

VYUŽITÍ BIOMARKERŮ V PSYCHIATRICKÉ FARMAKOTERAPII

souborný článek

Eva Češková^{1,2,3,4}
Libor Ustohal^{1,2}

¹CEITEC-MU, Brno

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KIO LF University Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno-Bohunice
e-mail: eva.ceskova@gmail.com

Podpořeno projektem CEITEC
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068)
z Evropského fondu regionální ho
rozvoje.

SOUHRN

Češková E, Ustohal L. Využití biomarkerů v psychiatrické farmakoterapii

Biomarker je objektivně měřitelný a hodnotitelný indikátor normálních a patogenetických procesů a/nebo reakce na terapii. Biomarkery lze dělit dle mnoha aspektů. Pro účely běžné klinické praxe je vhodné dlení na markery diagnostické a prediktivní (tj. predikující dynamiku onemocnění a predikující účinnost léčby). Nadějně je využití strojového učení a kombinace markerů. V oblasti farmakoterapie bychom nejvíce potřebovali biomarkery predikující lékovou odpověď, které by umožňovaly najít optimální léčbu pro konkrétního nemocného. Dosud dostupné biomarkery se týkají ponejvíce obecné reaktivity na léčbu a pouze minimálně reakce na konkrétní léčbu. Nadějně jsou farmakogenetické markery. Dnes jsou již dostupné farmakogenetické komerčně vyráběné testy, umožňující vybrat lék zohledňující genetickou výbavu pacienta. Budoucnost prokáže, zda tyto budou přínosem v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: biomarkery, diagnostika, predikce, farmakogenetické testy.

SUMMARY

Češková E, Ustohal L. Current use of biomarkers in the psychopharmacotherapy

Biomarker is an objectively measured and evaluated indicator of normal and pathogenetic biological processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention. Biomarkers can be classified according to many aspects. The division into diagnostic and predictive markers (i. e. prediction the dynamic of the disease or treatment efficacy) is useful to the purpose of current clinical practice. A promising approach is presented by application of machine learning and markers combinations. The most needed biomarkers are those predicting the treatment response, which could help to optimise the treatment of individual patient. Up to now available markers concern mostly the general response to treatment and only minimally treat response to individual drugs. Pharmacogenetic markers seem to be promising to guide individualized selection of medications. Nowadays commercially produced pharmacogenetic test, providing a possibility to chose a drug according the patient's genetic background. The future will show if these tests bring profit for routine clinical practice.

Key words: biomarkery, diagnosis, outcome, prediction, pharmacogenetic tests.

DEFINICE A DĚLENÍ BIOMARKERŮ

Biomarker je objektivně měřitelný a hodnotitelný indikátor normálních a patogenetických procesů a/nebo reakce na terapii. Biomarkery lze dělit dle mnoha aspektů, pro použitelnost v běžné klinické praxi je vhodné dělení dle účelu, tj. dělení na markery diagnostické a prediktivní. Prediktivní markery mohou predikovat dynamiku onemocnění a/nebo terapeutickou odpověď. Dále můžeme markery dělit dle typu informací a metod hodnocení (biochemické, neuropsychologické, neurofyziologické, neurozobrazovací, zánětlivé, elektronické), dle lokalizace (periferní, centrální) a vztahu k dynamice onemocnění („state“ markery a „trait“ markery).¹

Snaha najít biomarkery psychických poruch se vyvíjela paralelně s teoriemi a hypotézami o jejich etiopatogenezi a byla zaměřena hlavně na závažné psychické poruchy. Nejprve to byly nepochybně změny chemismu a souvisely s katecholaminovou hypotézou depresivní poruchy a úlohou dopaminu u psychotických onemocnění. Dále byly zkoumány neurofyziologické markery, které zahrnují elektrodermální kožní aktivitu, plynulé sledovací oční pohyby, evokované potenciály, „mismatch negativitu“ (MMN, jedná se o změnu aktivity mozku navozenou novými stimuly, která vede k přesunu pozornosti), změny spánkové architektury a alteraci chronobiologie. U schizofrenie většina z nich vykazuje deficit, jsou stabilní a nesouvisí s klinickým stavem. Lze je měřit pomocí sofistikované modifikace elektroencefalografie (EEG), magnetoencefalografie, transkraniální magnetické stimulace (TMS) a polysomnografie.²

S dostupností metod zobrazujících mozek se dostaly do popředí zájmu strukturální a funkční abnormality mozku. Strukturální magnetická rezonance (MR) ukazuje snížení objemu některých struktur, zvláště frontálního a temporálního kortexu, které se týká šedé i bílé hmoty mozkové, nejvýrazněji u schizofrenní poruchy.³ Spektrum těchto metod zřejmě rozšíří i další technologie umožňující zobrazení struktur, které jsou zatím zobrazitelné obtížně. K nim patří například transkraniální sonografie.⁴

Významná úloha je připisována narušení kognitivních funkcí. Kognitivní poruchy u různých psychických poruch zřejmě sdílejí společnou neurobiologickou bázi a dostupné údaje včetně meta-analýz konzistentně ukazují, že stupeň kognitivní poruchy u schizofrenie je závažnější než u bipolární poruchy, avšak profil je stejný. Dle současného názoru se jedná o generalizovaný, globální kognitivní deficit s různou intenzitou poruchy jednotlivých domén. Nejvíce je narušena verbální paměť. Kognitivní porucha predikuje funkční schopnosti, je nezávislá na symptomatice a může být ovlivněna různými intervencemi.⁵

Intenzivně jsou zkoumány markery zánětu a oxidačního stresu. Zvýšení cytokinů nacházíme u řady psychických poruch a paralelně s tím důkazy zvýšeného oxidačního stresu. V několika metaanalýzách bylo prokázáno, že afektivní poruchy jsou spojeny s mírně zvýšenými hladinami markerů zánětu, jako jsou interleukin-6, tumor necrosis faktor (TNF) alfa a C reaktivní protein.^{6,7} Souvisí s epizodami afektivních poruch a jejich progresí. Imunitní a zánětlivé biomarkery u schizofrenie mohou být důležité pro diagnostiku a je poukazováno na jejich spojení s rezistencí

na léčbu.⁸ Imunitní dysfunkce je dnes považována za klíčový mediátor spojení mezi psychickými a somatickými poruchami. Oxidační stres u psychotických a afektivních poruch zahrnuje redukci hladin glutationu v mozku, změny antioxidačních enzymů a lipidové peroxidace včetně poškození DNA.

Mastné kyseliny by mohly být dalšími potenciálními markery. Hromadí se důkazy, že nenasycené mastné kyseliny v membránách neuronů hrají roli v patofyziologii afektivních i psychotických poruch. Porucha lipidového metabolismu může představovat fenomén specifický pro různé fáze onemocnění, který je zvláště relevantní v časných fázích choroby.⁹

Zájem o genetické markery se výrazně zvýšil poté, co byl zmapován lidský genom. Psychické poruchy jsou z genetického pohledu považovány za polygenní. Dále je konzistentně nacházeno překrývání se řady genetických polymorfismů mezi závažnými psychickými poruchami, konkrétně schizofrenií, bipolární a depresivní poruchou.¹⁰ Nadějně jsou farmakogenetické markery cílené na predikce efektu léčby, kterou jsou již dostupné jako komerční testy.

V dnešním světě, charakterizovaném rozvojem nových technologií a nárůstem informací, vzniká potřeba automatického zpracování a analýzy dat. Tímto problémem se zabývá strojové učení („machine learning“). Spadá do oblasti umělé inteligence zabývající se technikami, které umožňují počítačovému systému „učit se“ z dostupných informací. Z analýzy velkého množství kvantitativních dat dostává nová kvalitativní data, např. nachází nové statistické souvislosti. Umožňuje počítači řešit nové situace pomocí předchozích zkušeností a analýzy.¹¹ V oblasti psychiatrie výrazně roste zájem o výpočetní neurovědy.

Aby byly biomarkery použitelné v rutinní klinické praxi, musejí být měřitelné neinvazivní metodou, laciné, mít vysokou senzitivitu a specificitu, minimálně 85 %.¹

DIAGNOSTICKÉ BIOMARKERY

Diagnostické markery byly nejdříve a nejvíce studovány u depresivní poruchy. V r. 1981 publikoval Carrol data o hyperkortizolémii u depresivní poruchy, která přetrvává po podání dexametazonu. Na dexametazonový supresivní test bylo zpočátku pohlíženo jako na laboratorní test pro diagnostiku deprese. Ukázalo se však, že hyperaktivita osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny (HPA), charakterizovaná vysokou kortizolémií, často i zvětšením pituitární žlázy a narušením zpětnovazebných mechanismů, se vyskytuje u afektivních i psychotických poruch.¹² Přetrvávající hyperkortizolémie může mít neurotoxický efekt v mozkových oblastech, jako je hipokampus a prefrontální kortex.

Pro diagnostiku schizofrenní a bipolární poruchy a jejich diferenciální diagnostiku jsou nejdůležitější strukturální data s využitím strojového učení. U bipolární poruchy jsou strukturální změny omezeny na oblasti související s regulací afektu, zatímco u schizofrenie jsou změny více pervazivní.⁹

Pro dosažení vyšší diagnostické jistoty je vhodná kombinace různých biomarkerů. U depresivní poruchy byla publikována studie, která poukazuje na možnosti dia-

gnostiky kombinací 9 biomarkerů týkajících se neuroplasticity, zánětu, metabolismu, stresové osy, pohlaví a body mass index (BMI) s vysokou přesností.¹³

Rutině jsou v běžné klinické praxi užívány jednoduché samostatné diagnostické markery pouze u alkoholismu. Mohou detekovat nedávnou konzumaci alkoholu (EtS, ethyl sulfát, přímý metabolit etanolu), pro závažný abúzus svědčí hodnoty carbohydrate-deficient transferinu (CDT) a objem červených krvinek.¹⁴

Prediktivní biomarkery

Biomarkery zaměřené na predikci rozvoje choroby

Tyto biomarkery mohou odrážet kauzální mechanismy (např. genetické markery a markery oxidačního stresu), být důsledkem patofyziologie (kognitivní, strukturální markery), nebo obojí (např. zánětlivé markery). Model spočívající na dynamice onemocnění identifikuje jednotlivé fáze onemocnění a s ním související psychopatologii. Hlavním přínosem tohoto modelu je předpoklad, že progresse do rozvinuté poruchy není nevyhnutelná. Preventivní opatření v časných stadiích s důrazem na modifikovatelné a protektivní faktory mohou zabránit progresi poruchy.⁹

Rozvoj Alzheimerovy demence

Nejnovější poznatky ukazují, že kombinace likvorologických údajů (koncentraci beta-amyloidu, tau, a fosforylovaného tau) a mozek zobrazujících dat (MR a pozitronové emisní tomografie zaměřené na metabolismus glukózy nebo kvantifikaci depozit beta-amyloidu v mozku) predikuje rozvoj Alzheimerovy choroby u jedinců s mírnou kognitivní poruchou. Ukazuje se tak možnost predikovat rozvoj onemocnění v časné, asymptomatické fázi Alzheimerovy choroby.¹⁵ Podobně má prediktivní hodnotu kombinace genetických, zobrazovacích a neuropsychologických údajů.¹⁶ Problémem ovšem zůstává, že zatím neznáme léčebné strategie, které by mohly v této fázi rozvoji Alzheimerovy demence zabránit.

Konverze do psychózy

Ke slibným biomarkerům patří strukturální změny, aktivita stresové osy a neuropsychologické markery.¹⁷ Nedávná metaanalýza zjistila, že kognitivní deficit je vyšší u vysoce rizikových jedinců, u kterých se později vyvine schizofrenie, než u těch, u kterých se nevyvine.¹⁸ U schizofrenní poruchy je největší progresse kognitivní dysfunkce v období mezi prodromálním a plně rozvinutým stadiem, zatímco u bipolární poruchy je nejmarkantnější po začátku onemocnění a roste s počtem epizod. Souvislost s aktuálním psychickým stavem je nejvýraznější u deprese.

Překvapivě méně zkoumána je alterace spánkové architektury. Pro schizofrenii je charakteristická redukce pomalého spánku (SWS), u deprese zkrácená latence rapid eye movement (REM) spánku a zvýšení denzity REM. Tyto změny mohou předcházet rozvoji onemocnění, např. zkrácená REM latence může predikovat rozvoj deprese u rizikových jedinců.¹⁹ Na druhé straně redukce SWS se nachází u asymptomatických příbuzných schizofreniků

a predikuje rozvoj schizofrenní poruchy u vysoce rizikových jedinců.²⁰

Biomarkery predikující lékovou odpověď

V realitě klinické praxe bychom nejvíce potřebovali biomarkery predikující lékovou odpověď u konkrétního nemocného. Dosud dostupné markery se týkají hlavně obecné reaktivity na léčbu a prognózy.

U deprese byly nejdříve zkoumány biochemické markery, zaměřené na odlišení noradrenergní a serotonergní deprese s možností následné volby serotonergního nebo noradrenergního antidepresiva, což nebylo ani vyvráceno, ani potvrzeno. Následovaly neuroendokrinnologické stimulační testy včetně DST a citalopramového testu, kdy snížená reaktivita predikovala nižší úspěšnost léčby.¹² S rozvojem zobrazovacích metod mozku se zájem přesunul na funkční zobrazování (fMR) oblastí CNS spojených s emotivitou. Velká důležitost je přičítána metabolické aktivitě předního cingula, která může predikovat úspěšnost kognitivně-behaviorální terapie.²¹ S dostupností sofistikovaného kvantifikovaného EEG se objevila řada prací zajímavých se touto problematikou, nicméně praktická využitelnost je zatím sporná, již vzhledem k dostupnosti této metody v běžné klinické praxi.²²

U schizofrenie podobně jako u deprese byly nejprve zkoumány biochemické markery, dopamin a jeho metabolit, kyselina homovanilmandlová, v plazmě. Bylo zjištěno, že respondéři na antipsychotika 1. generace mají vyšší polékový vzestup prolaktinu. Výraznější strukturální změny a jejich progresse včetně bílé hmoty mozkové jsou spojeny s horší prognózou méně příznivou reakcí na léčbu (typickými) antipsychotiky.^{3,9} Vzhledem k tomu, že schizofrenie je nyní konceptualizována jako syndrom mozkové dyskonektivity, dostávají se do popředí zájmu metody zkoumající mozek z hlediska funkční konektivity. Funkční konektivita mezi striátem, které hraje kritickou roli v reakci na antipsychotika, a ostatními mozkovými oblastmi by mohla představovat biomarker reakce na antipsychotickou léčbu.²³

K novým potenciálním markerům patří neuroplasticita CNS, např. deficit kortikální inhibice (měřena pomocí TMS) může mít diagnostickou i prognostickou hodnotu.²⁴ V neuroplasticitě hrají podstatnou roli zánětlivé projevy. Recentní studie ukazují, že rezistence na antipsychotickou léčbu je spojena s určitým profilem cytokinů (signální proteiny účastníci se významně na imunitní reakci organismu) a chemokinů (podskupina cytokinů související se zánětem).²⁵

Tým pracovníků z brněnské psychiatrické kliniky se predikční validitou biomarkerů pro efekt léčby dlouhodobě zabýval. Kombinace markerů zahrnujících kortizolémii a strukturální parametry CNS (měřeno pomocí počítařové tomografie) významně predikovala efekt akutní i dlouhodobé léčby.^{26,27} Novější studie s aplikací MR tyto výsledky částečně potvrdila. Zatím však tento přístup není pro použití v běžné klinické praxi vhodný, zvláště pokud vezmeme v úvahu, že relativně spolehlivě lze predikovat nonresponsi, pokud chybí jakákoliv reakce krátce po zahájení antipsychotické léčby.

Farmakogenetické markery

Efekt léku a jeho snášenlivost u různých jedinců jsou různé a záleží na genetické výbavě. Zdá se pravděpodobné, že právě farmakogenetické markery mají největší šanci být markery predikujícími terapeutickou odpověď pro konkrétního jedince v realitě všedního dne. Pro pacienta obnáší krevní odběr, důležitá je však dostupnost zařízení, které analýzu provádí, a cena a způsob financování.

Farmakogenetické testování se dnes soustředí převážně na genotypizaci farmakokinetických genů pro biotransformaci podaných látek, tj. hlavně enzymatických systémů CYP 450 a jejich fenotypizaci. Při stanovení fenotypu zjišťujeme pomocí testovací látky aktuální metabolický stav, tj. zda pacient je pomalý, rychlý nebo ultrarychlý metabolizátor. Úprava dávek dle stavu metabolismu u jedinců s extrémním metabolismem může zvýšit účinnost (15 %) a snášenlivost (snížení nežádoucích účinků o 10–20 %) farmakoterapie.²⁸ Řada laboratoří toto testování nabízí a specifická CYP 450 farmakogenetická doporučení jsou součástí příbalových letáčků. Další studie se zabývají genetickým polymorfismem genů, souvisejícím s rizikem rozvoje onemocnění nebo reakcí na léčbu (např. transportních mechanismů a receptorových podtypů).

Komerčně dostupné farmakogenetické testy

V současnosti jsou již dostupné komerčně vyráběné farmakogenetické testy, které na základě screeningu známých genových polymorfismů stanoví z dostupných možností nejefektivnější léčbu pro konkrétního pacienta. Příkladem může být GeneSightPsychotropic, produkt společnosti AssureRx. Technologie je patentovaná, licence patří Mayo klinice a Lékařskému centru dětské nemocnice v Cincinnati. Bere v úvahu medikaci schválena FDA pro psychické poruchy. V nejpokročilejší fázi je test pro farmakorezistentní depresi, který kombinuje 2 farmakodynamické a 6 farmakokinetických genů. Z provedených prospektivních studií vyplynulo, že aplikace testu zvyšovala reakci na léčbu a vedla k ekonomickému profitu. Podobný je produkt AB-Biotics Neurofarmagen, určený pro farmakorezistentní pacienty.²⁹

Je nepochybné, že před širší implementací do kliniky bude nutné provést prospektivní studie, které by prokázaly klinický a ekonomický profit farmakogenetického testování.

Markery představující nové cíle terapeutické intervence

V popředí zájmu je alterace mastných kyselin, zvýšený oxidační stres a zánětlivé projevy. Deficit mastných kyselin může být přítomen již v časných fázích psychotické poruchy a jejich suplementace může snížit riziko progresu do psychózy u vysoce rizikových jedinců.³⁰ Člověk neumí syntetizovat omega-3 mastné nenasycené kyseliny (PUFA) a musejí být dodávány dietou. Již vzhledem k tomu, že jsou obecně prospěšné pro zdraví a nemají klinicky relevantní nežádoucí účinky, jejich preventivní využití si zaslouží další zkoumání. Dále jsou nepochybně zajímavé látky, které mají antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. Sem patří například látky blokující cyklooxygenázu 2, statiny, N-acetylcystein a minocyclin.³¹

BUDOUCNOST

Lze očekávat, že nastane přesun pozornosti od genomu ke transkriptomu (soubor všech mRNA odrážejících míru exprese genů) a jeho produktů, proteomu (soubor všech proteinů kódovaných lidským genomem) a metabolomu (soubor všech intra- i extracelulárních, nízkomolekulárních látek, které se účastní metabolických reakcí). Integrace těchto „omických“ informací nabídne daleko komplexnější obraz živých organismů. Preventivní medicína spočívá na dostupnosti prediktivních nástrojů. V blízké budoucnosti budou nepochybně markery praktickým přínosem pro personalizovanou medicínu a umožní preventivní přístup i v oblasti neuropsychiatrických poruch.

SHRNUTÍ A ZÁVĚR

Snaha najít objektivní ukazatele psychických poruch se vyvíjela paralelně s hypotézami a teoriemi o jejich etiopatogenezi. Již dnes některé biomarkery představují významnou přídavnou hodnotu ke klinickému vyšetření a poskytnou nám více poznatků o možnostech léčby. Propojení dat získaných zobrazovacími metodami spolu s genetickými a klinickými informacemi sehraje nepochybně pozitivní roli v prognóze a léčbě závažných psychických poruch. Měli bychom se snažit seznámit s tímto vývojem širší psychiatrickou veřejností a zabudovat toto téma do vzdělávacího procesu studentů a psychiatrů v atestační přípravě.

LITERATURA

1. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG et al. NIH Biomarkers Definitions Working Group Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
2. Thibault F, Boutros NN, Jarema M et al. on behalf of the WFSBP task force on biological markers. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I: Neurophysiology. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 280–290.
3. Dazzan P. Neuroimaging biomarkers to predict treatment response in schizophrenia: the end of 30 years of solitude? *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 491–503.
4. Silhan P, Jelinkova M, Walter U et al. Transcranial sonography of brainstem structures in panic disorder. *Psychiatry Res* 2015; 234: 137–143.
5. Barch DM, Sheffield JM. Cognitive impairments in psychotic disorders: common mechanisms and measurement. *World Psychiatry* 2014; 13: 224–232.
6. Moylan S, Maes M, Wray NR et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease

- evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 595–606.
7. Leboyer M. Is it time for immuno-psychiatry in bipolar disorder and suicidal behaviour? *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 159–160.
 8. Noto C, Maes M, Ota VK, Teixeira AL, Bressan RA, Gadelha A, Brietzke E. High predictive value of immune-inflammatory biomarkers for schizophrenia diagnosis and association with treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 422–429.
 9. McGorry M, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014; 13: 211–223.
 10. Schulze TG, Akula N, Breuer R et al. Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 200–208.
 11. Veronese E, Castellani U, Peruzzo D, Bellani M, Brambilla P. Machine learning approaches: from theory to application in schizophrenia. *Comput Math Methods Med* 2013; 2013: 867924.
 12. Češková E, Příkryl R. Stanovení kortizolémie u schizofrenní a depresivní poruchy – má praktický význam? *Psychiatrie* 2013; 17 (Suppl. 2): 14–15.
 13. Bilello JA, Thurmond LM, Smith KM et al. MDD Score: confirmation of a blood test to aid in the diagnosis of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 199–206.
 14. Rothschild AJ. A blood test for depression? *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 218–219.
 15. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology* 2013; 266: 583–591.
 16. Dukart J, Sambataro F, Bertolino A. Accurate Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease using Imaging, Genetic, and Neuropsychological Biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2015; 49: 1143–1159.
 17. Koutsouleris N, Gaser C, Patschurrek-Kliche K et al. Multivariate patterns of brain-cognition associations relating to vulnerability and clinical outcome in the at-risk mental states for psychosis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2104–2124.
 18. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 562–571.
 19. Rao U, Hammen CL, Poland RE. Risk markers for depression in adolescents: sleep and HPA measures. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1936–1945.
 20. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 241–251.
 21. Siegle GJ, Thompson WK, Collier A et al. Toward clinically useful neuroimaging in depression treatment: prognostic utility of subgenual cingulate activity for determining depression outcome in cognitive therapy across studies, scanners, and patient characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 913–924.
 22. Bares M, Novak T, Brunovsky M et al. The change of QEEG prefrontal cordance as a response predictor to antidepressive intervention in bipolar depression. A pilot study. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 219–225.
 23. Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 69–77.
 24. Radhu N, Ravindran LN, Levinson AJ, Daskalakis ZJ. Inhibition of the cortex using transcranial magnetic stimulation in psychiatric populations: current and future directions. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37: 369–378.
 25. Noto C, Maes M, Ota VK et al. High predictive value of immune-inflammatory biomarkers for schizophrenia diagnosis and association with treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16: 422–429.
 26. Ceskova E. Biological markers and prediction of acute treatment efficacy in schizophrenic disorder. *Homeostasis* 1997; 38: 1–3.
 27. Ceskova E, Lorenc M, Drybacz P. Biological markers and lonterm prediction of schizophrenia. *Homeostasis* 1998; 38: 163–164.
 28. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP 450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophrenia Res* 2013; 149: 1–14.
 29. Dostupné z: <https://genesight.com>.
 30. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 146–154.
 31. Dean O, Data-Franco J, Giorlando F, Berk M. Minocycline: therapeutic potential in psychiatry. *CNS Drugs* 2012; 26: 391–401.

ČSAP: VÝCVIK V JUNGOVSKÉ PSYCHOTERAPII



Česká Společnost pro Analytickou Psychologii – jungovskou psychoterapii (ČSAP), poskytující výcvikové programy v psychoterapii akreditované pro práci ve zdravotnictví oznamuje, že **v září 2018 bude otevřen další čtyřletý kurz výcvikového programu orientovaného na analytickou psychoterapii.**

Semináře budou probíhat paralelně v Brně a Praze. Další informace o výcviku najdete na stránkách csap-cz.eu na záložce „Výcvik“. Preferovány jsou osoby se **zájmem o jungovskou psychologii, ukončené vysokoškolské vzdělání humanitního směru** (či před dokončením), základní orientace v oblasti **psychoterapie.**

Přijímací pohovory proběhnou na jaře 2018.

Svůj zájem můžete oznámit na sekretarka.csap@seznam.cz, budete informováni o všech náležitost potřebných pro přijímací řízení.

Poslední možnost přihlášení do nově otevíraného běhu výcviku je do 28.2. 2018.