

### ACNP 2007

(USA, Florida, Boca Raton, 9. – 12. prosince 2007)

---

Ve státě Florida, v Boca Raton, se konalo 46. každoroční setkání ACNP (American College of Neuropsychopharmacology). Jako předchozí rok i tentokrát se zúčastnilo několik českých psychiatrů. Program byl vynikající, byly prezentovány nejnovější poznatky z oblasti neurověd. Uvedený krátký přehled je do určité míry zjednodušujícím pohledem klinicky orientovaného psychiatra.

---

### SYMPOZIUM: NOVÉ DŮKAZY O ÚLOZE METABOTROPNÍCH GLUTAMÁTERGNÍCH RECEPTORŮ V ETIOLOGII, PATOFYZIOLOGII A LÉČBĚ SCHIZOFRENIE

---

#### Weinberger D.: Genetické spojení GRM3 se schizofrenií

Metabotropní glutamátové receptory (mGluR) představují podskupinu glutamátových receptorů sprážených s G-proteinem, které regulují glutamatergní neurotransmisi. Gen pro mGluR typu 3 je slibným kandidátním genem pro náchylnost ke schizofrenii. Byl zjištěn genetický polymorfismus GRM3, spojený v několika studiích se schizofrenií, bipolární poruchou a paměťovými funkcemi. Riziková alela byla dále spojena se snížením NAA (n-acetyl aspartátu, markeru životaschopnosti neuronů) v dorzolaterálním prefrontálním kortexu. Dále autor se svými spolupracovníky studoval spojení s genetickým polymorfismem COMT (katechol-ortometyl-transferázy, indikátor funkce frontálního laloku) a BDNF („brain derived neurotrophic factor“).

#### Moghaddam: Antipsychotika a mGlu2/3 agonisté normalizují vliv NMDA hypofunkce na kortikální neurony

Hypofunkce NMDA (N-methyl-D-aspartát) podtypu glutamátových receptorů může vést k některým schizofrenním příznakům, včetně narušení pracovní paměti, které jsou závislé na funkční integritě prefrontálního kortexu. Autoři zjistili, že hypofunkce NMDA receptorů selektivně inhibuje kortikální GABA interneurony a tak snižuje jejich inhibiční vliv na kortikální pyramidové buňky. Dochází k tonické desinhibici pyramidových buněk a snížené schopnosti reagovat na významné podněty. V preklinických studiích autoři zjistili, že antipsychotika a agonisté mGlu2/3 receptorů redukují vliv NMDA hypofunkce na aktivitu kortikálních

pyramidových neuronů, což je v soulase s terapeutickým účinkem D2 (dopaminové receptory typu D2) antagonistů a mGlu2/3 agonistů u schizofrenie.

#### Krystal J. H.: Vztah kognitivního narušení a kortikální desinhibice: léčba schizofrenie agonisty mGluR

Autor shrnuje podklady pro hypotézu, že kortikální glutamatergní hyperaktivita je podkladem kognitivní poruchy. Snížení kortikální hyperaktivity může vést ke zlepšení kognitivní dysfunkce. Tento názor podporuje účinnost látek, které snižují uvolňování glutamátu (lamotrigin, atomista mGluR LY354740).

#### Braier A.: Metabotropní glutamátové receptory (mGluR) jako možnost nové léčby schizofrenie – nové důkazy z preklinických a klinických studií.

Bylo zjištěno, že agonisté mGluR zvrátí fencyklidinem navozenou psychózu a zmírní ketaminem navozené zhoršení pracovní paměti. LY404039 je vysoce selektivní agonista mGlu2 a mGlu3 receptorů. Protože jeho biologická dostupnost u lidí byla nízká, byl použit pro-lék s pracovním názvem LY2140023. Byla provedena 4týdenní dvojitě slepá studie u nemocných se schizofrenií. Pacienti (N=196) byli randomizováni na léčbu LY2140023, placebem nebo olanzapinem v poměru 3:2:1. LY2140023 a olanzapin signifikantně lépe než placebo ovlivnily jádrové příznaky, celkové skóre PANSS, pozitivní a negativní subškály a závažnost onemocnění. Byl pozorován rychlý nástup účinku. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi efektem LY2140023 a olanzapinem. Placebo a LY2140023 nevedly na rozdíl od olanzapinu k přírůstku hmotnosti. LY2140023 také nevedl ke zvýšení prolaktinu nebo zhoršení extrapyramidové symptomatologie.

---

### SYMPOZIUM: PUBERTA, POHLAVÍ, MOZEK A CHOVÁNÍ

---

Puberta je charakterizována 1. progresivním zvyšováním gonadálních a adrenálních steroidů doprovázejících tělesné změny, 2. výkyvy nálady a zvýšenou odpovědí na stres, 3. rozvojem pohlavních rozdílů v odpovědi na stres.

### **Goldstein J. M.: Fetální původ sexuální diference u psychických poruch začínajících v post-pubertálním období**

Původ pohlavních rozdílů u řady psychických poruch (jako je např. schizofrenie a deprese) začíná během primárního období pohlavní diference mozku, tj. v období střední až pozdní gestace. V prezentované práci bylo sledováno 17 000 dětí, které se narodily ženám v období 1959-1966 v New England. Byly sbírány údaje o graviditě, porodu a placentární patologii. Bylo identifikováno 113 psychotiků a 272 nemocných s velkou depresí, kteří byli vyšetřeni klinicky a neuropsychologicky, podobně bylo vyšetřeno 1037 kontrolních osob. U části bylo provedeno strukturální a funkční MRI. Strukturální zobrazování ukázalo poruchu pohlavního dimorfismu v mozkových oblastech spojených se sledovanými psychickými poruchami, což ukazuje na hormonální poruchu během fetálního vývoje.

### **Smith S. S.: Účinku neurosteroidů na GABA A receptory**

Sheryl Smithová přednesla data z preklinických studií, která ukazují, že stresem navozená sekrece neurosteroidu allopregnanolonu (THP) má rozdílný vliv na chování dle pohlaví a sexuálního vývoje (navození úzkosti u samic v pubertě a anxiolyza u dospělých). THP je jedním z hormonů, uvolňovaných v odpovědi na stres. Zvyšuje inhibiční aktivitu GABA A receptorů, což je spojeno s redukcí úzkosti. Anxiogenní efekt u pubertálních samic je spojen se zvýšenou expresí alfa 4 beta gama GABA A receptorové podjednotky v počátku puberty.

### **Bale T. L.: Pohlaví jako predispoziční faktor pro senzitivitu ke stresu a afektivním poruchám**

Depresivní porucha je jedna z nejčastějších psychických poruch, postihující ženy 2krát častěji než muže. Zvýšená citlivost na stres u žen je považována za klíčový faktor v jejich vyšší náchylnosti k afektivním poruchám. Akutní reakce na stres je důležitá pro udržení homeostázy a přežití; chronický stres a maladaptivní odpověď na stres mohou vést k rozvoji psychické poruchy. V preklinické studii autoři sledovali odpověď na stres u samic léčených testosteronem v různých obdobích. Podávání testosteronu během puberty snížilo pohlavní rozdíly v použitém testu, na rozdíl od podání testosteronu neonatálně. Tyto výsledky ukazují, jak specifická reakce na stres je ovlivněna expozicí hormonům v pubertě. Zásadní roli hraje ve zprostředkování odpovědi na stres je CRF (corticotropin-releasing factor). CRF má vliv na imunitní a serotoninový systém, které jsou důležité pro rozvoj afektivních poruch.

### **Frazier J. A.: Psychózy s časným začátkem: vliv puberty a pohlaví na objem subkortikální šedé mozkové hmoty**

Adolescence je kritickým vývojovým obdobím pro rozvoj afektivních a psychotických příznaků. Autor se zabýval vztahem mezi maturací mozku, pohlavím, pubertou a časnou psychózou. 98 mladých jedinců (19 s psychotickou bipolární poruchou, 35 s nepsychotickou bipolární poruchou, 17 se schizofrenií a 27 zdravých kontrol) bylo detailně psychiatricky a tělesně vyšetřeno a podstoupilo neuropsychologické vyšetření a strukturální vyšetření mozku pomocí MRI. Nemocní trpící schizofrenií ve srovnání s kontrolní skupinou vykazovali menší objem thalamu oboustranně. Interakce pohlaví a diagnózy byla pozorována u chlapců postižených schizofrenií, kteří měli nejmenší objem levé amygdaly. Při srovnání skupiny s bipolární poruchou a zdravými dobrovolníky měla prepubertální skupina signifikantně větší objem pravého nukleus accumbens, zatímco u pubertální skupiny rozdíl nebyl. U dívek s bipolární poruchou byl nalezen signifikantně menší objem hipokampu na rozdíl od chlapců. Nebylo zjištěno spojení mezi strukturálními parametry a dávkou léků vyjádřených chlorpromazinovým ekvivalentem. Z výsledků vyplývá, že interakce pohlaví a puberty hraje roli v anatomii mozku (subkortikální, zvláště limbické oblasti).

---

## **SYMPOZIUM: NEUROPLASTICITA – NOVÉ OKNO DO TERAPIE V NEUROPSYCHIATRI**

---

Neuroplasticita je termín, který je široce používán k popisu změn funkce mozku na všech úrovních organizace, od genetické přes buněčnou k behaviorální. Symposium se zabývá úlohou neuroplasticity v rozvoji a dynamice psychických poruch.

### **Raport J.: Neuroplasticita v dětské psychopatologii**

Neinvazivní zobrazovací techniky dovolují longitudinální sledování vývoje mozkových struktur. Autorka prováděla strukturální MRI po dobu 10 let u zdravých dětí, včetně dvojčat stejného pohlaví a dále u dětí s ADHD („Attention Deficit Hyperactivity Disorder“) a s časným začátkem schizofrenie. Dvojčecí studie ukázaly na vysokou dědičnost objemových parametrů. Psychické poruchy ukazují odlišný vývoj dle diagnózy. Děti trpící ADHD s dobrou prognózou vykazují specifický obraz opožděného vývoje kůry mozkové („shift to the left“) s postupnou úpravou. Psychotické děti vykazují „přehnaný“ normální kortikální vývoj. U zdravých sourozenců dětí se schizofrenií dochází k normalizaci. Jak u schizofrenie tak ADHD prognóza souvisí s plasticitou CNS a na obě tyto nozologické jednotky lze částečně pohlížet jako na poruchu mozkové plasticity.

### **Luis D. A.: Neuroplasticita v excitačních neokortikálních okruzích u schizofrenie**

V dorzolaterálním prefrontálním kortexu byly nalezeny molekulární a morfologické změny (např. nižší denzita dendritických trnů), které mohou odrážet příčinu, důsledky nebo kompenzaci funkční architektury této oblasti mozku.

### **Duman H.: Rozdílný vliv stresu a antidepresiv na neuroplasticitu**

U deprese nacházíme snížení BDNF v séru, post mortem v hipokampu a prefrontálním kortexu, dále snížení denzity glie a snížení velikosti neuronů. Antidepresiva (AD), cvičení (běh) a elektrokonvulzivní léčba snižují redukcí objemu hipokampu a zvyšují BDNF a VEGF (vaskulární endotheliální růstový faktor), zvyšují buněčnou proliferaci a neurogenezi, aktivují intracelulární přenos signálu pomocí MAP (mitogen activated protein) kinázy. Stres působí opačně, snižuje proliferaci buněk a expresi neurotrofních faktorů. Expozice stresu vede k depresivnímu chování ve zvířecích modelech. Celulární a behaviorální účinky stresu jsou částečně zprostředkovány prozánětlivými cytokiny (interleukin-1beta). Nové poznatky podporují hypotézu, že stresem navozené narušení neuroplasticity přispívá k rozvoji deprese; AD blokuje účinek stresu a zvyšují neuroplasticitu.

### **O'Brien C. P.: Léková závislost jako patologie režírované neuroplasticity**

Návykové látky narušují neuronální okruhy. Droga a vše co s ní souvisí, vede k mimovolní aktivaci okruhů odměny a k bažení po látce. Nedávné zobrazovací studie ukázaly rychlou aktivaci okruhů odměny ještě před přijetím látky a přetrvávání naučených změn dlouho poté, co bylo požívání návykové látky přerušeno. Užívání návykových látek může vyústit z kontrolovaného sociálního užívání do kompulzivní relabující poruchy, tj. závislosti. Tento přechod je výsledkem genetické, vývojové a sociální zranitelnosti v kombinaci s farmakologicky navozenou změnou plasticity v mozkových okruzích, která posiluje naučené chování spojené s návykovou látkou.

---

## **SYMPOZIUM VĚNOVANÉ VÝVOJI NOVÝCH LÉKŮ: NEUROSTEROIDY JAKO LÉČEBNÉ PROSTŘEDKY (SCHIZOFRENIE, ZÁCHVATOVÉ PORUCHY A TRAUMATA MOZKU)**

---

Neurosteroidy jsou 1. přítomné v mozku člověka a hlodavců ve fyziologicky relevantních koncentracích (nanomoly), 2. jsou neuroaktivní, tj. mění neuronální excitabilitu účinkem na receptory spojené s iontovými kanály (včetně inhibičních GABA-A receptorů a excitačních NMDA receptorů), 3. jsou

syntetizovány z cholesterolu de novo, 4. ve zvířecím modelu řada neurosteroidů prokazuje výrazný neuroprotektivní účinek (zvyšuje učení a paměť), 5. ovlivňují myelinizaci a zvyšují neurogenezi. Klinické údaje poukazují na účinnost těchto molekul v léčbě některých poruch.

### **Marx Ch. E.: Pregnenolon u neurokognitivních a negativních příznaků u schizofrenie**

Postmortem se nachází zvýšení pregnenolonu u schizofrenie i bipolární poruchy. Olanzapin a klozapin zvyšují jeho hladiny. Podání pregnenolonu by mohlo hypoteticky zlepšit předpokládanou hypofunkci NMDA receptorů u schizofrenie. Ve dvojitě slepém, 8týdenním, placebem kontrolovaném pokusu, byl pregnenolon přidán k antipsychotikům (AP) II. generace a titrován do dávky 500 mg. 18/21 randomizovaných nemocných dokončilo minimálně 4 týdny. U nemocných na pregnenolonu došlo k významnému snížení skóre SANS ve srovnání s pacienty na placebo a zlepšení kognice. Vedlejší účinky byly minimální. Zvýšení plazmatických koncentrací pregnenolonu pozitivně korelovalo se zlepšením kognice a predikovalo vyšší kompozitního skóre v aplikovaných testech na hodnocení kognitivního deficitu po 8 týdnech.

### **Savitz A. J.: Pregnenolon snižuje negativní příznaky u schizofrenie: výsledky dvojitě slepé, placebem kontrolované studie**

Autoři dokončili dvojitě slepou studii zabývající se přídatnou léčbou pregnenolonem u pacientů trpících schizofrenií ke stabilní medikaci a otevřenou pokračovací studii. V rámci dvojitě slepé 10týdenní studie byli pac. randomizováni na placebo, nízkou dávku pregnenolonu (100 mg/d), vysokou dávku s pomalou titrací (500 mg/d), a vysokou dávku s rychlou titrací. 24/32 léčených dokončilo studii. Došlo k významnému snížení celkového skóre PANSS při rychlé titraci a u obou skupin s vysokou dávkou k významné redukci negativních příznaků dle PANSS a SANS a zlepšení verbální paměti a pozornosti. Vedlejší účinky se nelišily od placeba. 12 nemocných se rozhodlo otevřeně pokračovat ve studii. 6/12 léčených bralo pregnenolon přinejmenším 2 roky a nemělo žádné významné vedlejší účinky. U všech docházelo postupně ke zlepšování negativních příznaků a funkčních schopností, včetně subjektivních pocitů (zlepšení paměti, soustředivosti). Polovina nastoupila do zaměstnání. Nedošlo ke změně pozitivních příznaků.

### **Stein D.: Progesteron u traumatického zranění mozku**

V současné době není účinná látka pro léčbu akutního traumatu mozku. Řada animálních studií ukazuje, že progesteron a jeho gabaergní metabolit neurosteroid allopregnanolon snižují důsledek poranění mozku, edém a apoptózu a zvyšují

kognitivní úzdravu po akutním traumatu mozku. Autor dokončil randomizovanou placebem kontrolovanou studii, ve které intravenózní progesteron snížil 30denní mortalitu po akutním mozkovém traumatu o 50 %. Progesteron, i když je považován primárně za pohlavní hormon, je důležitou látkou ovlivňující řadu funkcí CNS. Ukazuje se, že progesteron může být účinnou, dobře snášenou, nenákladnou a bezpečnou léčbou traumatického poškození mozku a dalších neurologických onemocnění.

#### **Rogawski M. A.: Klinické pokusy se syntetickým neurosteroidem ganaxolonem**

Ganaxolon je 3-methylovaný syntetický analog neurosteroidu allopregnanolonu, metabolitu progesteronu. Je mocný pozitivní alosterický modulátor GABA A receptorů. Ve zvířecím modelu působí antikonvulzivně a anxiolyticky, ve vyšších dávkách sedativně. V klinických studiích bylo ganaxolonem léčeno kolem 700 dospělých a dětí s refrakterními záchvaty. Monoterapie ganaxolonem (1875 mg/denně) byla velmi dobře snášena. U řady nemocných bylo pozorováno zlepšení. Ganaxolon bude zkoušen v dalších indikacích, včetně posttraumatické stresové poruchy a neurovývojových syndromů spojených s mentální retardací a autismem.

---

### **SYMPOZIUM: PREDIKTORY ÚMRTÍ U DEPRESE PO INFARKTU MYOKARDU - HLEDÁNÍ PŘÍČINY**

---

#### **Miller G.E.: Zánětlivé mechanismy - spojení deprese s kardiovaskulární chorobou**

Více než 15% pacientů s koronární chorobou srdeční („coronary heart disease“, CHD) trpí velkou depresí a ještě vyšší procento má subklinické příznaky. Deprese významně snižuje kvalitu života a přispívá k horší prognóze somatického onemocnění. U CHD je přítomnost depresivních příznaků spojena s 2-4násobným zvýšením kardiální morbidity a mortality, nezávisle na ostatních standardních rizikových faktorech. Autor se domnívá, že deprese podporuje mírný, chronický zánět, který naopak urychluje progresi aterosklerózy. Zjistil, že u mladých, tělesně zdravých jedinců je deprese doprovázena mírnou formou systémového zánětu, který se manifestuje zvýšením C-reaktivního proteinu a interleukinu-6. Tento zánět je závažnější u nemocných, kteří mají některé další problémy – např. nadváhu, kouří, špatně spí, což může ve spojení s depresí aktivovat imunitní mechanismy. Do určité míry aktivace imunity u deprese může pramenit ze získané rezistence k protizánětlivým vlastnostem kortizolu. U nemocných, kteří se zotaví z akutního koronárního syndromu, souvisí depresivní příznaky se systémovým zánětem a zvýšenou náchylností k latentní a chronické infekci. Systémové uvolňování prozánětlivých cytokinů vede

k “sickness behavior”, tj. k dysforii, anhedonii a únavě, příznakům podobným depresi. Toto naznačuje možnost zpětného vazebního okruhu spojujícího depresi, zánět a aterosklerózu.

#### **Duman R. S.: VEGF - hlavním mediátor neurogenního a behaviorálního účinku antidepresiv**

Chronický a závažný stres vede k celé řadě nežádoucích účinků, včetně kardiovaskulárních komplikací a psychických, hlavně afektivních poruch. Preklinické studie ukazují, že stres vede k atrofii dendritů hipokampálních neuronů (neurodegenerace), snižuje expresi a funkci VEGF a dalších neurotrofních faktorů. Neurogenese je proces, který začíná proliferací, postupně následuje migrace, diferenciace kmenových buněk a maturace. Při neurogenезi dochází k upregulaci (CREB, VEGF) a down-regulaci (glukokortikoidové a NMDA receptory) některých faktorů. VEGF je považován za mediátor neurogenního a behaviorálního účinku AD. Stimuluje neurogenезi přes příslušné receptory. AD, včetně elektrokonvulzivní léčby, zvyšují expresi VEGF a tvorbu nových endotheliálních buněk v hipokampu. Tyto studie ukazují, že stres a antidepresivní léčba mají opačný účinek na expresi a funkci VEGF a proliferaci buněk a nabízí se představa, že narušení VEGF může přispívat ke zvýšené incidenci deprese u nemocných s kardiovaskulární chorobou.

#### **Nemeroff C. B.: Časné životní trauma, patofyziologie deprese a riziko kardiovaskulárního onemocnění**

V poslední dekádě se množí důkazy, že časné trauma (např. zneužívání a zanedbávání v dětském věku) zvyšuje riziko rozvoje deprese a ischemické choroby srdeční. K možným mechanismům zřejmě patří porucha reakce na stres, která může zahrnovat řadu komponent (HPA osu, kardiovaskulární systém, prozánětlivé cytokiny, alteraci CRF, polymorfismus CRF1 receptorů). K rizikovým faktorům deprese patří pozitivní rodinná a osobní anamnéza, ženské pohlaví, stresory, osobnostní rysy, abúzus alkoholu a drog, úzkostná porucha, neurologická onemocnění, ztráta rodičů, primární porucha spánku, ale také časné trauma, které se nyní ocitá v popředí zájmu. Souběh individuální náchylnosti a časné nepříjemné životní události vede ke zvýšení CRF, což má důsledky biologické (alterace serotoninu, HPA) a behaviorální (autonomní reakce). Tato představa je podporována řadou nálezů. Zneužití ženy mají zvýšený ACTH, kortizol, CRF, často depresi. Nemeroff se dále zmínil o známé studii SADHART. Jedná se o pětiletou prospektivní studii srovnávající SSRI, konkrétně sertralin a placebo, u 369 nemocných s depresí po infarktu myokardu. Tato studie zjistila, že vyšší bazální ejekční frakce a variabilita srdečního pulzu predikovaly mortalitu. Dále se ukázalo, že závažnost a pře-

trávající deprese významně predikovaly mortalitu nezávisle na kardiálních prediktorech.

## POSTERY

### Léčba deprese

Byly představeny 2 úspěšné studie s quetiapinem XR u velké depresivní poruchy, a to v monoterapii a při augmentaci (dvojitě slepé studie).

Quetiapin byl úspěšný i při udržovací léčbě bipolární poruchy typu I v kombinaci se stabilizátory nálady a v léčbě úzkostné poruchy. Antidepresivní působení quetiapinu lze vysvětlit jeho unikátním farmakologickým profilem. Norquetiapin je inhibitor NET (noradrenalinového transportéru), což sdílí s některými antidepresivy (hlavně s SNRI). Quetiapin je mírný blokátor alfa 2 noradrenergních receptorů a spolu s aktivním metabolitem norquetiapinem blokátor serotoninových receptorů typu 5-HT<sub>2A</sub>, 2C. Dále quetiapin a norquetiapin mají mírnou afinitu k 5-HT<sub>1A</sub> receptorům (parciální agonisté), což vede k dopaminergnímu efektu. Efekt na dopaminové receptory typu D<sub>2</sub> je relativně malý a dále dochází k rychlému uvolňování z vazby na tyto receptory.

Dvě studie se zabývaly úspěšnou augmentací AD atypickým antipsychotikem aripiprazolem.

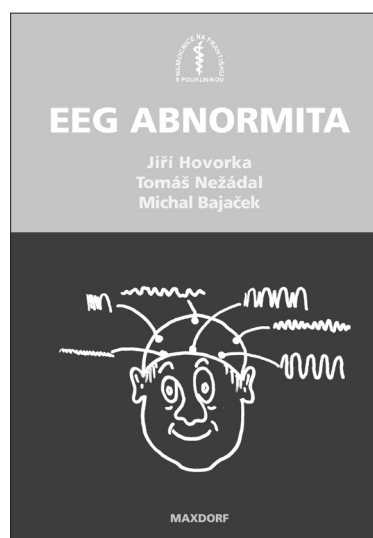
### Antipsychotika

Byla prezentována úspěšná studie v léčbě mánie asenapinem a ziprasidonem a kontrolovaná studie s iloperidonem v léčbě schizofrenní poruchy. Iloperidon byl stejně účinný jako ziprasidon, působil méně sedace, agitovanosti, akatázie a extrapyramidové symptomatologie než ziprasidon, více přírůsteku hmotnosti, ortostatické hypotenze a závratí.

Také byly uvedeny výsledky 52týdenní otevřené studie zaměřené na prevenci relapsů u schizofrenie s paliperidonem. Léčbu dokončilo 60 %, dávka 3-15 mg denně. Byl dobře snášen, účinný (další snížení PANSS).

Poster českých autorů (Češková, Příkrýl, Kašpárek) se zabýval vztahem mezi negativními příznaky a plazmatickými koncentracemi testosteronu u prvních epizod schizofrenie. Na rozdíl od chronické schizofrenie nebylo zjištěno spojení s negativní symptomatikou ani reakcí na léčbu.

*Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.*



## EEG ABNORMITA

*Jiří Hovorka, Tomáš Nežádal, Michal Bajaček*

Klinická elektroencefalografie má velmi dlouhou historii a je v současné době nejrozšířenější sofistikovanou pomocnou vyšetřovací metodou v neurologii i psychiatrii. Tento výukový text je určen pro začínající i zkušenější elektroencefalografisty, ale mohou z něj čerpat také kliničtí neurologové, neuropediatři a psychiatrii.

V publikaci jsou zpracována vybraná zásadní témata v EEG. Kniha prezentuje ucelený klasifikační systém EEG abnormit a jejich klinickou interpretaci, relativně větší prostor je ponechán vzorcům epileptiformním a jejich diferenciální diagnostice a to včetně artefaktů. V závěru je zařazen anglicko-český EEG slovník. Výklad je veden formou didakticky členěného textu a tabulek.

*Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2006, 88 str., Edice Jessenius, ISBN: 80-7345-093-3, Cena: 245 Kč, formát: A5, brož.*

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

---

## Zpráva o regionálním CINP (Malajsie, Kuala Lumpur, 1. – 5. března 2008)

---

Asijský regionální CINP (Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum) se konal v hlavním městě Malasije Kuala Lumpur. Zúčastnili se ho aktivně nejen stávající prezident CINP Svensson ze Švédska, ale také předchozí prezident Brian Leonard (oba se také účastnili letošní jubilejní 50. psychofarmakologické konference v Lázních Jeseník) a budoucí prezident CINP Belmaker, který se ujme své funkce na 50. konferenci CINP v Mnichově v létě letošního roku. Dále byla přítomna řada přednášejících z Austrálie a USA. Účast byla vysoká, kolem 600 registrovaných účastníků.

Ke sdělením, které zaujaly nejvíce, nepochybně patřila přednáška **B. Leonarda** s atraktivním názvem – či spíše otázkou: Konec monoaminové hypotézy deprese?

Všechna účinná antidepressiva (AD) ovlivňují monoaminy, přesto mechanismus jejich účinku není zcela jasný. Poznotek, že adaptivní změny postsynaptických monoaminových receptorů koincidují s nástupem terapeutického účinku AD, posunul zájem k postsynaptickým změnám. U deprese nacházíme řadu změn: deficit monoaminů, poruchu biorytmů, poruchu HPA osy, projevy chronického zánětu, abnormní alelické formy receptorů; toto vše vede k narušení neuronálních okruhů. Dle současné představy zevní podmínky dohromady s genetickou vulnerabilitou vedou k maladaptivním změnám neuronálních stítlí a AD obnoví funkce neuronálních okruhů pravděpodobně zvýšením syntézy neurotrofních faktorů.

Ovlivnění glutamatergního systému představuje jeden z aktuálních nonaminergních přístupů k léčbě deprese. Jednorázové podání NMDA glutamátového antagonisty ketaminu vedlo k antidepressivnímu působení po několik týdnů. Dalším možným mechanismem je antagonismus sigma receptorů. Ligandy sigma receptorů modulují aktivitu centrálních neurotransmitérových systémů. Příkladem je igmesin, antagonist sigma 1 receptorů, který moduluje glycinová místa NMDA receptorového komplexu. Velký zájem je věnován stresu a imunitním mechanismům. Psychický i fyzický stres vedou k ovlivnění metabolismu serotoninu přes prozánětlivé cytokiny. Tyto aktivují enzym indolamin-dioxygenázu (IDO), která metabolizuje prekurzor serotoninu tryptofan na neurodegenerativní quinolinát a neuroprotektivní kynurenát. Interleukiny potencují metabolismus tryptofanu na kyselinu quinolinovou. Poměr neuroprotektce a neurodegenerace – tzv. neuroprotektivní index – je u deprese snížen.

AD působí neuroprotektivně a kromě zvýšení dostupnosti monoaminů mají řadu dalších účinků,

kteří se dostávají do popředí zájmu. Snižují zánětlivé projevy (snižují aktivitu cyclooxygenázy-COX1,2), některé blokují NMDA a sigma receptory, modulují aktivitu HPA osy. V této souvislosti je zajímavé, že lithium, které má antidepressivní účinek, je inhibitorem GSK 3 („glycogensynthasakinas-3“), proapoptického enzymu inhibujícího aktivaci řady transkripčních faktorů, které jsou důležité pro přežití buňky.

Dále byla zajímavá přednáška **Y. H. Kima** o molekulárních mechanismech neuroprotektivního účinku atypických antipsychotik (AP). Ukazuje se, že atypická AP (např. olanzapin) mohou zabránit progresivním změnám mozkových struktur u schizofrenie. Autor se zabývá zkoumáním vlivu atypických AP na apoptózu navozenou různými způsoby (MPP+, odnětí séra). V tomto modelu olanzapin, quetiapin, risperidon a aripiprazol signifikantně snižovaly ztrátu neuronů, na rozdíl od ziprasidonu, amisulpridu, zotepinu a haloperidolu. Olanzapin také zabraňoval v jiném modelu snížení koncentrací neuroprotektivních proteinů (p-GSK-3beta, beta kateninu a antiapoptického proteinu bcl-2). Jednotlivá AP se mezi sebou v tomto aspektu liší. Olanzapin podobně jako lithium působil protektivně v glutamátém navozené neurotoxicitě.

**S. A. Halaris** se zabýval prozánětlivými biomarkery u deprese. Autor měřil řadu biomarkerů před a po léčbě venlafaxinem u 22 depresivních pacientů a kontrol. Pacienti trpící depresí měli bazální signifikantně vyšší TNF-alfa (tumor necrosis faktor alfa), dále Il 1-beta (interleukin 1-beta) a MCP-1 (monocyt chemotactic protein-1). Nebyly nalezeny signifikantní změny v CD40L (cell-determinant-40 ligand) a CRP (C-reaktivní protein). Po 8 týdnech úspěšné léčby byl trend ke snížení Il 1-beta a byla pozorována normalizace MCP-1. Nedošlo k normalizaci TNF-alfa, což naznačuje, že TNF-alfa může být „trait markerem“ deprese. Noradrenergní AD na rozdíl od SSRI, respektive SNRI, zřejmě neovlivňují prozánětlivé biomarkery. U deprese bývá přítomna endoteliální dysfunkce. Nacházíme snížení vazoaktivních a antikoagulačních látek a naopak zvýšení agmatinu – endogenního ligandu imidazolinových receptorů. Agmatin je metabolit argininu a hraje důležitou roli u kardiovaskulárního systému. Rybakowski stanovoval endoteliální dysfunkci u deprese měřením dilatace brachiální artérie, která odráží dysfunkci koronárních cév. Zvýšení prozánětlivých cytokinů, endoteliální dysfunkce a zvýšení kortizonu – to vše

predisponuje k rozvoji aterosklerózy a kardiovaskulárního onemocnění u deprese. Agresivní léčba SSRI se jeví jako vhodná léčebná alternativa.

**G. N. Pandey** se věnoval suicidiím u adolescentů. Depresivní adolescenti reagují na SSRI, ne na noradrenergní AD. Stres je považován za významný rizikový faktor suicidia u adolescentů. Stres vede ke změnám HPA osy (zvýšení CRF, ACTH a nadprodukce glukokortikoidů) a zvyšuje koncentrace prozánětlivých cytokinů. Práce se zabývala stanovením hladin CRF, cytokinů (interleukin 1-beta, TNF alfa) a expresí CRF receptorů typu 1 a 2 a expresí glukokortikoidových a mineralokortikoidních receptorů post-mortem. Autor a jeho tým analyzoval 28 mozků adolescentních sebevrahů a 28 kontrol. Našli signifikantní zvýšení CRF, TNF alfa a Il 1-beta oproti kontrolní skupině a signifikantní snížení exprese CRF 1 receptorů (frontální kortex). Tyto výsledky podporují názor, že u adolescentů je stres jednou z hlavních příčin suicidálního jednání.

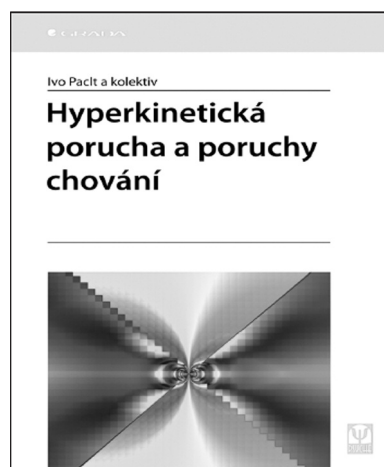
**R. Belmaker** se zabýval inositolem při depresivních poruše. Myoinositol je izomér glukózy, klíčový faktor v systému druhých posílů. V preklinických studiích autor sledoval knockoutované myši pro geny, které jsou spojovány s účinkem lithia (inositolový transportér, enzym inositol monofosfatáza - IMPA a GSK-3beta). Knockoutovaná myš pro geny IMPA 1 se chovala jako při podávání lithia. V klinických studiích byl inositol ve dvojité slepé studii úspěšně testován vůči placebo. Přidáno ino-

sitolu však nevedlo k augmentaci účinku SSRI. Dále byly provedeny pozitivní studie u OCD, poruch příjmu potravy, panické poruchy. Na rozdíl od toho nebyl inositolem úspěšný u schizofrenie, demence, Alzheimerovy demence, ADHD, autismu. Závěrem se Belmaker zmínil o zajímavé studii, ve které byla použita dieta vedoucí k deficitu inositolu jako augmentace lithia u mánie. V oblasti této zajímavé problematiky stále zůstává nezodpovězena řada otázek – např. terapeutická úspěšnost zvýšení i snížení inositolu.

Hlavním sponzorem tohoto regionálního CINP byla společnost Janssen–Cilag, která zorganizovala dvě firemní sympozia. Jedno bylo věnováno paliperidonu. A. Schreiner shrnul dostupná data a paliperidonu a uvedl novou studii (dosud nepublikovanou in extenzo) srovnávající paliperidon s quetiapinem, dávka 600-800 mg denně v 8týdenní dvojité slepé studii, ve které byl paliperidon úspěšnější.

V rámci volných sdělení byla přednesena práce brněnských autorů zabývající se vztahem hladin testosteronu a psychopatologie u prvních epizod schizofrenie. Plazmatické koncentrace testosteronu se pohybovaly převážně v rámci normy. Byla pozorována relativně výrazná negativní symptomatologie a nízká agresivita. Nebyl nalezen významný vztah mezi koncentracemi testosteronu, uvedenou psychopatologií a efektem léčby.

*Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.*



## HYPERKINETICKÁ PORUCHA A PORUCHY CHOVÁNÍ

*Ivo Paclt a kolektiv*

Problematika hyperkinetické poruchy, poruch chování a agresivity u dětí je u nás tématem čím dál tím víc diskutovaným. Publikace doktora Ivo Paclta se dotýká všech těchto oblastí a přináší čtenářům jak teoretické vysvětlení, tak i praktické rady a doporučení. Kniha je určena nejenom odborníkům, psychologům, psychiatrům a vychovatelům, ale i rodičům dětí s diagnózou hyperkinetické poruchy a dalších, souvisejících poruch.

*Vydalo nakladatelství Grada v roce 2007, formát B5, brožovaná vazba, 240 stran, cena 299 Kč, 476 Sk, ISBN 978-80-247-1426-4, kat. číslo 2085.*

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.