
SOUBORNÉ REFERÁTY

Dopaminergní mechanismy u deprese a v působení antidepressiv

Šulcová A.

Farmakologický ústav LF MU, Brno,
vedoucí prof. MUDr. A. Šulcová, CSc.

SOUHRN

Jak preklinické tak klinické studie přinášejí opakovaně výsledky svědčící pro snížení nejen serotonergních a adrenergických, ale rovněž dopaminergních funkcí mozku při rozvoji deprese. To potvrzuje i úspěšnost léčby látkami, které jsou agonisty postsynaptických dopaminových receptorů nebo inhibují zpětné vychytávání dopaminu.

Klíčová slova: neurotransmitér dopamin, deprese, mechanismy antidepressiv.

SUMMARY

Šulcová A.: Dopaminergic Mechanisms in Depression and Antidepressant Drug Effects

Both experimental and clinical studies are continuously bringing data suggesting a decreased activity of not only serotonergic and adrenergic but also of dopaminergic brain functioning. This corresponds well with successful therapy of depression with drugs acting either as agonists at postsynaptic dopamine receptors or inhibitors of dopamine reuptake.

Key words: neurotransmitter dopamine, depression, mechanisms of antidepressants.

Čes. a slov. Psychiat., 104, 2008, No. 1, pp. 18–21.

ÚVOD

Od 60. let minulého století je tradována monoaminergní hypotéza, ve které je vznik deprese spojován s nedostatečnou aktivitou neurotransmiterových systémů noradrenergického a serotonergního [2, 23, 40]. Později však postupně stále více studií prokazovalo a prokazuje, že vliv mají i alterace funkcí dopaminových [např.: 5, 10, 18, 21, 26, 31, 33, 34]. Naopak řada látek se selektivním dopaminergním působením vykazuje ve zvířecích modelech i v klinických studiích účinky odpovídající antidepressivním [7, 24, 28]. Navíc je známo, že osvědčená antidepressiva působící adrenergně nebo serotonergně mají vliv i na funkce dopaminergní, a tak mohou u jimi léčených depresivních pacientů přispívat k úpravě motivace, koncentrace a hedonie [10]. Naopak při léčbě antidepressivy, která nepůsobí dopaminergně, bývají u pacientů popisovány reziduální příznaky ukazující na narušenou koncentraci, motivaci a vnímání příjemného [10]. Proto je ve výzkumu možné dopaminové patofyziologii deprese a také hledání nových dopaminergních léčiv, která by se

uplatnila u farmakorezistentních a neremitujících depresí, věnována trvalá pozornost.

Úprava rovnováhy aktivit neurotransmiterových systémů dopaminergního a serotonergního se uplatňuje jako farmakoterapeuticky účinná pro stabilizaci nálad. U mánie, na rozdíl od deprese, nalézáme hyperaktivitu dopaminergního systému mozku [3]. Při bipolární poruše se může jednat o střídání cyklů tak, že dopaminergní hyperaktivita ve fázi manické způsobí down-regulaci dopaminových receptorů, což vede k přesmyku do depresivní fáze. To podporují i další údaje, které uvádějí, že pro depresi je více charakteristická hypoaktivita receptorového systému D₂ než hyperaktivita receptorového systému 5-HT₂ [6].

CENTRÁLNÍ DOPAMINOVÉ FUKCE

Neurotransmitér dopamin

Z množství katecholaminergních neurotransmiterů v mozku zaujímá dopamin (DA) větší polovinu. Nejvíce DA nalézáme v nucleus caudatus, nucleus

accumbens, olfaktorické oblasti, amygdale a frontálním kortexu, tedy v drahách zprostředkujících procesy odměny („reward pathway“), euforie, motivace, kompulzivity a regulujících motorické funkce. Je prokázáno, že přirozené odměny jako potrava [8] a sexuální aktivita [13], stejně jako látky s potenciálem závislosti [35, 21] aktivují mesolimbické dopaminergní dráhy. Naopak jejich hypoaktivita je spojena s anhedonií, psychomotorickou retardací a depresí [31]. Takový stav však může být následován up-regulací postsynaptických receptorů [44, 45]. V případě přílišné stimulace postsynaptických dopaminových D_2 receptorů (např. při přejídání nebo zneužívání drog) může tento receptorový systém naopak up-regulovat, a proto se pak při vysazení může projevit depresivní nálada. Stejně jako při chronické léčbě klasickými antipsychotiky, jež blokují postsynaptické DA receptory, při primárním nedostatku DA (u Parkinsonovy nemoci), nebo sekundárním deficitu při léčbě reserpinem, alfa-metyldopou. Obdobně může působit chronická aplikace agonistů serotoninových 5-HT_{2A} receptorů fungujících jako inhibiční heteroreceptory na dopaminergních neuronech anebo 5-HT_{2C} heteroreceptorů na GABAergních neuronech, které zprostředkovávají funkční interakce mezi serotoninovými a dopaminovými dráhami [9, 30, 44]. Také molekula Par-4 („Prostate apoptosis response 4“) reguluje dopaminergní aktivitu mozku, a to snad přímou interakcí s D_2 receptory. Geneticky manipulované myši bez Par-4 („Par-4 -knockout“) vykazují v příslušných modelech depresivní typ chování [32]. U depresivních pacientů bývá v séru, moči a cerebrospinálním moku stanovena nízká hladina DA a kyseliny homovanilové, která je hlavním metabolitem DA, a jejich úbytek koreluje se stupněm depresivní symptomatologie [36, 37, 12], což bylo objektivizováno hodnocením dle Hamiltonovy stupnice [16]. Nové neurovizuální techniky rovněž přinášejí výsledky podporující předpoklad, že je při depresi snížena aktivita dopaminergní neurotransmise, následovaná pravděpodobně kompenzační up-regulací D_2 receptorů v mozku [10].

Dopaminové receptorové systémy

Dopamin uplatňuje své neurotransmitérové funkce vazbou na specifické dopaminové receptory (podskupiny D_1 a D_2), které jsou svým typem metabotropní, spřažené s G-proteinem. Jejich stimulace vede buď k aktivaci adenylycyklázy (podtypy receptorů D_1 a D_5 řazené do podskupiny D_1), a proto zmnožení cAMP anebo fosfodiesterázy (podtypy D_2 , D_3 , D_4 řazené do podskupiny D_2), která naopak množství cAMP snižuje, neboť je zodpovědná za jeho odbourávání [42]. Zmnožení cAMP má na neuron excitační vliv, zatímco jeho snižování odbouráváním fosfodiesterázou působí inhibičně (viz: Wikipedia – The Free Encyclopedia, 2007, http://en.wikipedia.org/wiki/Dopamine_receptor). Všechny podtypy dopaminových receptorů se vyskytují na postsynaptických membránách

a receptory $D_2, 3$ též na úrovni presynaptické s regulační úlohou na uvolňování DA, nebo, pokud jsou lokalizovány ve funkci heteroreceptorů i jiných neurotransmiterů [4]. U pacientů s depresí nebo u potkanů v modelech deprese jsou popisovány změny aktivity receptorů D_2 a D_3 [47, 48]. Studie uskutečněné u depresivních pacientů *post mortem* u nich potvrdily zvýšenou vazebnou schopnost dopaminových receptorů D_2/D_3 [1, 20, 22, 31]. Ve vztahu ke stresovým změnám spojeným se zvýšenou densitou D_1 receptorů, kterou lze potlačit aplikací antidepresiv, je rovněž aktivita tohoto receptorového podtypu zahrnována do mechanismů rozvoje deprese a léčebného působení antidepresiv [29], zejména těch, s jasně vyjádřenými symptomy anhedonie a apatie [4, 11].

DOPAMINERGNÍ ANTIDEPRESIVA

Dopaminergní účinky, které mohou působit anti-depresivně, lze vyvolávat různými farmaky různě, avšak vždy se jedná o dosažení zvýšené aktivity dopaminergních synapsí, buď zvýšením extracelulární koncentrace DA nebo imitováním jeho funkce přímou vazbou na dopaminových receptorech [7].

Látky inhibující zpětné vychytávání extracelulárního DA do presynaptických neuronů (obsazením vazebných míst membránového transportéru pro tento neurotransmiter) a zvyšující tak jeho extracelulární hladinu (např. amfetaminy, fenmetrazin) mají schopnost vyvolávat závislost, ale vykazují zároveň antidepresivní aktivitu. Tato se však rychle při opakovaném podávání snižuje pro vznikající depleci DA. Některé inhibitory zpětného vychytávání DA jsou užívány k léčbě deprese (např. bupropion, amineptin), avšak ty zároveň inhibují uvolňování DA a mírně inhibují i zpětné vychytávání noradrenalinu. Mají tak mírnější psychostimulační účinky a nižší potenciál indukovat abuzus [14, 15].

Ireverzibilním inhibitorem monoaminoxidázy B (MAO-B), enzymu biodegradujícího DA, ale do určité míry i MAO-A (odbourávání noradrenalinu a serotoninu), je selegilin. Působení selegilinu závisí na způsobu aplikace. Při perorálním podání jsou oba typy MAO inhibovány již ve střevě. Avšak při transdermální aplikaci jsou MAO-B i MAO-A inhibovány v mozku, zatímco ve střevě je inhibována jen MAO-B. Proto je perorální užití selegilinu vhodné u Parkinsonismu k podpoře léčby levodopou a transdermální lékové formy, nehrozící nebezpečím zvýšení krevního tlaku pro potlačení odbourávání tyraminu ve střevě (za nějž je zodpovědná MAO-A), k léčbě deprese [45].

Dopaminergní neurony jsou vybaveny serotoninovými heteroreceptory 5-HT_{2A} , jejichž stimulace brzdí uvolňování DA. Je-li tento receptorový systém down-regulován v důsledku jeho dlouhodobější hyperstimulace, např. při opakovaném podávání léčiva z třídy SSRI (selektivních inhibitorů zpětného

vychytávání serotoninu), je jeho inhibiční regulační vliv na uvolňování DA potlačen. Tak lze vysvětlit i dopaminergní působení antidepressiv třídy SSRI [27, 46].

Jak uvedeno výše, je u depresí prokázána zvýšená senzitivita dopaminových receptorů D_3 . Velká denzita těchto receptorů, zejména ve funkci autoreceptorů (inhibujících, jsou-li stimulovány, syntézu a uvolňování DA), je nalézána v limbické kortikální oblasti mozku [19, 25]. Amisulprid je selektivním kompetitivním antagonistou dopaminových receptorů D_2/D_3 a je prokázáno, že jeho afinita k receptorům D_3 je ve srovnání s afinitou k receptorům D_2 7x vyšší a jsou-li ve funkci autoreceptorů dokonce 17x vyšší [39, 41]. Proto amisulprid v malých dávkách blokuje presynaptické dopaminové autoreceptory, což vede k dopaminergní aktivaci v limbickém systému, včetně oblasti nucleus accumbens, a tím k antidepressivním účinkům [43]. Teprve vyšší dávky amisulpridu (600-1200 mg/day) inhibují postsynaptické dopaminové receptory a potlačují tak pozitivní symptomy schizofrenie.

ZÁVĚR

Snížená aktivita dopaminu v neurotransmitérové funkci mozku hraje roli při vzniku depresivních poruch a látky, které buď přímým nebo nepřímým farmakologickým mechanismem působí centrálně dopaminergně, vykazují antidepressivní působení ve zvířecích modelech i klinických studiích.

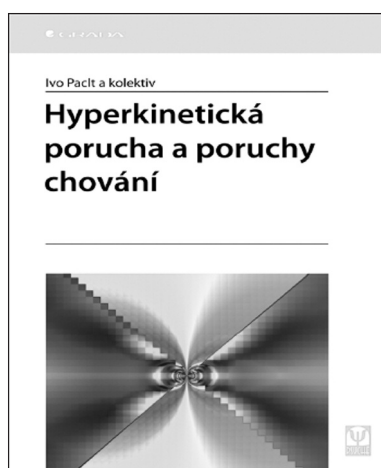
Práce vznikla s podporou grantu Vědecko výzkumného záměru MSM0021622404.

LITERATURA

1. **Allard, P., Norlen M.:** Caudate nucleus D2 receptors in depressed suicide victims. *Neuropsychobiology*, 44, 2001, pp. 70-73.
2. **Asberg, M., Thoren, P., Traskman, L., Bertilsson, L., Ringberger, V.:** Serotonin depression - a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*, 191 (4226), 1976, pp. 478-80.
3. **Berk, M., Dodd, S., Kauer-Sant'anna, M., Malhi, G. S., Bourin, M., Kapczinski, F., Norman, T.:** Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 434, 2007, pp. 41-49.
4. **Bonci, A., Hopf, F. W.:** The dopamine D2 receptor: New surprises from an old friend. *Neuron*, 47, 2005, 3, pp. 335-338.
5. **Brown, A. S., Gershon, S.:** Dopamine and depression. *J. Neural. Transm.*, 91, 1993, pp. 75-109.
6. **Brugue, E., Vieta, E.:** Atypical antipsychotics in bipolar depression: neurobiological basis and clinical implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 31, 2007, 1, pp. 275-282.
7. **Dailly, E., Chenu, F., Renard, C. E.:** Dopamine, depression and antidepressants. *Fundamental & Clin. Pharmacol.*, 18, 2004, pp. 601-607.
8. **Di Chiara, G., Loddo, P., Tanda, G.:** Reciprocal changes in prefrontal and limbic dopamine responsiveness to aversive and rewarding stimuli after chronic mild stress: implications for the psychobiology of depression. *Biol. Psychiatry*, 46, 1999, 12, pp. 1624-1633.
9. **Di Matteo, V., De Blasi, A., Di Giulio, C., Esposito, E.:** Role of 5-HT_{2C} receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 22, 2001, 5, pp. 229-232.
10. **Dunlop, B. W., Nemeroff, Ch. B.:** The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 3, 2007, pp. 327-337.
11. **Elhwuegi, A. S.:** Central monoamines and their role in major depression. *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 28, 2004, 3, pp. 435-451.
12. **Engstrom, G., Alling, C., Blennow, K. et al.:** Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5-HIAA ratios in suicide attempters - Monoamine metabolites in 120 suicide attempters and 47 controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 9, 1999, 5, pp. 399-405.
13. **Fiorino, D. F., Coury, A., Phillips, A. G.:** Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Cooledge effect in male rats. *J. Neurosci.*, 17, 1997, 12, pp. 4849-4855
14. **Foley, K. F., DeSanty K. P., Kast, R. E.:** Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurotherapeut*, 6, 2006, pp. 1249-1265.
15. **Garattini, S.:** Pharmacology of amineptine, an antidepressant agent acting on the dopaminergic system: a review. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12, Suppl 3, 1997, pp. S15-S19.
16. **Hamner, M. B., Diamond, B. I.:** Plasma dopamine and norepinephrine correlations with psychomotor retardation, anxiety, and depression in non-psychotic depressed patients: A pilot study. *Psychiatry Res.*, 64, 1996, 3, pp. 209-211.
17. **Hejny, S. E., Lucki, I., Gatto, G., Singh, A., Thornley, C., Matasi, J., Kong, N., Smith, J. E., Davies, H. M. L., Dworakin, S. I.:** Potential antidepressant. Effects of novel tropa compounds, selective for serotonin or dopamine transporters. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 282, 1997, 21, pp. 727-733.
18. **Kapur, S., Mann, J. J.:** Role of the dopaminergic system in depression. *Biol. Psychiatry*, 32, 1992, 1, pp. 1-17.
19. **Kerwin, R.:** From pharmacological profiles to clinical outcomes. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 15, Suppl 4, 2000, pp. S1-S4.
20. **Klimek, V., Schenck, J. E., Han, H., Stockmeier, C. A., Ordway, G. A.:** Dopaminergic abnormalities in amygdala nuclei in major depression: a postmortem study. *Biol. Psychiatry*, 52, 2002, pp. 740-748.
21. **Koob, G. F.:** Hedonic valence, dopamine, and motivation. *Mol. Psychiatry*, 1, 1996, pp. 186-189.
22. **Lammers, C. H., Diaz, J., Schwartz, J. C., Sokoloff, P.:** Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol. Psychiatry*, 5, 2000, pp. 378-388.
23. **Lapin, I. P., Oxenkrug, G. F.:** Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*, 1, (7586), 1969, pp. 132-136.
24. **Lemke, M. R.:** Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings. *Nervenarzt*, 78, 2007, 1, pp. 31-38.
25. **Levant, B.:** The D3 dopamine receptor: Neurobiology and potential clinical relevance. *Pharmacol. Rev.*, 49, 1997, pp. 231-252.
26. **McLean, A., Rubinsztein, J., Robbins, T., Sahakian, B.:** The effects of tyrosine depletion in normal healthy volunteers: implications for unipolar depression. *Psychopharmacol.*, 171, 2004, pp. 286-297.
27. **Meyer, J. H., Kapur, S., Eisfeld, B., Brown, G. M., Houle S. et al.:** The effect of paroxetine on 5-HT_{2A} receptors in depression: An [18F]setoperone iMaging Study. *Am. J. Psychiatry*, 158, 2001, 1, pp. 78-85.

28. **Muscat, R., Papp, M., Willner, P.:** Antidepressant-like effects of dopamine agonists in an animal model of depression. *Biol. Psychiatry*, 31, 1992, pp. 937-946.
29. **Ossowska, G., Nowak, G., Klenk-Majewska, B., Danilczuk, Z., Zebrowska-Lupina, I.:** Effect of imipramine on brain D-1 and 5-HT_{2A} receptors in a chronic unpredictable stress model in rats. *Polish J. Pharmacol.*, 54, 2002, 2, pp. 89-93.
30. **Pani, L., Gessa, G. L.:** Evolution of the dopaminergic system and its relationships with the psychopathology of pleasure. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 17, 1997, 2-3, pp. 55-58.
31. **Papakostas, G. I.:** Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 16, 2006, pp. 391-402.
32. **Park, S. K., Nguyen, M. D., Fischer, A., Luke, M. P. et al.:** Par-4 links dopamine signaling and depression. *Cell*, 122, 2005, 2, pp. 275-287.
33. **Rampello, L., Nicoletti, G., Rafeale, R.:** Dopaminergic hypothesis for retarded depression: a symptom profile for predicting therapeutical responses. *Acta Psychiatrica Scand.*, 84, 1991, pp. 552-554.
34. **Randrup, A., Braestrup, C.:** Uptake Inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: Relevance to the dopamine hypothesis of depression. *Psychopharmacol.*, 53, 1997, pp. 309-314.
35. **Robbins, T. W., Everitt, B. J.:** Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 1996, pp. 228-236.
36. **Roy, A., Pickar, D., Dejong, J. et al.:** Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal-fluid, plasma, and urine – relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45, 1988, 9, pp. 849-857.
37. **Roy, A., Karoum, F., Pollack, S.:** Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49, 1992, 6, pp. 447-450.
38. **Saxon, A. J.:** Dopamine and depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64, 2007, 9, pp. 1101-1101.
39. **Scatton, B., Claustre, Y., Cudennec A.:** Review. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12 Suppl 2, 1997, pp. S29-S36.
40. **Schildkraut, J. J., Gordon, E. K., Durell, J.:** Catecholamine metabolism in affective disorders. I. Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine. *J. Psychiatr. Res.*, 3, 1965, 4, pp. 213-28
41. **Schoemaker, H., Claustre, Y., Fage, D.:** *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 280, 1997, 1, pp. 83-97.
42. **Seeman, P., Van Tol, H. H.:** *Trends pharmacol. Sci.*, 15, 1994, pp. 264-270.
43. **Sokoloff, P., Diaz, J., Le Foll, B., Guillin, O., Leriche, L., Bezard, E., Gross, C.:** *CNS & Neurol. I Disorders Drug Targets*, 5, 2006, pp. 25-43.
44. **Stahl S. M.:** *Essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications.* Cambridge University Press, 2000.
45. **Stahl S. M.:** *V: The Prescriber's guide – antidepressants.* Cambridge University Press, 2006, pp. 171-178.
46. **Syvalahti, E., Penttila, J., Majasuo, H., Palvimaki, E. P., Laakso, A., Hietala, J.:** *Pharmacopsychiatry*, 39, 2006, 1, pp. 1-8.
47. **Willner, P.:** Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134, 1997, 4, pp. 319-329.
48. **Willner, P., Hale, A. S., Argyropoulos, S.:** Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *J. Affect. Disorders*, 86, 2005, 1, pp. 37-45.

*Prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc.
Farmakologický ústav LF MU
Tomešova 12
662 43 Brno*



HYPERKINETICKÁ PORUCHA A PORUCHY CHOVÁNÍ

Ivo Paclt a kolektiv

Problematika hyperkinetické poruchy, poruch chování a agresivity u dětí je u nás tématem čím dál tím víc diskutovaným. Publikace doktora Ivo Paclta se dotýká všech těchto oblastí a přináší čtenářům jak teoretické vysvětlení, tak i praktické rady a doporučení. Kniha je určena nejenom odborníkům, psychologům, psychiatrům a vychovatelům, ale i rodičům dětí s diagnózou hyperkinetické poruchy a dalších, souvisejících poruch.

Vydalo nakladatelství Grada v roce 2007, formát B5, brožovaná vazba, 240 stran, cena 299 Kč, 476 Sk, ISBN 978-80-247-1426-4, kat. číslo 2085.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.