

Hlubokým spánkem proti depresi

KETAMIN POMÁHÁ NASTOLIT SYNAPTICKOU ROVNOVÁHU

Už před více než dvaceti lety měli neurovědci i praktičtí psychiatři podezření, že při depresích nejde jen o chyby v aktivaci synapsí prostřednictvím neuropřenašečů, jako je serotonin nebo dopamin, ale že se mohou zásadně měnit směry aktivních propojení mezi mozkovými oblastmi (tj. dochází ke změnám na úrovni celého konektomu). Nyní se učíme, jak do synaptických propojení vrátit rovnováhu.

lexa **FRANTIŠEK VYSKOČIL**

V POSLEDNÍ DOBĚ se hovoří o vzniku a přetrvávání mučivých paměťových stop, kterých se mozek nemůže zbavit. Když má někdo klinicky diagnostikovaný nějaký typ dlouhodobé deprese a nejde o běžný přechodný splín nebo dočasnou „bolístku“, začnou mu v mozku kroužit podivné informace. Opakovaným průchodem těchto negativně podbarvených signálů stejnými oblastmi vznikají v těchto drahách jakési „vyježděné“ nervové okruhy, fyziologicky silná a dobře propustná synaptická propojení mezi neurony.¹

Kde k tomu dochází? V podkorových mozkových oblastech tzv. limbického emočního systému, ale i v kůře předního mozku. Pociťujeme to jako vůli prakticky neovladatelné dlouhodobé tíživé pocity.

Tyto nevědomé sítě negativních emocí se promítají i do našich rozhodovacích postupů. V oblastech předního mozku nebo i v kůře mozečku (cerebella, kde se též rozhoduje o etických postojích člověka) vznikají a probíhají pokřivené úvahy o řešení osobních situací, derou se do mysli negativní myšlenky, včetně těch o sebevraždě. Na depresivních pacientech je to někdy znát. Známí a příbuzní to ale často nechápou...

Proč se chová tak podivně a stěžuje si? Často jde o úspěšného, oblíbeného člověka na vrcholu tvůrčích sil. Okolí a někdy ani lékař netuší, že jedná o velmi aktivní a selektivní (výběrově probíhající) poruchu mozkových funkcí, při níž hraje roli genetická zátěž (vrozený sklon k úzkosti a depresím) a snížená hladina „neupřenašečů štěstí“

(dopaminu a především serotoninu). Někdy situaci zhorší nějaká startovací situace (někdy zdánlivě bezvýznamná, většinou však závažná) – životní prohra, úmrtí blízké osoby, uvědomění si věku nebo i porucha spánku.

Koncem minulého a začátkem tohoto tisíciletí se roztrhl pytel s chemickými antidepresivy pro regulaci synaptických hladin neuropřenašečů štěstí a jejich receptorů. Před nejrůznějšími antidepresivy první, druhé, třetí a dalších generací, která lze s úspěchem použít k léčbě různých typů depresi i na úrovni praktických lékařů, ustoupily jiné psychotherapeutické antidepresivní postupy (psychoanalýza, sugestivní psychologie nebo hypnotherapie) do pozadí. Českým příspěvkem k tomuto boomeru byl dosulepin (vyvinut ve VÚFB), originální tricyklické antidepresivum se sírou v molekule, na které koupila licenci firma Boots a od r. 1969 s ním měla úspěch především ve Velké Británii.

POMALÝ NÁSTUP ANTIDEPRESIV

Jeden z problémů prakticky všech typů antidepresiv spočívá v tom, že po jejich nasazení musí pacient čekat na zlepšení nálady několik dnů, týdnů či dokonce měsíců. V tomto mezidobí se u mnoha pacientů jejich stav dokonce zhoršuje. Například jeden z prvních „zázraků“ SSRI (selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu), slavný fluoxetin (Prozac, Deprex), vyvolává občas zpočátku tak vysokou míru úzkosti,

že je nutné použít současně nějakou látku z rodiny anxiolytik (proti úzkosti, nejčastěji benzodiazepinů), a zabránit tak i případnému fatálnímu sebepoškození.

Deprese a dlouhodobý stres způsobují zřejmě změny nejen na konkrétních synapsích pro serotonin, možná i pro dopamin a noradrenalin, ale v celých propojovacích systémech. Tím lze formálně vysvětlit celou řadu nálad, apatií, obtíží s pamětí a dalších symptomů s depresí běžně spojených. Takovéto nepřerušované (a nepřerušené) kruhy vracejících se negativních myšlenek a pocitů jsou hlavním duševním stavem depresivních pacientů. Jedná se o velmi aktivní a selektivní mozkové informační dráhy, které se proto snažíme přerušit antidepresivy.

Prof. RNDr. FRANTIŠEK VYSKOČIL, DrSc., (*1941) absolvoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze, ve Fyziologickém ústavu AV ČR studoval neurofyziologii a biofyziku buněčných membrán. Objevil nekvantové uvolňování neuropřenašečů na synapsích savců.

Je členem Učené společnosti ČR a The Physiological Society (Londýn a Cambridge). V roce 2011 získal čestnou oborovou medaili J. E. Purkyně a na návrh předsedy AV ČR medaili Josefa Hlávky.





Ilustrace volně dilo, CC0

1. DEPRESE je komplexní problém a její terapie vyžaduje neméně komplexní přístup, kombinující antidepresiva s kognitivně-behaviorální terapií a dalšími postupy.

Proč účinkují tak opožděně? Jednou, ale ne jedinou příčinou pomalého nástupu anti-depresiv je jejich poměrně pevné navázání a uvolňování z ostrůvků lipidů v buněčných membránách vyztužených cholesterolem, tzv. „raftech“ (Vesmír 98, 166, 2019/3), a zřejmě i vleklá přestavba neuronů a gliových buněk některých mozkových struktur, jako je hipokampus (gyrus dentatus). Proto má finální působení látek SSRI namířených proti „vymytí“ serotoninu mezi neurony v příslušných mozkových synapsích opožděný nástup, a nadto jsou popsány nepříjemné abstinenci syndromy po rychlém vysazení antidepresivní léčby [1]. Tato pomalost také ztěžuje rychlý výběr léčiva, protože se pár týdnů ani neví, zda příslušné antidepresivum z desítek dnes dostupných je pro konkrétní osobu to nejvhodnější.

KETAMIN A SPÁNEK

Na obzoru se ale objevila jiná látka, ketamin, která je od šedesátých let 20. století známa v poměrně vysokých dávkách jako anestetikum a v menších množstvích získala neblahou pověst jako halucinogenní „taneční droga“. Její účinek je téměř okamžitý, v minutách [2]. V nízkých, subanestetických dávkách odstraňuje i úzkost a depresi.²

Dnes k těmto základním účinkům ketaminu (původně inhibitoru glutamátových

receptorů NMDA v mozku) můžeme přidat nově studované působení na obnovné procesy ve spánku. Nejde o fázi spánku REM s akčními a často děsivými sny, kdy se mozkové vlny třepou skoro jako v bdělém stavu, ale o několik opakovaných fází hlubokého spánku (Vesmír 101, 620, 2022/10). Do něho většinou náš mozek upadne hned po usnutí. V hluboké fázi spánku vidíme na EEG povrchovými elektrodami snímané pomalé mozkové delta-vlny o několika cyklech za sekundu, které jsou příznakem uklidnění a nevrušivé činnosti synapsí - ideálního stavu pohody, kterému obecně v biomedicíně říkáme homeostáze.

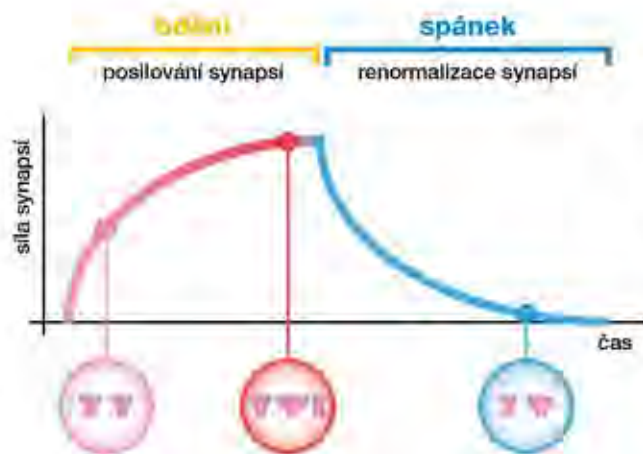
K udržení homeostáze obecně směřuje většina fyziologických procesů, hladiny hormonů, trávení, složení krve a moči, udržování tělesné teploty aj. V mozku potřebujeme také takový optimální „klidný pouliční i dálniční provoz“, prakticky nedosažitelný v bdělém stavu. To jsme

bombardováni zážitky, které si synapse musí pamatovat. Se zklidněním provozu a „úklidem“ v mozku nám pomáhá právě hluboká fáze spánku s pomalými vlnami. Zážitky (resp. synaptické engramy) se buď upevňují pro dlouhodobou paměť, nebo se zavírají do nevědomého „trezoru“, aby nepřekážely nevhodnou výbavností. Úklidové čety se snaží odstranit vraky z denního dálničního provozu a zachovat důležité molekulární spoje pro náš duševní prospěch (Vesmír 101, 614, 2022/10).

Když je hluboká fáze spánku příliš krátká a pomalé vlny nízké, přestože negativní emoční dálnice (talamokortikální dráhy) byly ve dne velmi rušné, zážitky nemusí z provozní paměti zcela zmizet, naopak se mohou po probuzení vybavovat nechtěně a nepříjemně. Je zajímavé, že ranní deprese při probouzení začíná často pocity napětí v enterickém, břišním nervstvu. Jde o náhlou stresovou reakci, a proto rychle vzroste hladina krevní glukózy a stresových kortikoidů. Vzniká prediabetes. Nikoliv náhodou se dnes zcela běžně připojují k léčení diabetiků i psychiatři.

Výbavnost skrytých traumatických zážitků roste v kritických situacích a při nebezpečí života. Především tehdy, když jsou „negativní synaptické engramy“ a dráhy nedostatečně vymazány či odsunuty a vyukují opakovaně z „trezoru zapomnění“. Jejich neurofyziologická síla tím roste a cyklus nutkavých, depresivních a úzkostných stavů se každodenně opakuje - a to je chyba. Dokonce se při opakovaném vybudení tyto

1) Podkladem vzniku „silné“ synapse na buněčné a synaptické úrovni je tzv. dlouhodobé posílení (long-term potentiation, LTP), kdy přibývá postsynaptických receptorů pro aktivační neuroprénašeč, nejčastěji glutamát. Jde o nejjednodušší, nicméně i tak velmi komplikovanou paměťovou stopu, engram.
2) O historii a několika tvářích ketaminu před časem ve Vesmíru psali Jiří Horáček, Michaela Lipská a Peter Šós: Příběh jedné molekuly, Vesmír 95, 272, 2016/5.



2. HYPOTÉZA SYNAPTICKÉ HOMEOSTÁZY. Během dne se vlivem nejrůznějších prožitků posilují synapse, během hlubokého spánku se renormalizují – upravuje se jejich relativní síla, nejslabší spojení jsou eliminována. Při nedostatku spánku kvalita tohoto „úkladu“ trpí a mozek je zranitelnější vůči depresi. Upraveno podle [3]

„vadné“ synapse posilují a traumatické zážitky se zesilují jako při hromadné havárii. U mnoha nemocných postupně nazrává touha po pomstě, odvetě, nebo narůstají pocity uzavřenosti, beznaděje či snahy po sebevražděm řešení.

Ketamin u mnoha pacientů rychle zabral, a to především na počátku spánku. Selektivně zvýšil amplitudu pomalých vln na elektroencefalogramu během hlubokého delta spánku bez rychlého pohybu očí a trochu prodloužil tuto spánkovou fázi. Jako „koště“ pro vymetení depresivních příznaků použil ketamin zřejmě místní růstový protein, mozkový neurotrofni faktor (BDNF), a zvýšil jeho produkci, jak to známe také u jiných antidepresiv. Celkově tato zjištění naznačují, že vyšší hladiny prurůstového BDNF a vyšší pomalé vlny mohou představovat elektrofyziologické a molekulární podklady pro zlepšení nálady. Mozek se tak dostává snáze do synaptické optimální homeostázy a reorganizuje svou aktivitu k potlačení deprese.

Ketaminové zmírnění depresivních příznaků probíhá v řádu několika hodin, přičemž nejvýznamnější změna je obvykle pozorována den po jeho podání. Nejnovějším produktem je nosní sprej, který obsahuje esketamin (S-enantiomer ketaminu), schválený americkou FDA i Evropskou lékovou agenturou (2019).

KOMPLEXNÍ LÉČBA KOMPLEXNÍHO ORGÁNU

Příznaky deprese se však mohou během týdne vracet. Podle vědců z Helsinské univerzity [3] potřebují tyto depresivní pacienti i jinou, psychotherapeutickou léčbu. Prominentní psychotherapeutickou technikou léčby deprese dnes není psychoanalýza, nýbrž kognitivně-behaviorální terapie.³ Při této léčbě se upevňují v bdělém stavu pozitivní dráhy a „naplňují se“ centra odměny v oblasti limbického mozkuvého systému.

Takže psychotherapie působí na synapse mezi neurony také jako výhybka na kolejích, některé může posilovat a jiné tlumit. Patří svým způsobem do fyziologie synaptického přenosu, protože se zvýhodňují nervová spojení svázaná s pozitivním typem myšlení. Bez pozitivních emocí se neuronové sítě podporující normální funkci mozku v bdělosti oslabují kvůli nedostatečnému použití a mohou převládnout negativní silné dráhy, obtížněji odstranitelné během hlubokého

spánku. Výsledkem je nerovnováha a někdy klinická deprese.

Určitě nelze všechno a u všech řešit jen rychlými či pomalými antidepresivy, některé mozky se brání. Poskytneme jim ale i kvalitní spánek s pomalými vlnami a empatické rozhovory. Začarovaný kruh může být zlomen tím, že převedeme mozek zpět ke komplexnějšímu způsobu jednání.

Zkoušejí se i jiné rychlejší přístupy ke zvládnutí depresi a úzkosti. Mimo ketamin se znovu používá technicky stále lepší psychiatrická elektrokonvulzivní terapie („mozkový kardiostimulátor“, viz [4]) a některé další terapie. Všechny zvyšují aktivitu kortikálních oblastí a synapsí. V nejlépeším případě nutí široké neuronové sítě mozkuvé kúry do zcela nového druhu interakce, což umožňuje oslabit předchozí nerovnováhu. Ketamin je mezi nimi jedinečný také tím, že výběrově tlumí bolestivé dráhy mezi předním mozkiem a mezimozkem (talamem), kde se sbíhají smyslové vjemy (narkotický účinek), a dráhy v negativních citových oblastech (amygdala).

Přehledný článek finských autorů v *Pharmacological Reviews* [3] nabízí vysvětlení komplexního propojení mezi rychlými i pomalými antidepresivními účinky a molekulárními drahami a synapsí. Vychází z toho, že synapse a dráhy jsou plastické, dají se „tvarovat“. Autoři nazvali širší hypotézu (en)kódování, konsolidace a renormalizace v depresi jako ENCORE-D). Hypotéza předpokládá, že v zásadě rychlé a trvalé antidepresivní účinky spoléhají na vnitřní homeostatické úpravné mechanismy, postrčené nějakým okamžitým léčebným podnětem. Různé léčby s rychlým nástupem účinku, jako je ketamin, elektrokonvulzivní terapie a změny spánku, dokážou akutně vybudit kortikální síť, což zvyšuje průchodnost slabších synapsí, mění vzorce funkčního propojení a zlepšují se depresivní

příznaky. Když jsou počáteční účinky krátkodobé, vyžadují konsolidaci během bdění (psychotherapii) a opětovnou údržbu během spánku, aby zůstaly trvalé.

Podle hypotézy synaptické homeostázy [5] procházejí synapse, posílené během dne, procesem renormalizace v hlubokém spánku (obr. 2), kterému dominuje aktivita pomalých vln. Nejsilnější synapse si mohou udržet svou relativní sílu lépe než ty slabší, ale spánek poskytuje příležitost pro posílení slabších synapsí a pro zeslabení silných negativních drah podobně jako při bdělé psychotherapii, možná i v hypnóze. Oba tyto mechanismy mohou přispět k tomu, že mozek může reorganizovat svou činnost k potlačení deprese. Vědci

však poukazují na to, že takto homeostaticky vyladěné mozkové funkce můžou být během následujících dnů a noci opět vykořeleny, pokud neuronové sítě, které řídí depresi, nejsou dostatečně kontrolovány, například pomocí psychotherapie nebo zalečením běžnými antidepresivy.

Trvalejší účinek vyžaduje ovšem řešení základních příčin problému, a to nejen sociálních. Možná za psychické poruchy mohou nějaké růstové bílkoviny, jako jsou všudypřítomné netriny. U mnoha živočichů se účastní růstu nervových výběžků a synapsí při vytváření a posilování paměťových stop ve vývoji i v dospělosti. Třeba některé formy posilují paměť na příjemné zážitky a jiné fixují spíš ty nepříjemné. Tu druhou skupinu bychom mohli – až ji objevíme a obkličíme – geneticky zadupat do země [6].

K dalším čtením

- [1] Eid S. J. et al.: Antidepressants Accumulate in Lipid Rafts Independent of Monoamine Transporters to Modulate Redistribution of the G protein, *Gα_s*. *J. Biol. Chem.* 291, 19725–19733, 2016/38, DOI: 10.1074/jbc.M116.727263.
- [2] Sleight J. et al.: Electroencephalographic slow wave dynamics and loss of behavioural responsiveness induced by ketamine in human volunteers. *Br. J. Anaesth.* 123, 592–600, 2019/5, DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.021
- [3] Rantamäki T., Kohtala S.: Encoding, Consolidation, and Renormalization in Depression: Synaptic Homeostasis, Plasticity, and Sleep Integrate Rapid Antidepressant Effects. *Pharmacol. Rev.* 72, 439–465, 2020/2, DOI: 10.1124/pr.119.018697.
- [4] Kallšová L. et al.: Elektrokonvulzivní léčba – teorie a praxe. Karolinum, Praha 2019, 118 s., ISBN: 978-80-246-4337-3.
- [5] Tononi G., Cirelli C.: Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.* 10, 49–62, 2006, DOI: 10.1016/j.smrv.2005.05.002.
- [6] Boyer N. P., Gupton S. L.: Revisiting Netrin-1: One Who Guides (Axons). *Front. Cell. Neurosci.* 12, 221, DOI: 10.3389/fncel.2018.00221

³ Kognitivně-behaviorální terapie se soustřeďuje na proces učení a jeho využití v době. Předpokládá, že změna myšlení lze navést změnou chování.