

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Stres a projevy limbické iritability u deprese a  
závislosti na alkoholu:**

*Craving a deprese jako porucha inhibičních  
mechanismů?*

MUDr. Denisa Jasová

2010

**Doktorský studijní program psychologie**

*Univerzita Karlova v Praze*

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Školící pracoviště: Psychiatrická klinika, 1. lékařská  
fakulta

Školitel: RNDr. Petr Bob, Ph.D.

Konzultant: Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

## Obsah

Shrnutí .....	3
Summary .....	4
1. Úvod .....	5
2. Hypotézy a cíle práce .....	7
3. Materiál a metodika .....	8
4. Výsledky .....	8
5. Diskuse .....	9
6. Závěry .....	10
7. Použitá literatura .....	13
Seznam publikací .....	15

## Shrnutí

Depresivní poruchy a závislost na alkoholu představují v současné době epidemiologicky nejvýznamnější psychiatrická onemocnění. Podle moderních výzkumů se na jejich rozvoji účastní souhra faktorů, v nichž se navzájem ovlivňují vlivy genetické a environmentální. Z těchto vlivů je ve stávajících výzkumných studiích kladen důraz na sledování sociálních faktorů a to zejména stresu a traumatických událostí jako jsou například zanedbávání dětí, deprivace, verbální, emoční a fyzické týrání, sexuální zneužívání, šikanování a další. V rámci poruch afektivity a také v případě závislostí dochází vlivem stresu k poruchám inhibičních mechanismů, které se projevují změnami excitability limbického systému označované jako limbická iritabilita. K popisu těchto změn byl v některých studiích navržen model kindlingu, který může v oblasti limbických struktur indukovat afektivní, kognitivní a psychosenzorické symptomy, které bývají popisovány také v případech záchvatů temporální epilepsie. Tyto symptomy ale mohou probíhat bez jakýchkoliv zřetelných změn odkazujících na neurologicky diagnostikovatelnou epilepsii. V návaznosti na tyto poznatky byl v této studii nalezen vztah významné vzájemné korelace mezi depresí a limbickou iritabilitou a také mezi limbickou iritabilitou a alkoholovým cravingem. Zároveň jsme sledovali vztah mezi limbickou iritabilitou a disociací, která je rovněž vázána ke změnám v limbickém systému v souvislosti s poruchou konsolidace paměti doprovázející stresující a traumatické zkušenosti spojené poruchami inhibičních funkcí. Výsledky této studie ukazují že u depresivních pacientů disociace významnou měrou souvisí jak s limbickou iritabilitou tak i s hloubkou depresivních symptomů. V další části výzkumu u pacientů závislých na alkoholu získaná data ukázala vztah mezi limbickou iritabilitou a přenosem informace mezi levou a pravou stranou záznamu elektrodermální aktivity. Tento vztah lze pravděpodobně interpretovat jako důsledek zvýšeného toku informace mezi levou a pravou hemisférou v důsledku senzitivace, poruch inhibičních systémů a epileptiformních změn souvisejících s limbickou iritabilitou. Další výzkum v této oblasti může napomoci odhalit hledané souvislosti mezi stresem, limbickou iritabilitou a dalšími psychopatologickými symptomy a napomoci tak ke zlepšení praktických možností diagnostiky a terapie.

## Summary

Depressive disorders and alcohol dependency recently present epidemiologically most significant psychiatric disorders. According to current research both diseases are multifactorial, mainly represented by genetic and environmental conditions. Several recent research studies are mainly focused on social factors related to stress and traumatic events such as neglect, deprivation, verbal, emotional, physical and sexual abuse, bullying and others. Important feature of these pathological conditions present disbalance between excitatory and inhibitory systems. In this context in affective disorders as well as in alcohol dependency these inhibitory deficits are represented by increased sensitivity and excitability of the limbic system called limbic irritability. Several studies suggested that these pathological changes may be described using the kindling model that potentially may explain limbic changes similar to temporal lobe epilepsy which may produce affective, cognitive and psychosensory symptoms but without typical changes that occur in neurologically diagnosed epilepsy. Following these findings significant correlations between depression and limbic irritability and between limbic irritability and alcohol craving have been found. Other significant result reported in this study is significant correlation between limbic irritability and dissociation, which is also related to limbic changes related to stress and trauma producing deficits in memory consolidation and inhibitory systems that lead to mental disintegration. Results of this study show that dissociation in depressive patients is significantly related to limbic irritability and severity of depressive symptoms. Other research findings reported in this study have shown that limbic irritability in alcohol dependent patients is closely related to transinformation between the left and right side of electrodermal records. This relationship likely may be interpreted as a consequence of increased information transfer between left and right hemisphere caused by sensitization, inhibitory deficits and epileptiform changes related to limbic irritability. Further research in this field may help to find other intriguing connections related to stress, limbic irritability and other psychopathological symptoms that could enable to improve diagnostics and therapy, and also increase current knowledge of basic mechanisms participating in development of depression and alcohol dependency.

## 1. Úvod

Současné studie zdůrazňují důležitost spojení mezi genetickými předpoklady a podmínkami prostředí při vývoji deprese, ale také dalších psychických onemocnění včetně závislosti na návykových látkách. Podstatnou úlohu v tomto procesu hraje časově ohraničené období v životě a vývoji člověka, ve kterém se tyto faktory setkávají. Čas je proto významným a podstatným činitelem, kdy oblasti mozku mohou být více či méně citlivé k podmínkám prostředí a tato kaskáda ovlivňující dozrávání vede ke změnám trajektorie vývoje CNS, která směřuje k následnému projevu psychopatologických poruch. Nejnovější výzkumy naznačují, že podstatné změny této vývojové trajektorie mozkových struktur, vyvolané stresem v podobě různých forem nepříznivých životních událostí, zasahují především oblasti podílející se na regulaci emocí. V tomto procesu regulace hrají významnou úlohu hipokampus a prefrontální kortex, které mají v rámci vývoje rané a pozdní „okno“ vulnerability, ve kterém jsou vůči stresu nejvíce citlivé. Zároveň jsou tyto struktury funkčně a anatomicky svázány s dalšími oblastmi mozku, které hrají důležitou roli ve vývoji psychopatologie, jako jsou například amygdala, nucleus accumbens, hypothalamus a cerebellum.

Některé závažné výzkumy rovněž naznačují, že vystavení traumatickému stresu predisponuje jedince k celé řadě psychopatologických projevů v pozdějším vývoji. Porozumění tomu jakou roli ve vývoji sehrává vystavení těmto rizikovým faktorům je často nedocenené, a vyžaduje více pozornosti z hlediska stávajícího výzkumu, aby bylo možno podrobněji objasnit závažnost vlivů stresu v raných obdobích života. Mezi nejčastější závažné stresory v těchto životních obdobích náleží sexuální zneužívání, separace od matky, přehlížení, opuštění, úmrtí blízkých osob, rozvod rodičů, fyzické násilí, verbální ponižování, sociální izolace a další. Je doloženo, že efekty raného stresu se nemusí projevovat hned následně po jeho expozici, ale mohou se také projevit i po delším období latence a neočekávaně a náhle se manifestovat v průběhu adolescence či později. Tato latence může vytvářet neoprávněný dojem, že raná nepřízeň

osudu neměla za následek tak závažné poškození jedince. Na straně druhé v případě znalosti těchto stránek vývoje může toto zpoždění poskytnout příležitost pro včasnou intervenci a napomoci promptně ovlivnit a zmírnit důsledky, vedoucí k funkčním a strukturálním změnám CNS s následnou maladaptací člověka v zátěžových situacích v dospělém věku. Stávající evidence ukazuje, že interakce genetických faktorů, osobnostních predispozic, faktorů související s pohlavím jedince či zvýšená vulnerabilita vůči stresu, například v důsledku změn navozených předchozí senzitivací v obdobích oken vulnerability vedou k vývoji mnohočetných psychopatologických variací.

V kontextu těchto poznatků jsem ve své práci sledovala vztah mezi změnami, které reflektují vztah mezi depresí, závislostí na alkoholu a limbickou iritabilitou, kterou lze chápat jakožto výslednici a možný indikátor pro poruchy regulace inhibičních systémů. V uvedené souvislosti limbická iritabilita odkazuje k senzitivaci v důsledku traumatizace související s disociativními stavy, které jsou vysvětlovány v souvislosti s mechanismem kindlingu a epileptiformní aktivitou.

Současné nálezy poukazují na to, že tyto procesy spojené s limbickou iritabilitou vedou ke zvýšenému riziku těžšího průběhu symptomů deprese, včasnějšímu nástupu závislosti, větší vulnerabilitě na stresové signály, častějším relapsům epizod deprese, recidivám u závislých, zhoršeným projevům odvykacích syndromů včetně epileptických záchvatů, častější afektivní komorbiditě, suicidalitě, či agresivitě, a v neposlední řadě také mohou souviset s nedostatečnou odpovědí na klasickou léčbu antidepresivy u depresivních pacientů. Na základě uvedených souvislostí se hodnocení limbické iritability může stát užitečným markerem pro využití antiepileptické léčby v případech, kdy stávající postupy klasické léčby nejsou dostatečné. Ačkoliv takovéto hodnocení může být významné u celé řady psychiatrických poruch, z epidemiologického hlediska se tato souvislost jeví nejzávažnější v případě depresivních poruch a závislosti na alkoholu a proto je zejména těmto tématům věnována tato výzkumná práce.

## 2. Hypotézy a cíle práce

2.1. Protože deprese vykazuje také významný vztah ke stresu současné poznatky ukazují na hypotézu, že zvýšení přítomnosti symptomů limbické iritability by mohlo být spojeno se signifikantně těžšími depresivními symptomy, symptomy traumatického stresu a disociativními symptomy u unipolárních depresivních pacientů.

2.2. Současné nálezy naznačují, že craving v průběhu odnětí alkoholu také u abstinujících pacientů, může být vztažen k fenoménu kindlingu zapříčiněného senzitivizací v temporolimbických strukturách. Protože limbické struktury se zúčastňují na stresu, anxiety a emočním zpracování, kindling a epilepsii podobná temporolimbická aktivita (seizure-like) jsou rozsáhle zapojeny do rozmanitých psychiatrických symptomů často přítomných bez záchvatovitých onemocnění. Současné nálezy také ukazují, že tyto epilepsii podobné procesy jsou vztáжены k limbické iritabilitě, která může být také signifikantně ovlivněna stresovými životními událostmi. Hypotéza testovaná v této studii je proto postavena na předpokladu, že se může limbická iritabilita podílet rozsáhlou měrou na cravingu a jeho symptomech.

2.3. Stávající nálezy naznačují hypotézu, že zvýšení interhemisférického informačního transferu může představovat fyziologický indikátor, který by mohl rozlišit mezi závislými alkoholickými pacienty, kteří významnou měrou prožívají symptomy limbické iritability v porovnání s těmi, kteří tyto symptomy zakoušejí jen zřídka. Protože pacienti závislí na alkoholu mají převážně normální EEG bez epileptiformních abnormalit a běžné skalpové EEG není schopno poskytnout informaci o subkortikálních strukturách, je pravděpodobné, že přímé měření limbické iritability a její manifestace použitím EEG pravděpodobně není možná. Stávající poznatky nicméně potvrzují, že epileptiformní aktivita se může manifestovat v autonomním nervovém systému. S přihlédnutím k těmto datům současná evidence naznačuje, že senzitivní měření autonomních změn zrcadlicích limbické funkce představuje bilaterální elektrodermální aktivita. Tyto nálezy také naznačují, že EDA by



mohla reflektovat zvýšení limbické excitability anebo iritability, která není přímo měřitelná ve skalpovém EEG. V tomto kontextu je možné předpokládat, že bilaterální EDA by mohla odrážet interhemisférický informační transfer (transinformaci), která má vztah k rozšíření epileptiformní aktivity mezi levým a pravým temporálním lalokem v průběhu klidových podmínek detekovaných EDA bazální aktivitou, která není přímo ovlivněna vnějšími stimuli.

### **3. Materiál a metodika**

3.1. Byla použita psychometrická měření symptomů limbické iritability, deprese, disociace a symptomů traumatického stresu. Tyto metody byly použity u 113 ambulantních pacientů a 86 zdravých kontrol.

3.2. Limbická iritabilita a alkoholový craving byly zjišťovány použitím psychometrických měření u 40 pacientů závislých na alkoholu a výsledky byly porovnány se 40 zdravými kontrolami.

3.3. Pro empirické zkoumání byly použity metody psychometrických měření limbické iritability a alkoholového craving zároveň s použitím měření elektrodermální aktivity (EDA) u 34 ambulantních pacientů závislých na alkoholu a 32 zdravých kontrol. EDA záznamy byly zpracovány prostřednictvím metod, které umožňují zjistit transinformaci mezi levou a pravou stranou

### **4. Výsledky**

4.1. Výsledky ukazují, že u depresivních pacientů limbická iritabilita (LSCL-33) vykazuje významnou korelaci s depresí měřenou BDI-II ( $r=0.51$ ,  $p<0.01$ ), symptomy disociace měřené prostřednictvím DES ( $r=0.63$ ,  $p<0.01$ ) a SDQ-20 ( $r=0.62$ ,  $p<0.01$ ), a také se symptomy traumatického stresu měřenými TSC-40 ( $r=0.54$ ,  $p<0.01$ ).

Výsledky u zdravých kontrol ukázaly, že LSCL-33 má signifikantní korelaci s depresí měřenou BDI-II ( $r=0.30$ ,  $p<0.01$ ), symptomy disociace měřené DES ( $r=0.43$ ,  $p<0.01$ ) a SDQ-20 ( $r=0.37$ ,  $p<0.01$ ), a také se symptomy traumatického stresu měřenými TSC-40 ( $r=0.41$ ,  $p<0.01$ ). Rozdíly mezi pacienty a kontrolami v hodnotách psychometrických měření byly vyhodnocovány t-testem pro nezávislé vzorky a byly také statisticky významné.

4.2. Statistická analýza ukázala vysokou statisticky signifikantní korelaci ( $r=0.75$ ,  $p<0.01$ ) mezi limbickou iritabilitou (LSCL-33) a cravingem (ACQ-R). Rovněž byl zjištěn zvýšený skóre limbické iritability u pacientů v porovnání se zdravými kontrolami.

4.3. Pacienti s vysokým skórem symptomů limbické iritability (LSCL-33) vykazují zvýšenou úroveň transinformace pravděpodobně reflektující interhemisférický informační transfer měřený prostřednictvím transinformace (PTI) mezi levým a pravým EDA záznamem v porovnání s pacienty, kteří mají nižší LSCL-33 skóre. Výsledky také naznačují, že úroveň cravingu (ACQ-R) je signifikantně vyšší ve skupině se zvýšenými hodnotami LSCL-33. Vztah mezi symptomy limbické iritability a transinformací také odráží významná Spearmanova korelace mezi LSCL-33 a PTI ( $r=0.44$ ,  $p=0.008$ ). Korelace mezi PTI a ACQ nebyla statisticky významná.

## 5. Diskuse

5.1. Studie podporuje hypotézu, že zvýšení přítomnosti symptomů podobných epilepsii zrcadlí limbickou iritabilitu je spojeno se signifikantně těžšími depresivními symptomy, disociativními symptomy a symptomy traumatického stresu u pacientů s unipolární depresí.

5.2. Výsledky ukazují, že symptomy cravingu souvisejí s přítomností kognitivních, afektivních, sensorických, somatických, behaviorálních a paměťových symptomů spojených s limbickou iritabilitou a záchvatům podobnou temporo-limbickou

aktivitou, která může nepřímo reflektovat procesy kindlingu v temporolimbických strukturách.

5.3. Výsledky ukazují, že informační tok mezi EDA svody má vztah k symptomům limbické iritability, ale ne k symptomům alkoholového cravingu. S ohledem k současným nálezům tento výsledek představuje první doloženou předběžnou evidenci o vztahu mezi EDA transinformací a symptomy limbické iritability představovanými kognitivními, afektivními, paměťovými, sensorickými, behaviorálními a somatickými symptomy podobajícími se psychosenzorickým symptomům temporální epilepsie. Vztah mezi EDA transinformací a symptomy limbické iritability je také v souladu s nálezy, které naznačují, že důležitý faktor, který implikuje přechod od latentního epileptiformního procesu ke klinickému záchvatu spočívá v rychlé interhemisferické propagaci epileptiformní aktivity

## **6. Závěry**

Hlavní cíl toho výzkumu spočíval v zaměření se na dvě epidemiologicky nejčastěji se vyskytující psychiatrické poruchy, u nichž sehraává regulace emotivity zásadní roli. Tato regulace je zprostředkována především limbickým systémem, který se mimo jiné zapojuje v procesu paměti a učení.

U deprese právě tak jako u závislosti na alkoholu sehraávají kromě genetiky, významnou úlohu periody vulnerability, které se stávají rizikové, zejména pokud nastane významná stresující ataka (nejčastěji psychosociální) ve formě traumatické zkušenosti, která překračuje adaptační možnosti organismu (deprivace, týrání, zanedbávání, situace vyvolávající stud a další). Vysoký stupeň stresu vede k narušení organizace paměťové stopy, její fragmentaci a neúplnosti. Obsahy paměti jsou vytěsněny, potlačeny a není možné, aby plně vstoupily do vědomí. Proces oddělení od vědomého zpracování odpovídá procesu disociace. Ta je definována jako porucha integrace identity, paměti a vědomí a vede k ní porucha vyšších integračních funkcí, které

provádí neokortex. Tento proces je zejména vývojově velmi závažný v citlivých obdobích trajektorie vývoje mozku především v amygdale a hippocampu. Navíc tyto vzorce strhávají podněty podobné a nespecifické a tím se dále posilují. Složité reflexy nebo traumatické zážitky ať ve vztahu asociativního nebo neasociativního (senzitivace) učení se spojují s důležitými, nebo původně náhodnými a irelevantními průvodními jevy, které nastaly v těsné časové koincidenci, často v období dětství, kdy nebylo ještě vyvinuto dostatečné zapamatování a interpretace děje. Při setkání s některým z množiny těchto asociovaných podnětů se velmi prudce zvýší dopaminová aktivita exploračního systému, který tyto podněty identifikuje jako zdroje odměny, nebo také nebezpečí a spustí stereotypní reakci, která se osvědčila při získání zdroje, nebo vyhnutí se nebezpečí, kterým může být nejen vnější situace, ale také vnitřní dyskomfort spojený s úzkostí a stresem.

U deprese je známo mimo jiné významné snížení hladiny serotoninu a podobný efekt má také vysazení alkoholu. V obou případech existuje souvislost s poruchami nálady, úzkostí, impulzivitou, nutkavostí. Za normálních okolností se nízká hladina pozitivní afektivity, redukované energie, anhedonie, ztráty libida, ztráty chuti k jídlu, sociální izolace, poruchy spánku, psychomotorická retardace může vyskytovat v průběhu adolescence jako důsledek snížené extracelulární hladiny dopaminu ve ventrálním a dorzálním striatu. V případě fyziologického vývoje postupně frontální kortex přebírá kontrolu nad amygdalou a zejména nad nucleus accumbens a koriguje její impulzy, například vnímání strachu. Pokud ale dojde k narušení vývoje a tedy vývoje normální konektivity mezi bazolaterální amygdalou a mediálním kortexem například v důsledku stresu amygdala přebírá velkou míru kontroly. Navíc vysoká hladina katecholaminů uvolněná v průběhu stresu může sloužit k vypnutí vyšších kontrolních struktur a dovolit rychlejší, více navyklé odpovědi zprostředkované posteriorním anebo subkortikálními oblastmi. Tento poznatek by odpovídal i hypotéze o narušení inhibiční regulace zejména v limbickém okruhu. Takové „vypnutí“ ale není úplné a jde pravděpodobně o proces disociace

s podprahovým působením. Stres zvýší vyplavení CRF v hypothalamu, pak ovlivní celou regulační kaskádu včetně vyplavení kortizolu a zároveň je modulován mezolimbický dopaminový systém. V amygdale se více vytváří mCRH, v hippocampu naopak, dochází k ovlivnění genové exprese a prostřednictvím BDNF dochází ke změnám neuroplasticity, především v oblasti synaptogeneze, kde se paměťová stopa utváří patologickým způsobem a to jak ve vztahu k traumatické zkušenosti vedoucí k dysforiím a depresi, tak při podmiňování způsobené užíváním drogy (alkoholu). Vytváření traumatické paměťové stopy je v amygdale doprovázeno vysokou stimulací D1 receptorů glutamát. Jde o specifickou formu učení, kde k vybavení této stopy je zapotřebí stejný stav organismu (naladění, prožitek), který doprovázel uložení paměťového obsahu. Jde o stavem naučené chování, které má za následek senzitivizaci, kdy chybí dostatečné propojení a regulativní vlivy integrativních struktur neokortexu na limbický systém, takže obsahy a stavy vědomí jsou prožívány velmi autonomně, nevědomě a automaticky, a nejsou často kontextově označené a slovně vyjádřitelné.

Ze stávajících poznatků je známo, že u jedinců s anamnézou traumatu v dětství dochází k časnějšímu užívání návykových látek, takže riziko senzitivizace je větší než u průměrné populace. Existují také důkazy o tom, že expozice stresu ve včasných obdobích života zvyšuje pocity dysforie, anhedonie, anxiety a tím tlumí odměňovací systém. Stavy deprese a závislosti pak v mnohých případech vytvářejí bludný kruh a stávají se dominantními módy prožívání, přičemž subjekt není někdy schopen vůbec nebo jen částečně tuto situaci identifikovat. Postrádá dobrou sebereflexivní funkci, a tedy nemá plný přístup k funkcím vědomí a ani náhled na motivy určitých neadaptivních forem svého vlastního chování.

## 7. Použitá literatura

Adamec, R. (1997). Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense-implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21, 755-65.

Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2008). Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends in Neurosciences*, 31(4), 183-191.

Andersen, S. L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A., & Teicher, M. H. (2008). Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(3), 292-301.

Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2009). Desperately driven and no brakes: Developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(4), 516-524.

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369.

Bob, P. (2003b). Dissociation and Neuroscience: History and New Perspectives. *International Journal of Neuroscience*, 113, 903-914.

Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., et al. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - A preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41(1), 23-32.

- Briere, J. (1996). Psychometric review of the Trauma Symptom Checklist-40, In B.H. Stamm, (Ed.), Measurement of stress, trauma, and adaptation. Lutherville: Sidran Press.
- Duka, T., Townshend, J. M., Collier, K., & Stephens, D. N. (2002). Kindling of withdrawal: A study of craving and anxiety after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(6), 785-795.
- Franken, I. H. A. (2003). Drug craving and addiction: Integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(4), 563-579.
- LeDoux, J. E. (1994). Emotion, memory and the brain. *Scientific American*, 270, 50-57.
- McIntyre, D. C., Poulter, M. O., & Gilby, K. (2002). Kindling: Some old and some new. *Epilepsy Research*, 50(1-2), 79-92.
- Nijenhuis, E. R., Spinhoven, P., van der Hart, O., & Vanderlinden, J. (1996). The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 688-694.
- Panksepp, J. (1998). *Affective Neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 33-44.

## Seznam publikací

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace  
a) s impact factorem (uvést hodnotu IF)
  1. Jasova, D., Bob, P., Fedor-Freybergh, P. Alcohol craving, limbic irritability, and stress (2007) *Medical Science Monitor*, 13 (12), pp. CR543-CR547. IF=1,543
  2. Bob, P., Raboch, J., Maes, M., Susta, M., Pavlat, J., Jasova, D., Vevera, J., Uhrova, J., Benakova, H., Zima, T. Depression, traumatic stress and interleukin-6. (2010) *Journal of Affective Disorders*, 120 (1-3), pp. 231-234. IF=3,763
  3. Bob, P., Susta, M., Gregusova, A., Jasova, D. Dissociation, cognitive conflict and nonlinear patterns of heart rate dynamics in patients with unipolar depression (2009) *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33 (1), pp. 141-145. IF=2,823
  4. Bob, P., Fedor-Freybergh, P., Jasova, D., Bizik, G., Susta, M., Pavlat, J., Zima, T., Benakova, H., Raboch, J. Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression (2008) *Medical Science Monitor*, 14 (10), pp. CR499-CR504. IF=1,543
  5. Bob, P., Fedor-Freybergh, P., Jasova, D., Susta, M., Pavlat, J., Zima, T., Benakova, H., Bizik, G., Svetlak, M., Vevera, J., Miklosko, J., Hajek, K., Raboch, J. Depression, cortisol and somatoform dissociative symptoms (2008) *Neuroendocrinology Letters*, 29 (2), pp. 235-239.  
IF=1,047
  6. Bob, P., Fedor-Freybergh, P.G., Susta, M., Pavlat, J., Jasova, D., Zima, T., Benakova, H., Miklosko, J., Hynek, K., Raboch, J. Depression, prolactin and dissociated mind (2007) *Neuroendocrinology Letters*, 28 (5), pp. 639-642. IF=1,047



7. Ptacek, R., Bob, P., Paclt, I., Pavlat, J., Jasova, D., Zvolksy, P., Raboch, J. Psychobiology of dissociation and its clinical assessment (2007) *Neuroendocrinology Letters*, 28 (2), pp. 191-198. IF=1,047
8. Bob, P., Glaslova, K., Susta, M., Jasova, D., Raboch, J. Traumatic dissociation, epileptic-like phenomena, and schizophrenia (2006) *Neuroendocrinology Letters*, 27 (3), pp. 321-326. IF=1,047
9. Glaslova, K., Bob, P., Jasova, D., Bratkova, N., Ptacek, R. Traumatic stress and schizophrenia (2004) *Neurology Psychiatry and Brain Research*, 11 (4), pp. 205-208. IF=0,125
- Celkový kumulativní IF=13,985

b) bez IF

1. Bob, P., Glaslova, K., Susta, M., Jasova, D. Traumatic dissociation, epileptic-like phenomena and schizophrenia (2005) *Homeostasis in Health and Disease*, 43 (4), pp. 188-191.
2. Bob, P., Ptacek, R., Pavlat, J., Jasova, D., Paclt, I., Zvolksy, P., Pav, M. Symptoms of complex partial epilepsy in depression and possibilities of prediction for anticonvulsants (2004) *Homeostasis in Health and Disease*, 43 (1), pp. 30-32.
3. Bob, P., Ptáček, R., Paclt, I., Zvolkský, P., Jasová, D., Pavlát, J., Páv, M., Vanclová, J., Vyhnánková, Z., Durian, T., Dušek, M., Janečková, E., Papežová, S., Pavlovský, P., Uhrová, T., Zukov, I. Dissociation and symptoms of complex partial epilepsy in depressed patients [Disociace a symptomy komplexní parciální epilepsie u depresivních pacientů] (2003) *Ceska a Slovenska Psychiatrie*, 99 (2), pp. 82-88.

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (uvést hodnotu IF) --

b) bez IF --