sociální a vývojové faktory. Tak jako kombinace genů přispívají k chování, a to i k sociálnímu chování, tak mohou chování a sociální vlivy působit na činnost mozku zpětnou vazbou, a tím modifikací exprese genů, a tak ovlivní funkci nervových buněk. Učení – včetně učení, které vede

k poruše chování – produkuje alterace v genové expresi. Tak je možno uzavřít, že všechna nurture je v konečné formě vyjádřena jako nature.

Princip 4. Alterace v genové expresi vyvolané učením působí změny ve vzorcích neurálních spojů. Tyto změny nepřispívají jen k biologickému základu individuality, ale jsou pravděpodobně odpovědné i za vznik a udržování abnormalit chování, které jsou vyvolány sociálními vlivy.

Princip 5: Pokud psychoterapie nebo poradenství působí efektivní a dlouhodobé změny v chování, je to pravděpodobně dáno procesem učení, které vede ke změně genové exprese, jež mění sílu synaptických spojení a je odpovědné za strukturální změny v anatomických vzorcích spojení mezi nervovými buňkami v mozku.

V závěru se zamysleme, zda naše soustředění na genetiku není chybné. Před několika lety neurovědec Sapolsky napsal poněkud ironický článek, nazvaný „One gene for nothing?“ zjevně v reakci na občasné mediální zprávy typu „objeven gen pro homosexualitu“ nebo „objeven gen pro schizofrenii na 22 chromosomu“.

Neexistuje zřejmě jeden gen pro lásku, jeden gen pro nenávist, ale vždy jen gen pro genový produkt, pro tvorbu proteinu. Jak upozorňuje Kandel, kromě genů, které jsou neměnné a určují struktury našeho těla, existují též geny, které regulují jeho vývoj a činnost, a ty jsou ovlivnitelné působením okolí. Jsou to geny, které mají transkripční funkci, které jsou místně a časově uváděny v činnost v jednotlivých orgánech a buňkách, které řídí fenotyp buněk, vytvářejí specifické proteiny určující charakter buňky. A tyto velice regulované geny jsou ovlivnitelné působením okolí. Epigenetická regulace, umožněná malým počtem proteinů, transkripčních regulátorů, které se váží na různé části „enhancer“ oblasti určují, jak často se RNA polymeráza váže k promotoru a transkribuje gen. Interní a externí podněty – kroky ve vývoji mozku, hormony, stres, učení a sociální interakce – mění vazbu transkripčních regulátorů k enhanceru a tak působí různé kombinace transkripční regulace.

Přestože tedy genetika v psychiatrii jistě nevyřeší beze zbytku naše etiologické problémy, rozšiřuje spolu s ostatními technikami našeho věku, výpočetní tomografií, magnetickou rezonancí, jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT) a jinými, naše možnosti s nimi poprvé neinvazivním způsobem nahlédnout do dříve nepřístupné kostěné schránky našeho mozku a podrobněji poznat jeho normální funkci.

Jistě nám nebude stačit sebepodrobnější znalost lidského genomu, ale budeme muset vycházet od testovatelných, v popperovském smyslu falzifikovatelných hypotéz, i když budou začínat u vědeckých mýtů.

1.4 Neurobiologie v psychiatrii

Z. Fišar

Lidský mozek je extrémně složitý systém tvořený sítí zhruba 100 miliard neuronů a ještě mnohem většího počtu gliových buněk. Přenos signálů v mozku umožněný vzájemným propojením těchto buněk, vznik nových mezibuněčných kontaktů a změny v síle stávajících synapsí jsou základem funkce systémů zajišťujících přenos, zpracování, ukládání a interpretaci informací. Narušení přenosu nervových signálů je výchozím předpokladem při formulaci hypotéz o molekulárních mechanismech vzniku a léčby duševních poruch. Pokrok v této oblasti výzkumu je do značné míry vázán na získání nových poznatků o normální funkci mozku a o mechanismech účinků psychotropních látek ovlivňujících u lidí stav vědomí, afektivitu a psychickou integraci.

Neurony, glie, synapse

Neurony

Nervové buňky (neurony) jsou biochemicky i anatomicky specializované buňky schopné přenosu signálu a synaptického kontaktu s jinými neurony; vedou informaci uvnitř CNS a do zbytku těla nebo z něj. Každý neuron je napojen až na tisíce dalších neuronů. Kromě různých druhů nervových buněk jsou v mozku také různé typy gliových buněk, což jsou malé buňky funkčně spojené s neurony. Stálost vnitřního prostředí CNS udržuje hematoencefalická bariéra, která zajišťuje regulaci přísunu metabolitů do CNS a odsun zplodin látkové přeměny; významný je především transport glukózy, aminokyselin a iontů. Podle působení neuronů na další neurony se rozlišují excitační, inhibiční a modulační neurony.

Neurony obsahují podobné buněčné složky jako jiné buňky, tj. plazmatickou membránu, jádro, jadérko, jadernou membránu, neuroplazmu a organely (mitochondrie, hladké endoplazmatické retikulum, ribosomy, drsné endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, lyzosomy atd.). Kromě běžných buněčných složek mají neurony morfologicky a funkčně odlišné oblasti, které se specializují na **přenos signálu: axon, dendrity** a **synapse**. Důležitou složku neuronů tvoří cytoskelet – navzájem interagující a propojené sítě z mikrotubulů, neurofilament a mikrofilament. Vzhledem k velké spotřebě energie nutné pro udržování transmembránových iontových gradientů a pro zajištění plasticity buňky jsou neurony zvláště bohaté na mitochondrie. Polyribosomy

lokalizované na drsném endoplazmatickém retikulu poblíž jádra tvoří Nisslovu substanci, která produkuje specifické neuronové proteiny.

Axon (neurit) je tenký výběžek z neuronového těla k cílovým buňkám dlouhý mikrometry až metry. Může se větvit, ale obvykle až v oblasti svého zakončení. Pojmenování „axon" by se správně mělo používat pouze pro neurity obalené gliovou pochvou. Membrána axonu je specializovaná na rychlý přenos elektrického signálu – akčního potenciálu. Presynaptické axonové zakončení je specializovaná struktura na konci axonu, která ukládá a uvolňuje transmitery aktivující cílové buňky; obsahuje především mitochondrie a synaptické váčky (měchýřky) s neurotransmitery.

Dendrity jsou výběžky (obvykle z buněčného těla), které přijímají signály od jiných nervových buněk; synaptický vstup na dendritech kontroluje elektrickou aktivitu neuronu. Dendrity jsou silnější a kratší než axon, často hodně větvené, takže vytvářejí dendritický strom. Na dendritech některých neuronů lze pozorovat malé zesílené výběžky – dendritické trny, které jsou místem vstupu, a někdy také výstupu, informace do buňky (z buňky).

Glie

Počet gliových buněk (neuroglií, glií) v lidském mozku pravděpodobně převyšuje počet neuronů 10–50krát a tvoří více než polovinu objemu CNS; nejsou elektricky excitovatelné, a tudíž neprodukují akční potenciály. Glie poskytují neuronům podporu a ochranu tím, že je obklopují a udržují tak jejich prostorové uspořádání, dodávají neuronům živiny a kyslík, izolují je od sebe a podílejí se na likvidaci patogenů. Hlavní typy gliových buněk jsou mikroglie, astrocyty (též označované jako astroglie, makroglie), oligodendrocyty (též oligodendroglie) a ependymové buňky (fylogeneticky i ontogeneticky nejstarší glie).

Oligodendrocyty tvoří kolem axonů v CNS myelinovou pochvu; v periferním nervovém systému mají tuto úlohu Schwannovy buňky, které jsou další třídou gliových buněk. Myelinová pochva umožňuje rychlejší vedení impulsů axonem. Hlavní úloha myelinové pochvy spočívá v elektrické izolaci jednotlivých částí axonu, tj. izolaci axoplazmy od mimobuněčné tekutiny. Myelinová pochva vzniká kolem mnoha axonů v savčím nervovém systému tím, že výběžek oligodendrocytu nebo Schwannovy buňky spirálovitě obalí axon mnoha vrstvami (10–150) své membrány bohaté na lipidy, přičemž je vytlačena cytoplazma z prostoru mezi dvěma vrstvami membrány. Několikamikrometrová přerušení v myelinové pochvě mezi vedlejšími gliovými buňkami se nazývají Ranvierovy zářezy. Internodium je oblast pokrytá gliovou buňkou mezi dvěma Ranvierovými zářezy. Elektrický proud může snadno protékat přes axonovou plazmatickou membránu pouze v místě Ranvierových zářezů, což zvyšuje rychlost přenosu akčního potenciálu podél axonu.

Synapse

Synapse jsou specializované oblasti buněčného kontaktu umožňující přenos informace z jednoho neuronu na druhý nebo mezi neurony a receptorovými či efektorovými

buňkami. Chemické synapse jsou tvořeny presynaptickou částí spolu s přilehlou postsynaptickou (obvykle dendritickou) membránou. Presynaptická a postsynaptická část jsou odděleny synaptickou štěrbinou.

Presynaptická část je označována jako synaptický knoflík, synaptický uzlík nebo presynaptický vak. Jedná se o rozšíření neuritu na jeho rozvětvených koncích (synaptická zakončení, terminální boutony) nebo v jeho průběhu („en passant") anebo o kombinaci obou forem. Smyslem je zvýšení efektivní plochy kontaktu s cílovou buňkou. V průměru vytváří každý neuron asi 1000 synaptických zakončení, ale počet synapsí na jednom postsynaptickém neuronu může dosahovat i několika desítek tisíc; pokrývají potom značnou část membrán dendritů i buněčného těla. Účinky přenosu signálu na postsynaptickou část mohou být excitační nebo inhibiční; teprve jejich součet v daném čase určuje, zda vznikne akční potenciál. Odezva na neurotransmiter uvolněný z části presynaptické může vzniknout jak v části postsynaptické (transdukce signálu), tak presynaptické (zpětná vazba, obvykle negativní).

Pre- a postsynaptická membrána jsou odděleny **synaptickou štěrbinou** (20–30 nm), která je větší než mezera mezi neurony a gliovými buňkami (15–20 nm). Presynaptické nervové zakončení obsahuje jednak neurotubuly, neurofilamenta a mitochondrie, jednak **synaptické váčky** (měchýřky), jejichž morfologie se liší podle neurotransmiteru, který obsahují. V excitačních synapsích jsou váčky kulovité, v inhibičních oválné či zploštělé. Uvolňování obsahu synaptických váčků do štěrbiny se uskutečňuje v tzv. aktivní zóně. Často jsou pozorovány přímo v synaptické štěrbině vláknité struktury. Některé váčky obsahují synapsiny, což jsou proteiny, které je vážou k cytoskeletu v blízkosti aktivní zóny; fosforylace synapsinů potom zřejmě vede k uvolnění váčků a exocytóze. Dendritická membrána u synapse je značně obohacena receptory. Elektrondenzní struktury spojené s postsynaptickou membránou (v blízkosti místa nahromadění váčků v presynaptické části) mohou pravděpodobně sloužit k ukotvení receptorů v postsynaptické membráně a mohou obsahovat molekuly zahrnuté do **transdukce signálu**, tj. do převodu chemického signálu na specifickou buněčnou odezvu.

Neurotransmitery mohou být uvolňovány z neuronů difuzí přes membránu, transportem pórem nebo pumpou, nejčastěji však vezikulární sekrecí. Fúze váčků s plazmatickou membránou a uvolnění jejich obsahu je zřejmě obecným mechanismem také pro uvolňování velkých peptidů a proteinů, které normálně neprojdou lipidovou dvojnou vrstvou, a pro inkorporaci iontových kanálů a jiných integrálních proteinů do plazmatické membrány. Předpokládá se, že exocytóza je hlavní způsob uvolňování neurotransmiterů ve většině synapsí, i když zřejmě existuje i nevezikulární uvolňování umožněné transportními proteiny.

Neurotransmise je aktivní, časově omezený a nevratný proces, jehož výsledkem je přenos nervového signálu mezi neurony. Po příchodu depolarizační vlny na presynaptické zakončení je elektrický signál převeden (transdukován) na chemický (uvolnění neurotransmiteru), a ten může být v postsynaptické části převeden zase na elektrický signál nebo na jinou změnu buněčných funkcí. Sekrece neurotransmiteru z presynaptické části následuje po vstupu kalcia přes napěťově řízené Ca^{2+}-kaná-

ly. Množství uvolněného transmiteru přitom závisí na koncentraci nitrobuněčného kalcia. Po opakované stimulaci může docházet ke změnám v množství uvolněného neurotransmiteru.

Plasticita neuronů

Neuroplasticita popisuje funkční a strukturální změny neuronů a gliových buněk, které nastávají ve vyvíjecím se i v dospělém mozku za účelem přizpůsobení se organismu vnějším i vnitřním podnětům. Jedná se o základní mechanismus adaptace neuronů. Neuroplasticita v dospělém mozku zahrnuje změny dendritických funkcí, reorganizaci synapsí, dlouhodobou potenciaci, dlouhodobou depresi, růst, větvení a rašení dendritů a axonů, synaptogenezi a neurogenezi. K **neurogenezi** dochází v dospělém mozku především v hipokampu, ale byla zjištěna i v dalších oblastech mozku, jako je bulbus olfactorius a mozeček. Významnou úlohu v synaptické plasticitě a síle synapsí má hustota, velikost a tvar dendritických trnů. Synaptické funkce zahrnují také obousměrnou komunikaci mezi neurony a astrocyty.

Synaptická plasticita

Synaptickou plasticitou se rozumí především vývoj nových synapsí, změny v síle již existujících synapsí a eliminace synapsí. Synaptická plasticita je zřejmě buněčným základem učení a paměti. K **dlouhodobé potenciaci** (LTP) a **dlouhodobé depresi** (LTD) byly popsány další formy plasticity, jako vnitřní plasticita, inhibiční plasticita, homeostatická plasticita a metaplasticita (plasticita synaptické plasticity).

Existuje jak postsynaptická, tak presynaptická plasticita. Výsledkem presynaptické plasticity je změna v uvolňování neurotransmiterů; na jednom typu presynaptické plasticity se podílí i endokanabinoidní systém. Hlavní mechanismy postsynaptické plasticity typu LTP jsou spojeny s aktivací ionotropních glutamátových receptorů pro kyselinu (±)α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionovou (AMPA) a *N*-methyl-D-aspartát (NMDA). AMPA-receptory jsou odpovědné za depolarizaci membrány, která postačuje pro aktivaci NMDA-receptorů, jejichž Ca^{2+}-kanály jsou napěťově blokovány hořčíkem; poté dochází ke vtoku kalcia do buňky. Kalcium spouští procesy vedoucí k synaptické plasticitě v dendritických trnech: 1. regulaci iontových kanálů, cytoskeletálních proteinů a syntézy nových proteinů; 2. změny vlastností synaptických AMPA-receptorů; 3. reorganizaci aktinu a modulaci morfologie synaptických trnů; 4. iniciaci lokální syntézy proteinů v trnech a dendritech. Za vznik synaptické plasticity jsou tedy odpovědné glutamátové AMPA-receptory, za její kontrolu NMDA-receptory.

Klíčovým procesem dlouhodobé neuroplasticity je regulace exprese genů. **Genová exprese** je konverze genetické informace z DNA do RNA a odtud do proteinu. Pro zahájení transkripce jsou nutné **transkripční faktory**. Jsou to regulační proteiny, které se vážou na regulační oblasti promotoru nebo zesilovače transkripce a navozují zahájení transkripce. Většina transkripčních faktorů reguluje transkripci pozitivně. Transkripční faktory lze dělit na obecné transkripční faktory a na speciální transkripční faktory, které se vyskytují v určitých buňkách v určitém období, zvyšují základní