

43. kongres ACNP 2004

(USA, San Juan, 12. – 16. prosince 2004)

V prosinci loňského roku se konal v San Juanu 43. kongres ACNP (American Collegue of Neuropsychopharmacology). Dalo by se říci, že tento kongres znamená pro americké psychiatry něco podobného jako česko-slovenský psychofarmakologický Jeseník pro naše psychiatry. Počet účastníků je však limitován, zúčastnit se mohou pouze členové ACNP nebo zvaní hosté, firemní výstava se nekoná. Počet účastníků z ČR byl minimální (4 psychiatři). Jediným členem ACNP z České republiky je Oldřich Vinař.

První den byl věnován „hot topics“, které byly rozděleny na preklinická a klinická sdělení. Pro klinicky orientovaného psychiatra byly zajímavé výsledky z nejnovější randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie, srovnávající vliv augmentace antipsychotik D-cykloserinem oproti placebo na kognitivní dysfunkci. Studie vyzněla v neprospěch glutamátergní augmentace. Autoři v úvodu zdůraznili, že dosud provedené studie s kombinací agonistů glutamátergních NMDA receptorů a antipsychotik poskytly inkonzistentní výsledky. Augmentace klozapinu byla méně účinná než standardních antipsychotik. Této problematice bylo následující den věnováno celé sympozium. Další velmi zajímavé sdělení se týkalo problematiky gravidity a antidepressivní léčby specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Při pozdní expozici (3. trimestr gravidity) SSRI u těhotných matek měli novorozenci nižší Apgarové skóre a více jich bylo přijato na novorozeneckou jednotku intenzivní péče. Nebyl však rozdíl v průměrném výskytu malformací, předčasných porodů, výšce a váze narozených dětí oproti ženám, které braly SSRI pouze 1. trimestr, nebo nebraly SSRI vůbec. Již delší dobu je známo, že podávání SSRI během gravidity je spojeno s nižší odpovědí na bolest a motorickými příznaky u novorozenců.

Dále jsou vybrána sdělení, která jsou spíše klinicky orientována. Celé sympozium bylo věnováno bipolární poruše z řady aspektů. Goodwin uvedl pojem kognitivní neurovědy. V jeho pojetí se jedná o syntézu všeho, co víme o práci zdravého mozku a (více spekulativně) mozku nemocného. Cílem je identifikace komponent, který poskytují vzhled do patofyziologie nebo účinku léku. Další sdělení se zabývalo animálními modely. Zatímco u deprese nabízí zvířecí modely paralelu k hlavním symptomům deprese (snížená aktivita, zoufalství, anhedonie, poruchy spánku), pro mánií používané zví-

řecí modely zdůrazňují hlavně hyperaktivitu. Navrhuje použití modelů aktuálně užívaných v jiném kontextu (agresivita, rizikové chování, snížení spánku). Perspektivní jsou modely cílené na alteraci postsynaptického přenosu signálu.

Hledání molekulárních korelátů efektu léčby vedlo k řadě zajímavých výsledků. Bylo zjištěno, že řada transkripčních faktorů v mozkové kůře je aktivována během bdělosti a spánkové deprivace a utlumena v průběhu spánku. S bdělostí souvisí energetický metabolismus, excitatorní neurotransmise, synaptická potenciace, získání paměťových stop a odpověď na buněčný stres, se spánkem syntéza mozkových proteinů, synaptická konsolidace a udržování membrán, včetně metabolismu cholesterolu a tvorby myelinu. Klíčovým faktorem modulujícím expresi genů je aktivita noradrenergního systému locus coeruleus, která je vysoká během bdění a nízká během spánku. Několikahodinová bdělost nebo spánková deprivace může spustit expresi mnoha genů zaangażovaných v synaptické plasticitě a reakci na stres a spánek může tento proces zvrátit. Molekulární změny navozené bděním mohou vysvětlit antidepressivní efekt spánkové deprivace. Vratnost těchto změn může být zodpovědná za jejich tranzitorní povahu.

Molekulární mechanismy účinku antiepileptik v léčbě bipolární poruchy jsou v popředí zájmu již delší dobu. Selektivní efekt lamotriginu u bipolární deprese byl dán do kontextu s molekulárními mechanismy ostatních antiepileptik. Karbamazepin a oxkarbamazepin modulují otvírání napěťově závislých sodíkových kanálů a blokuji vysokofrekvenční opakované hrotové výboje, aniž ovlivňují normální neuronální aktivitu. Výsledkem je inhibice uvolňování glutamátu na synapsích. Lamotrigin blokuje sodíkové kanály a má podobný efekt na uvolňování glutamátu, ale ovlivňuje také uvolňování GABA (zřejmě blokadou vysoce napěťově závislých kalciových kanálů). Valproát účinkuje přes sodíkové kanály a kalciové kanály. Zvyšuje obrat GABA a je účinným inhibitorem uvolňování glutamátu na synapsích. Podle aktuální hypotézy stabilizátory nálady mohou zmírňovat nebo zvrátit nemocí narušenou neuronální plasticitu. Valproát podobně jako lithium vede k depleci inositolu s následnou stabilizací strukturální integrity neuronů a zvýšením synaptické plasticity. Lamotrigin a valproát podobně jako lithium inhibují GSK3 (glycogene synthase kinase-3), což může vést k antiapoptickému efektu a podobně jako u valpro-

átu a lithia ke zlepšení buněčné strukturální stability. Valproát dále jako lithium zvyšuje aktivitu signálních cest uvnitř buňky, které mohou ovlivnit přežití buňky. Levetiracetam reguluje cytoplazmatické kalcium a působí jako transportér.

Kapur (před několika lety přednášel na psychofarmakologické konferenci v Jeseníku) otevřel otázku, zda opožděný začátek antipsychotického účinku je skutečnost nebo fikce. Vyšel z nedávno publikovaného sdělení (Agid, 2003), ve kterém bylo konstatováno, že nástup antipsychotického účinku je zřetelný již v průběhu 1. týdne podávání. Autor testoval, zda se psychóza zlepší během 24 hodin u 311 pacientů ve dvojitě slepém, placebem kontrolovaném pokuse. Z aktivních látek nemocní dostávali olanzapin nebo haloperidol intramuskulárně. Redukce psychotické symptomatologie byla prokázána po obou antipsychotících během 24 hodin. Němečtí autoři (**Leucht**) se pokusili o replikaci výše uvedeného při využití velké databáze pacientů. Shrnuli kontrolované studie (n=1708 nemocných) s amisulpridem, který není v USA dostupný, a zjistili, že redukce psychopatologie 2. týden podávání byla výraznější než 4. týden. Nejvýraznější zlepšení bylo pozorováno po prvním týdnu (18%, resp. 20%), po roce dosažené zlepšení bylo pozorováno u 68 % léčených již po čtyřech týdnech. Podobné výsledky jsou při použití LOCF (last observation carried forward) i analýze pozorovaných případů. **Kane** zkoumal prediktivní hodnotu časných změn symptomatologie u 130 schizofreniků při akutní exacerbaci léčených flufenazinem a u 112 pacientů s první epizodou léčených atypickými antipsychotiky. Dále hodnotil vztah procentuální změny celkového skóre BPRS a PANSS k hodnocení podle CGI u 1979 pacientů. Redukci nižší než 20 % celkového skóre klasifikoval jako chybění lékově odpovědi („nonresponse“). Minimální zlepšení podle CGI odpovídalo redukci BPRS o 24 %, 27 % a 30 % po 1, 2 a 4 týdnech. U pacientů s více epizodami minimální zlepšení (větší než 20% redukce BPRS skóre) po 1 týdnu vysoce predikovalo minimální odpověď po 4 týdnech. Podle CGI minimální zlepšení odpovídalo 15–25 % celkové redukce PANSS v závislosti na čase. 20 % redukcí globálního skóre PANSS je klinicky detekovatelné, ale není většinou klinicky relevantní. **Beninger** uvedl velmi zajímavý názor vyplývající z animálních studií. Dopamin ovlivňuje učení přes glutamatergní systém. V pokuse na zvířatech bylo zjištěno, že naučená odpověď se postupně snižovala při aplikaci blokátorů dopaminu. Pokud bychom udělali analogii se schizofrenní poruchou při kontinuální medikaci, mohou ustoupit symptomy (vyhasnutí odpovědi), ale zůstanou uloženy (otázka náhledu).

Celé sympozium bylo věnováno kognici a vývoji léků ovlivňujících kognitivní patologii u schizofrenie.

První sdělení se týkalo projektu MATRICS

(Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia), který vznikl z iniciativy amerických neurovědců a je zaměřený hlavně na vývoj léků pozitivně ovlivňujících kognitivní deficit. Bylo identifikováno 7 oblastí kognice a stanovena baterie pro jejich měření. Jako relativně nová oblast byla zařazena sociální kognice. Z nadějných molekulárních léčebných cílů byly zmíněny agonisté nikotinových a dopaminových receptorů typu D1 a ampakiny. Zajímavou léčebnou možností jsou tzv. „memory enhancers“. Jedná se konkrétně o aktivátory CREB (cAMP response element binding protein), zvyšující růst synapsí. Řada z nich je zatím vedena pod krycími názvy.

Mohou být určeny pro osoby s narušením paměti spojené s věkem, pro rehabilitaci po iktu, u poruch učení, posttraumatické stresové poruchy, neurodegenerativních a psychických poruch.

Pozitivní modulate excitatorní transmise jako strategie léčby kognitivní komponenty schizofrenie nebyla opuštěna. Narušení vyšších mentálních funkcí zřejmě souvisí s narušením komunikace mezi kortikálními oblastmi a striátem. Vzhledem k tomu, že toto propojení je převážně glutamatergní (a předpokládáme jeho deficit), může být účinné zvýšením dostupnosti glutamátu. Perspektivní se jeví ampakiny. Tyto ve zvířecím modelu působí synergisticky s antipsychotiky. Dvě malé studie u lidí prokázaly zvýšení paměti. Strategie augmentace receptorů AMPA souvisí s hypotézou o rovnováze glutamát-dopamin. Modulate AMPA zvyšuje glutamatergní transmissi, která posune rovnováhu aktivity mezi kortexem a striátem. Byla provedena placebem kontrolovaná pilotní studie s ampakinem CX516 v kombinaci s klozapinem. Účinek byl malý, avšak aktuálně jsou další ve druhé fázi klinického zkoušení (ORG 24448 a CX717).

Závěrem **Meltzer** shrnul údaje o ovlivnění kognitivního deficitu atypickými antipsychotiky. Zdůraznil, že je narušena hlavně verbální paměť, která bývá minimálně léčbou ovlivněna. Zmínil nedávno publikovaný přehled 20 studií (Harvey a Keefe, 2001). Domnívá se, že u klozapinu je v ovlivnění kognice podstatný poměr antagonismu serotoninových a dopaminových receptorů a zvýšení acetylcholinu v prefrontálním kortexu. Kognitivní deficit je dále spojen se snížením dopaminu a cholinergní transmise. Z toho vyplývají další možnosti například pro antagonistu muskarinových receptorů typu M1 xanomelinu. Slibná by mohla být kombinace klozapinu s parciálními agonisty muskarinových receptorů. Klozapin považuje za velmi zajímavou látku vzhledem k širokému spektru možných mechanismů účinku.

Velmi zajímavé bylo sympozium věnované rozpoznávání výrazů obličeje. V tomto směru se liší zdravé osoby a nemocní se schizofrenní poruchou. Bylo poukázáno na práce, které jako první pomoci fMR ukázaly, že rozpoznávání výrazu obličeje je zpro-

středkováno v oblasti fusiformního gyru (FFA – fusiform face area). U schizofrenie nacházíme v této oblasti redukci šedé hmoty mozkové, což zřejmě souvisí s funkční poruchou. Expresí emocí je významným rysem v sociální interakci. Informace o výrazu obličeje jsou zpracovány v amygdale a oblastech s nimi souvisejících.

Vzhledem k výzkumnému zaměření brněnské psychiatrické kliniky mě zajímalo také sympozium o funkčním a strukturálním zobrazování u bipolární a unipolární deprese. Strukturální změny u deprese jsou popisovány ve specifických neuroanatomických okruzích. Nacházíme abnormity v objemu šedé a bílé hmoty mozkové v prefrontálním kortexu, kortexu cingula, v oblasti amygdal, hipokampu a anatomicky spřízněných oblastech striata a thalamu. Odpovídající metabolické změ-

ny přetrvávají mezi epizodami, stávají se výraznější u rekurentní choroby a mohou předcházet počátek epizody. Během chronické antidepressivní léčby se vrací regionální metabolické změny k normě. Protože metabolické změny glukózy jsou pod glutamatergí kontrolou, lze předpokládat, že deprese je spojena se zvýšenou excitační transmisí v limbicko-kortiko-thalamickém okruhu. Na základě zvýšené limbicko-thalamo-kortikální aktivity lze správně klasifikovat 90 % primárních depresí. Sekundární deprese mají jiný vzorec – redukci frontostriální aktivity. U bipolární poruchy se nacházejí anatomické abnormity hlavně v limbických strukturách.

Na kongresu zazněla řada dalších, nesmírně zajímavých sdělení, které však již byly relativně úzce zaměřeny.

Dodáno redakci: 20. 1. 2005

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Druhý evropský psychoterapeutický kongres (Nizozemsko, 26. – 27. listopadu 2004)

Kongres byl organizován Nizozemskou psychoterapeutickou asociací, pod záštitou Mezinárodní federace pro psychoterapii. Nizozemci vynikají v perfektní organizaci, vedení kalvinistickou tradicí, jež jim přikazuje začínat brzy ráno a absolvovat co nejvíce přednášek a workshopů.

Nížeopodpsanému se to vždy nepodařilo. Na jeho omluvu je třeba uvést, že na rozdíl od většiny nizozemských kolegů pracuje na plný úvazek, což jest v této zemi neobvyklé. Pravděpodobně se jedná o kalvinistický paradox.

Přesto jsem s velkou pozorností absolvoval mnoho z programu. Nápadná byla nepřítomnost kolegů z většiny evropských zemí, místy jsem měl dojem, že se jedná o nizozemský kongres, což potvrzovaly některé workshopy, kde se hovořilo pouze holandsky. Mé asociace se odebíraly směrem k potápějící se lodi, kterou opouštějí krysy: vládou zrušená disciplína psychoterapie, v přechodném období možnost – pojišťovnou placených – 25 psychoterapeutických sezení pro problematiku na ose jedna DSM IV a 50 sezení pro problematiku osy dvě. Zajímavé bylo kolektivní vytěsnění nebo popření tohoto faktu: nepadla o něm ani zmínka.

Na druhou stranu je třeba zmínit, že přítomní psychoanalytici a psychodynamičtí psychoterapeuti upřímně a sebekriticky sdělovali, že psychoanalýza a psychodynamická psychoterapie často nepřináší uspokojivé výsledky.

U zhruba 450 účastníků byl patrný posun směrem k potřebě jasných psychoterapeutických pro-

tokolů v léčbě psychiatrických onemocnění. Jedním z prvních, který si sypal popel na hlavu – ostatně velice inteligentním způsobem – byl profesor psychiatrie Gerson z Amsterdamské univerzity: absolutně nepopírá své psychoanalytické vzdělání a zaměření, ale zároveň velice racionálně sděluje na otevřeném fóru, že výsledky jeho psychodynamické terapie (u posttraumatické stresové poruchy) byly u klientů minimální, co se týká vymizení symptomů. Byl velice sebekritický a hovořil ve smyslu: klient je spokojen, získal náhled, ale na jeho psychopatologii se nic nezměnilo. Sebekritiku pojal konstruktivně: již před deseti lety vytvořil protokolární léčbu posttraumatické stresové poruchy (u nesekvenciálních traumat), odbývajících se v 16 individuálních sezeních a obsahující následující elementy: psychoedukaci, imaginární exposure, domácí (psané) úkoly, integraci terapie a závěrečný rituál. Jeho protokol je používán v Centru pro léčbu posttraumatických poruch Amsterdamské univerzity. Gersonův příspěvek zazněl v rámci minisympozia o léčbě posttraumatické stresové poruchy, kde se všichni řečníci shodli na následujícím: tyto poruchy nelze efektivně léčit bez použití exposure, s nejčastěji uváděným „zlatým standardem“ prolongované exposure (Foa), nebo – poněkud kontroverzní – EMDR (Shapiro). Kam se mají přimknout nizozemští psychoterapeuti, ohrožení ve své esenciální podstatě? Logicky k aktuálnímu vývojovému trendu: mozkovým procesům. Proto nesl kongres podtitul „Mysl, mozek a psychoterapie“.

Celá řada přednášejících se proto snažila prokázat efekt různých druhů psychoaterapie změnou „objektivních“ proměnných. Nejčastěji skloňovanými podstatnými jmény byly hipokampus, amygdala a prefrontální kortex. Mnoho pozornosti bylo věnováno explicitní a implicitní paměti.

V rámci terapie byla diskutována tzv. „tělesná paměť“, pravděpodobně patřící k implicitní paměti. Skórují proto neverbální terapie v praxi tak pozitivně?

V této souvislosti přednesl profesor dětské psychiatrie Boer zajímavou kazuistiku: holčička, sexuálně zneužívaná mezi 2.–3. rokem života otcem, který se při zneužívání převlékal do ženských šatů a který zemřel v okamžiku jejích třetích narozenin, neměla absolutně žádné problémy do svých šesti let. Do okamžiku, kdy s maminkou na ulici potkala transvestitu – v tom okamžiku dostala abnormální bolesti, objevily se úzkostné sny, poruchy spánku a vytvořila si fantazijní systém dobrých a zlých osob, které pojmenovala vymyšlenými jmény. Podle teorie explicitní paměti by neměla mít vzpomínky na dobu před třetím rokem, ovšem teorie implicitní paměti tuto možnost připouští, i když není jasno jak.

Dynamická (analytická) psychotherapie hledá nové cesty k přežití. Tak se mění Kernbergova „expresivní psychoanalytická psychotherapie“ v „psychotherapii zaměřenou na přenos“, pochopitelně pod Kernbergovým vedením (v pozadí). Nemohl jsem se ubránit dojmu – přes emfázi na borderline problematiku – že se jedná o „benigní“ borderliny, nikoliv „maligní“, se kterými mají všichni terapeuti největší potíže. Zatímco „psychotherapie zaměřená na přenos“ se snaží o kreativní integraci teorie pudů a teorie objektních vztahů (na kongres přítomný Kernbergův žák

Yeomans), terapie „mentalizace“ usiluje o integraci kognitivních, vývojových (v psychoanalytickém pojetí) a vztahových aspektů (v Nizozemsku vcelku oblíbený Anthony Bateman). Tato teorie sympatickým způsobem odráží neschopnost borderlinů vžit se seberefektivním způsobem do svého vnitřního světa a hlavně do světa jiných lidí a do světa kontaktů s jinými lidmi. Přitom je třeba odhlédnout od složitých teoreticko-vývojových aspektů, které ostatně také nejsou absolutně cizí Kernbergovi a spol., což zvyšuje práh porozumění pro neanalytické psychotherapeuty nad únosnou mez.

Stále více prostoru v psychotherapii osobnostních poruch, deprese a posttraumatické stresové poruchy získávají staré, tradiční meditační metody (Vipassana meditace či Chan-Budhistický přístup) v novém kabátě (Kabat-Zinn, Marsha Linehan), ve velice strukturované, protokolární podobě, hraničící s behaviorální terapií. Tyto terapie se většinou nazývají „mind-fulness“ terapie, s důrazem na pozornost, koncentraci a jiné kognitivní funkce. Tento přístup můžeme tedy zahrnout pod kognitivně behaviorální terapie, ovšem s poukázáním na jejich původní, staré kořeny.

Z psychotherapeuticko-biologického pohledu byla nejlepší prezentace Lowijse Perquina z amsterdamské Svobodné univerzity. Je znám i v České republice coby výcvikový terapeut Pessoa psychotherapie. Nesmírně zajímavým a šarmantním způsobem kombinoval ukázky mozkových procesů s video ukázkami na tělo zaměřené Pessoa psychotherapie. Kromě jiného přitom používal fMRI zobrazení profesora Horáčka z Karlovy univerzity.

V závěru překřtil Perquin motto kongresu na „Mysl, mozek, tělo a psychotherapii“, čímž získal velice pozitivní odezvu u všech zúčastněných.

Dodáno redakci: 12. 1. 2005

*MUDr. Jindřich M. Nerad
e-mail: l.neradora@cello.nl*

OZNÁMENÍ

Sekce pro hypnózu Psychiatrické společnosti ČLS JEP pořádá ve dnech 26. – 30. září 2005 úvodní kroměřížský kurz hypnózy pro lékaře a klinické psychology.

Přihlášky zasílejte na adresu:

Prof. PhDr. Stanislav Kratochvíl, CSc.
Psychiatrická léčebna
767 40 Kroměříž