

TRANSKRANIÁLNÍ SONOGRAFICKÉ NÁLEZY PŘI HLEDÁNÍ DIAGNOSTICKÝCH MARKERŮ AFEKTIVNÍCH A NEUROTICKÝCH PORUCH

původní práce

Petr Šilhán¹
Martin Hýža¹
Jarmila Valečková²
Ladislav Hosák³
Jana Schwarzová¹
Monika Jelínková⁴
Jiří Michalec⁵
David Školoudík^{4,6}

¹Oddělení psychiatrické FN Ostrava

²Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava

³Psychiatrická klinika LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

⁴Neurologická klinika FN Ostrava

⁵Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁶Ústav ošetřovatelství FZS UP v Olomouci

Kontaktní adresa:

MUDr. Petr Šilhán, Ph.D.
Oddělení psychiatrické
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: petr.silhan@fno.cz

Podpořeno MZ ČR – RVO –
FNOs/2013.

SOUHRN

Šilhán P, Hýža M, Valečková J, Hosák L, Schwarzová J, Jelínková M, Michalec J, Školoudík D. Transkraniální sonografické nálezy při hledání diagnostických markerů afektivních a neurotických poruch

Úvod: Účinná léčba duševních onemocnění a její vývoj vyžadují hledání neurobiologických markerů těchto poruch. Transkraniální sonografie (TCS) je zobrazovací metoda mozku, která dokáže s vysokou přesností zobrazit určité mozkové struktury. U depresivních a některých úzkostných poruch odhalila sníženou echogenitu rafeální zóny mozkového kmene, jejíž součástí jsou rafeální jádra. Protože nález nesouvisí se závažností onemocnění, bývá interpretován jako dispoziční faktor či možný „trait marker“ těchto onemocnění.

Cíl práce: Zjistit, zda snížená echogenita rafeální zóny mozkového kmene souvisí s dispozičními faktory k depresivním a úzkostným poruchám.

Materiál a metoda: Sto studentů bez anamnézy duševního či neurologického onemocnění bylo vyšetřeno TCS a současně pětifaktorovým osobnostním inventářem NEO-PI-R, Beckovou škálou úzkosti (BAI) a deprese (BDI), Škálou sociální readaptace (SRRS) a geneticky za účelem stanovení polymorfismu v promotoru genu pro serotoninový transporter.

SUMMARY

Šilhán P, Hýža M, Valečková J, Hosák L, Schwarzová J, Jelínková M, Michalec J, Školoudík D. Transcranial ultrasonography findings in seeking diagnostic markers of affective and neurotic disorders

Introduction: An effective treatment of mental disorders and its development require seeking for their neurobiological markers. Transcranial ultrasonography (TCS) is a brain imaging method, which is able to depict certain brain structures with a high accuracy. In depressive and selected anxiety disorders, it revealed a reduced echogenicity of the brainstem raphe, a part of which the raphe nuclei are. As this finding is not related to the disease severity, it is usually interpreted as a dispositional factor or a trait marker for these disorders.

Objective: Our objective was to determine, whether the reduced brainstem raphe echogenicity is related to the dispositional factor for depressive and anxiety disorders.

Material and method: One hundred students with no history of mental or neurological disease were examined using TCS and, at the same time, the five-dimension revised NEO Personality Inventory, Beck's scales of anxiety and depression, the Social Re-adjustment Rating Scale, and genetic testing in order to determine polymorphisms in the

Výsledky: Anechogenní rafeální zóna byla zjištěna u 11 % vyšetřovaných, hypoechogenní u 29 % a normoechogenní u 60 %. Ve skupině s anechogenní rafeální zónou bylo oproti skupině s normoechogenní rafeální zónou zjištěno pouze zvýšené skóre SRRS, zvýšené z-skóre v osobnostní dimenzi přívětivost a zvýšené celkové procentuální zastoupení dlouhé alely promotoru genu pro serotoninový transportér.

Závěr: Zjištěné osobnostní charakteristiky a genetické výsledky nepodporují souvislost mezi rafeální hypoechogenitou a známými dispozičními faktory k depresivním a úzkostným poruchám. Pouze zvýšený výskyt stresových událostí během 6 měsíců před vyšetřením u anechogenních osob odpovídá etiopatogenetickým nálezům u těchto poruch. Nepodařilo se tak prokázat, že snížená echogenita rafeální zóny je „trait marker“ depresivních a úzkostných poruch, lze však uvažovat o roli „state markeru“. Žádoucí je proto další výzkum.

Klíčová slova: deprese, genetika, osobnost, transkraniální sonografie, úzkost.

promoter of the serotonin transporter gene.

Results: Anechogenic brainstem raphe was found in 11% of the participants, hypoechogenic one in 29%, and normoechogenic one in 60%. Only an increased score of the Social Re-adjustment Rating Scale, an increased agreeableness z-score, and an increased total percentage of the long allele of the promoter of the serotonin transporter gene were found in the anechogenic brainstem raphe group as compared to the normoechogenic one.

Conclusion: Ascertained personal characteristics and genetic outcomes do not support the link between rapheal hypoechogenicity and known dispositional factors for depressive and anxiety disorders. Only an increased occurrence of stressful life events in anechogenic subjects during the 6 months preceding the examination is in accordance with known etiopathogenetic findings in these mental disorders. Our findings failed to prove that the reduced brainstem echogenicity is a trait marker of depressive and anxiety disorders, however, it is possible to consider a role of this condition as a state marker. Therefore, a further research in this sense is suitable.

Key words: anxiety, depression, genetics, personality, transcranial ultrasonography.

ÚVOD

Transkraniální ultrazvukové zobrazení mozku v B-módu (TCS) je zobrazovací metoda využívaná převážně v neurologii, kde slouží jako pomocná metoda při diagnostice Parkinsonovy nemoci a dalších pohybových onemocnění. V oblasti psychiatrie se jedná o metodu experimentální, která se zaměřuje především na oblast rafeální zóny (RZ) mozkového kmene, resp. středního mozku.¹ Součástí této anatomické oblasti jsou rovněž rafeální jádra, hlavní zdroj serotonergních nervových vláken mozku,² která jsou zapojena v etiopatogenezi jak depresivní poruchy,³ tak poruch úzkostných.⁴ Od devadesátých let, kdy Becker et al. poprvé popsali sníženou echogenitu RZ středního mozku,⁵ byla realizována řada dalších studií za použití TCS, které sumárně popsaly sníženou echogenitu RZ u 67 % pacientů s depresivním onemocněním (rozpětí 37–95 %), ale pouze u 15 % osob bez historie

depresivní poruchy (rozpětí 5–36 %).⁶ Hypoechogenita RZ byla popsána rovněž u pacientů s panickou poruchou⁷ a trend k ní u obsedantně-kompulzivní poruchy.⁸ Naprostá většina těchto prací neodhalila souvislost mezi nálezem rafeální hypoechogenity a závažností či průběhem onemocnění, což vedlo k interpretaci sonografických změn jako markeru zranitelnosti vůči rozvoji těchto stavů.¹

V etiopatogenetických teoriích duševních onemocnění se dnes uplatňuje biopsychosociální přístup. Za významné dispoziční faktory k depresivním a úzkostným poruchám lze považovat faktory osobnostní a faktory genetické. Jedním z používaných způsobů charakteristiky osobnosti je tzv. pětifaktorový model osobnosti, který využívá inventáře NEO-PI-R (Revised NEO Personality Inventory) a osobnost charakterizuje v dimenzích neuroticismus,

extraverze, otevřenost vůči zkušenosti, přívětivost a svědomitost.⁹ Nedávná metaanalýza odhalila souvislost mezi výskytem depresivní poruchy a osobnostními rysy charakterizovanými zvýšeným neuroticismem, sníženou extravertí a sníženou svědomitostí,¹⁰ k podobným závěrům dospěla rovněž starší metaanalýza v oblasti depresivních a úzkostných poruch.¹¹

Na úrovni genetických dispozic poukázala mezi prvními na souvislost mezi genetickým polymorfismem promotoru genu pro serotoninový transportér (5-HTTLPR – serotonin transporter-linked polymorphic region) a senzitivitou vůči rozvoji depresivního onemocnění práce Colliera et al.¹² Od té doby byla provedena řada dalších studií s rozporuplnými výsledky.¹³ Dvě z nedávných metaanalýz potvrdily zvýšené riziko rozvoje depresivní poruchy v závislosti na 5-HTTLPR, v prvním případě s OR 1,41,¹⁴ ve druhém případě pouze s OR 1,08.¹⁵ Caspi et al. pak poukázali na souvislost 5-HTTLPR a stresových situací, které teprve ve vzájemné kombinaci vedou k rozvoji depresivní poruchy.¹⁶

Dominantní variabilita 5-HTTLPR spočívá v kombinaci dvou základních variant genu – krátké (S) a dlouhé (L), o jejichž délce rozhodují repetitivní sekvence v promotorové oblasti genu. Přítomnost S-alely je spojena s nižší expresí mRNA pro serotoninový transportér (5-HTT) a nižším zastoupením serotoninového transportéru v membránách zúčastněných buněk.¹⁷ Přestože je známá širší genetická variabilita genu pro 5-HTT, významné funkční následky byly zjištěny především při jednonukleotidové záměně adeninu za guanin uvnitř L-alely (L_A-alela, L_G-alela). Tato záměna v L-alele (L_G-alela) snižuje expresi 5-HTT na úroveň obdobnou S-alele.¹⁸

V období časně dospělosti se předpokládá, že za 50–60 % variability ve skóre neuroticismu jsou zodpovědné genetické faktory.¹⁹ Několik metaanalýz prokázalo, že osoby nesoucí alespoň jednu S-alelu mají oproti osobám nesoucím obě L-alely mírně vyšší skóre ve škále neuroticismu.^{20–22}

Cílem práce bylo ověřit, v souladu s interpretacemi snížené echogenity RZ jako markeru zranitelnosti vůči depresivním a úzkostným poruchám, zda u zdravých dobrovolníků existuje spojení mezi echogenitou RZ a osobnostními rysy dle pětifaktorového modelu osobnosti, zvl. faktorem neuroticismu, nebo echogenitou RZ a genetickým polymorfismem pro serotoninový transportér.

MATERIÁL A METODA

Do studie byli zařazeni studenti prezenčního či kombinovaného studia lékařských i nelékařských oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity. Vyšetření byli v neurosonologické laboratoři Fakultní nemocnice Ostrava v průběhu let 2014–2015. Zařazovacími kritérii byl věk 18–65 let a podpis informovaného souhlasu se zařazením do výzkumu. Vylučovacími kritérii bylo užívání psychofarmak v anamnéze nebo jakákoliv prodělaná psychiatrická či neurologická choroba. Účast ve studii byla bezplatná, účastníkům byly pouze poskytnuty informace o jejich individuálních nálezech a výsledcích škál i s možnými interpretacemi. Psychologické a neurosonologické vyšetře-

ní i odběr krve byly realizovány vždy v průběhu jediného dne.

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Ostrava a proběhla v souladu s poslední verzí Helsinské deklarace a Zásadami pro dobrou praxi (EMEA, 2002).

Použité škály

Účastníci studie vyplnili během vyšetření Beckovu sebeposuzovací škálu deprese (BDI),²³ Beckovu sebeposuzovací škálu úzkosti (BAI)²⁴ a pro posouzení míry stresové zátěže Škálu sociální readaptace (SRRS).²⁵ Osobnost byla popsána prostřednictvím pětifaktorového modelu na základě vyplnění 240 položkového dotazníku NEO-PI-R.²⁶ Součástí administrace byl rovněž základní anamnestický dotazník s údaji o zdravotním stavu a pravidelně užívaných lécích a s potvrzením či odmítnutím údaje o harmonicky prožívaném dětství.

Sonografické vyšetření

Při TCS byl použit ultrazvukový systém MyLab™ Twice (Esaote S.p. A., Janov, Itálie) s 2,5 MHz sektorovou sondou (PA240). Nastavení parametrů přístroje bylo následující: hloubka zobrazení 16 cm, dynamický rozsah „7“ (50 dB), frekvence 1–4 MHz, penetrace „high“, enhancement „3“, denzita „2“, view „9“, persistence „7“, dynamická komprese „0“, gain „26 %“, gray map „0“, S view „off“, 2 fokusy v hloubce 5 cm a 10 cm, mechanický index „0,9“, tkáňové indexy TIS „1,0“, TIB „1,0“, TIC „2,1“.

Ultrazvukové vyšetření RZ bylo u všech účastníků provedeno z levé i pravé strany přes temporální kostní okno v axiální rovině na úrovni mezencefala. Osoby s nedostatečně prostupným temporálním oknem byly ze studie vyloučeny. Vyšetření bylo prováděno jediným sonografistou s 15letou zkušeností při zobrazování vybraných struktur (D. Š.) a uchováno v podobě videozáznamu. V případě hraničního nálezu bylo postoupeno k druhému hodnotiteli (M. J.) a odlišná echogenita byla klasifikována pouze v případě shody obou sonografistů.

Posuzována byla intenzita echosignálu v porovnání s nucleus ruber a úplnost linie RZ. Hodnocení probíhalo na třístupňové škále: anechogenní RZ (dále A-RZ), hypo-echogenní RZ nebo přerušená linie RZ (dále H-RZ) a normální echogenní obraz RZ (dále N-RZ).

Genetické vyšetření

DNA byla izolována pomocí Magna Pure Compact Isolation Kit I na přístroji Magna (Roche). Polymorfismus 5-HTTLPR v promotoru genu pro serotoninový transportér (SLC6A4) byl detekován metodou polymerázové řetězové reakce (PCR), jednonukleotidová záměna adeninu za guanin uvnitř L-alely byla detekována restriční analýzou pomocí enzymu NciI (BioLabs). Fragmenty byly vizualizovány pomocí elektroforézy na polyakrylamidovém gelu. V každé skupině vyšetřovaných vzorků byly použity kontroly, u nichž byla určena přesná sekvence promotoru pomocí sekvenční analýzy na genetickém analyzátoru ABI3130 (Applied Biosystems). Jednotliví účastníci byli

hodnocení podle počtu L_A-alel (0 až 2) oproti počtu S-alel a L_G-alel.

Statistické hodnocení

Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru IBM SPSS, verze 22 (IBM Corporation, USA). Normalita dat byla testována Shapirovým-Wilkovým testem. Porovnání jednotlivých skóre mezi pohlavími bylo provedeno Mannovým-Whitneyovým testem. Porovnání jednotlivých skóre mezi skupinami s odlišnou echogenitou proběhlo v případě normality dat plánovaně pomocí t-testu s Bonferroniho korekcí ($p < 0,025$), kdy skupina N-RZ byla považována za kontrolní. Rozdíly mezi skupinami s odlišnou echogenitou RZ u proměnných, které nesplňovaly požadavek normálního rozdělení, byly testovány pomocí Kruskalova-Wallisova testu. Kategoriální proměnné byly porovnávány pomocí χ^2 testu, v případě nesplnění předpokladů jeho použití pomocí Fisherova exaktního testu.

VÝSLEDKY

Celkově bylo vyšetřeno 111 osob, 2 účastníci byli vyřazeni pro neprostupnost temporálního okna a 8 účastníků z důvodu uvedení neurologického či duševního onemocnění nebo užívání psychofarmak v osobním dotazníku. Jeden účastník musel být vyřazen, protože nevyplnil požadované dotazníky. Mezi 100 zařazenými osobami bylo 18 mužů a 82 žen, průměrný věk účastníků byl $25,7 \pm 7,1$ roku. Výsledky ve skupinách s odlišnou echogenitou RZ (A-RZ, H-RZ a N-RZ) zobrazuje tab. 1.

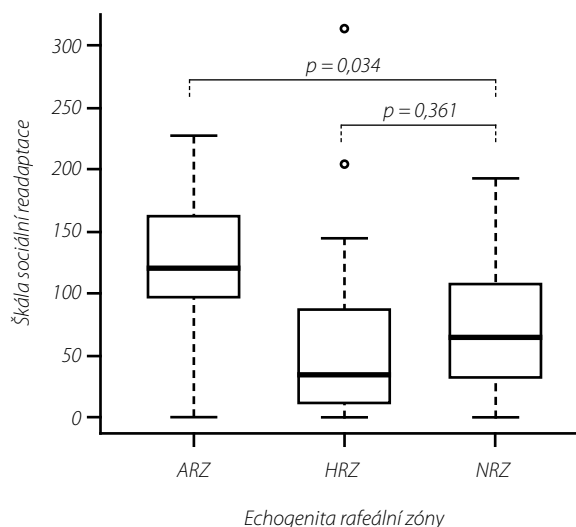
Hodnocení echogenity rafeální zóny

Ve skupině 100 vyšetřovaných byla vizuálně stanovena anechogenní RZ (A-RZ) u 11 subjektů, hypoechogenní

Tab. 1. Výsledky ve skupinách osob s rozdílnou echogenitou rafeální zóny

	A-RZ	H-RZ	N-RZ
Počet osob	11 (11,0 %)	29 (29,0 %)	60 (60,0 %)
Muži	1 (5,6 %)	3 (16,7 %)	14 (77,8 %)
Ženy	10 (12,2 %)	26 (31,7 %)	46 (56,1 %)
Neharmonické dětství	3 (27,3 %)	3 (11,1 %)	8 (14,5 %)
BAI	$7,6 \pm 5,5$	$7,2 \pm 5,3$	$9,1 \pm 8,0$
BDI	$6,7 \pm 5,5$	$5,7 \pm 4,8$	$5,4 \pm 5,8$
SRRS	$124,7 \pm 60,6$	$62,6 \pm 70,1$	$73,5 \pm 48,1$
Neuroticismus	$0,15 \pm 1,08$	$-0,28 \pm 1,14$	$0,11 \pm 1,02$
Extraverze	$0,40 \pm 0,63$	$0,43 \pm 0,88$	$0,31 \pm 1,03$
Otevřenost	$-0,22 \pm 0,46$	$-0,30 \pm 1,01$	$-0,07 \pm 0,76$
Přívětivost	$0,34 \pm 1,14$	$-0,07 \pm 0,92$	$-0,33 \pm 0,95$
Svědomitost	$0,21 \pm 0,79$	$0,02 \pm 1,16$	$0,24 \pm 0,79$
Počet L _A alel	17 (77,3 %)	33 (56,9 %)	65 (54,2 %)

Pozn.: A-RZ – anechogenní rafeální zóna, H-RZ – hypoechogenní rafeální zóna, N-RZ – normoechogenní rafeální zóna, BAI – Beckova škála úzkosti, BDI – Beckova škála deprese, SRRS – škála sociální readaptace.



Graf 1. Skóre Škály sociální readaptace ve skupinách s odlišnou echogenitou rafeální zóny

(ARZ – anechogenní RZ, HRZ – hypoechogenní RZ, NRZ – normoechogenní RZ)

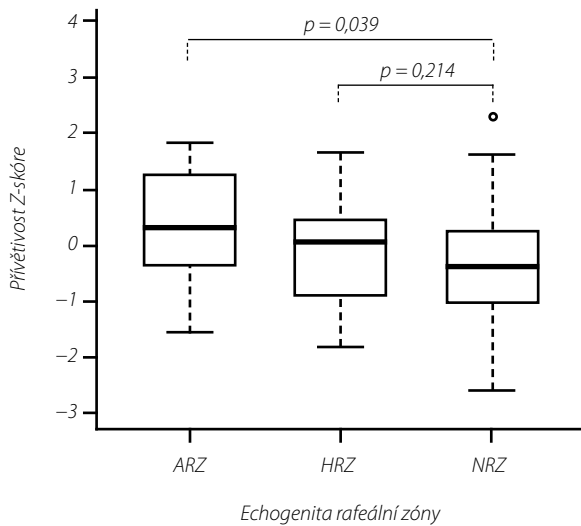
RZ (H-RZ) u 29 subjektů a normální echogenita RZ (N-RZ) u 60 subjektů, takže celkový počet účastníků, u nichž byla zjištěna nižší než normální echogenita, činil 40 %. Jednotlivé vizuálně stanovené skupiny se mezi sebou nelišily statisticky významně ve věku ani pohlaví, přesto však byl zachycen mírný trend k častějšímu zařazení mužů než žen do normoechogenní skupiny N-RZ (77,8 % vs. 56,1 %, $p = 0,089$).

Psychometrické škály

Průměrné skóre BAI činilo v souboru $8,4 \pm 7,0$, BDI $5,6 \pm 5,5$ a SRRS $76,0 \pm 58,8$. Mezi muži a ženami nebyl statisticky významný rozdíl ve skóre BAI a BDI, skóre SRRS však bylo nižší u mužů $55,8 \pm 66,6$ než u žen $80,4 \pm 56,5$ ($p = 0,029$).

Mezi skupinami s vizuálně definovanou echogenitou RZ byl zjištěn rozdíl ve skóre SRRS ($p = 0,004$): osoby s vizuálně definovanou echogenitou A-RZ měly statisticky významně vyšší skóre SRRS ($124,7 \pm 60,6$) oproti skupině H-RZ ($62,6 \pm 70,1$; $p = 0,003$) i N-RZ ($73,5 \pm 48,1$; $p = 0,034$), skupiny H-RZ a N-RZ se ve skóre SRRS nelišily (graf 1). Skupiny A-RZ, H-RZ a N-RZ se nelišily ve skóre BAI a BDI.

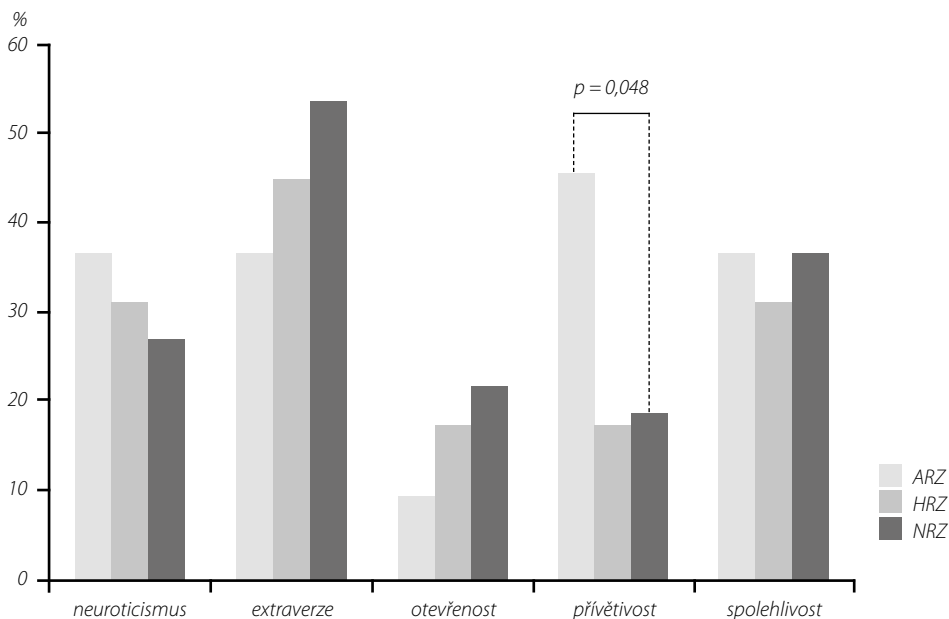
V dotazníku NEO-PI-R bylo v souboru zjištěno průměrné z-skóre v položce neuroticismus $0,072 \pm 1,051$, extraverze $0,354 \pm 0,945$, otevřenost $-0,153 \pm 0,811$, přívětivost $-0,182 \pm 0,974$ a svědomitost $0,171 \pm 0,906$. U osobnostních dimenzí neuroticismus, otevřenost a svědomitost nebyla zjištěna rozdílná úroveň z-skóre mezi skupinami A-RZ vs. N-RZ ani H-RZ vs. N-RZ; stejně tak nebyl zjištěn rozdíl z-skóre mezi všemi třemi skupinami v osobnostní dimenzi extraverze, která nebyla charakterizována normálním rozdělením. V osobnostní dimenzi přívětivost bylo zjištěno zvýšené z-skóre ($p = 0,039$) ve skupině A-RZ ($0,34 \pm 1,14$) oproti skupině N-RZ ($-0,33 \pm 0,95$), ale nikoliv ve skupině H-RZ ($-0,07 \pm 0,92$) oproti skupině N-RZ (graf 2).



Graf 2. Z-skóre v dimenzi přívětivost ve skupinách s odlišnou echogenitou rafeální zóny

(ARZ – anechogenní RZ, HRZ – hypoechogenní RZ, NRZ – normoechogenní RZ)

V osobnostních dimenzích nebylo zjištěno při porovnání všech tří skupin A-RZ, H-RZ a N-RZ rozdílné zastoupení osob se zvýšeným skóre (z-skóre $\geq 0,6$) či se sníženým skóre (z-skóre $\leq -0,6$), pouze v dimenzi přívětivost bylo zjištěno statisticky významné vyšší zastoupení ($p = 0,048$) osob se zvýšeným z-skóre mezi skupinami A-RZ (46 %) a N-RZ (18 %), nikoliv však H-RZ (17 %) a N-RZ (18 %). Procentuální zastoupení osob se zvýšenými z-skóre jednotlivých osobnostních dimenzí mezi osobami s rozdílnou echogenitou RZ zobrazuje graf 3.



Graf 3. Procentuální zastoupení osob se zvýšeným z-skóre (z-skóre $\geq 0,6$) jednotlivých osobnostních dimenzí ve skupinách s odlišnou echogenitou rafeální zóny

(ARZ – anechogenní RZ, HRZ – hypoechogenní RZ, NRZ – normoechogenní RZ)

V rámci hodnocení dětství nepovažovalo dětství za harmonické ve skupině A-RZ 27,3 % osob, ve skupině H-RZ 11,1 % a ve skupině N-RZ 14,5 %, tyto rozdíly nebyly statisticky signifikantní.

Genetický polymorfismus serotoninového transportéru

V souboru sledovaných osob vykazovalo v rámci 5-HTTLPR celkově 36 osob dvě L_A alely, 43 osob jednu L_A alelu a 21 osob žádnou L_A alelu. Ve skupinách s žádnou, jednou či dvěma L_A -alelami nebyl zjištěn rozdíl ve skóre BAI, BDI a SRRS.

Skupiny s rozdílnou echogenitou RZ se mezi sebou nelišily v počtu osob s různým zastoupením L_A alel. Ani opačně nebyla zjištěna mezi skupinami osob s žádnou L_A alelou a dvěma L_A alelami rozdílná rafeální echogenita. Zastoupení alel L_A ve vztahu k celkovému počtu všech alel však činilo ve skupině A-RZ 77,3 %, ve skupině H-RZ 56,9 % a ve skupině N-RZ 54,2 %. Toto rozložení sice nebylo signifikantní ($p = 0,130$), přesto se však signifikantně lišilo zastoupení L_A alel ve skupině A-RZ a N-RZ ($p = 0,044$).

DISKUSE

Ultrazvukové vyšetření podstoupilo celkem 111 studentů zdravotnických oborů, mezi nimiž převažovaly ženy a spíše mladší osoby. To je pravděpodobnou příčinou toho, že pro neprostupnost temporálního okna musely být ze souboru vyřazeny pouze 2 osoby (1,8 %), což bylo méně, než je obvyklé.²⁷

Jakákoliv snížená echogenita byla zjištěna u 40 % osob bez anamnézy psychiatrického či neurologického one-

mocnění. To je výrazně vyšší podíl, než uvádějí ve své přehledové práci Krogias a Walter, kteří zjistili u osob bez anamnézy duševní či neurologické choroby sníženou echogenitu RZ v 15 % případů (rozsah 5–36 %).⁶ V naší předchozí práci⁷ byla ve skupině zdravých kontrol zjištěna hypoechogenita RZ ve 30,8 % případů, což naznačuje, že nastavení přístroje a zavedený způsob posuzování na našem pracovišti vedou k častější diagnostice rafeální hypoechogenity. TCS je však subjektivní metoda, u níž uniformita přístupu musí být garantována vůči kompletnímu souboru studie, nikoliv však mezi studii či pracovišti navzájem.

Ultrazvukové nálezy a výsledky psychometrických škál

V práci nebyla zjištěna souvislost mezi echogenitou RZ a škálami hodnotícími závažnost depresivních či úzkostných příznaků, což odpovídá nálezům většiny předchozích prací a přispělo ke spojování nálezu s dispozicemi k onemocnění.¹ Zatímco metanalýza Hakulinena et al. prokázala na základě pětifaktorového modelu osobnosti, že probíhající i budoucí depresivní porucha je spojena se zvýšenými skóre neuroticismu a sníženými skóre extravertze a svědomitosti,¹⁰ tato práce obdobnou souvislost mezi zmíněnými osobnostními rysy, zvl. neuroticismem, a rafeální hypoechogenitou nepotvrdila. Jednotlivé echogenní skupiny se ve zmíněných třech dimenzích co do z-skóre nelišily, a přestože s klesající echogenitou RZ narůstal počet osob se zvýšeným skóre neuroticismu (z-skóre $\geq 0,6$) a klesal počet osob se zvýšeným skóre extravertze, rozdíly nebyly statisticky významné, což může souviset s nepřítomností dispozičního faktoru či s jeho menším vlivem a malou velikostí souboru.

Na druhou stranu mezi osobami s anechogenní RZ bylo oproti osobám normoechogenním zjištěno signifikantně vyšší skóre přívětivosti a také vyšší procentuální zastoupení osob se zvýšeným skóre přívětivosti. Přívětivost charakterizuje interpersonální chování a nejvýraznější charakteristikou osob s vysokým skóre je altruismus.²⁸ Takový osobnostní rys bychom mohli očekávat u studentů pomáhajících profesí, nevysvětluje však vyšší zastoupení „přívětivých“ osob ve skupině s anechogenní RZ. Přívětivost bývá někdy považována za osobnostní dimenzi, která má příznivý vliv na vyrovnání se s traumatickými událostmi ve smyslu pozitivní adaptace, nikoliv však izolovaně, ale paralelně s ostatními osobnostními dimenzemi.^{29,30} U pacientů s chronickým onemocněním byla zvýšená přívětivost spojená s větší sociální podporou okolí a nižším výskytem deprese,³¹ což naznačuje možný preventivní účinek proti rozvoji deprese v případě zátěžových okolností.

Také v naší práci byl jediný další rozdíl mezi skupinami A-RZ vs. H-RZ a N-RZ zjištěn v případě SRRS, když právě skupina A-RZ měla vyšší skóre stresové zátěže než zbylé dvě skupiny. Tato škála hodnotí výskyt definovaných stresujících situací v životě v posledních 6 měsících, aniž odráží subjektivní prožívání psychické zátěže v těchto situacích. Takový nálezy sice odpovídá etiopatogenetickým teoriím deprese, plně posouzení možného spojení stresové zátěže a anechogenity RZ by však vyžadovalo delší sledování psychické zátěže a jejich další psychický vývoj.

Ultrazvukové nálezy a genetický polymorfismus serotoninového transportéru

V biologické rovině je možné za jednu z dispozic k rozvoji depresivních stavů považovat 5-HTTLPR. Za rizikový je pokládán výskyt jiných než tzv. L_A -alel pro serotoninový transportér (tedy tzv. S-alel a L_G -alel), které snižují jeho expresi a pravděpodobně alterují funkci serotonergních drah.¹⁸ Počty osob s žádnou, jednou či dvěma alelami L_A se však nelišily v závislosti na echogenitě RZ, pouze ve skupině s popsanou anechogenní RZ (A-RZ) se vyskytovalo celkově vyšší zastoupení alel L_A než ve skupině s normální echogenitou RZ (N-RZ). To je opačná než předpokládaná souvislost, která může naznačovat, že anechogenita RZ odráží změny v serotonergním systému jiným, komplexnějším mechanismem, než bylo predikováno. V několika studiích bylo rovněž prokázáno, že nejen 5-HTTLPR, ale také epigenetické faktory, jako jsou např. různé druhy špatného zacházení v dětství ústící v hypermetylacii promotoru 5-HTT genu, mohou snižovat expresi 5-HTT a ovlivňovat funkci serotonergních drah.^{32,33} Tato souvislost nebyla v našem výzkumu komplexněji zkoumána, avšak v hodnocení harmonie dětství nebyly zjištěny rozdíly.

Souhrnné nálezy

Celkově lze jednotlivé nálezy shrnout tak, že u osob s anechogenní RZ bylo zjištěno zvýšené procentuální zastoupení L_A -alely pro serotoninový transportér, které je spojeno se zvýšenou odolností proti rozvoji depresivních stavů ve stresové zátěži. Skupina osob s anechogenní RZ dokonce vykazovala vyšší výskyt stresových událostí v posledních 6 měsících, úzkostné ani depresivní prožívání se však nelišilo proti zbytku souboru. V osobnostní rovině nebyl zjištěn zvýšený ani snížený trend k prožívání negativních afektů charakterizovaný rysem neuroticismu, skupina se vyznačovala pouze zvýšeným vyjádřením rysu přívětivosti, který je spojen se zvýšenou adaptací na stresovou zátěž a pro sociálním chováním, které může zajišťovat reciproční sociální podporu v případě nepříznivých okolností. Tyto nálezy jsou v rozporu se vstupními hypotézami o zvýšeném neuroticismu či sníženém zastoupení L_A -alel genu pro serotoninový transportér. Jedině nálezy zvýšené stresové zátěže tak odpovídá etiopatogenetickým teoriím vzniku úzkostných a depresivních poruch. Při určité interpretační volnosti by bylo možné uvažovat, zda narušená echogenita RZ, která nevyjadřuje závažnost nemoci a není pravděpodobně „trait markerem“ onemocnění, nemůže být spíše markerem vyčerpávajících se (a po propuknutí nemoci vyčerpaných) adaptačních možností organismu při zvýšené stresové zátěži, tedy formou „state markeru“. To by však vyžadovalo průkaz dynamiky změn v závislosti na vývoji onemocnění, nejlépe obnovení normoechogenity po dosažení úzdravy, takové studie však nejsou k dispozici.

Za limity práce lze považovat především velikost zkoumaného souboru, průřezové hodnocení, chybějící subjektivní posouzení stresové zátěže a posuzování echogenního obrazu druhým sonografistou pouze v případě diagnostických rozpaků.

ZÁVĚR

Ačkoliv se nepodařilo prokázat souvislost mezi sníženou echogenitou rafeální zóny mozkového kmene a dvěma druhy zkoumaných dispozic k depresivním a úzkostným stavům, není vyloučeno, že mohou v jiné či komplexnější rovině existovat. Žádoucí je proto další výzkum, který by měl tyto výsledky ověřit či rozšířit své zaměření např.

na subjektivní prožívání stresu nebo dlouhodobější psychotraumatizaci, nejlépe na větším základním souboru. Důležité by bylo rovněž sledovat možnou dynamiku změn v echogenitě RZ před propuknutím nemoci, po propuknutí a v její remisi a rovněž sledovat možný vliv užívání psychofarmak na změny echogenity RZ. Přínosné může být také zařazení rodinných příslušníků pacientů.

LITERATURA

- Šilhán P, Školoudík D, Jelínková M et al. Možnosti transkraniální sonografie na neuropsychiatrickém pomezí. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79 (6): 649–654.
- Azmitia EC, Segal M. An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1978; 179: 641–667.
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1237–1264.
- Kahn RS, Van Praag HM, Wetzler S, Asnis GM, Barr G. Serotonin and anxiety revisited. *Biological Psychiatry* 1988; 23 (2): 189–208.
- Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1994; 55 (2): 75–84.
- Krogias C, Walter U. Transcranial Sonography Findings in Depression in Association With Psychiatric and Neurologic Diseases: A Review. *J Neuroimaging* 2016; 26 (3): 257–263.
- Šilhán P, Jelínková M, Walter U et al. Transcranial sonography of brainstem structures in panic disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2015; 234: 137–143.
- Mavrogiorgou P, Nalato F, Meves S et al. Transcranial sonography in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2013; 47 (11): 1642–1648.
- Costa PT, McCrae RR. NEO-PI-R Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R). Odessa: Psychological Assessment Resources; 1992.
- Hakulinen C, Elovainio M, Pulkki-Råback L et al. Personality and depressive symptoms: Individual participant meta-analysis of 10 cohort studies. *Depress Anxiety* 2015; 32 (7), 461–470.
- Kotov R, Gamez W, Schmidt F, Watson D. Linking „big” personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychological Bulletin* 2010; 136 (5): 768–821.
- Collier DA, Stöber G, Li T et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 453–460.
- Kiyohara C, Yoshimasu K. Molecular epidemiology of major depressive disorder. *Environ Health Prev Med* 2009; 14: 71–87.
- Kiyohara C, Yoshimasu K. Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2010; 20 (2): 49–58.
- Clarke H, Flint J, Attwood AS, Munafò MR. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40 (11): 1767–1778.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301 (5631): 386–389.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–1531.
- Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 815–826.
- Lahey BB. Public health significance of neuroticism. *Am Psychol* 2009; 64 (4): 241–256.
- Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Molecular Psychiatry* 2004; 9: 197–202.
- Sen S, Burmeister M, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *American Journal of Medical Genetics: Neuropsychiatric Genetics* 2004; 127: 85–89.
- Sen S, Burmeister M, Ghosh D. 5-HTTLPR and anxiety-related personality traits meta-analysis revisited: Response to Munafò and colleagues. *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 893–895.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4 (6): 561–571.
- Beck AT, Laude R, Bohnert M. Ideation components of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 319–325.
- Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 1967; 11 (2): 213–218.
- Hřebíčková M. NEO osobnostní inventář (podle NEO-PI-R P. T. Costy a R.R. McCrae), 1. české vydání. Praha: Testcentrum 2004.
- Školoudík D, Walter U. Method and Validity of Transcranial Sonography in Movement Disorders. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 7–34.
- Hřebíčková M. Vnitřní konzistence české verze NEO osobnostního inventáře (NEO-PI-R). *Československá psychologie* 2002; 46: 520–535.
- Shakespeare-Finch J, Gow K, Smith S. Personality, Coping and Posttraumatic Growth in Emergency Ambulance Personnel. *Traumatology* 2005; 11: 325–334.
- Karanci AN, Işikli S, Aker AT et al. Personality, posttraumatic stress and trauma type: factors contributing to posttraumatic growth and its domains in a Turkish community sample. *Eur J Psychotraumatol* 2012; 3: 20249.
- Hoth KF, Christensen AJ, Ehlers SL, Raichle KA, Lawton WJ. A Longitudinal Examination of Social Support, Agreeableness and Depressive Symptoms in Chronic Kidney Disease. *J Behav Med* 2007; 30 (1): 69–76.
- Beach SR, Brody GH, Todorov AA, Gunter TD, Philibert RA. Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: an examination of the Iowa adoptee sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153 B (2): 710–713.
- Kang HJ, Kim JM, Stewart R et al. Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 44: 23–28.