

Abstrakta ze sympozia

„ŽÁDNÝ STRACH Z BIOLOGICKÉ PSYCHIATRIE“

Jihlava, 15.–17. dubna 2010

pořádaného Společností pro biologickou psychiatrii,
sekcí biologické psychiatrie Psychiatrické společnosti ČLS JEP a Kuffnerovým nadačním fondem
a konaného v Psychiatrické léčebně v Jihlavě

ÚVOD DO KLINICKÉ NEUROPSYCHOLOGIE

Ondřej Bezdíček

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Klinická neuropsychologie je aplikovaný vědní obor zaměřený na popis, diagnostiku a terapii poruch psychických funkcí u jedinců s poškozením mozku. Rozvíjí diagnostické metody k výzkumu psychického výkonu (zejména testy) a uvádí je do souvislosti s řadou jiných technik používaných k zobrazení tvaru a metabolismu mozku. Na jejich základě dokládá jednotlivé klinické syndromy, jako jsou afázie, alexie, agrafie, apraxie, amnézie, demence, poruchy zrakového vnímání, prostorového vnímání, pozornosti, plánování a kontroly činnosti. Výsledky se využívají k diferenciální diagnostice onemocnění především v neurologii a psychiatrii. Jejich cílem je navržení efektivního programu rehabilitace psychických funkcí a minimalizace vlivu psychických deficitů na kvalitu života těchto osob. Prezentace bude doplněna kazuistikami typických nálezů u syndromu demence, depresivní poruchy a schizofrenie.

ANIMÁLNÍ MODELY DUŠEVNÍCH PORUCH

Věra Bubeníková-Valešová, Zdena Křištofiková

Psychiatrické centrum Praha

U modelů chorob se zavádí pojem validity (fenomenologická, prediktivní a konstruktivní) neboli platnosti vytvořeného modelu, tedy určení, nakolik model skutečně odpovídá vybraným charakteristikám daného onemocnění. Animální modely schizofrenie lze také rozdělit podle metodického přístupu na neurovývojové, genetické a farmakologické. Neurovývojové modely jsou založeny na předpokladu, že poškození vývoje mozku v peri- a postnatálním období povede v dospělosti k manifestaci schizofrenie. Farmakologické modely využívají látek, které

navozují změny vědomí a vnímání u člověka a u zvířat mění specifickým způsobem jejich chování. Podáním antipsychotik se dá toto změněné chování upravit. Genetické modely využívají znalosti polymorfismů u genů, které jsou asociovány se schizofrenií. Navozením stejných změn ve vybraných genech se snaží napodobit schizofrenii – podobné chování. Ačkoliv příčiny demence Alzheimerova typu nejsou v současné době ještě zcela objasněné, velká část animálních modelů tohoto neurodegenerativního onemocnění je založena na amyloidní hypotéze. Na významu nabývají zejména genetické modely, kde jsou vedle knockautovaných testována i dvojité či trojitě transgenní zvířata. Pozornost se soustředí na změny v prekurzorovém proteinu amyloidu beta, proteinu tau a mitochondrií.

(Podpořeno projekty MZ ČR MZ0PCP2005 a MŠMT ČR 1M0517)

NEUROBIOLOGIE PAMĚTI A UČENÍ; NĚKTERÉ NOVĚJŠÍ POZNATKY

Sixtus Hynie, Věra Klenerová

Laboratoř biochemické neurofarmakologie,
Ústav lékařské biochemie 1. LF UK v Praze

V úvodu přednášky, která je doprovázena řadou originálních schémat, jsou shrnuty základní informace o učení a paměti a je definován neurobiologický přístup ke studiu paměti. Cílem tohoto výzkumu je nalezení vztahu mezi základními projevy paměti a nálezy o změnách v mozku v důsledku paměťového procesu. Tento výzkum sleduje, které mozkové struktury jsou ovlivněny, jak jsou ovlivněny synapse a neurony v důsledku učení a paměti, tj. jakými pochody je paměťový proces reprezentován. Jsou shrnuty metody studia paměti a nastíněny modelové systémy pro toto studium. Podstatná část přehledu je věnována tzv. „dlouhodobé potenciaci“ (LTP), tj. morfologickým, biochemickým a funkčním změnám v kritických strukturách mozku v důsledku paměťového procesu. Tyto změny se rovněž označují jako synaptická plasticita. Detailněji je

popsána úloha hipokampu a parahipokampální formace, které jsou základními strukturami pro ukládání deklarativního typu paměti. Rovněž jsou probrány různé hypotézy, např. o rozměrech paměťové stopy, pochodech při konsolidaci paměti i při indexování, které umožňuje pochody označované jako „pattern separation“, tj. oddělení od sebe velmi podobných událostí, a „pattern completion“, kdy jen část vybavených informací umožní vybavení celé události uložené do paměti.

(Podpořeno grantem MSM 0021620806)

VÝZNAM ZOBRAZOVACÍCH METOD PRO PSYCHIATRII

Tomáš Kašpárek

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Z pohledu klinického psychiatra se zdá, že rozsáhlý výzkum v oblasti zobrazovacích metod nepřináší pro praxi téměř žádné relevantní informace (s výjimkou diferenciální diagnózy organických duševních poruch). Ukazuje se, že duševní poruchy nemají takový korelát, který by bylo možné detekovat běžnými, v ostatní klinické medicíně používanými metodami. Neumožňují ani přístup k subjektivním obsahům, tj. nedokážeme pomocí nich „číst“ myšlenky či emoce našich pacientů, jak si představuje zejména vědecko-fantastická literatura. Přesto mají zobrazovací metody pro psychiatrii význam. Spolu s nálezy z oblasti kognitivní neurovědy umožňují pochopení vzniku některých psychopatologických fenoménů i mechanismu jejich ovlivnění specifickými léčebnými přístupy. Spolu s nálezy z histopatologických a animálních studií nám umožňují hodnotit neuropatologii duševních nemocí i to, zda léčba vede k jejím změnám. Lze určovat, které oblasti mozku jsou spojeny s psychopatií, s odezvou na léčbu a lze tak volit anatomické cíle pro biologické způsoby léčby. Začínají se objevovat metody, které pomocí různých způsobů zobrazení mozku a mnohorozměrných klasifikačních technik umožňují (se zvyšující se senzitivitou i specifitou) určovat, do jaké skupiny hodnocený subjekt patří. Tento poslední přístup je pro klinickou praxi nejzajímavější, protože může přinést pomoc při diagnostice (tj. zda obraz mozku odpovídá zdravé populaci nebo definované poruše) nebo v predikci (např. odpovědi na léčbu, průběhových variant onemocnění apod.). Pokud tedy klademe klinicky relevantní otázky, dostáváme pomocí zobrazovacích metod důležité odpovědi. Proto se též musejí zobrazovacími metodami zabývat sami psychiatři.

NEUROBIOLOGIE PAMĚTI A UČENÍ; ZÁKLADNÍ POZNATKY A PORUCHY PAMĚTI

Věra Klenerová, Sixtus Hynie

Laboratoř biochemické neurofarmakologie,
Ústav lékařské biochemie 1. LF UK v Praze

Učení a paměť jsou teoretické koncepty, které umožňují vysvětlit skutečnost, že osobní zkušenost ovlivňuje chování daného jedince. Naše přednáška uvádí z pohledu biologické psychiatrie základní poznatky a definice typů paměti, které umožní orientaci v současné rozsáhlé literatuře. Dělení paměti je možné podle mnoha kritérií, např. podle délky paměti, jejího vědomého vybavení (deklarativní paměť) a charakteru uložené informace. Hlavními popsányými typy paměti jsou paměť epizodická (pro fakta a události), sémantická (všeobecné znalosti) a procedurální (schopnost naučit se behaviorální a kognitivní dovednosti a algoritmy). Jsou popsány základní procesy uplatňující se při ukládání i vybavování paměti. Nové výzkumy především odhalily, že paměť probíhá na neuronálních synapsích, kde navozuje strukturální a funkční změny, které se označují jako synaptická plasticita. Paměť je složitý proces, který využívá najednou několik mozkových struktur a podle typu paměti se ukládají zkušenosti v různých oblastech mozku. Současná věda umožňuje užití mnoha přístupů k určení místa uložení paměti a velký význam mají především moderní zobrazovací techniky. V závěru přehledu jsou uvedeny poruchy paměti (retrogradní a anterogradní) u některých onemocnění.

(Podpořeno grantem MSM 0021620806)

NA POMEZÍ PSYCHIATRIE A NEUROLOGIE

Michal Maršálek

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Oddělené vnímání „mysli a těla“ vedlo k rozdělení neuropsychiatrie na dva samostatné obory. V neurologii, pracující s „tělem“, se stalo samozřejmostí využívání řady zobrazovacích a funkčních technik (CT, MRI, PET, SPECT, EEG, EMG, evokované potenciály, testování sledovacích očních pohybů), jejichž užití v psychiatrii bývá dodnes považováno za exkluzivní, přestože má často stejné opodstatnění. I biologicky orientovaní psychiatři mají větší odstup a nejistotu při zkoumání a léčbě pacientova „těla“ (lumbální punkce, aplikace botulotoxinu, neurochirurgie). Psychiatrie při práci s „myslí“, oddělovanou často od svého morfologického základu, má naopak dlouhou tradici práce s bateriemi psychologických testů a s rutinním využíváním psychoterapie, která se prakticky nevyužívá v neurologii. Indikování péče psychiatra nebo neurologa podle převahy poruch pohybu nebo mysli redukuje možnosti péče o nemocného, trpícího poruchami v obou oblastech. Příkladem může být výskyt deprese, neklidu,

agresivity nebo kvalitativních poruch vědomí u řady neurologických degenerativních onemocnění, a naopak motorické a fatické poruchy u demencí různého typu, kdy se psychiatr soustředí především na úbytek intelektu a poruchy chování. Neurologové jsou si méně jistí při léčbě psychóz (m. Parkinson, demence s Levyho tělísky), psychiatři při zvládnání polékových extrapyramidových poruch u nemocných léčených antipsychotiky. Katatonii, přestože jde o poruchu převážně pohybovou, se věnují především psychiatři. Oblast specifických poruch spánku připadla naopak neurologii, přestože má i svou psychickou složku. Spolupráce by byla výhodná při léčbě a diagnostice tikových poruch, Huntingtonovy chorey, Parkinsonovy nemoci, „neurologických“ (GM a PM) a „psychiatrických“ (psychomotorických) epilepsií. Nová zjištění společných rysů schizofrenie, bipolární afektivní poruchy, Parkinsonovy nemoci, eventuálně epilepsie upozorňuje na blízkost problematiky a potřebu užší spolupráce obou oborů.

VYBRANÉ KAPITOLY Z BIOCHEMIE CNS

(Substráty a energetika)

Jindřich Mourek

Zdravotně-sociální fakulta Jihočeské univerzity
v Českých Budějovicích a Fyziologický ústav 1. LF UK v Praze

Je probírána energetická bilance CNS, a to z hlediska substrátové variability (ve vztahu k vývoji a jednotlivým oddílům CNS). Je akcentována „výtěžnost“ jednotlivých substrátů. Vývoj mitochondriálních aktivit, vývoj jednotlivých klíčových enzymů Krebsova cyklu i anaerobní glykolýzy a to vše vztaženo jak k hodnotám mikroklimatu (vnitřního prostředí) CNS, tak k takovým parametrům, jako je kyslíková nedostatečnost, či adekvátní-inadekvátní průtok krve mozkiem. Jsou zdůrazněna dosud „bílá místa“ v této oblasti. Konečně je probírána otázka metabolické plasticity zralé či maturující nervové tkáně, reverzibilita metabolických procesů a některé specifické otázky vzhledem k dosud opomíjenému metabolismu lipidů a jejich významu při maturaci mozku a jeho následné funkční kapacitě.

PROSTŘEDKY NEURONÁLNÍ KOMUNIKACE

Jaroslav Pokorný

Fyziologický ústav 1. LF UK v Praze

Přenos informací mezi neurony je tradičně spojován s činností synapsí. Tato rychlá forma komunikace je navíc předpokládaným základem mechanismů paměti. Modulace synaptického přenosu však již představuje další formu interneuronální komunikace. Podobně i všechny typy neuronální plasticity (tvorba neuronálních okruhů, jejich funkční přestavba a obnova) jsou výsledkem přenosu informace. Patří k nim extrasynaptické působení uvolňovacích signálních molekul, které se šíří extracelulárním

prostorem. Interakce se součástmi extracelulární matrix řídí proliferaci, diferenciaci, migraci, zapojení a případný zánik neuronů a jejich výběžků. Adhesivní molekuly prostřednictvím povrchových znaků a jejich receptorů a na ně napojených specifických intracelulárních signálních drah jsou další součástí buněčné interakce. Uplatňují se při tvorbě a přestavbě neuronálních okruhů, uvažuje se i o jejich roli při tvorbě dlouhodobých paměťových stop. Neuronální komunikaci slouží také pomalé nesynaptické elektrické potenciály. Významnou složkou „chemické“ komunikace je výdej a působení cytokinů, mezi které lze zařadit i růstové a trofické faktory.

Široké spektrum prostředků výměny signálů mezi neurony ukazuje nejen mnohočetnost jejich vztahů, je však i místem potenciálních komunikačních, a tedy funkčních poruch.

ZÁKLADY GENETIKY DUŠEVNÍCH PORUCH

Omar Šerý, Ladislav Hosák

Ústav biochemie Přírodovědecké fakulty MU v Brně
a Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

V roce 1990 byl v USA zahájen projekt Lidský genom, jehož cílem bylo především sekvenování celého lidského genomu, který čítá asi 3,2 miliardy stavebních jednotek DNA (A, T, C a G). Dříve, než se očekávalo, byl veřejnosti představen první koncept sekvence celého lidského genomu. Pro medicínu výsledky tohoto projektu znamenaly zásadní převrat v diagnostice, léčbě i prevenci. Rok od roku je do klinické praxe implementováno nepřeberné množství nových diagnostických postupů, léčebných postupů či prediktivních postupů, které vycházejí z výsledků projektu Lidský genom.

Po sekvenaci celého lidského genomu byly postupně resekvenovány části lidského genomu podruhé i vícekrát, a tím se docílilo poznání, jak se liší člověk od člověka v sekvenci DNA, jinými slovy, jak je DNA v lidské populaci polymorfni. Psychické poruchy patří mezi tzv. multifaktoriální choroby, tedy choroby podmíněné jednak genetiky, jednak faktory vnějšího prostředí. Při výzkumu multifaktoriálních chorob se používají tzv. asociační studie. Principem asociačních studií je sestavení dvou a více souborů zkoumaných osob, které jsou po diagnostické stránce shodné. Posléze se provádí genotypizace jednotlivých zkoumaných osob. Pro každou zkoumanou skupinu osob jsou zvláště vypočítány genotypové a alelické frekvence, které jsou pak statisticky srovnávány. Asociační studie do nedávna vycházely ze znalostí patofyziologie zkoumaných chorob. V posledních několika málo letech se objevily nové metody analýzy DNA, tzv. DNA čipy, které umožňují srovnávat mezi osobami až statisíce DNA polymorfismů v rámci jedné analýzy. Tyto metody nesmírně urychlují poznání genetické podmíněnosti multifaktoriálních chorob, protože pomocí metody srovnávání „všeho se vším“, lze poměrně snadno vyhledat polymorfizmy zodpovědné za patogenezi zkoumaných chorob. V současné době jsou dokončovány přípravy na možnost plošného resekvenování celého lidského genomu u tisíců pacientů.

Účelem klinické části přednášky je didaktický výklad některých základních problémů psychiatrické genetiky na příkladu nejnovějších genetických studií schizofrenie a bipolární afektivní poruchy. Shi a spolupracovníci v roce 2008 provedli metaanalýzu 1 200 studií, týkajících se kandidátních genů pro schizofrenii. Vycházeli přitom z genetické databáze, dostupné na webové adrese <http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/default.asp>. Autoři pro dodatečný rozbor vybrali 12 nejvýznamnějších genů a 40 jejich polymorfismů. Statisticky významné byly se schizofrenií asociovány některé polymorfismy, týkající se glutamátové, serotoninergní, dopaminergní a GABAergní neurotransmise. Obdobně jako ve farmakogenetice schizofrenie se ukazuje, že také v etiopatogenezi této duševní choroby při kombinaci některých rizikových markerů výrazně roste pravděpodobnost onemocnění. Celogenomová asociační studie a metaanalýza bipolární afektivní poruchy u 3 683 nemocných osob a 14 507 zdravých dobrovolníků mimo jiné ukázala, že predisponující geny mají vztah k buněčnému cyklu, neurogenezi, neuroplasticitě a neuronální signalizaci. Obdobně jako u schizofrenie jsou nalezené predisponující alely běžné, zhoubná je však jejich kombinace a faktory zevního prostředí. Další část klinické části přednášky se věnuje názorům předního odborníka v psychiatrické farmakogenetice profesora Serrettiho z Itálie, týkajícím se možností využití farmakogenetiky v současné psychiatrii. To bude k dispozici spíše v následujících letech a bude se týkat především závažných nežádoucích účinků psychofarmak. Dále jsou uvedeny vhodné časopisy, knihy a webové adresy, týkající se psychiatrické genetiky.

ZÁKLADY EEG U DUŠEVNÍCH PORUCH

Barbora Tišlerová, Martin Brunovský

Psychiatrické centrum Praha

Elektroencefalografie (EEG) je elektrofyziologická metoda, pomocí které jsou snímány bioelektrické potenciály vznikající při činnosti mozku. EEG, i přes rozmach zobrazovacích metod, si zachovává své místo jak v neurologii, tak i v psychiatrii. Své výsadní postavení má v diagnostice epileptického onemocnění a při vyšetření spánku a jeho poruch. Přestože většina psychických onemocnění nemá svůj specifický EEG korelát, možnosti využití EEG v psychiatrii jsou široké. Nejčastější indikací EEG vyšetření

v psychiatrii je screening organicity (organické mozkové syndromy včetně demence) nebo diagnostika již zmíněných poruch spánku. Významnou úlohu sehrává EEG při diferenciální diagnostice záchvatových stavů (disociační poruchy, panický záchvat vs. epilepsie). Svůj nikoli specifický, ale „typický“ EEG nález mohou mít úzkostné poruchy, poruchy nálady i schizofrenie. Tzv. farmako-EEG sleduje vliv psychofarmak na záznam – EEG nález pak může přispět ke sledování efektu léčiv, případně jejich nežádoucích účinků, následně lze v některých případech farmakoterapii upravit (např. toxicita lithia nebo dávkování clozapinu s ohledem na stupeň abnormality v EEG). Kvantitativní zpracování EEG (qEEG) má svou nezastupitelnou úlohu v současném psychiatrickém výzkumu.

(Podpořeno projekty 1M0517 a VZ 0021620816)

ZÁKLADY NEUROANATOMIE MOZKU VE VZTAHU K PSYCHIATRII

Alena Zumrová, Martin Kynčl

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha,
a Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol, Praha

Motto: Fantazie je důležitější než znalosti. Albert Einstein

Anatomie je věda o tvaru a stavbě těla, o struktuře, poloze a vzájemném vztahu jeho částí. Definice samozřejmě platí v plném rozsahu také o anatomii mozku, i když samotný výraz „neuroanatomie“ uvedený v názvu pokrývá oblast širší – jednak neuroanatomii obecnou (zabývající se funkčními vlastnostmi nervových buněk a drah, vývojem, organizací, ale i mechanismy poškození a regenerace nervového systému a metodami jejich zkoumání), jednak speciální (anatomie centrálního, periferního a autonomního nervového systému a většinou i smyslových ústrojí).

V současné době je neuroanatomie řazena do systému „neurovědy“, tedy oblasti, ve které je třeba porovnávat stále detailnější znalosti jednotlivých oborů, které se nervovým systémem zabývají. Mezioborová spolupráce je nanejvýš žádoucí, protože nynější exponenciální nárůst poznatků spolu s digitalizací a tím obrovskou možností uchování a přenosu dat vede spolu s vysokou specializací jednotlivých oborů paradoxně ke zúženému pohledu na problematiku.

Autoři proto prezentují na vybraných příkladech aktuální témata z pomezí anatomie, psychiatrie, neurologie, částečně i genetiky a zobrazovacích metod.