

### Klinické „střípky“ z druhého mezinárodního kongresu biologické psychiatrie

(Chile, Santiago de Chile, 17. - 21. dubna 2007)

---

Kongres se konal v místě atraktivním pro řadu Evropanů – hlavním městě Santiagu de Chile, zřejmě proto byla i vysoká účast českých psychiatrů. Prezidentem světové společnosti biologické psychiatrie je profesor Kasper (Rakousko). Oficiální zahájení bylo 17. dubna, nicméně již v ten den v odpoledních hodinách probíhala volná sdělení a firemní satelitní symposia. Zazněla řada přednášek, které byly zajímavé i pro klinicky orientované psychiatry. Dovolují si uvést několik informací, které mě zaujaly.

#### VOLNÁ SDĚLENÍ

##### Z oblasti psychofarmakologie

Hans-Jürgen Möller se ve svém sdělení (Říkají nám studie o účinnosti pravdu?) soustředil na problematiku účinnosti psychofarmak. Účinnost léčby zahrnuje efekt, snášenlivost a bezpečnost léčby a adherenci k léčbě. Zaměřil se na nedávno provedené často uváděné studie:

##### 1. CATIE

Tato studie se zabývala hodnocením účinnosti antipsychotik u chronických schizofreniků a přes určité metodické nedostatky (problematika dávkování, pacienti s tardivní dyskinezou nebyli randomizováni na perfenazin, šlo o chronické nemocné zřejmě s vysokým procentem farmakorezistentních nemocných) upozornila na vysoký počet vysazení medikace.

##### 2. CUtLASS I

Randomizovaná kontrolovaná studie, zaměřená na hodnocení kvality života, byla také podrobena kritice ohledně metodiky (problematické zaslepení hodnotitelů, relativně malý počet zařazených, biasovaný výběr léků – 49 % léčeno sulpiridem, nejasněná komedikace, sponzorování farmaceutickým průmyslem). Nebyly nalezeny rozdíly v tomto aspektu hodnocení mezi klasickými a novými antipsychotiky.

3. V otevřené randomizované studii bylo 327 nemocných léčeno aripiprazolem, haloperidolem, olanzapinem, quetiapinem, risperidone a ziprasidonem. Tyto léky byly podávány minimálně po 3 týdny, hodnocení probíhalo pomocí škály BPRS. Autoři zjistili, že haloperidol, olanzapin a risperidon byly signifikantně účinnější než aripiprazol, quetiapin a ziprasidon v akutní léčbě hospitalizovaných psychóz (Mc Cue a spol., 2007).

Při interpretaci uvedených studií nutno zvažo-

vat následující: nejsou zaslepené, relativně malé počty, výběr zařazených, bias v medikaci a komedikaci. Nepochybně však jsou dalším úhlem pohledu na léčbu psychóz a jsou komplementární k dvojité slepým sofistikovaným registračním studiím.

V tomto bloku měl další přednášku prof. Windischberger na téma jak escitalopram mění aktivaci amygdal během emočního procesu při užití farmakologického fMR (funkční magnetická rezonance). U úzkostných poruch byla prokázána hyperaktivita limbického systému, včetně amygdal, a na základě tohoto pozorování byla vyslovena hypotéza, že anxiolytický efekt SSRI je dán změnou odpovědi na emoční stimuly v limbické oblasti. Použil v této souvislosti termín farmakologická fMR – jde o kombinaci podání léku a aplikace fMR. Jeho tým studoval aktivaci amygdal pomocí fMR při podání SSRI. Pacienti s úzkostí měli vyšší aktivaci amygdal, která se snižovala při léčbě SSRI. Escitalopram vedl k redukci aktivace amygdal i u zdravých dobrovolníků během zpracování emočních stimulů.

W. Kaschka se zabýval neuroplasticitou a farmakorezistentní depresí. Nejprve zdůraznil zanedbávané faktory u farmakorezistentní deprese: úlohu dopaminu a glutamátu, neuroprotektinu a neuroplasticitu, úlohu gliových buněk. Aktuální je zájem o glutamátergní systém. Je možné ho ovlivnit:

- presynapticky blokádu uvolňování (lamotrigin, riluzol),
- postsynapticky na příslušných receptorech (blokáda NMDA a AMPA receptorů) – např. memantin,
- dále přes mechanismy glutamátového uptaku (ceftriaxon je cefalosporin 3. generace, beta-laktamové antibiotikum, zvyšující expresi a aktivitu glutamátového transportéru v CNS).

Dalším příkladem anti-glutamátergního přístupu v léčbě farmakorezistentní deprese je lithium, které zvyšuje vychytávání glutamátu a snižuje intracelulární kalcium.

#### SYMPOZIA

##### Abúzus a psychické poruchy – problematika komorbidity

Mozkový systém odměny zahrnuje ventrální tegmentální oblast, nucleus accumbens a kortex.

U závislých obecně je nacházeno snížení dopaminových receptorů typu D2 receptorů, analogicky je tomu u obezity. Naopak u anorexie nacházíme zvýšení dopaminu a D2. Z toho vyplývá, že dopamin, dopaminové receptory a jejich jednotlivé typy jsou v této souvislosti intenzivně studovány.

Kouření a schizofrenie (J. Kennedy - byl také hostem letošní psychofarmakologické konference v Lázních Jeseník.)

Kouření je ovlivněno geneticky i zevními faktory. Dle genetických a farmakologických studií lze předpokládat, že geny pro alfa-7 nikotinový receptor a dopaminový receptor typu D3 hrají roli u závislosti, protože kromě jiného jsou významně exprimovány v nucleus acumbens. Téměř 80 % schizofreniků kouří a vykouří v průměru 20 cigaret denně. Na kouření lze pohlížet jako na pokus nemocných o samoléčení vzhledem k tomu, že vede ke snížení hladin antipsychotik a stimulace nikotinových receptorů zlepšuje pozornost. Autoři na svém souboru nenalezli vztah mezi polymorfismem dopaminového receptoru typu D3 a nikotinismem u schizofreniků.

Abúzus alkoholu a bipolární porucha (U. Busto)

Abúzus alkoholu u bipolární poruchy je 9x častější než u normální populace. Autor se zabýval interakcí serotoninu (5-HT) a dopaminu. Hledání nového („novelty seeking“) jako osobnostní rys bývá spojen s vyšším výskytem závislosti a poměr metabolitů dopaminu (HVA) a serotoninu (5-HIAA) koresponduje s psychopatií. Uvedl zjednodušující graf, kde je vertikálně vyznačen dopamin – s jehož zvýšením se zvyšuje závislost – horizontálně serotonin, zvyšuje se deprese. Nervové okruhy představují další dimenze. Poruchy interakce serotoninu a dopaminu nejsou specifické.

Kouření a deprese

Nikotin je spojen s nejvyšším rizikem závislosti. Kouření snižuje celkovou mozkovou aktivitu, ale regionálně zvyšuje aktivitu v prefrontální kortikální oblasti a thalamu. Presynaptické nikotinové receptory ovlivňují ostatní neurotransmitéry. Deprese u kuřáků se nachází u 20-61 %, naopak deprese je spojena s vysokým rizikem závislosti na tabáku.

Uvedl vlastní studie, kdy byl měřen dopamin po podání amfetaminu pomocí pozitronové emisní tomografie (PET jako ligand byl užit racloprid). Depresivní nekuřáci měli pozitivní odpověď na amfetamin, na rozdíl od depresivních kuřáků. U depresivních kuřáků dochází ke sníženému uvolňování dopaminu po podání amfetaminu.

### **Genetické a vývojové rizikové faktory poruch nálady**

Toto symposium vedl Martin Alda s Trevorem Youngem – velmi se mi líbilo, protože mělo logickou strukturu, bylo konzistentní.

T. Hájek hovořil na téma strukturální změny

mozku a vulnerabilita k bipolární poruše ( Tomáš Hájek pracoval na PCP, nyní je v Kanadě v týmu Pavla Grofa a Martina Aldy). Z uvedeného literárního přehledu vyplynulo, že strukturální změny u bipolární poruchy jsou přítomny pouze v některých oblastech, zasahují rozdílné procesy (některé nelze studovat in vivo) a nejsou přítomny, když je stav stabilizován - jsou „odmaskovány“ pouze při provokačních testech. Dále uvedl vlastní studii s MR a magnetickou rezonanční spektroskopií (MRS) u rizikových jedinců pro bipolární poruchu (používal velký soubor nemocných, dlouhodobě sleduje Groff a Alda). Zpracoval údaje u 19 nemocných, 21 rizikových jedinců bez bipolární poruchy a 31 kontrol. Nenašel při užití uvedených metod žádné rozdíly, a že změny u bipolární poruchy mají dynamický charakter, který může vysvětlovat výsledky

### **Genetická vulnerabilita k poruchám nálady z genetického hlediska a patofyziologické heterogenity (M. Alda)**

K významným charakteristikám poruch nálady patří dědičnost, rekurence, léčitelnost, a vysoká morbidita a mortalita, pokud nejsou léčeny. Alda navrhuje 3 syndromologické clustry (typy) bipolární poruchy: typická bipolární porucha (intermise, epizodický průběh), psychotická (odpovídající do určité míry schizoafektivní poruše) a charakterologická (hypománie, agitovanost, impulzivita, labilita, rychlé cyklování). V genetické analýze se zaměřili na následující geny – DISC1, NRG1 a BDNF. Pokud pohlíželi na schizofrenii a bipolární poruchu jako kontinuum, na jedné straně nacházeli spojení schizofrenie a DISC1, na druhé straně spojení bipolární poruchy a BDNF. Dále postavil otázku, která je velmi důležitá z hlediska kliniky: Pomůže odpověď na dlouhodobou léčbu identifikovat podtypy bipolární poruchy? Ukazuje se, že reakce na lithium je stabilní charakteristikou. Děti litiových respondérů, pokud onemocněly, měly epizodický průběh nemoci, děti nonrespondérů chronický. Rozdílná aktivace cingula je biologickým korelátorem reakce na lithium, valproát a atypická antipsychotika a je geneticky podmíněná.

### **Zobrazovací metody mozku**

Zobrazování serotoninového transportéru a léčba afektivních poruch (S. Kasper)

Patologie serotoninu byla nejprve identifikována na periférii, konkrétně na krevních destičkách, které je možno považovat za určitý model nervové buňky. Dále byla studována pomocí provokačních testů (fenfluramin, citalopram, mcPP). Dnes se soustředíme na zobrazovací metody PET a SPECT, protože dostáváme k dispozici řadu dalších specifitějších ligandů (DASB, -CIT, ADAM). V budoucnosti lze očekávat, že AD budou předepi-

sována specifickěji, na základě genetických (polymorfismus) a biologických proměnných (např. aktivita serotoninového transportéru), což nepochybně povede ke snížení počtu nonrespondérů. Doporučuje, aby se i u generik měřila obsazenost receptorů, protože může kolísat v rozmezí 20 % ve srovnání s originálními preparáty. Na podporu tohoto tvrzení uvádí vlastní data, poukazující na rozdíly při ekvivalentních dávkách. Z vídeňských dat byl zajímavý také údaj, že kombinace venlafaxinu a escitalopramu vedla ke zvýšení serotoninu oproti kombinaci venlafaxinu s citalopramem, což může být důležitý údaj pro snahu o prolomení farmakorezistence pomocí kombinace antidepresiv. Možné vysvětlení zřejmě spočívá v účinku escitalopramu na serotoninové receptory typu 5HT. Závěrem se zmínil o multimodálním zobrazování, tj. od molekulární úrovně po farmakologické fMR.

Úloha technik zobrazujících mozek při vývoji nových léků - od biomarkerů pro predikci účinku (Tauscher - aktuálně pracovník vývojového oddělení firmy Lilly).

Poukázal na to, že již máme ligand pro noradrenalinový transportér při použití PET. Konkrétně se jedná o ligand druhé generace, atomoxetin. Zobrazovací metody se již využívají pro predikci Parkinsonovy poruchy, kdy dochází ke snížení signálu při progresi onemocnění. U Alzheimerovy choroby jsme schopni pomocí PET rozbrázit neurofibrilární shluky i amyloidní plaky. Zobrazování biomarkerů je jednou z hlavních strategií. Vzhledem k dostupnosti nových ligandů je ideální zahrnout sledování biomarkerů pomocí PET studie do 1. fáze klinického zkoušení.

## První epizody schizofrenie: implikace výzkumu do klinické praxe

Toto sympozium bylo zčásti prezentováno našimi účastníky (Češková a ze Slovenska Vavrušová).

Emsley uvedl svoje výsledky, dokazující, že měkké neurologické příznaky a reakce na akutní léčbu predikují prognózu nemocných s 1. epizodou schizofrenie po 2 letech.

Cahnová z Holandska přednesla výsledky 5leté kongitudinální studie s MR u schizofreniků, kteří byli prospektivně studováni po první psychotické epizodě. Zjistila, že nemocní s abúzem kanabinoidů mají výraznější progresi redukce šedé mozkové hmoty.

Češková se zabývala dynamikou psychopatologie u prvních epizod schizofrenie. Po jednom roce po hospitalizaci pro první psychotickou epizodu byla sledovaná skupina rozdělena na remitéry a nonremitéry a obě skupiny byly srovnávány z hlediska reaktivity na léčbu během první epizody. Budoucí remitéři se nelišili od nonremitérů, z toho vyplývá, že z hlediska průběhu je období po první psychotické epizodě velmi důležité a do hry vstupuje zřejmě genetická predispozice a compliance. Lívia Vavrušová se zabývala sociálním fungováním nemocných po první epizodě a srovnávala z tohoto aspektu jednotlivá atypická antipsychotika. Nejistila z tohoto pohledu významný rozdíl.

*Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.*



## ROSTLINY PRO POSÍLENÍ ORGANISMU A ZDRAVÍ

*Ivan Jablonský, Jiří Bajer*

Jediná kniha svého druhu od českých autorů na našem trhu, která se komplexně zabývá rostlinami jako prostředkem pro posílení a harmonizaci lidského organismu. Ukazuje, že lze na zahradě pěstovat řadu rostlin, které nejen zpestřují záhony, ale které mohou ve formě výtažků, olejů, tinktur, džemů, šťáv atd. výrazně posílit náš imunitní, hormonální a nervový systém. V knize jsou proto kromě pěstebních postupů také rady, jak sklízet a používat jejich plody a nejrůznější části, jak postupovat při získávání extraktů, jaké látky obsahují a jak tyto látky účinkují. Nechybí ani praktické recepty. Text doprovází množství černobílých ilustrací a barevných fotografií.

Vydalo nakladatelství Grada Publishing, a.s., v roce 2007, formát A5, brožovaná vazba, 112 stran, cena 98 Kč, 198 Sk, ISBN 978-80-247-1745-6, kat. číslo 6115

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: cls@nts.cz.

Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli