

✓ Společnost Guarant informovala, že má k dispozici 550 e-mailových adres, na které budou informace společnosti zasílány již příští měsíc.

✓ Novými členy společnosti PS se stávají: MUDr. Vratislav Řehák (Remedis Praha 4), MUDr. Laura Krekulová, Ph.D. (Remedis Praha 4), MUDr. Petr Dostálek (PL Opa-

va), MUDr. Mária Spáčilová (PL Bohnice), MUDr. Jindra Friedrichová (SKT Liberec), Mgr. Jana Hroudová (PK Praha 2), MUDr. Halka Korcová (PL Bohnice).

✓ Předsedou příští dopolední schůze dne 2. 6. 2010 bude dr. Doubek.

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

kongresy, konference, kursy

48. PRACOVNÍ SETKÁNÍ ACNP (AMERICAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY), 6.–10. 12. 2009, HOLLYWOOD, FLORIDA

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Problematikou číslo jedna letošního roku byla nepochybně genetika a závislosti na návykových látkách.

První den v rámci plenárních sdělení zaznělo sdělení Nory Volkovové, která je od r. 2003 ředitelkou National Institute on Drug Abuse (NIDA) v USA. Jako jedna z prvních použila techniky zobrazující mozek ve výzkumu návykových látek a prokázala, že u závislých dochází ke změnám v oblasti centrální nervové soustavy, hlavně ke změnám aktivity dopaminergního systému odměny. Základní charakteristikou závislosti je *craving*. Craving zahrnuje zvýšenou motivaci a citlivost na okolnosti související s požíváním návykové látky. Je spojen s neuroadaptací nervových okruhů souvisejících s odměňováním, motivací, pamětí, podmiňováním, reaktivitou na stres a inhibicí kontrolních mechanismů. Inhibice cravingu je jedna z nadějných terapeutických intervencí.

Další plenární sdělení byla věnována převážně genetice. U schizofrenie jsou pomocí sofistikovaných metod nacházeny často jinak vzácné strukturální mutace (CNV, Copy Number Variant). Tyto výsledky zpochybňují stávající představu, že v rozvoji schizofrenie hraje roli větší množství běžných genetických variant (SNP, single nukleotid polymorphism, jednonukleotidové genetické polymorfismy), z nichž každá má jen minimální vliv na riziko rozvoje onemocnění.

Do hry stále významněji vstupuje epigenetika, která zřejmě přispěje k odpovědi na dosud nezodpovězené otázky, např. zda jsou geny exprimovány a jaké faktory jejich expresi ovlivňují. Dnes již víme, že modifikace dané prostředím jsou předávány potomkům a jsou hnací silou

vývoje a evoluční adaptace. Velmi aktuální je propojení zobrazovacích metod a genetických studií.

Již tradičně byla věnována pozornost žhavým tématům jak z oblasti bazálního, tak klinického výzkumu. Autoři měli možnost prezentovat tyto novinky ve formě posteru a krátkého sdělení.

S problematikou závislosti souvisela práce zabývající se kouřením matky v graviditě. Autoři zjistili, že u dětí s rizikovou genetickou variantou genu pro alfa₆-nikotinový acetylcholinový (nACh) receptor, vystavených prenatálně kouření, je pravděpodobnější rozvoj abúzu v adolescenci. Mají také větší objem striati (uvedený typ receptorů je vysoce exprimován právě ve striatu). Již dříve byl vysloven názor, že nikotin uvolňovaný během kouření matky v těhotenství může predisponovat fetální mozek ke zvýšené náchylnosti k abúzu. Bylo také popsáno snížení aktivity monoaminoxidázy (MAO), hlavně typu A, u těhotných kuřáček a u jejich novorozenců.

Velmi zajímavé bylo sdělení o možnosti vakcinace u závislých na tabáku i jiných návykových látkách. Léčba závislosti na nikotin zahrnuje 1. substituci – ligandy nACh receptorů (nikotinových acetylcholinergních receptorů), např. nikotin, vareniklin, 2. ovlivnění neurotransmiterů – bupropion, nortriptylin, 3. imunoterapii, tj. vakcínu monoklonální protilátky. Protože nikotinové protilátky jsou velmi specifické, aktivní imunizace je méně nadějná než pasivní imunizace.

Disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1) gen hraje roli v migraci neuronů a růstu neuritů. Některé genetické varianty DISC1 jsou spojeny s menším kortikálním objemem ve fronto-temporální oblasti a neurovývojovými poruchami (schizofrenie, afektivní poruchy). Nejmenší

tloušťka kortexu byla nalezena u dětí s oběma rizikovými genotypy a největší u dětí bez rizikových variant. Jedná se zřejmě o diagnosticky nespecifický mechanismus pro rozvoj psychopatologie u různých vývojových poruch.

Celkem konzistentně se objevují údaje o dysfunkci hipokampu a frontálního laloku na základě funkčního a strukturálního zobrazování u schizofrenie. Není však zatím jasné, kdy se objevují a zda predikují začátek onemocnění. Autoři sledovali longitudinálně vysoce rizikové jedince v prodromální fázi a při přechodu do psychózy (14/20 sledováno longitudinálně po 2,5 roku, včetně 6 s přechodem do psychózy). Výsledky ukazují, že hyperfunkce hipokampu je přítomna již v prodromální fázi a předchází strukturální a funkční změny spojené s rozvinutou psychózou.

V patofyziologii schizofrenie hraje roli hypofunkce glutamatergických receptorů typu NMDA (N-Metyl-D-Asparát). D-serin je produkován astrocyty a moduluje účinek hlavního mediátoru NMDA receptorů, glutamátu. Je metabolizován pomocí DAO (D-amino acid oxidázy). Polymorfismus genu kódujícího aktivátor DAO aktivátorem (DAOA, G72) je spojován se schizofrenií. U schizofrenie byla zjištěna jeho zvýšená transkripce v dorsolaterálním prefrontálním kortexu oproti kontrolám a bipolárním nemocným bez ohledu na léčbu. Teoreticky může nadměrná aktivace DAO vést k hypofunkci NMDA receptorů. V soulase s těmito údaji jsou konzistentně nacházeny nižší hladiny D-serinu v séru a likvoru u nemocných se schizofrenií než u kontrol (mohlo by se jednat o periferní molekulární marker napomáhající diagnostice schizofrenie).

Z klinického hlediska byla zajímavá další dvě sdělení. Jedna z prací se zabývala augmentací antipsychotik intranasálním podáváním oxytocinu u nemocných se schizofrenií. Neurohormon oxytocin je peptid, který hraje kritickou roli v regulaci různých neurotransmitterových systémů včetně dopaminu. Animální studie ukazují, že oxytocin může mít antipsychotický efekt, a studie na lidech naznačují, že intranasální oxytocin zvyšuje prosociální chování. Autoři podávali oxytocin v dvojité slepém randomizovaném zkříženém pokusu po dobu 7 týdnů. Výsledky byly nadějně, došlo ke snížení celkového skóre příslušných škál (PANSS) a paranoidity.

Řada studií ukázala mozkovou atrofii a snížení regionální šedé hmoty mozkové u nemocných s velkou depresí ve srovnání se zdravými kontrolami. Není známo, zda tyto změny jsou reverzibilní při zlepšení psychického stavu. Autoři zjistili, že u rezistentních nemocných, u kterých bylo dosaženo remise, došlo také ke zvětšení objemu šedé hmoty mozkové v relaci k nemocným, kteří remise nedosáhli. Ukazuje se, že důležitá je spíše reaktivita než léčba samotná.

KLINICKY ORIENTOVANÁ SYMPOZIA

Symposium věnované vývoji léků na zlepšení kognice

Byly prezentovány předběžné výsledky TURNS (Treatment Unit for Research on Neurocognition and Schizophrenia). Byl hodnocen účinek preparátu AL-108. AL-108 je intranasální forma peptidu, odvozeného od ADNP (Activity Dependent Neuroprotective Protein; hraje významnou roli

ve vývoji mozku, dříve byl také nazýván vasoaktivní intestinální peptid). Účinkuje v mikrotubulech a působí vysoce protektivně na kognici. Byla provedena dvojité slepá, placebem kontrolovaná 12týdenní studie u stabilizovaných nemocných se schizofrenií na antipsychotikách. Dávky aktivní látky byly 15 a 30 mg. Primárním výstupem bylo ovlivnění kognice (hodnocení pomocí kognitivní baterie MATRICS) a fungování nemocných (hodnocení pomocí PSA, Performance Skill Assessment). Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly oproti placebo, rozdíl byl zaznamenán pouze ve 2 doménách kognice (vizuální učení a pozornost).

U mírné kognitivní poruchy byl testován davunetid, což je generický název pro neuroprotektivní peptid, odvozený od ADNP. Byl podáván intranasálně po 12 týdnů s pozitivním efektem.

R. Buchanan se zabýval účinkem MK-077 (MK077 je parciální agonista GABA alfa 2,3 receptorů) na léčbu kognitivní dysfunkce u schizofrenie. Byla provedena dvojité slepá, 4týdenní studie s tímto preparátem vůči placebo u nemocných na antipsychotikách. Bylo zaznamenáno pouze zlepšení v některých doménách kognice a kompozitním skóre. Jedno z možných vysvětlení malého efektu může spočívat v tom, že MK077 je slabým agonistou GABA receptorů.

Symposium věnované vlivu SSRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a deprese těhotné matky na vývoj dítěte

A. Salisburová se zabývala otázkou, zda expozice SSRI a velké depresi ovlivňuje neurobehaviorální vývoj dítěte. SSRI nepochybně ovlivňují již plod – zvyšují reaktivitu na stres, včetně zvýšené srdeční aktivity. Také depresivní porucha matky ovlivňuje plod (např. pulsovou a dechovou frekvenci). U dětí exponovaných SSRI byl během porodu a v prvním týdnu života častěji pozorován respirační distress a ovlivnění neuromotoriky.

Serotonin je evolučně nejstarší neurotransmitter. Má vliv hlavně na neuronální okruhy související s afektivitou a úzkostí. Během časného vývoje ovlivňuje neurální růstové faktory, v animálním modelu ovlivňuje maturaci. Dnes je již jasné, že expozice SSRI má vliv na tělesný růst plodu a některé hormony HPA (hypothalamo-pituito-adrenální) osy a IGF (Insulin-like Growth Factor).

T. Oberlander se soustředil na otázku, zda a jak epigenetické mechanismy ovlivní regulační stresové systémy dítěte vystaveného prenatálně SSRI a depresi matky. Prenatální expozice SSRI vedla u plodu ke zvýšení pulsu a krevního průtoku, ovlivnila HPA osu a vedla k neonatálním problémům. Na základě syntézy preklinických a klinických dat došel autor k závěru, že nálada matky obecně může narušit serotonergní tonus novorozence epigenetickými mechanismy.

Symposium o problematice BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)

L. Monteggiová uvedla, že 40–50% rizika pro rozvoj deprese je geneticky podmíněno. Chronická léčba antidepressivy zvyšuje expresi BDNF v hipokampu a ve zvířecím modelu má injekce BDNF antidepressivní účinek. Ketamin (antagonista NMDA receptorů) je rychlé, v jedné dávce účinkující antide-

presivum s přetrvávající odpovědí. Také MK-801 (nekompetitivní antagonist glutamatergických NMDA receptorů, fencyklidin) vykazuje antidepresivní reakci v animálním modelu deprese. Podávání ketaminu a MK-801 vede k signifikantní upregulaci exprese BDNF. Ukazuje se, že v antidepresivním účinku NMDA antagonistů hraje BDNF významnou roli.

Biomarkery

Aktuální je hledání biomarkerů u nemocných s psychickými poruchami. C. Carter hovořil o kognitivních a zobrazovacích (fMRI) biomarkerech, které by mohly predikovat přechod do psychózy u vysoce rizikových jedinců pro rozvoj schizofrenie nebo predikovat průběh onemocnění obecně. Zmiňoval meta-analýzu 41 fMRI studií, které byly prováděny v průběhu testů exekutivních funkcí (Minzenberg L. et al., 2009).

S. Small se zabýval funkčními (objem cerebrálního prokrvení) a anatomickými markery závažných psychických poruch. U schizofrenie může být důležitý hypermetabolický stav v hipokampu a snížení metabolismu v prefrontálním kortexu.

Patologické hráčství

Grant J. se zabýval novými farmakologickými cíli v léčbě patologického hráčství. Patří k nim: 1. opioidní antagonisté, kteří mají přímý vliv na n. akumbens, nepřímý vliv na dopamin a snižují craving (byly provedeny úspěšné studie s naltrexonem a nalmefenem), 2. glutamatergní agonisté (N-acetylcystein), 3. inhibitory COMT (katechol-orto-metyltransferázy).

Adaptace na drogu vede k hypofrontalitě a problémům s exekutivními funkcemi. Ovlivnění hypofrontality může být cílem léčby. Inhibitor COMT, např. tolcapon, zvyšuje dopamin v neofrontálním kortexu. Byly provedeny pouze malé otevřené studie s tolcaponem, které našly nejen ovlivnění cravingu, ale také chování. Autor dochází k závěru, že gamblers reagují na farmakoterapeutické intervence.

Z posterů

Z klinického hlediska je zajímavé, že dlouhodobé podávání paliperidonu palmitátu (depotní forma paliperidonu) jedenkrát denně po dobu jednoho roku nevedlo k významnější změně metabolických parametrů. Autoři uvádějí, že v krátkodobém podávání paliperidonu palmitát nevykazoval rozdíly oproti placebo v počtu léčených, u kterých došlo k signifikantním změnám v rutinních laboratorních testech (Alphs L. et al.).

V 6týdenní dvojité slepé randomizované studii byla prokázána účinnost paliperidonu ER (extended release, formy s prodlouženým uvolňováním) u schizoafektivní poruchy ve smíšené, manické i depresivní fázi (Dunner DL et al.).

Ve dvojité slepé placebem kontrolované studii s flexibilním dávkováním byla prokázána účinnost levomilnacipranu SR (sustained release, forma s prodlouženým uvolňováním) v léčbě velké depresivní poruchy. Levomilnacipran je enantiomer milnacipranu a jeho retardovaná forma byla vyvinuta pro příznivé farmakokinetické vlastnosti (Montgomery S. et al.).

Z nových antipsychotik byla provedena studie s lurasidonem, cílená na zhodnocení jeho receptorového profilu. Na základě animálních studií se tento preparát jeví vhodný pro léčbu schizofrenie a bipolární poruchy. Nemá afinitu k muskarinovým a histaminovým receptorům, ale k receptorům, které mohou ovlivňovat kognitivní funkce (serotoninové receptory typu 1A, 2C). Dále má 5-HT₂ antagonistické vlastnosti, je 5-HT_{1A} parciální agonista a má silnou afinitu k D₂ ve srovnání s ostatními dopaminovými receptory.

Účast psychiatrů z České republiky (doc. MUDr. Oldřich Vinař, prof. MUDr. Eva Češková a pracovníci Psychiatrického centra Praha) byla tentokrát pouze pasivní.

sekce mladých psychiatrů

ZPRÁVA O ČINNOSTI

WPA EARLY CAREER PSYCHIATRISTS COUNCIL

MUDr. Zuzana Lattová

česká zástupkyně ve WPA Early Career Psychiatrists Council, koordinátorka oblasti Evropa II

WPA Early Career Psychiatrists Council je organizace Světové psychiatrické asociace (WPA) sdružující zástupce mladých psychiatrů z jednotlivých zemí. Mladý psychiatr

je lékař v předatestační přípravě nebo do pěti let od získání odborné způsobilosti v oboru. Cílem tohoto sdružení je zejména usnadnění komunikace mezi mladými psychiatry