

bora Pachlová, PK Hradec Králové, MUDr. Miroslav Bukovjan, PA Frýdek Místek, MUDr. Marta Říhová, PO Tábor, MUDr. Klára Zítková, PL Bohnice, Ing. Dana Kolářová, MBA, PL Kosmonosy, MUDr. Lydie Křížková, PL Kroměříž, Mgr. Věra Fialová, PL Jihlava, MUDr. Jana Bartesová, PL Jihlava, MUDr. Zuzana Sedláčková, PL Jihlava, MUDr. Petra Nosková, PL Jihlava, MUDr. Jana Toufarová, PL Jihlava, Mgr. et. Mgr. Veronika Víchová, Klinika adiktologie Praha, MUDr. Jana Hájková, PK Brno,

PhDr. Miroslav Vyhnálek, CSc., PA Praha, MUDr. Katarína Kviatkovská, PK Praha, MUDr. Alina Bagalyi, PK Praha, MUDr. Pavlína Chrenková, PK Praha, MUDr. Demetra Hadjipapanicolaou, PK Praha, MUDr. Tomáš Glaser, PK Praha, a MUDr. Eliška Jurigová, PK Praha.

✓ Předsedou příští dopolední schůze dne 3. 4. 2013 bude doc. Příkryl. Dopolední program začíná od 10:00 hodin!

*Zapsal: doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.*

## kongresy, konference, kursy

# ACNP (AMERICAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY)

**2.–6. 12. 2012, Hollywood, Florida, USA**

51. výroční meeting ACNP probíhal, již opakovaně, v Hollywoodu na Floridě. Zúčastnit se mohli pouze členové a jejich pozvaní hosté, vyloučena byla účast firem. Z ČR se účastnil jediný člen ACNP, Oldřich Vinař s dalšími 3 českými psychiatry a byl prezentován jeden poster brněnských autorů (Češková E, Příkryl R. Kortizolémie, psychopatologie a léčebná odpověď u prvních epizod schizofrenie). Nejvíce evropských aktivních účastníků bylo z Německé spolkové republiky.

Současným prezidentem ACNP je John Krystal, který se věnuje problematice translace. Prezidentské sympozium bylo věnováno nutnosti integrace genetických, mozek zobrazujících a klinických dat vzhledem k nesmírné komplexnosti lidského mozku. Změny na molekulární úrovni navozují změny biochemických procesů a ovlivňují chování buněk a orgánů. Dnes již máme v ruce metody (funkční magnetická rezonance, fMRI a diffusion tensor imaging, DTI), kterými lze zkoumat konektom, tj. síť jednotlivých propojení mozku.

V dalším odborném programu byl největší prostor věnován molekulární genetice. Klinicky orientovaná sdělení se zabývala převážně problematikou neuroplasticity, ko-

gnice, biomarkerů a perspektivními terapeutickými možnostmi.

## NEUROPLASTICITA

Neuroplasticita je fyziologickou bází kognitivních procesů v lidském mozku. Její patologie hraje roli u neuropsychiatrických onemocnění a stává se léčebným cílem pro zlepšení kognice i ovlivnění poruch nálady. Neinvazivní přímá stimulace mozku může plasticitu ovlivňovat tím, že navozuje změny kortikální excitability. Narušení excitability je spojováno s glutamatergním systémem. Látky působící glutamatergní systém jsou dnes intenzivně zkoumány.

## KOGNICE A JEJÍ OVLIVNĚNÍ U SCHIZOFRENIE

Učení spočívá kromě jiného na aktivaci specifických neuronálních okruhů a síle synaptického spojení. Farmako-

logické a nefarmakologické intervence mohou obecně zlepšovat kognici jak u nemocných s neuropsychickými poruchami, tak u zdravých jedinců. Perspektivní by mohla být kombinace kognitivního tréninku (kognitivní remediace) s neuromodulátory posilujícími synaptické spojení. Z farmakologických intervencí byl zkoušen modafinil (jeden z možných mechanismů účinku je aktivace glutamatergního systému). V malé dvojité slepé placebem kontrolované studii byl prokázán efekt modafinilu v kombinaci s kognitivním tréninkem, který může určitou dobu přetrvávat.

Dále byl zkoušen D-cykloserin (antagonista n-metyl d-asparátových, NMDA glutamátových receptorů). Animální studie ukazují, že D-cykloserin zvyšuje konsolidaci paměti. U nemocných se schizofrenií byl tento efekt potvrzen ve dvojité slepé studii s placebem, kdy kombinace D-cykloserinu a kognitivní remediace zlepšila některé komponenty konsolidace paměti.

## BIOMARKERY

Nepochybně diagnostiku a predikci průběhu a efektu léčby mohou v oblasti psychických poruch ovlivnit biomarkery. Biomarker je definován jako objektivně měřitelný indikátor normálních a patogenetických procesů.

### Závislosti

Pomocí PET (pozitronová emisní tomografie) s radioaktivně značeným raklopridem byla nalezena down regulace dopaminových D2 receptorů u závislých na kokainu, opiátech, alkoholiků, ale také u obézních. Předpokládá se, že k down-regulaci D2 receptorů vede nadbytek synaptického dopaminu. Dále fMR ukázala u závislých aktivaci některých mozkových oblastí (systém odměny) po provokaci podněty, které souvisí s užívanou drogou, ve srovnání se zdravými kontrolami. Tyto změny nezávisí na volní složce.

### Bipolární porucha

Pomocí strukturálního zobrazování mozku (při užití „voxel based morphometry“, VBM) bylo možné správně klasifikovat nemocné se schizofrenií oproti zdravým subjektům s přesností na 86 % a s podobnou úrovní přesnosti oproti nemocným s bipolární poruchou. Nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty na lithiu a bez lithia. Odlišení schizofrenií a bipolární poruchy pomocí VBM by mohlo zlepšit diagnostiku. Tyto výsledky ukazují, že patologie šedé hmoty mozkové se mezi schizofrenií a bipolární poruchou liší.

### Depresivní porucha

Na základě dosavadních výsledků lze monoaminoxidázu A (MAO-A) považovat za slibný biomarker pro depresivní poruchu. MAO-A je enzym, který se nachází na vnější mitochondriální membráně neuronů, astrocytů a glije. Metabolizuje monoaminy, facilituje apoptózu a oxidaci. K měření indexu hladin MAO-A byl použit PET s radioaktivně značeným harminem během depresivní epizody, u vysoce rizikových stavů pro rozvoj de-

prese (úzdava z depresivní epizody, abstinenční stav u alkoholiků a kuřáků, poporodní blue) a zdravých kontrol. Primárními oblastmi zájmu byl hlavně prefrontální kortex a kortex předního cingula. Hladiny MAO-A byly dále měřeny v plazmě pomocí degradace enzymu a následně hmotovou spektroskopií. Index MAO-A byl zvýšen v prefrontálním kortexu a v kortexu cingula u všech rizikových stavů, což naznačuje, že by mohl být užitečný pro predikci průběhu onemocnění.

Dalším prediktivním biomarkerem deprese je zřejmě protein kináza A (PAK). Poruchy nálady jsou spojeny s poruchou neuronální plasticity. Modulací funkční odpovědi zprostředkované fosforylací kritických proteinů a exprese genů kontrolovaná intracelulární signální kaskádou se podílí na neuronální plasticitě. PKA zaujímá centrální pozici v signální kaskádě systému spojené cAMP (cyklický adenosin monofosfát). Podílí se přímo na řadě fyziologických funkcí regulujících genovou transkripci, přežití buněk a neuronální plasticitu. Dále tím, že fosforyluje komponenty ostatních signálních kaskád, je prostředkem pro jejich vzájemnou komunikaci. Bylo zjištěno, že vazba cAMP na podjednotky PKA byla snížena u depresivních subjektů. Tyto změny bylo možné replikovat v krevních destičkách depresivních subjektů. Je zajímavé, že u manických pacientů byl nalezen opak. Data ukazují hypoaktivaci PKA u depresivních subjektů spojenou s menší expresí některých podjednotek.

## PERSPEKTIVNÍ LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

### Depresivní porucha

Neuropeptidy a jejich receptory prezentují nejrozšířenější systém přenosu signálu v mozku. Jejich široká distribuce v CNS přitahuje pozornost vědců a v poslední době také farmaceutických společností. V tomto ohledu hraje průkopnickou roli substance P (patří do skupiny neurokinů, NK, malých proteinů, které jsou široce distribuovány v CNS a na periférii). Předpokládalo se, že antagonisté substance P budou mít analgetický efekt. Bylo překvapením, že antagonist NK1 receptoru, pronikající cévně mozkovou bariérou, se již v r. 1998 ukázal být stejně účinný jako antidepresiva inhibující zpětné vychytávání serotoninu v klinickém pokusu u depresivních pacientů. Nakonec však neuspěl ve třetí fázi klinického zkoušení. Antagonisté NK1, 2 a 3 receptorů byly testovány v animálních i klinických studiích a v lidském mozku postmortem. Výsledky s antagonisty NK1 receptorů u deprese a úzkostných poruch byly inkonzistentní, antagonist NK2 receptorů byl účinný pouze v animálních modelech deprese a částečně také úzkosti. Dle klinických údajů u psychických poruch, zvláště schizofrenie, nevedly selektivními antagonisty NK3 receptorů k jejich dostačující blokádě.

Současně byly zkoumány další neuropeptidové systémy včetně neuropeptidu Y, kortikotropinu (corticotropin releasing hormonu, CRH) a jejich receptorů. Byly vyvinuty vysoce selektivní antagonisté CRH receptoru. Nadměrná exprese CRH se zdá být hlavním faktorem přispívajícím k narušené regulaci osy hypotalamus–hypofýza–nadledviny (HPA), která je častým nálezem u depresivní poru-

chy. Kombinovaný dexamethazonový/CRH test (citlivější než dexamethazonový supresní test, DST) byl proveden před léčbou a po léčbě u 500 depresivních nemocných podílejících se na mnichovém projektu MARS (Munich Antidepressant Response Signature). Úprava dysregulace HPA byla spojena s dobrým efektem antidepresivní léčby. Klinická studie s antagonistou receptoru CRH1 u depresivních nemocných ukázala, že kombinace pozitivního DST/CRH testu a desinhibice REM spánku před zahájením léčby predikovala efekt této vysoce specifické léčby.

Dalším kandidátem je galanin. Účinkuje přes 3 receptorové subtypy (Gal1–3) a v řadě animálních experimentů se ukázalo, že hraje roli v modelech depresivního chování. Animální experimenty ukazují na potenciál antagonistů galaninových receptorů Gal1a Gal2, avšak lidské post mortem ukazují, že cílem pro vývoj nových antidepresiv by mohly být spíše galaninové receptory Gal3. Distribuce neuropeptidových receptorů je mezidruhově odlišná a zřejmě zodpovědná za dosavadní neúspěchy.

V rámci projektu MARS byl zkoumán gen pro FKBP5. FKBP5 je protein, u člověka kódovaný FKBP5 genem, který hraje roli v imunoregulaci a základních buněčných procesech. Je také ve funkční interakci s komplexem kortikoidních receptorů. Dysregulace HPA osy v souvislosti s variantou genetického polymorfismu FKBP5 může souviset s rychlejší odpovědí na antidepresiva a zvýšenou rekurencí depresivních epizod pozorovanou u části depresivních pacientů. Genetické studie poukázaly na roli FKBP5 u posttraumatické stresové poruchy, deprese a úzkosti. Genetický polymorfismus FKBP5 v interakci s traumatem v dětství predikuje závažnost a rozvoj posttraumatické stresové poruchy v dospělosti.

#### **Ketamin a další generace NMDA antagonistů**

Deprese je spojena s poruchou cirkadiálních rytmů řady procesů v lidském organismu. Agomelatinu je přičítán re-

synchronizační efekt. Při léčbě agomelatinem je přibližně jedna čtvrtina nemocných posunuta k časnějšímu chronotypu, což souvisí s větší pravděpodobností odpovědi a remise.

Byla vyslovena hypotéza, že exprese genů pro cirkadiální rytmicitu je u velké deprese dysregulována a že ketamin je v interakci s těmito geny. Ketamin navozuje rychlý antidepresivní efekt u farmakorezistentních nemocných, jeho užití je však limitováno jeho psychotomimetickým efektem. Nová generace antagonistů NMDA (např. „low-trapping“ blokátor NMDA, AZD6765) vykazuje rychlý nástup antidepresivního efektu bez psychotomimetického efektu.

Parciální agonisté glycinových vazebních míst NMDA receptoru, jako je cykloserin, také nemají akutní psychotomimetický efekt. Jeden z těchto parciálních agonistů je ve fázi klinického zkoušení, je dobře tolerován a nemá psychotomimetický efekt.

Metabotropní glutamátové receptory typu 5 (mGlu5) patří do rodiny receptorů vázaných na G-protein. Antagonismus mGlu5 vede k inhibici přenosu signálu NMDA receptorů, což naznačuje, že antagonisté mGlu5 mohou být alternativou k antagonistům NMDA receptorů v léčbě velké deprese.

Z dalších zajímavostí je třeba zmínit sdělení o úspěšné léčbě deprese botulotoxinem (na principu emoční propriocepce).

#### **Schizofrenní porucha**

Povzbuzující byla zpráva o léčbě sociálního deficitu u schizofrenie oxytocinem. Pro klinickou praxi bylo užitečné sdělení zabývající se srovnáním dlouhodobě účinkujících injekčních antipsychotik s perorální antipsychotickou léčbou pomocí metaanalýzy zrcadlových studií. Dlouhodobě účinkující injekční antipsychotika se jevila v řadě aspektů účinnější než perorální.

*prof. MUDr. Eva Češková, CSc.*

## referáty o literatuře

### **Kecmanovic D.**

#### **The future of psychiatry**

(Budoucnost psychiatrie)

Australasian Psychiatry 2012; 20 (6): 467–471

Cílem tohoto článku bylo předpovědět budoucnost psychiatrie ve vyspělém světě v příštích 20 letech. Podle kosmopolitního autora (pracoviště Sydney, N.S.W., Austrálie; Bělehrad, Srbsko, a Salzburg, Rakousko) nejsou žádné náznaky, že by se psychiatrie mohla v blízké budoucnosti vý-

znamně změnit. Dosavadní dva faktory, ovlivňující dnešní psychiatrii, se nejpravděpodobněji stanou více vyjádřenými v příštích letech: 1) zmenšení sféry vlivu psychiatričtů a 2) pokles zájmu o psychiatrii mezi absolventy lékařských fakult. (Pozn. překl.: Zda se tato chmurná vize autora naplní či nenaplní, to ukáže teprve budoucnost. Jedno je ale jisté již dnes – psychiatrie je v porovnání s jinými lékařskými obory nejen u nás, ale i ve světě spíše popelkou).

*MUDr. Jaroslav Veselý*