

SEROTONIN U OBSEDANTNĚ-KOMPULZIVNÍ PORUCHY

doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.

Samostatná psychiatrická ordinace, Praha

Serotoninergní antidepresiva se užívají v léčbě jak depresivní poruchy, tak v léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD). Jejich dávky musí být zpravidla vyšší a účinek nastává po delší latenci než u depresivní poruchy. Autor pozoroval vznik vážných příznaků OCD po započetí léčby tianeptinem, který narozdíl od ostatních antidepresiv zvyšuje vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbin. Kazuistika je příspěvkem ke koncepci, že mechanismus účinku antidepresiv není u depresivní poruchy a u OCD stejný.

Zdá se, že zvýšení koncentrace serotoninu v synaptické štěrbině není tak důležité u deprese jako u OCD.

Průběh onemocnění a léčby 26leté ženy se stal podnětem k zamyšlení nad rolí serotoninu v patogeneze obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD).

M.V. je 26letá matka 6leté dcerky, prodávačka v supermarketu. Žije v disharmonickém manželství s taxikářem. V průběhu roku 1997 se prohlubuje krize jejího manželství, manžel přichází přibližně jednou týdně domů opilý. Podle mínění její matky se začala chovat „hystericky“, dělala scény, špatně se ovládala, hodně plakala a opakovaně utíkala od manžela ke svým rodičům. Manžel hrozil, že od nemocné odejde i s dcerkou. Nakonec jí dal ultimátum, že když se neuzdraví do Vánoc, podá žalobu o rozvod a soud jistě svěří dcerku jemu, když matka je duševně nemocná. Má známého psychiatra, který ho ujistil, že soud vyhraje. Po jedné velmi dramatické hádce opustil společný byt i s dcerkou. Nemocná vyskočila z okna prvního poschodí. Byla převezena do nemocnice v bezvědomí s frakturou obratle a otevřenou komplikovanou zlomeninou hlezenného kloubu. Byla operována v celkové anestezii, ze které se probudila dezorientovaná. Dezorientace odeznívala velmi pomalu během 36 hodin. Když ji pak vyšetřoval psychiatrický konsiliář, byla extrémně úzkostná a paranoidní. Bála se, že personál nemocnice je pod vlivem manžela a bude jí dávat léky, které u ní způsobí šílenství a usnadní mu odebrat jí dcerku. Mluvila o tom, že se znovu pokusí o sebevraždu. Byla převezena do Psychiatrické léčebny v Praze 8 Bohnicích. Zde byla léčena sertindolem s diagnózou krátké psychotické epizody s výraznými stresory (DSM-IV 298.8). V průběhu 3 týdnů paranoidní myšlenky vymizely a získala dobrý kritický náhled. Nicméně začala trpět stále se prohlubující depresí, která mohla být pokládána za reaktivní. Měla horečky způsobené infekcí močových cest, byla upoutána na lůžko následkem zlomenin a bála se, že manžel splní své výhrůžky a přijde o dítě. Byla propuštěna na fluoxetin 20 mg/den v poněkud zlepšeném stavu do péče svých rodičů. Brzo

nato byla znovu přijata na chirurgii, kde byl reoperován hlezenný kloub, aby se předešlo trvalé mobilitě. Dva dny po propuštění z chirurgie se dověděla, že operace byla neúspěšná a kloub zůstane nepohyblivý.

Depresivní porucha se během 7 týdnů léčby fluoxetinem zlepšila, celkové skóre Hamiltonovy stupnice (HMD) kleslo z 25 na 18. Její matka se obrátila na mne, zda by nemohla dostat tranlylcypromin, kterým jsem ji léčil před 31 lety a který jí rychle pomohl. Vysadil jsem tedy fluoxetin se záměrem nasadit po 5 týdnech moclobemid. Ve druhém týdnu po vysazení se deprese prohloubila a celkové skóre HMD vzrostlo na 22. Nasadil jsem proto tianeptin 12,5 mg 3 krát denně jako antidepresivum, kde by interakce s fluoxetinem a následným IMAO neměla být problémem.

Během 3 dní se snížila anxióza. Čtvrtý den si však začala stěžovat na vtíravé vzpomínky na svůj sebevražedný pokus, které ji pronásledovaly tak, že nemohla myslet na nic jiného. Nemohla se také zbavit strachu, že přijde o dítě, poněvadž je duševně nemocná. Byla si tentokrát vědoma, že její obavy nejsou oprávněné, nemohla si však zakázat neustále na to myslet. Stěžovala si, že tento neoprávněný strach je spojen s větším utrpením, než byl tento strach v době psychotické epizody, právě proto, že ví, že je neodůvodněný. Pátý den ji přistihla matka při masturbaci. Cítila se velmi zahanbena, přesto začala masturbovat znovu, jakmile byla ponechána o samotě. Omlouvala se, že s tím nemůže přestat, ačkoliv ví, že by to neměla dělat. Masturbace nebyla spojena s žádnými příjemnými pocity. Nedokázala však odolat nepřekonatelnému nutkání hrát si se svými sexuálními orgány. Čas strávený touto aktivitou postupně narůstal a matka odhadovala, že to v sedmý den po nasazení tianeptinu bylo asi 5 hodin/den. Když matka nemocnou přistihla při masturbaci a vyčítala jí to, nemocná odpověděla koprolaliemi, hned se však za to omlouvala. Matka ujišťovala, že od své dcery nikdy tak sprostá slova neslyšela.

Nemocná se cítila vyčerpaná a znovu začala mluvit o sebevraždě. Po devíti dnech medikace jsem vysadil tianeptin. Už šest hodin po poslední tabletě začala nemocná lépe kontrolovat své chování, další den masturbovala sotva 30–40 minut a obsedantně-kompulzivní symptomy zcela vymizely 36 hodin po skončení medikace tianeptinem. Příznaky deprese zůstaly na úrovni celkového skóre 20 HAMD. Měsíc po vysazení fluoxetinu byl nasazen moclobemid, ke zlepšování deprese došlo již pátý den a deprese odezněla postupně v průběhu dalších dvou týdnů.

Diskuze

Toto pozorování nepřináší pochopitelně vědecký průkaz o rozdílné roli manipulace s koncentrací serotoninu v synaptické štěrbině u depresivní poruchy a u OCD. Vzhledem k značnému utrpení nemocné, související časově s nasazením tianeptinu, jsem nepokládal za etické opakovat ordinaci tianeptinu k ověření, zda nešlo o pouhou časovou koincidence. Mé pozorování není také dostatečným zdůvodněním pro názor, že tianeptin je u OCD kontraindikován. Je v tomto smyslu jen výzvou k opatrnosti a k pečlivému sledování stavu nemocných léčených tianeptinem. Nemusí být náhodou, že tianeptin není registrován pro léčbu OCD.

I když tedy nelze vyloučit, že pozorované změny v průběhu onemocnění pacientky M.V. nesouvisely s medikací, lze tuto kazuistiku pokládat za podnět k úvaze o rozdílech v roli koncentrace serotoninu u depresivní poruchy a u OCD.

Na roli deficitu serotoninu v patofyziologii depresivní poruchy (23) soudíme podle depresogenního účinku deplece tryptofanu a nepřímo podle terapeutického účinku antidepresiv, která zvyšují koncentraci serotoninu v synaptické štěrbině buď inhibicí zpětného vychytávání nebo inhibicí monoaminoxidázy.

Výjimkou mezi antidepresivy je tianeptin, který místo inhibice zpětného vychytávání

zpětné vychytávání zvyšuje (6, 17). Ačkoli tedy na synaptické membráně dělá opak toho, co ostatní antidepresiva, jeho terapeutický účinek byl prokázán v randomizovaných dvojité slepých studiích srovnáním s placebem a s řadou antidepresiv (přehled viz 22). Pro jeho antidepresivní účinky svědčí i otevřené studie realizované u nás (2, 23). Jeho antidepresivní účinek je vysvětlitelný účinkem na neurony hipokampu, které chrání před účinkem vysoké koncentrace kortizolu (7, 8, 28), k níž dochází při depresi (9, přehled viz 13, 24).

Příznivou roli zvýšení koncentrace serotoninu u OCD doložil Zohar et al. (30) a Hollander et al. (11). Terapeutický účinek SSRI u OCD je zpravidla vysvětlován desenzitizací terminálních 5HT_{1D} autoreceptorů lokalizovaných v orbitofrontální kůře (OFC), což je oblast, o které se soudí, že je zodpovědná za příznaky OCD. Měření regionálního průtoku krve pomocí pozitronové emisní tomografie prokázalo pozitivní korelaci mezi zvýšením průtoku v OFC a závažností symptomů OCD. Velikost zvýšení průtoku před léčbou koreluje negativně s úspěchem léčby fluvoxaminem. Naopak pozitivně koreluje úspěch léčby fluvoxaminem se zvýšeným průtokem v zadní cingulární kůře (20), což je místo modulující aktivitu fronto-striáto-thalamo-frontálního okruhu zodpovědného za symptomatologii OCD. Psychochirurgické přerušení tohoto okruhu cingulotomií pomáhá tam, kde všechna ostatní terapie selhává. Podobný účinek má repetitivní transkraniální magnetická stimulace, která vedla ke snížení metabolismu v oblasti prefrontální kůry a v n.caudatum (12).

I když je OCD klasifikována mezi úzkostnými poruchami, vedou genetické studie i výsledky faktorových analýz symptomatologie k názoru, že jde o poruchu kvalitativně odlišnou jak od úzkostných poruch, tak od depresivní poruchy (11,12). Není náhodou, že jedna ze sekcí Světové psychiatrické asociace (WPA) nese název „Úzkostné poruchy a OCD“, tedy že OCD je zvlášť. Kompulzivní masturbace naší nemocné spíše ukazuje na nedostatečnou schopnost kontrolovat impulzivitu. Zvýšenou impulzivitu lze vyvolat deficitem serotoninu u laboratorních zvířat (30). Snížená koncentrace hydroxyindolactové kyseliny, která je ukazatelem obratu serotoninu v mozkomíšním moku, je častým nálezem u jedinců s projevy impulzivity (přehled viz 27).

U depresivní poruchy se zpravidla nacházejí změny v jiných oblastech mozku než u OCD. Nejčastějším nálezem je redukce objemu hipokampu, prefrontální kůry a amygdaly. Řada studií však tyto nálezy nepotvrzuje. Tyto rozporu pravděpodobně vysvětluje skutečnost, že se zpravidla nepřihlíželo k pohlaví nemocných. Ukázalo se totiž (10), že depresivní muži mají menší levý vnitřní přední cingulární kůře, zatímco ženy mají menší amygdalu. Kdybychom diagnostikovali duševní poruchy podle morfologických změn mozku, museli bychom pokládat depresi u muže za jinou nemoc než je deprese u ženy.

Rozdílný vliv koncentrace serotoninu u OCD a depresivní poruchy tedy může souviset s rozdílnou lokalizací poruchy v CNS. a s rozdíly v denzitách 5-HT receptorů v těchto oblastech.

Určitý vhléd do rozdílu v roli zvýšené koncentrace serotoninu v synaptické štěrbině umožňuje účinek pindololu, i když tento účinek nebyl vždy potvrzen (1, u nás 21, 25). Pindolol akceleruje nástup antidepresivního účinku SSRI selektivní blokádou 5 HT_{1A} autoreceptorů na tělech 5 HT neuronů, čímž zabrání zpětné vazebnému snížení syntézy serotoninu po zvýšení jeho koncentrace.

Blier et al. (1) nenašel zlepšení účinku SSRI u OCD po pindololu, zatímco přidání tryptofanu vedlo k výraznému zlepšení. Vykládá to tak, že pindolol inhibuje snížení aktivity serotoninových neuronů vyvolané SSRI, zatímco modulace uvolňování serotoninu na terminální rovině hraje příznivou roli u OCD. U OCD byla nalezena (16) snížená syntéza serotoninu v řadě oblastí CNS.

Lze se domnívat, že u pacientky M.V. provokovalo snížení koncentrace serotoninu v synaptické štěrbině vyvolané podáním tianeptinu vznik vážných příznaků OCD. Podobné příznaky nebyly pozorovány v jejím předchorebí a rychle odezněly po vynechání tianeptinu.

Zpětné vychytávání serotoninu zajišťuje transportér serotoninu 5-HTT. Gen pro 5-HTT je polymorfní. Je modifikován sekvenčními elementy v proximální regulační oblasti 5' označované jako 5HTTLPR. Krátká (s) alela v 5HTTLPR je méně výkonná při transkripci ve srovnání s dlouhou (l) alelou. Jedinci s krátkou alelou mají tedy málo 5-HTT (15), což je spojeno se sníženou serotoninovou funkcí

projevující se snížením koncentrace 5-hydroxyindolactové kyseliny v likvoru. Caspi et al. (5) našel výraznou převahu jedinců s krátkou alelou mezi nemocnými depresivní poruchou, v jejichž anamnéze byla jedna nebo více těžších stresujících událostí. Podobnou převahu nenašel u depresivních nemocných, u kterých k podobným událostem nedošlo. Prokázal tedy, že k propuknutí depresivní poruchy přispívá jak genetická dispozice, tak stresogenní vliv prostředí. Depresivní porucha je častější u osob vystavených vážnému stresu, které mají málo funkční transportér, jenž zajišťuje zpětné vychytávání serotoninu.

Terapeutický účinek tianeptinu lze tedy vysvětlit tím, že facilituje vychytávání serotoninu, které je u depresivní poruchy deficitní následkem málo funkční alely genu pro 5-HTT.

Antidepresiva, která brání zpětnému vychytávání serotoninu, by měla geneticky determinovaný deficit funkce 5HTT zhoršovat. Jisté světo do této diskrepance vnáší nález, že jak imipramin, tak tianeptin vedou k down-regulaci radioaktivním paroxetinem značného 5HTT v hipokampu a v kůře mozkové u potkanů (29).

U OCD byla nalezena jiná genetická změna než u depresivní poruchy. Byl zjištěn polymorfismus genu pro autoreceptor 5HT_{1D} beta. Jeho méně funkční varianta G 861 je spojena s vyšším výskytem OCD (19) a s vyšším skóre obsese stupnice YBOCS (3). Nižší počet autoreceptorů by měl vést ke snížení vazby serotoninu a zvýšení jeho koncentrace.

Tento nález je tedy v rozporu s rolí deficitu serotoninu v patogeneze OCD.

Narozdíl od depresivní poruchy nejsou u OCD účinná noradrenergická antidepresiva.

Kazuisticky bylo dokonce doloženo (4), že k relapsu příznaků OCD vedl bylinný výtažek obsahující efedrin, který má katecholaminergní působení.

Naše pozorování může být pobídkou k pokusu o replikaci u laboratorních zvířat se sníženou serotoninergní funkcí. Příznaky OCD lze modelovat (30) a ověřit, zda se nezhoršují po podání tianeptinu.

Literatura u autora