

Prof. MUDr. Ivo Paclt, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a
VFN



DĚTSKÁ A DOROSTOVÁ PSYCHIATRIE

Úvod.

Vývojové chápání v psychiatrii zůstává stále na okraji zájmu psychiatrů a to zejména psychiatrů, kteří se věnují psychiatrii dospělých. Moderní aspekty vývoje se nezabývají pouze etiopatogenetickými aspekty schizofrenie, ale také ostatními závažnými poruchami jako je hyperkinetický syndrom, obsedantně kompulzivní porucha, bipolární porucha apod. Praktickými důsledky uplatňování vývojového principu je nejen včasná léčba, zejména farmakologická, ale také chápání vývojových změn jako obecnější charakteristiky, která může na jedné straně překračovat zavedené diagnostické kategorie a na druhé straně vést k lepšímu chápání výsledků terapie včetně rozvoje farmakoresistence. K pochopení uvedených zákonitostí značnou měrou přispívají moderní zobrazovací metody u dětské a adolescentní populace. Základem je vývojové chápání transmitterových změn (viz následující tabulka)

Nejdůležitější
neurofyzilogické aspekty
duševních poruch v dětském
a dorostovém věku.

System	Změna aktivity a věkem	Jiné změny s věkem	Literatura
Dopaminergní	Pokles	Pokles CSF HVA Pokles D1, D2 receptorů	Cohen a kol., 1974 Seeman a kol., 1987
Noradrenergní	Vzestup	Sérum NE vzrůstá Sérum DBH vzrůstá MAO v krev. dest. klesá	Ziegler a kol., 1976 Freedman kol 1972 Koudelová □ Paclt 1986 Young a kol., 1980
Serotonergní	Nezměněn (?)	CSF 5-HIAA se nemění Mozková 5-HIAA se nemění Krevní 5-HT klesá	Leckman a kol., 1980 Gottfries a kol., 1975 Ritvo a kol., 1971
Cholinergní	Vzestup (?)	Mozkový CAT vzrůstá	Diebler a kol., 1979
GABAergní	Pokles (?)	Mozková GAD klesá (po 1.roce života)	Diebler a kol., 1979

Vysvětlivky:

CAT - cholinacetyltransferáza, CSF - Mozkomíšni mok, d-dopamin,
DBH - dopamin-beta-hydroxyláza GABA - gama-aminomáselná kyselina,
GAD - glutamátdekarboxyláza, HVA - homovanilová kyselina, 5-HT - serotonin,
5-HIAA - kyselina 5-hydroxyindolactová, MAO-monoaminoxidáza, NE-noradrenalin.

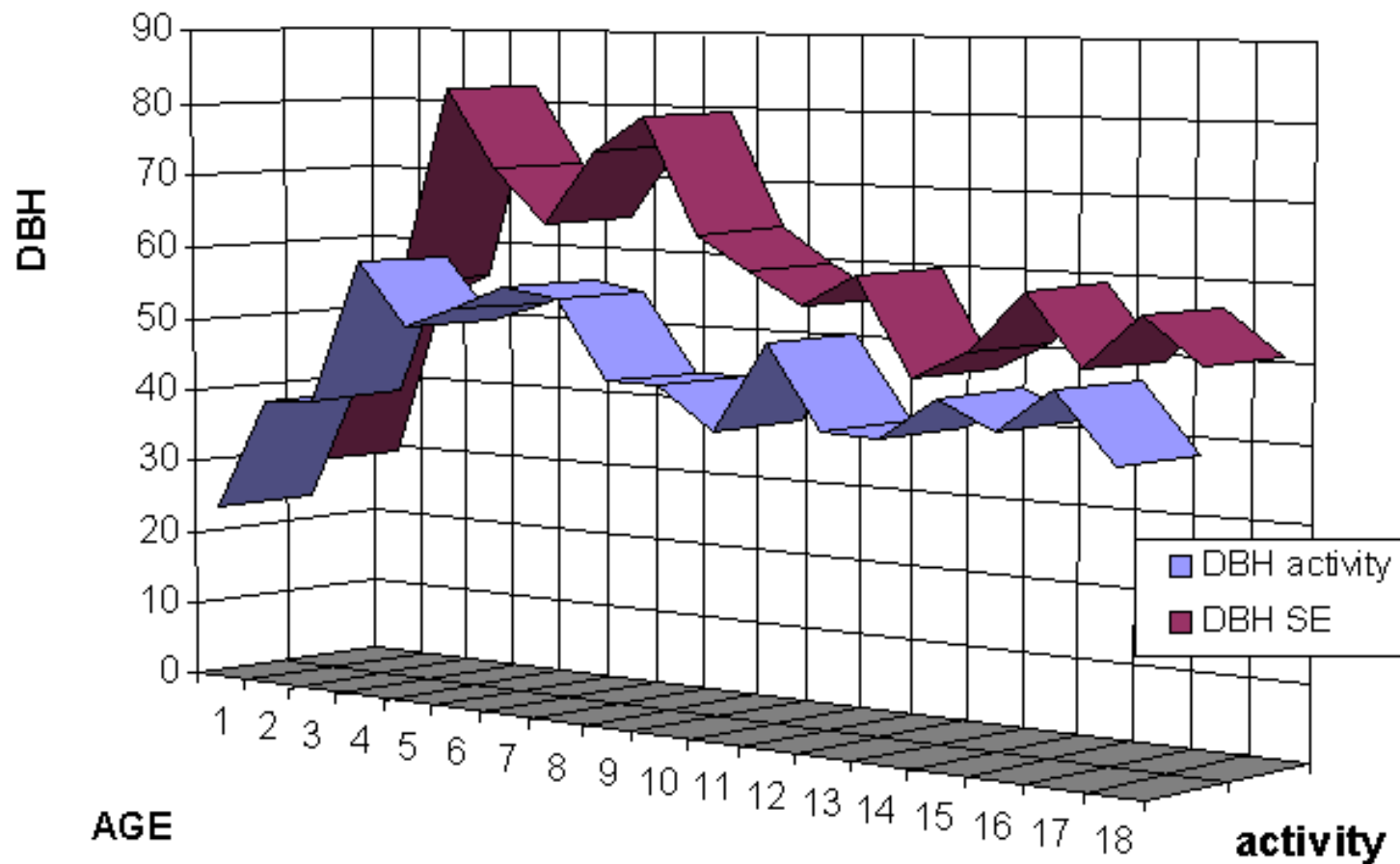
Dopaminergní aktivita vývojové změny:

Výzkum dopaminergní transmise metodou pozitronové emisní tomografie prokázal, že denzita D_1 a D_2 receptorů ve striatu se zvyšuje až do 2 – 3 let a potom klesá (Seeman et al. 1987). Toto snížení je nejzřetelnější u adolescentů a mladých dospělých, ale pokračuje pomalu po celý život s kvocientem 3,2 % na jednu dekádu ve srovnání s receptorem D_1 . snížení počtu receptorů D_2 je pomalejší, tedy kvocient D_1/D_2 se zvyšuje s věkem (Seeman et al. 1987). **Snížení aktivity dopaminergního systému lze dokumentovat rovněž na snížení hlavního metabolitu v cerebrospinálního moku – kyseliny homovanilové.**

DBH jako noradrenergí marker

DBH aktivita představuje vývojový noradrenergí marker. Aktivita s věkem až do puberty stoupá. Následně mezi 13. až 15. rokem klesá a později až do 20. roku stoupá. V dospělosti mezi 20. a 50. rokem věku je aktivita dopamin-beta-hydroxylázy vyrovnaná. Tento průběh je totožný jak u všech zkoumaných experimentálních zvířat, tak i u člověka. (Paclt, et al., 1997, 2004)

Vývojové změny DBH u člověka



Noradrenergní transmise u vybraných duševních poruch

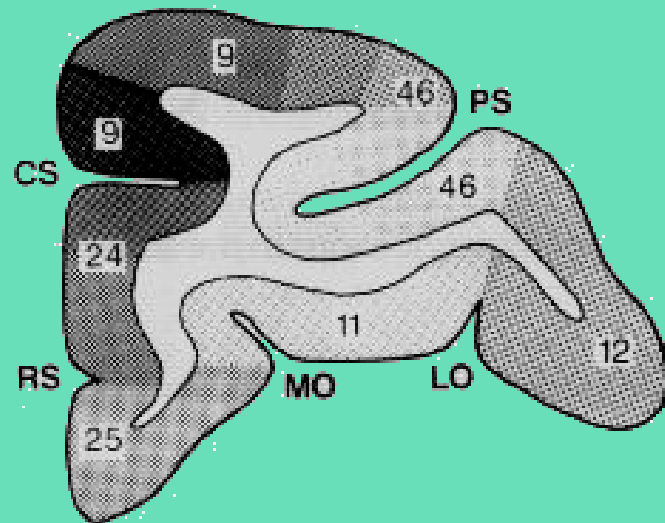
Genetické studie stejně jako nálezy biochemické upozorňují na změny noradrenergní transmise u některých vývojově podmíněných poruch (**infantilní autismus, hyperkinetický syndrom**) – Robinson, et al., 2001, Wigg, et al., 2002. Větší počet prací, které vznikly v posledních 15 letech ukazuje, že **psychotické depresivní poruchy** se vyznačují výrazným snížením aktivity noradrenergního systému měřeného pomocí aktivity dopamin-beta-hydroxylázy v plazmě (Wood et al., 2002). Paclt et al. 1997 prokázali snížení dopamin-beta-hydroxylázy u **závažných depresivních poruch dětského a dorostového věku**.

Dopaminergní, noradrenergní a serotoninergní neurony v CNS

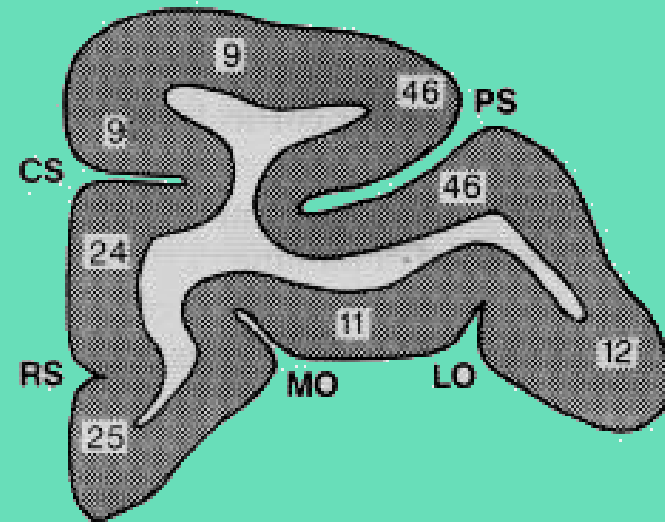
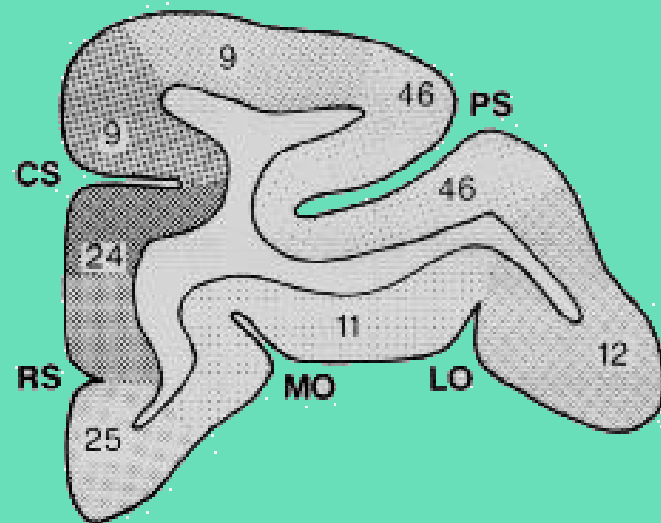
Lewis et al., 1992

- Studie na primátech
- Barvení jednotlivých enzymů
- Rozvržení dopaminergních noradrenergních a serotoninergních neuronů CNS
- DBH se vyskytuje jen v noradrenergních neuronech, dopaminergní a noradrenergní systém je zcela oddělen
- Serotoninergní neurony jsou rozloženy stejnoměrně v celé CNS na rozdíl od neuronů dopaminergních a noradrenergních.

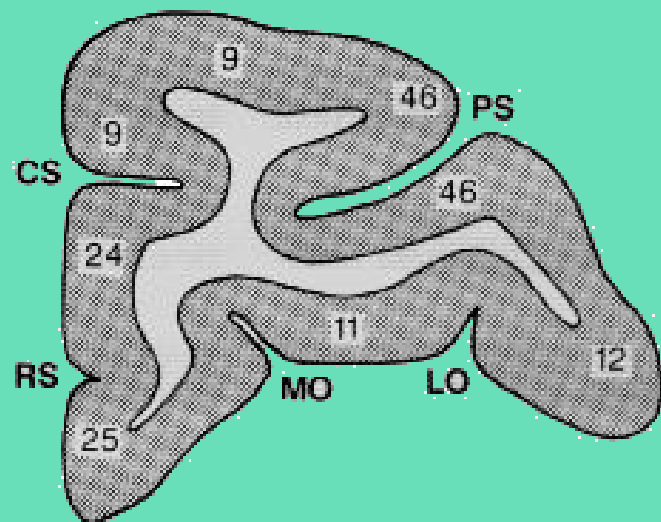
TYROSINE HYDROXYLASE



DOPAMINE-BETA-HYDROXYLASE

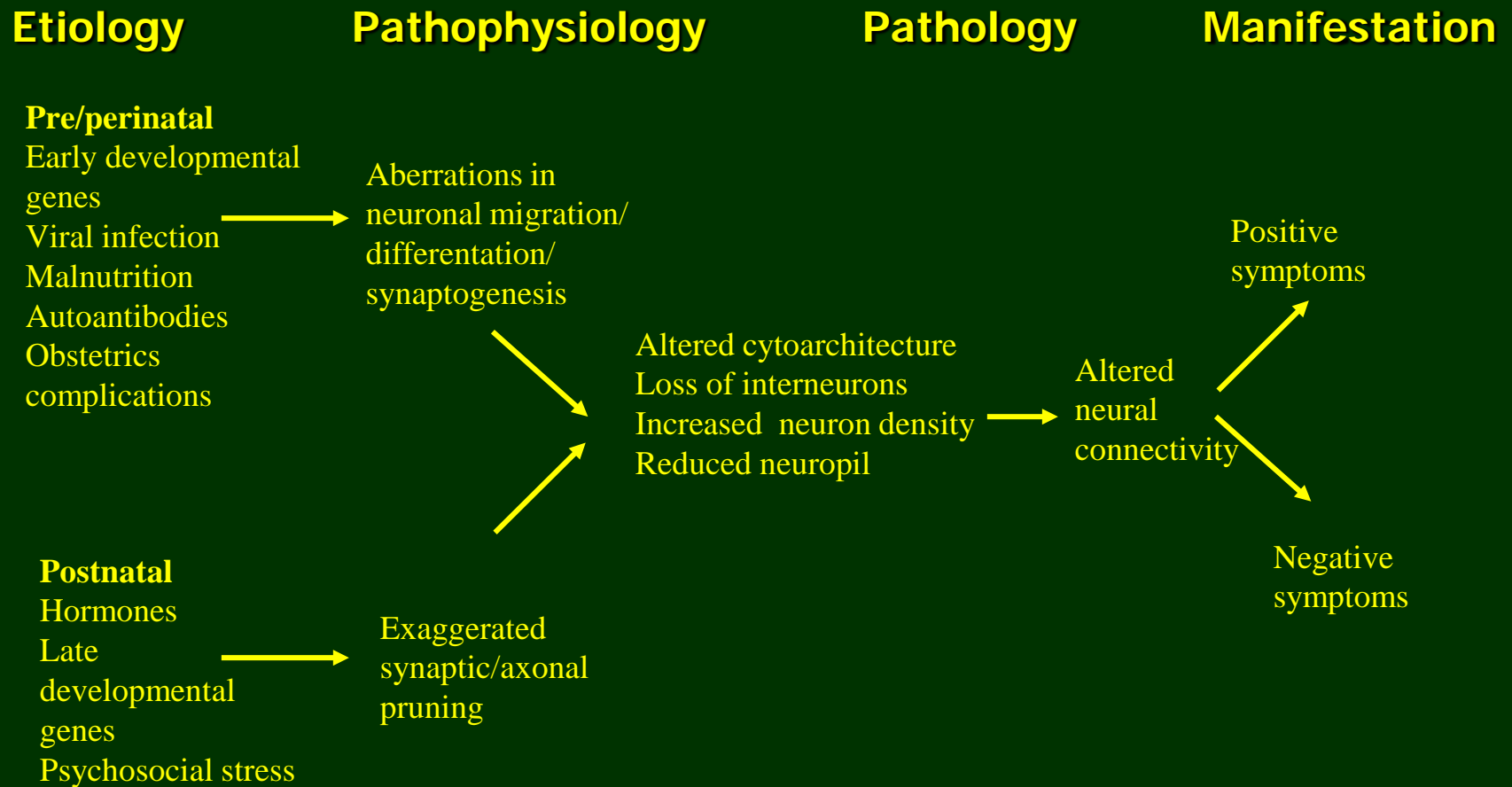


CHOLINE ACETYLTRANSFERASE



SEROTONIN

Vývojové aspekty schizofrenního onemocnění



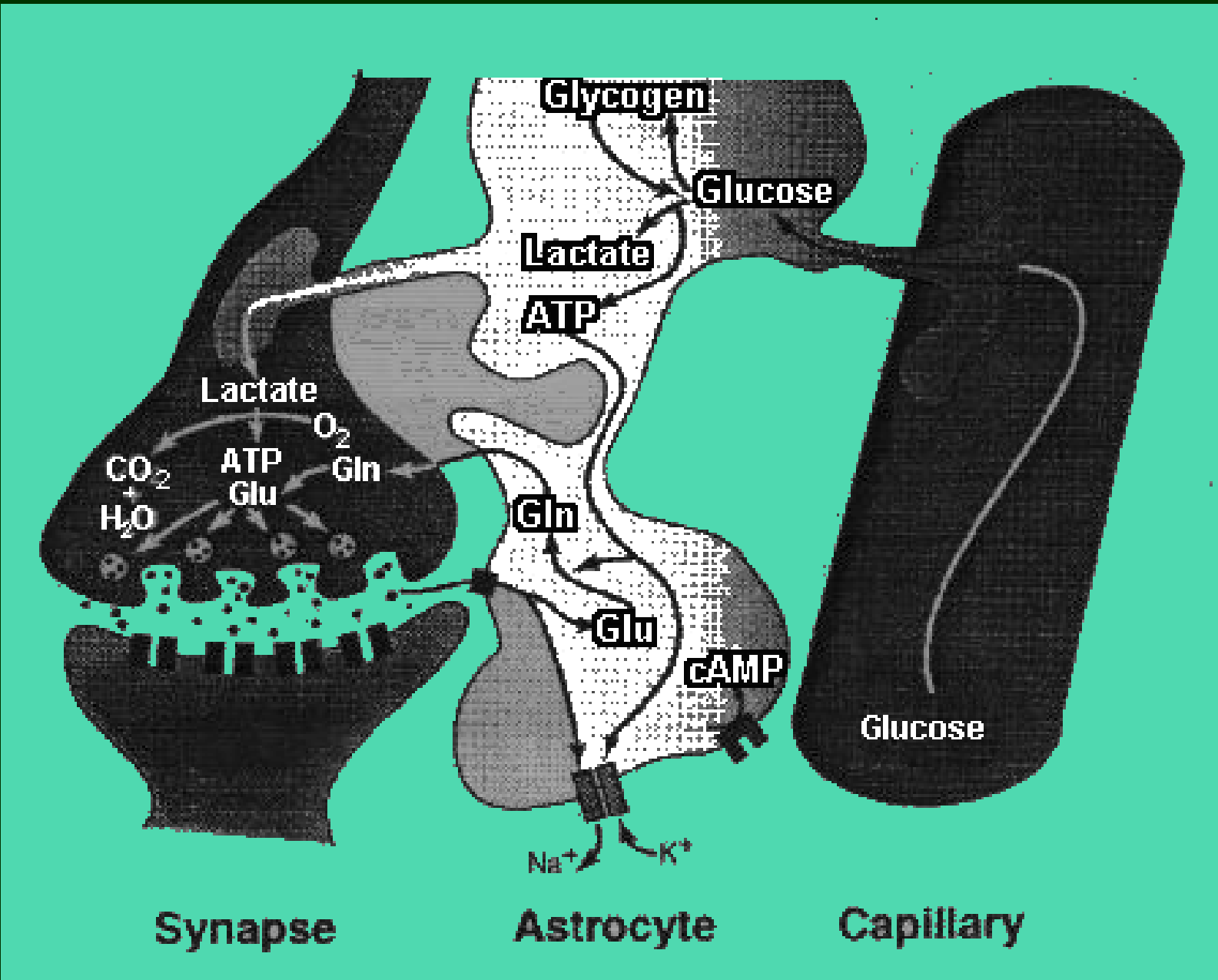
Neurovývojové modely u závažných duševních poruch

	Časný neurovývojový model	Pozdní neurovývojový model	Časný a pozdní neurovývojový model
MRI studie	Snížení kraniálního volumu, ztráta šedé a bílé hmoty	Normální kraniální volum, redukce šedé hmoty	Snížení kraniálního volumu a ztráta šedé a bílé hmoty
Neuropatologické studie	Redukce všech buněk, alterace lokalizace, a cytoarchitektury	Redukce synaptické density, vzestup kortikální neuronové density, normální buněčná lokalizace a cytoarchitektura	Redukce neuronální a synaptické density, vzestup synaptické density v některých lokalizacích jako je temporolimbický kortex, alterovaná buněčná lokalizace a cytoarchitektura
Klinické studie	Mentální retardace, autismus,	„Schizofrenie dospělého věku“	Schizofrenie u mentálně retardovaných a/nebo autistů



Synapse a gliální systém

- Synapse je výrazně ovlivněna cévními a gliálními elementy, které mohou výrazně měnit funkční stav synapse. (glukósa, glykogen, laktát a makroergní fosfáty)



Synapse

Astrocyte

Capillary

Klinické aspekty
nejdůležitějších poruch v
dětské a dorostové
psychiatrii.

Hyperkinetická porucha

- Základní příznaky: porucha pozornosti, hyperaktivita, impulzivita
- Výskyt v populaci 3-6%
- Vývojová charakteristika od přeškolního věku do dospělosti (variabilní vývoj)
- Terapie: farmakoterapie dítěte (zejména stimulancia), KBT rodičů
- Úspěšnost léčby: 60-70%

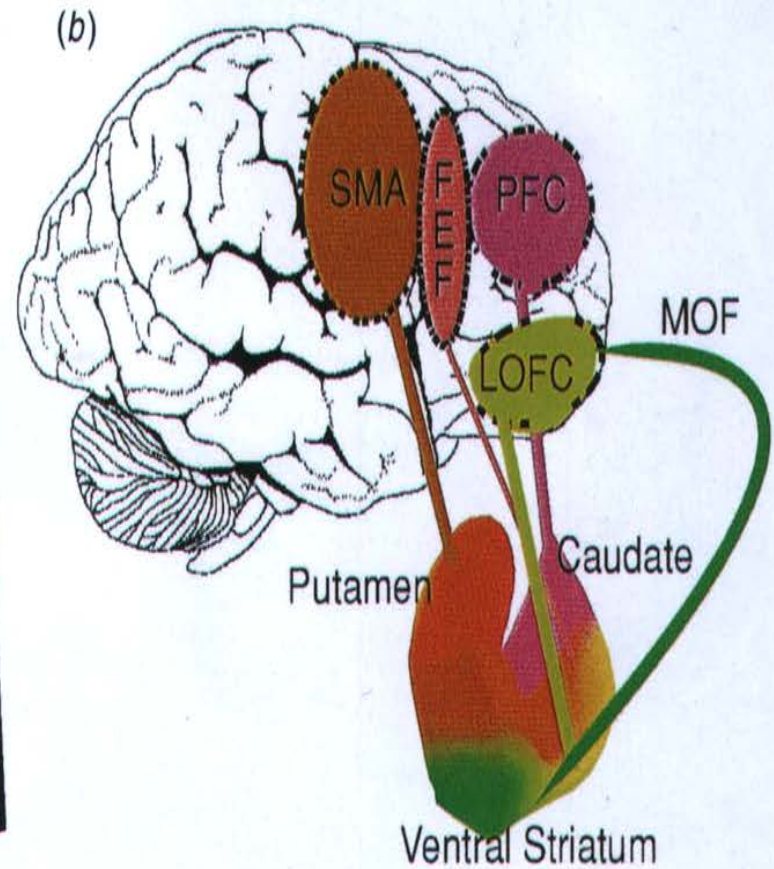
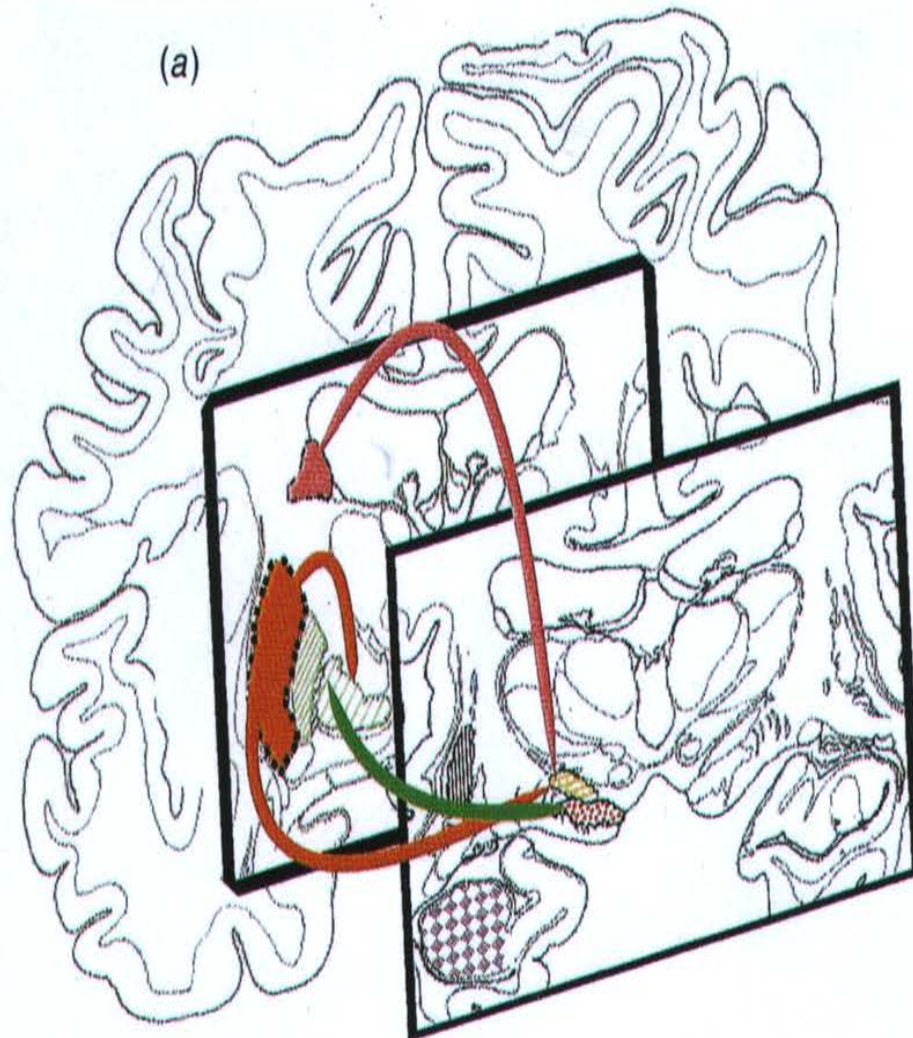
Etiologie a patofyziologie ADHD a poruch chování v předškolním věku I

- Interakce genu a *environmentálních vlivů*
- *Základní genetický substrát ADHD*
- DRD4, DAT, DRD5, DBH, 5HTT, HTR1B a SNAP25
- *Zvýšení poměru D2/D3 na receptorech basálních ganglií, zejména ve striátu. (změny postsynaptické membrány)*
- *Porodní nezralost novorozence (riziko cerebrální ischemie) – deficit dopaminergní a noradrenergní transmise*
- *Vliv toxického působení látek v graviditě matky (alkohol, kouření, drogy)*

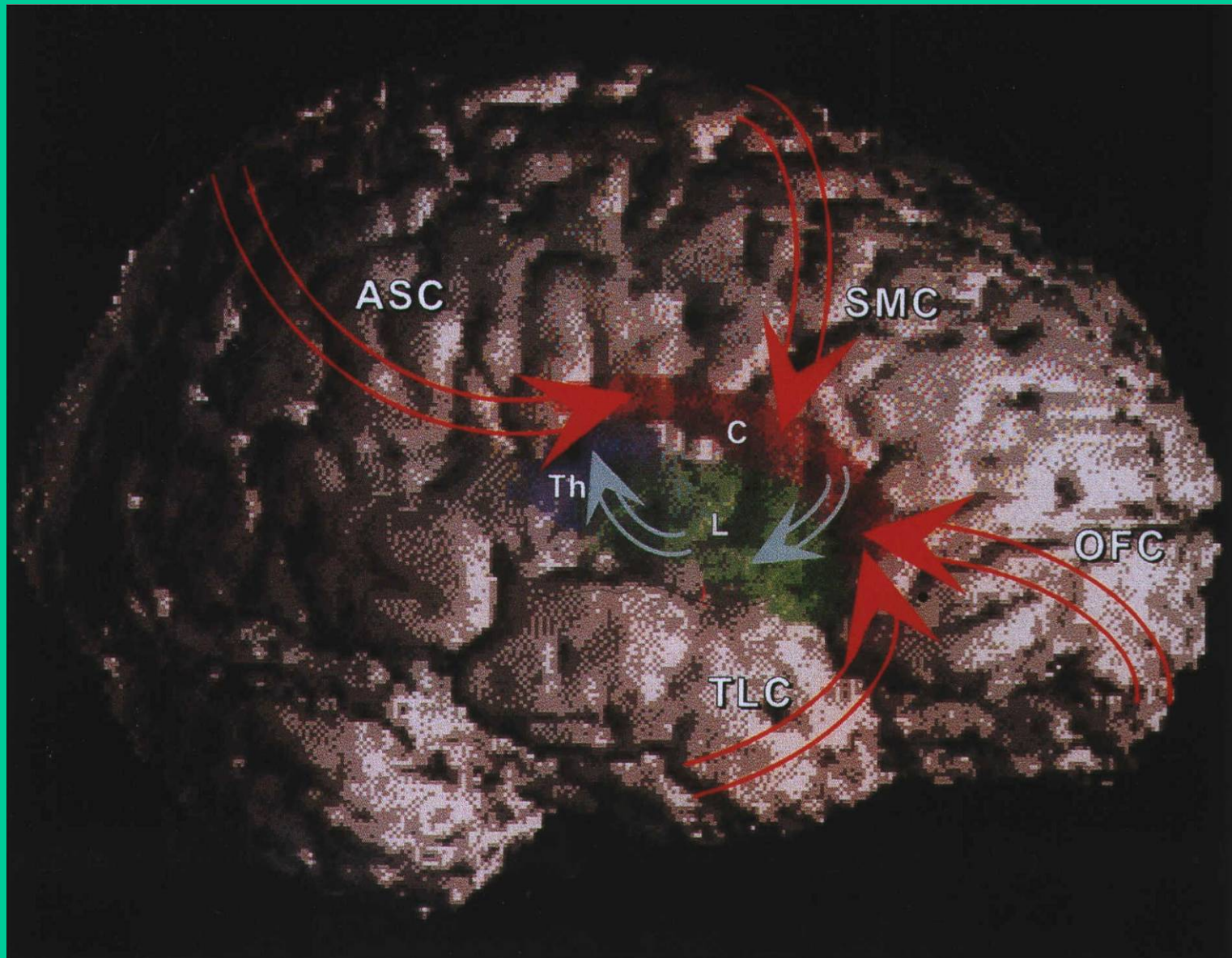
Etiologie a patofyziologie ADHD a poruch chování v předškolním věku II

- Změny objemu vyvíjejícího se mozku (MR)
4% zmenšení celkového objemu mozku (bílá a šedá hmota) zmenšení frontálního laloku (-3,6% až -12,7%), mozečkového vermisu (-11,1% až -12,3%), bazálních ganglií (-5,4% až -19%) a corpus calosum (-5,7% až -12,2%)
- Alterace REM a nonREM spánku (excitační cholinergní neurony ve frontální kůře)

Neuroanatomie ADHD I



Neuroanatomie ADHD II



Komorbidity ADHD – dětská psychiatrie

- opoziční porucha chování (40 – 70 %)
- porucha chování (20 – 56 %)
- psychopatie *přibližně* (20 %)
- delikvence antisociální aktivity (18 – 30 %)
- úzkostné poruchy (10 – 40 %) *rozmezí*
- depresivní poruchy (0 – 45 %) *ve 20 letech 27 %
genetické vztahy*
- bipolární porucha (0 – 27 %) *údaje nepřesné neexistují
prospektivní follow up studie Barkley 2004*

Další komorbidní poruchy

- poruchy učení: (24 – 70 %), čtení (15 – 30 %)
- lexikální poruchy (expresivní deficit: 10 – 54 %)
- somatické a koordinační pohybové problémy, neobratnost. (50 %)
- snížená somatická výkonnost ve srovnání s dětmi stejného věku
- třikrát zvýšené riziko náhodné otravy
- tikové poruchy – (50-60%)

Tikové poruchy a Tourettův syn.

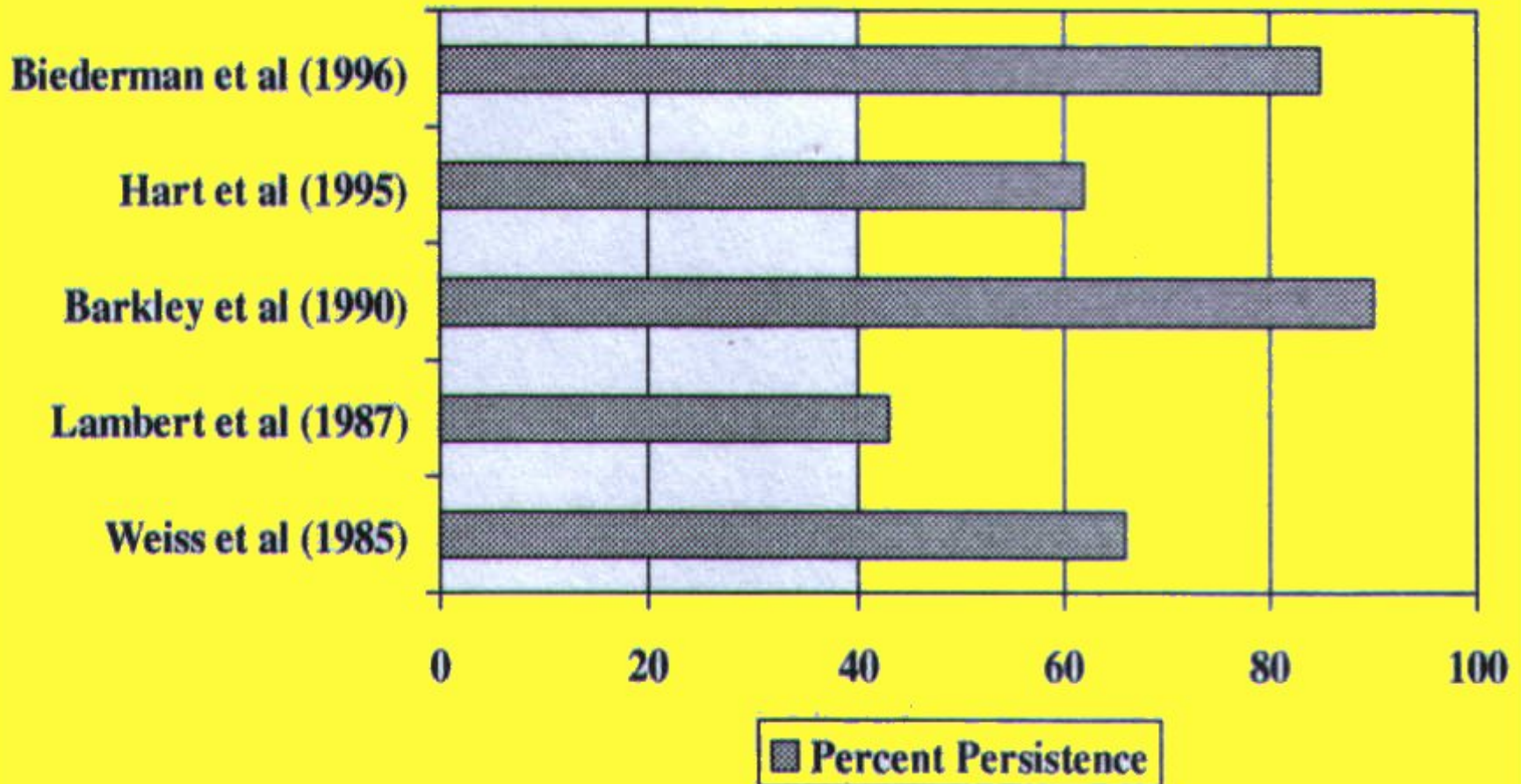
- *Tiky* se přechodně vyskytují u každého dítěte, 5% dětí trpí chronickými motorickými tiky, souvislost s maturací CNS (často dobrá prognóza),
- Začátek několik měsíců až 20 let.
- *Tourettův syndrom* + vokální tiky, koprofalie,
- Terapie: anxiolytika, atypická neuroleptika



Obsedantně kompulzivní porucha

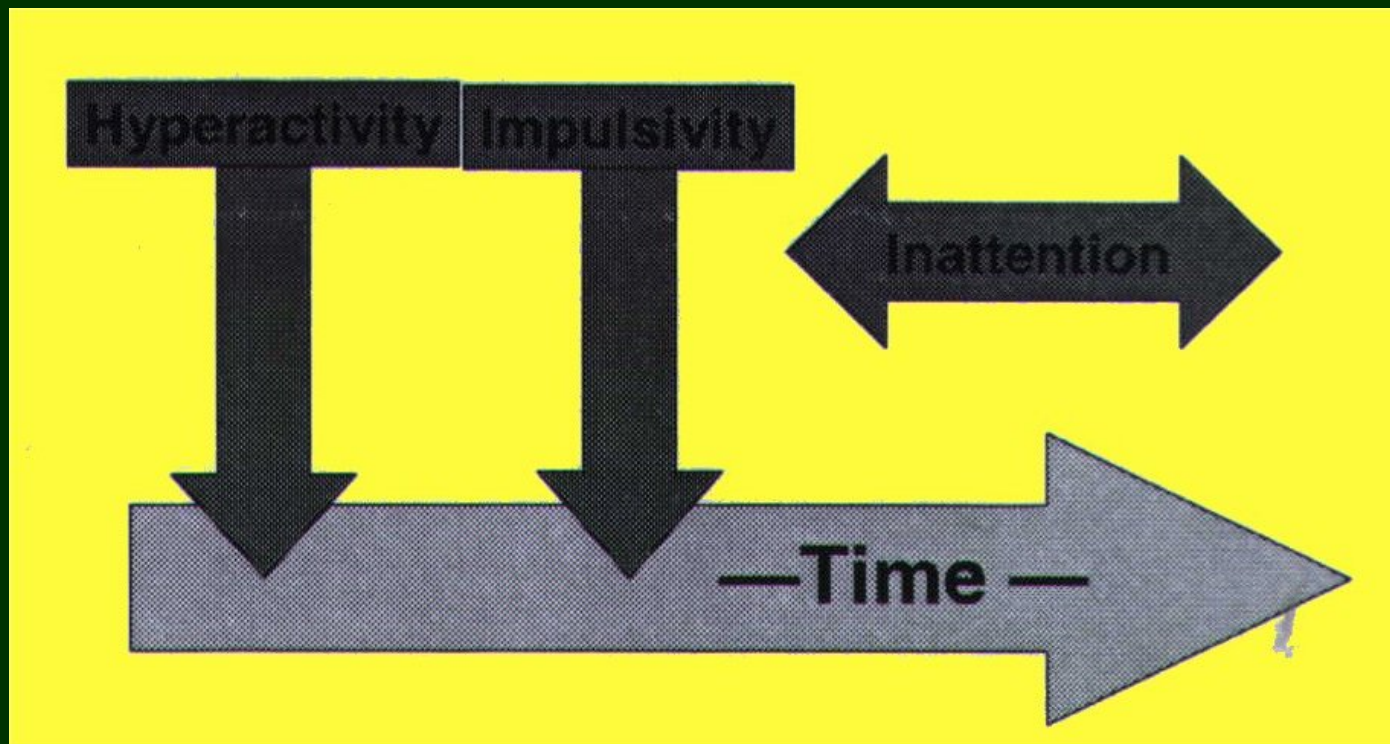
- Obsese a kompulze, výskyt 2-3% populace
- Komorbidita často s tikovou poruchou, ADHD, poruchami chování, afektivní poruchy
- Začátek od 2 let
- Terapie SSRI a event. atypická neuroleptika
- Identifikace: ekzémy na rukou, opakované mytí, vtíravé myšlenky, které brání běžné činnosti

ADHD přetrvávající do dospělosti



ADHD změna symptomatiky

hyperaktivita, impulsivita, pozornost



Diagnostická kritéria ADHD u dospělých podle DSM-IV

Musí být přítomno alespoň 12 chronických příznaků (A) výrazně častěji než u ostatních lidí v téže populaci (shodný věk, etnikum) a musí být splněna kritéria B, C

A) chronické poruchy

- 1) pocit, že výkon neodpovídá schopnostem
- 2) neschopnost organizovat každodenní drobnosti (zapomínají schůzky, termíny, ztrácí stvrzenky, lístky, šeky atd.)

Diagnostická kritéria ADHD u dospělých podle DSM-IV

- 3) odkládá řešení, má obavy něco začít
- 4) mnoho věcí dělají současně
- 5) nevhodné poznámky, sklon říci, co ho právě napadne
- 6) hledání stále nových podnětů
- 7) často se nudí, má stále nové zájmy, ale netrvají dlouho
- 8) snadno zneklidní, ztratí pozornost, je nedůsledný
- 9) kreativní, intuitivní, vyšší IQ
- 10) problémy s vžitými postupy, prosazování vlastních postupů

Diagnostická kritéria ADHD u dospělých podle DSM-IV

11) netrpělivost

12) impulsivita slovní, akční (utrácí bez rozmyslu, mění plány)

13) sklon trápit se nepotřebností, budoucností, kontrast s nevšímavostí k reálnému nebezpečí

14) pocity hrozící záhuby, nebezpečí se střídají se vzrušením z rizika

15) poruchy nálady, deprese

16) neklid (bubnování prsty, změny pozice na židli, přecházení)

Diagnostická kritéria ADHD u dospělých podle DSM-IV

17) sklon k závislosti (drogy, alkohol, hry, nákupy, jídlo, práce)

18) problémy se sebeúctou

19) problémy se sebehodnocením

20) v RA poruchy nálady, poruchy ovládní, různé typy závislosti

B - v anamnéze ADHD v dětství

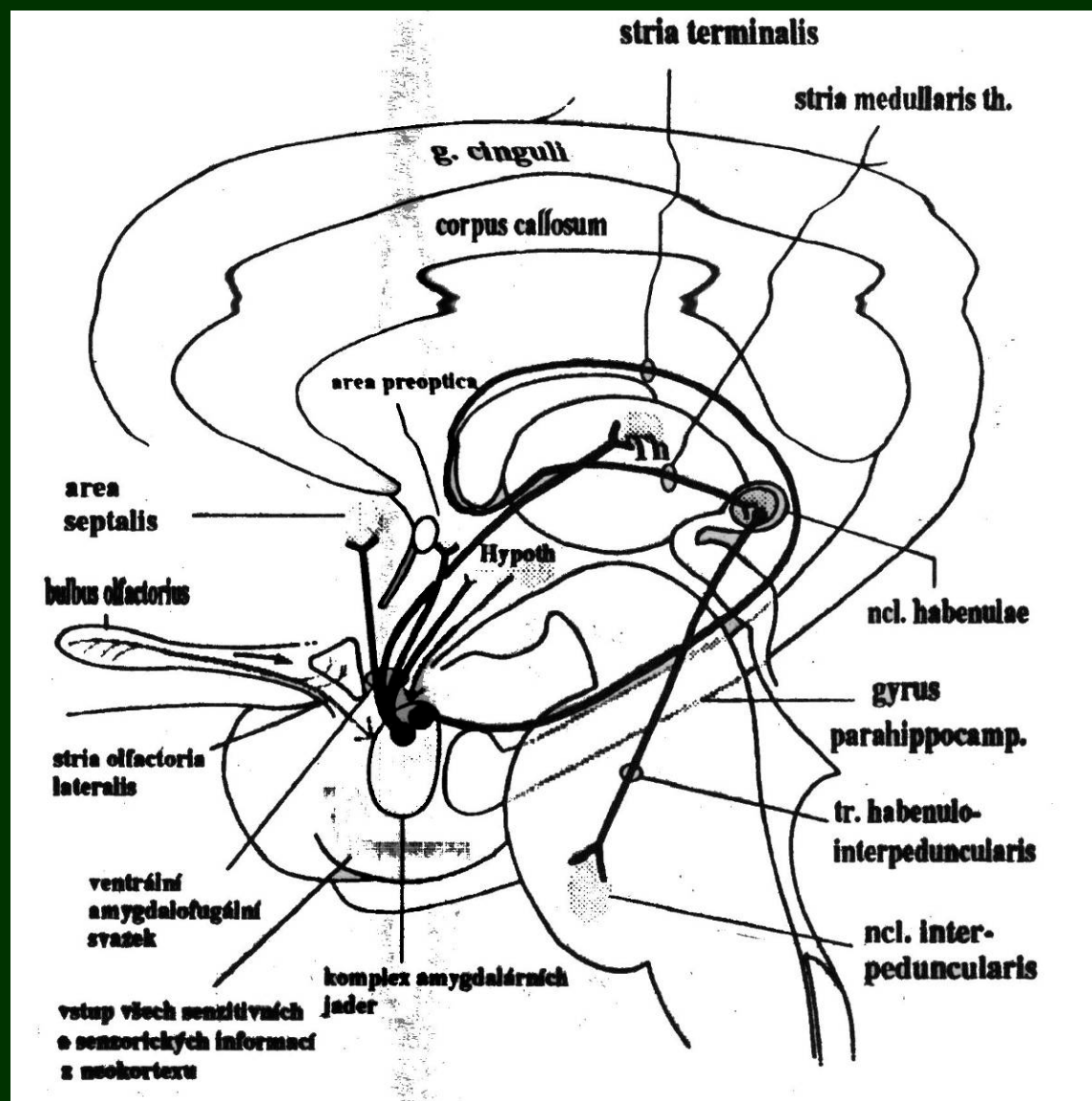
C - stav není vysvětlitelný jinou poruchou



Poruchy chování:

- **základní příznaky: opozičnictví a agresivita,**
- **odvozené příznaky: výbuchy zlosti, nadměrné rvačky, tyranizování,**
- **krutost k jiným lidem nebo k zvířatům,**
- **ničení majetku, zakládání ohně, krádeže, záškoláctví, lhaní.**
- **léčba psychoterapie (KBT, sociální opatření, farmakoterapie: risperidon)**
- **úspěšnost 30-40%, spolupráce rodiny**

Neuroanatomie poruch chování (CD)



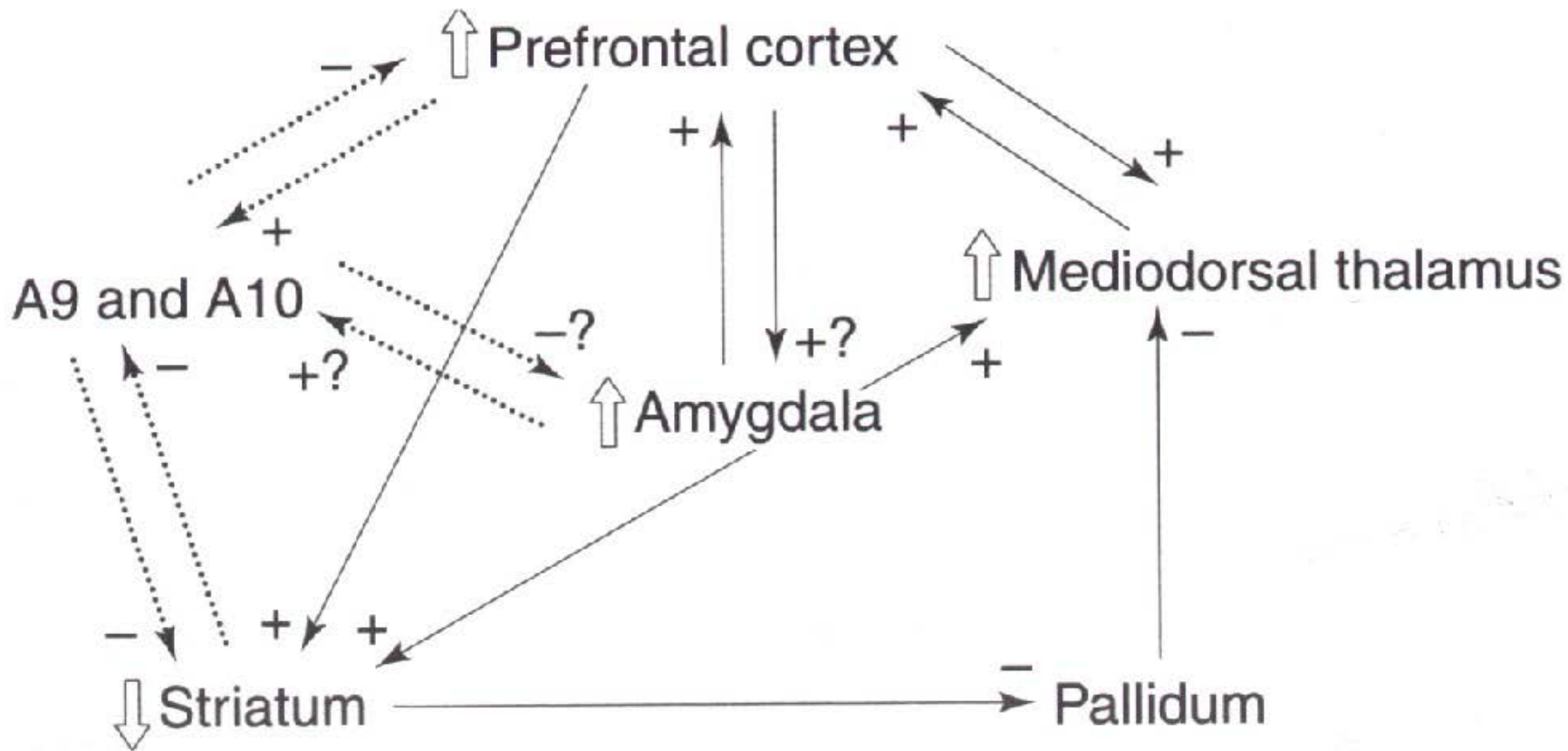
Poruchy chování - neurofysiologie

- Porucha na úrovni emoční regulace (*impulsivita, agresivita*) amygdaly, hipokampu, orbitofrontální cortex a anterior cinguli cortex (dle magnetické rezonance, pokles density *v levé amygdale* oproti kontrolám).
- Dále uvedené změny korelovaly se *sníženou odpovědí v amygdale*.
- Uvedené změny v: *Wisconsin card sorting test* a *Social moral reasoning test* (deficitní výsledky v uvedených testech)

Depresivní porucha v dětství a adolescenci

- Základní příznak: porucha nálady (deprese), častá somatizace
- Výskyt: 2% do období puberty, 5-8% po pubertě – u dětí od 4 let („vina“)
- Terapie: psychoterapie KBT nebo interpersonálně orientovaná, práce s rodinou, antidepressiva (**CAVE!**)

Patofyziologie depresivní poruchy v adolescenci



Depresivní porucha a suicidalita

– děti, dorost

- **Deprese u dětí:** 2% populace (chlapci a dívky – 1:1)
- **U adolescentů:** 6% populace (1:2)
- **Suicidální chování v běžné populaci u adolescentů**
- **Suicidální úvahy 1x rok – 17% populace**
- **Suicidální pokus:** 12% dívek, 5% chlapců
- **Suicidální pokus u depresivních pacientů:** 35-50%

Bipolární porucha v dětském a dorostovém věku

- Hlavní příznak: manické a depresivní epizody
- Výskyt: výjimečně před pubertou (0,5%), později okolo 1-2% - **CAVE** diagnostika – viz dále.
- Terapie: lithium, atypická neuroleptika, antiepileptika, úspěšnost terapie závisí na správné diagnóze 30-40%



Průběh epizod mánie, charakteristický pro soubor Gellerové

- Smíšené epizody BPDD mánie a hypománie s depresí
- Epizoda její trvání v rámci délky onemocnění
- Cyklování v rámci uvedené epizody (změny nálady v epizodě, časté: ultrarychlé – několik dní (ultrarapid 5-364 cyklů za rok), (ultradialní > 365 cyklů za rok)

Fenomenologie souboru BPDD – Gellerová 2004

- Začátek zařazených epizod mánie: $7,4 \pm 3,5$ roku
- Trvání zařazených epizod $3,5 \pm 3,5$ roku
- Smíšené manické obrazy 88% všech pacientů
- Charakteristika cyklování: rapid 0%, ultrarapid 11%, ultradian 78%
- Průměrný počet denních cyklů 3,5%

Explozivní porucha chování x BPDD

Symptomy	PCH-E	BPDD
Nenápadné jednotlivé příznaky velmi krátkého trvání	+	-
Útočnost, napadání osob	+	±
Destruktivní chování	+	±
Euforie střídající iritabilitu	-	+
Nepřiměřené zvýšené sebehodnocení, grandiozita	-	+
Snížená potřeba spánku	-	+
Upovídanost, zvýšená řečnost	-	+
Rychlé střídání nápadů a myšlenek	-	+
Distraktibilita	-	+
Zvýšená aktivita event. agitovanost	-	+
Zvýšený zájem o příjemné aktivity, zábavu, alkohol	-	+

Riziko zneužívání drog u adolescentů s bipolární poruchou (Wilens et al., 2004)

- Pacienti 57 bipolárních, 46 kontrolních, průměrný věk 13 let, shodný pro kontrolní soubor i pacienty BPDD.
- Výskyt drogově závislých v souboru BPDD 32%, výskyt v kontrolním souboru 7%
- Srovnání rizik 5,4 : 1

Drogové závislosti v dětském a adolescentním věku I

- Vývoj drogové závislosti: adaptační mechanismus organismu a farmakodynamika > zvyšování dávek
- Účinky drogy > craving
- Vysazení > abstinenční syndrom
- Roční nebo delší užívání > poškození zdraví (somatického nebo psychického)

Drogové závislosti v dětském a adolescentním věku II

- Závislost x experimentace
- **Stimulancia:** *pervitin* > paranoidní syndrom, paranoidně-halucinatorní syndrom < dopamin
kokain, *crack* > vysoká tolerance, *ecstasy* > snižuje agresivitu (taneční droga), *ecstasy* > paranoidní zpracování
- **Opiáty:** nikdy nevzniká psychóza, rychlý vzestup tolerance, těžké abstinenční příznaky: svalové bolesti, pocení, křeče, průjmy

Drogové závislosti v dětském a adolescentním věku III

- Změny struktury osobnosti, degradace osobnosti
- Příklady: *Braun*: směs kodeinových derivátů, hnědá tekutina, morfin, heroin
- *Prožitky*: uvolnění, klid, únava, ospalost, zástava dechu
- Braun se aplikuje injekčně, inhaluje, šňupá, kouří

Drogové závislosti v dětském a adolescentním věku IV

- Další drogové závislosti: *marihuana*: málo nežádoucích účinků, riziko kombinace s alkoholem. *Hašiš*: vysoký obsah tetrahydrocannabinolu, kouření
- **Halucinogeny**: *LSD*, „trip“. **Těkavé látky** *toluen*: obtížně měřitelná dávka, barevné sny, koma, zástava dechu. Změny osobnosti, agresivita.

Mentální retardace, autismus, psychomotorická instabilita, agresivita

- Nutnost léčby již v předškolním věku
- Diferenciální diagnóza autistických projevů
- Farmakoterapie autismu jako symptomu
- Psychomotorická instabilita a agresivita dětí s uvedenými poruchami
- Korekce postojů rodičů, psychoterapeutické vedení rodičů, učitelů a pediatriů
- Korekce a psychoterapeutické vedení ve vztahu k prognoze pacienta

Mentální retardace – 2-3% populace, známá biol. etiologie (%)

- F 70 lehká mentální retardace
- F 71 středně těžká mentální retardace (43%)
biologická etiologie F 72 a F 73 dohromady 81%
- F 72 těžká mentální retardace
- F 73 hluboká mentální retardace
- Postižení chování: agresivita, instabilita
- Farmakoterapie: atypická neruroleptika, antidepresiva, atomoxetin, práce s rodinou, rehabilitace, psychoterapie



Identifikace mentální retardace (MR)

- U 40% se MR projeví v prvním roce života
- Do dvou let hovoříme o MR, později o demenci
- V ostatních případech později (vedení rodičů dětí s MR)
- V první polovině gravidity utváření jednotlivých mozkových struktur (mikrocefalie, makrogylie, abnormity comisura cerebri apod.)
- Ischemie, mozkový infarkt, chromozom, aberace, fetální alkoholický syndrom, kokainový syndrom.

Infantilní autismus

- Základní příznak: neschopnost vstřícných mimických projevů, vyhýbání se očnímu kontaktu, poruchy sociální komunikace, bizárndní chování, autistické odtržení od reality
- Výskyt: 0,5% populace vč. tzv. autistického spektra
- Komorbidity: poruchy pozornosti, mentální retardace, OCD (obsedantně konsultivní porucha), epilepsie
- Terapie: symptomatická, lithium, atypická antipsychotika
- Prognóza nepříznivá (velmi častá mentální retardace)

Schizofrenie dětského věku

- Základní poruchy: porucha myšlení, pozitivní a negativní příznaky
- Vznik vždy po 4. roce věku, do 10 let 2 na 1000 dětí, v polovině případů velmi špatná prognóza.
- Terapie: atypická antipsychotika
- Schizofrenie dospělých pacientů začíná před 18 rokem věku (prodromální příznaky)