

konference

13. SVĚTOVÝ KONGRES BIOLOGICKÉ PSYCHIATRIE

Kodaň 18.–22. 6. 2017

První den kongresu probíhal odborný program již od raních hodin. V rámci volných sdělení, která proběhla dopoledne, zaznělo na téma Léčba deprese jako první i sdělení českých autorů (Češková, Šilhan) s názvem Optimalizace léčby antidepressiv. Výsledky studie s monitorováním plazmatických hladin antidepressiv ukázaly, že u neúspěšně ambulantně léčených depresivních pacientů je výskyt problematické adherence překvapivě vysoký. Zajímavé bylo další sdělení, které se zabývalo účinností minocyklinu. Minocyklin je tetracyklické antibiotikum, které dobře prochází krevně mozkovou bariérou a může ovlivnit řadu potenciálních etiopatogenetických mechanismů u depresivní poruchy (má protizánětlivý, antioxidační a antiapoptický efekt, ovlivňuje glutamatergní a monoaminergní transmissi). Z těchto důvodů byl minocyklin již dříve zvažován jako možnost léčby depresivních a negativních příznaků u schizofrenie. Další témata se týkala efektu elektrokonvulzivní terapie a repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS), včetně konstatování, že rTMS nevede k přesmyku do hypománie.

Ze symposií bylo pro i pro klinického psychiatra nesporně zajímavé symposium na téma Psychoneuroimmunologie s názvem Mechanismy přispívající k neuroprogresi u psychických poruch a slibné intervence.

Ch. Pandey se zabýval zánětlivými markery u adolescentů, kteří spáchali suicidium. Postmortem studie prokázaly abnormality prozánětlivých cytokinů, konkrétně zvýšení interleukinu (IL)1beta, tumor necrosis faktoru (TNF) alfa a IL 6 v prefrontálním kortexu a zvýšení exprese jejich proteinů. Stejně výsledky byly popsány i u starších jedinců, kteří spáchali sebevraždu. Toto je v souladu s nálezem zvýšené exprese solubilních cytokinových receptorů v lymfocytech u depresivních nemocných oproti kontrolám. Tyto receptory (toll like receptory, TLR) jsou mediátory vrozené imunity, schopné rozeznávat cizí, a tedy potenciálně nebezpečné struktury. TLR představují jednu z prvních linií obrany proti patogenům. Navázání cizorodé molekuly na TLR spouští složitou signální kaskádu, na jejímž konci dochází k produkci cytokinů a chemokinů.

B. Leonard upozornil, že dle dostupných údajů jsou u chronické deprese v popředí zánětlivé změny a neuroprogrese. Podobně je tomu i u demence, takže zde jsou

společné styčné body. Zmínil se ještě o dalších údajích podporujících spojení deprese s demencí.

V rámci oficiálního zahájení kongresu zazněla také první plenární přednáška s názvem Osa střevní mikrobiom–mozek: Klíčová regulace mozku a jeho behaviorálních projevů v průběhu života.

O této problematice hovořil J. Cryan, jehož zásadní publikace se týkají právě tohoto tématu. V současné době je kladen stále větší důraz na vztah mezi mikroorganismy, které sídlí v našich střevech (lidská gastrointestinální flóra, tedy populace mikrobů žijících v našem střevě), zdravím, tělesnými chorobami a nemocemi centrálního nervového systému (CNS). Základní komponenty osy střevní mikrobiom–mozek (CNS, střevo, buňky imunitního systému a gastrointestinální flóra) spolu vzájemně komunikují a udržují homeostázu. Jejich poruchy mohou vést k širokému spektru fyziologických a behaviorálních změn včetně aktivace osy hypotalamus–hypofýza–nadledviny (HPA), k narušení aktivity neurotransmiterových systémů a imunitních funkcí. Zatímco přiměřená a koordinovaná imunitní reakce nebo reakce na stres je nezbytná k přežití, dysfunkční odpověď může vést k rozvoji mnoha psychických poruch. Dnes je již známa řada mechanismů, kterými může střevní mikroflóra regulovat neurozánětlivé procesy. Snažíme se pochopit tyto mechanismy a využít je v ovlivnění se stresem souvisejících psychických poruch.

V pondělí zazněla další plenární přednáška na téma Objevů léků v oblasti neurověd: Přísliby, bariéry, příležitost.

V této velmi optimisticky laděné přednášce se H. Manji dotkl (byť jen povrchně) řady vysoce aktuálních témat. V úvodu upozornil na ekonomický dopad neuropsychických poruch a na zářející jev, že pouze tři velké farmaceutické firmy neredukovaly program vývoje nových CNS látek (např. Janssen a Roche). Nejohroživější data se týkají demence, do r. 2030 lze čekat její trojnásobný nárůst vzhledem k současnosti. Demenci nazval chronické onemocnění mladých lidí, což mělo upoutat pozornost k možnosti prevence a časné diagnostiky. Digitální technologie umožnily posun z diagnostiky a léčby k predikci a prevenci. Časná intervence je kritická v prevenci rozvoje Alzheimerovy demence (podobně jako redukce aterosklerotických plaků je preventivním opatřením proti cévní příhodě). Jednou z možností pro velmi časnou detekci je

zobrazení retinálního amyloidu. V současnosti je vedoucím onemocněním zatěžujícím ekonomiku depresivní porucha a s ní významně související vysoký počet dokonaných suicidií (58 000 v Evropské unii ročně). Neuropsychické poruchy mají silnou genetickou bázi, významnější než řada somatických poruch (jak již naznačilo klasické srovnání mono- a dizygotních dvojčat). Cena DNA analýzy se soustavně snižuje. Neurovědy se mění z observační vědy v bioinformatiku, která využívá matematiku a informatiku pro organizaci a analýzu komplexních biologických dat, hlavně genetických. Posunuli jsme se z oblasti genetiky k epigenetice. Genetickou informaci je možno vymazat, přečíst nebo přepsat, např. pomocí metyltransferázy. V popředí zájmu jsou u závažných psychických poruch (schizofrenní a bipolární poruchy) microRNA (řetězce nekódující RNA o délce 21–23 nukleotidů, které se podílejí na regulaci genové exprese; vznikají transkripcí DNA, ale následně nedochází k jejich translaci na protein). Dále se zmínil o indukovaných pluripotentních kmenových buňkách (iPSCs, Induced Pluripotent Stem Cells), nediferencovaných buňkách se schopností neomezeného dělení a diferenciací do různých buněčných typů. Za velký přínos považuje možnost vizualizace mozkových funkcí a sítí a mapování lidského konektomu. Zajímavou konkrétní terapeutickou možností představuje ovlivnění průchodu cévně mozkovou bariérou, např. pomocí různých vektorů. Kompletně nové terapeutické přístupy zahrnují ovlivnění synaptické plasticity, ve které hraje jednu z klíčových rolí glutamát. Přímá blokáda NMDA receptorů má rychlý antidepressivní efekt. Účinek ketaminu, blokátoru NMDA receptorů, souvisí s aktivací AMPA receptorů a následnou zvýšenou tvorbou synapsí. Rychle účinkující antidepressiva mohou mít význam při léčbě suicidálních pacientů. Kromě ketaminu je zkoušen esketamin, nejen intravenózně, ale také v intranazální formě, dále selektivní antagonisté podjednotek NMDA receptorů (NR2B). Neuroimunitní kaskáda hraje významnou roli v patofyziologii poruch nálady – zaangażován je prefrontální kortex, hipokampus, amygdala, cytokiny, kortizol, sympatikus. Rekurentní poruchy nálady nejsou neurodegenerativní onemocnění, ale atrofické změny se v diskrétních oblastech mozku vyskytují. Jedná o reverzibilní atrofii, neurony jsou zmenšené. V biologii rekurence jsou významné neurotrofní látky umožňující přežití buňky. V tomto kontextu je zajímavé, že lithium zvyšuje bcl 2 protiapoptické proteiny. V popředí zájmu je FKBP, vazebný protein, kódovaný FKBP5 genem, který hraje roli v imunoregulaci a základních buněčných procesech. Je také ve funkční interakci s komplexem kortikoidních receptorů, ovlivňuje jejich senzitivitu. Tyto molekuly hrají roli při úzdavě. Snížení hladin klíčových neurotrofních látek snižuje odolnost buňky přežít a jejich zvýšení působí opačně.

V sympoziu o potenciálních nových látkách pro léčbu deprese zazněla také problematika personalizovaného přístupu.

Dle S. Kaspera spočívá personalizovaná medicína ve stratifikaci populace nemocných a identifikaci markerů. Připodobnil výsledky dostupné léčby k pohledu na známou horu Mount Fuji, kdy vrchol představuje výsledek léčby spočívající na bázi kombinace genetiky a expozice zevním faktorům.

F. Holsboer se zaměřil na užití farmakogenetických testů v psychiatrii. Tyto testy staví hlavně na aktivitě metabolizujících enzymů (CYP2D6, 2C19). Další způsob, který může ovlivnit efekt léku, je přístup hematoencefalickou bariérou. Bylo prokázáno spojení mezi určitými variantami ABCB1-genu a účinností transportu látky hematoencefalickou bariérou. GmbH (německá obdoba české s. r. o.) HMNC (Brain Health), společnost založená v r. 2010 (Holsboer je jejím výkonným ředitelem) a spolupracující s Max-Planck Institutem, vyvinula farmakogenetický test, který se na tuto problematiku soustředí. Přibližně 70 % dostupných AD jsou substráty P-glykoproteinu (P-gp), což je transportní molekula bránící průchodu hematoencefalickou bariérou. Na základě ABCB1 genotypizace je doporučeno AD, se kterým lze u konkrétního jedince dosáhnout optimálních výsledků. Substráty P-gp nejsou fluoxetin, mirtazapin, agomelatin, bupropion, lamotrigin. Cena testu odpovídá ceně necelego dne hospitalizace.

K. Preller otevřel zajímavou otázku psychedelík v léčbě deprese. Psylocibin je serotonergní psychedelická/halucinogenní látka, která se vyskytuje v houbových plodnících v různých oblastech světa. Psylocibin a LSD jsou agonisté 5-HT_{2A} a 5-HT_{1A} receptorů. Agonismus těchto receptorů byl ve studiích na zvířatech spojen s vyšší kognitivní flexibilitou, kortikální neuronální plasticitou, neurogenézí a antidepressivní odpovědí. Agonistická aktivita psylocibinu na serotonergních receptorech je v kontrastu s antidepressivy, která blokují 5-HT₂ receptory. Psylocibin vede k rychlé a robustní downregulaci serotonergních 5-HT₂ receptorů (na rozdíl od specifických inhibitorů serotoninu, které vedou k downregulaci 5-HT_{1A}). Je pravděpodobné, že dlouhodobý efekt psychedelík souvisí s indukcí neuroplasticity. Serotonergní halucinogeny mohou přes 5-HT_{2A} stimulovat zvýšení hladin BDNF a snížení zánetlivých markerů s následným zvýšením synaptogeneze a/nebo neurogeneze. Mozkové funkce spočívají v koordinaci neuronálních sítí. U deprese nacházíme dysfunkční konektivitu neuronálních sítí, kterou serotonergní psychedelika mohou ovlivňovat. Nedávno byla zveřejněna studie naznačující možný antidepressivní účinek u nemocných s farmakorezistentní depresí.

Výše uvedenou tematiku doplnil Bosch, který se zabýval gamma-hydroxybutyrátem (GHB). GHB je látka, která je užívána jako tzv. rekreační droga, nejen na tanečních akcích. Je známa pod různými názvy, např. jako „tekutá extáze“. GHB má v nižších dávkách mírně euforizující a stimulační účinky, ve vyšších dávkách se jedná o anestetikum. GHB zlepšuje náladu, spánek, snižuje únavu. Je to molekula, která se přirozeně vyskytuje v mozku. Jedná se o metabolit kyseliny gama-aminomáselné (GABA) a silného agonistu GABA_B receptorů. Má nepřímý efekt na další neurotransmitery. Provedené studie prokázaly u zdravých dobrovolníků prosociální a prosexuální efekt, vliv na konsolidaci spánku a paměti. Přednášející prezentoval probíhající studii, sledující řadu parametrů (EEG, fMR, MRS, plazmatické hladiny) při aplikaci GBH. Výsledky zatím ukázaly aktivaci některých oblastí mozku.

Sympozium pracovní skupiny Světové federace společností pro biologickou psychiatrii (WSFSB) bylo zaměřeno na terapeutické monitorování léku, farmakogenetiku

a zobrazovací metody mozku jako nástroj optimalizace farmakoterapie v psychiatrii.

CB Eap se soustředil na farmakogenetiku. Nejprve položil otázku, zda všechny geny kódující metabolizační enzymy jsou klinicky zajímavé pro genotypizaci. Mírou může být NNG (number needed to genotype, tj. nezbytný počet nemocných pro úspěch genotypizace). CYP 2D6 metabolizují více než 100 léků. Pomalí metabolizátoři se snadno genotypizují na rozdíl od ultrarychlých a je vhodný pro genotypizaci. CYP2B6 (metabolizuje např. metadon) je vysoce polymorfní, spojený s dlouhým QTc, jeho genotypizace není doporučována. CYP1A2 (metabolizuje klozapin, olanzapin) je spojen s řadou alternativních cest metabolismu, proto je lepší fenotypizace (pomocí kofeinu) nebo terapeutické monitorování léku (TDM). Zmínil také tzv. ženevský koktejl pro současné stanovení izoenzymů CYP 450 a P-gp při použití sušené kapky krve. Dále se zaměřil na histokompatibilní (HLA) systém v kontextu aktuálně dostupných farmakogenetických testů. HLA antigeny se vyskytují na buňkách lidského organismu a jsou důležité pro imunitní reakce. Kombinace HLA antigenů je specifická pro každého jedince. Je např. podmínkou úspěšné transplantace. Polymorfismus HLA může být důležitý pro některé závažné nežádoucí účinky farmakoterapie. Zkoumán byl u klozapinu a stanovení rizika agranulocytózy, byla však zjištěna nedostatečná senzitivita testu. Z toho vyplývá, že nadále je nutné monitorování bílého krevního obrazu. Polymorfismus HLA (HLA-B1502) při léčbě karbamazepinem je spojen se Stevensovým-Johnsonovým syndromem – v tomto případě jde o vysokou senzitivitu a specifitu (NNG = 407). Dle dostupných dat HLA-B1502 představuje marker pro karbamazepinem navozený Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu u asiátů, proto FDA u této populace genotypizaci doporučuje. Cena celogenomové asociační analýzy se postupně snižuje, aktuálně stojí 100–200 dolarů. Sekvencování celého genomu trvá méně než 2 hodiny, genotypizace se provádí jednou a platí celý život. Google má v úmyslu skladovat genom jednotlivců. V blízké budoucnosti bude stanovení genomu jedince běžné. Fenotypizace je vhodná v případech, kdy abnormální plazmatické hladiny při aplikaci standardních dávek léku nelze vysvětlit na základě genotypizace.

Ch. Hiemke hovořil o terapeutickém monitorování (TDM) v psychiatrii. Iničiální preskripce nebo změna dávky psychofarmaka zatím převážně spočívají na základě klinického úsudku než na bázi TDM. Přitom TDM je dostupné a má řadu výhod – jeho aplikace vede k rychlejšímu efektu, zlepšení účinnosti, tolerability a snížení nákladů. TDM je doporučeno při léčbě tricyklickými antidepresivy, stabilizátory nálady a některými antipsychotiky. Dále rozlišuje rutinní indikace (titrace dávky) vs. specifické indikace (nonresponse, nežádoucí účinky, interakce, nonadherence). Také se zaměřil na správnou techniku, včetně načasování odběru (odběr při stabilizovaném stavu v době minimální koncentrace).

G. Gründer uvedl nové možnosti využití TDM, konkrétně jako alternativy k pozitronové emisní tomografii (PET). Měření okupance D_2 receptorů pomocí PET není běžně dostupné. Přednášející se soustředil na výsledky studií hodnotících přesnost predikce okupance D_2

na základě plazmatických hladin antipsychotik u nemocných se schizofrenií. Demonstroval, že plazmatické hladiny mohou s vysokou přesností určit okupanci D_2 receptorů antipsychotiky. Pomocí PET lze stanovit také okupanci serotoninového transportéru. Je zkoumáno, zda plazmatické hladiny korelují s jejich okupancí.

Muller se zabýval strategií pro implementaci genetických biomarkerů v klinické praxi. Farmakogenomika studuje rozdílné účinky potenciálních léčiv na genovou expresi jako celek. Konsorcium pro zavádění farmakogenetických poznatků do klinické praxe (CPIC – Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) doporučuje pro psychiatrii genotypizaci CYP2D6 a C10 při léčbě tricyklickými antidepresivy, CYP2D6 a C19 při léčbě specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a HLA-B1502 u karbamazepinu. V současné době se hodnotí význam genotypizace u atomoxetinu. Fáze I–III klinického zkoušení obnáší 63 % nákladů, z toho fáze II 53 % nákladů na lék. V blízké budoucnosti bude kladen důraz na partnerství veřejných a privátních institucí, kooperaci průmyslu s akademiky. Problémem zůstává translační přístup, zkoumané soubory pacientů, registry, definice cílů (biomarkery, endofenotypy), spojení vědy a regulace. Jako příklad implementace farmakogenomického testování navrhuje přednášející nejprve provést odběr krve na genotypizaci, navázat TDM a dále nechat prostor pro kombinatorní přístupy.

Hodně prostoru bylo věnováno bipolární poruše (BP). Sympozium WFSBP se zabývalo doporučené postupy diagnostiky a léčby BP.

H. Grunze shrnul aktuální stav a doporučení v léčbě smíšených epizod BP. Současné doporučené postupy berou smíšené stavy jako manický podtyp. Smíšené stavy jsou charakterizovány závažnější komorbiditou, delším trváním, horší lékovou reakcí, nedostatkem randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). Co se týká léčby, obvykle se jedná o post-hoc analýzy. Z dostupných RTC jsou určité důkazy pro účinnost atypických antipsychotik, zvláště olanzapinu, aripiprazolu, asenapinu a stabilizátorů nálady – valproátu a karbamazepinu. Většina údajů pochází z detailnějších analýz u manických pacientů. V minulé americké klasifikaci psychických poruch (Diagnostic and Statistical Manual, DSM-4) byly smíšené stavy úzce definovány v kontextu BP I. V DSM-5 byl termín smíšená epizoda nahrazen specifikátorem „smíšené rysy“, což lze široce aplikovat na manické, hypomanické a depresivní epizody u bipolárního spektra a velké deprese. Závěrem uvedl, že jsme pokročili v porozumění neurobiologii smíšených stavů, současně dostupné terapeutické možnosti jsou pouze limitovaně účinné.

Celé symposium bylo věnováno s G-proteinem spřaženým receptorům (GPCR) jako cíli psychotropních látek.

PJ. Conn se zabýval pozitivními alosterickými modulátory GPCR v léčbě schizofrenie. Glutamátární transmise je kontrolována nejen ionotropními, ale také metabotropními glutamátovými (mGlu) receptory. mGlu receptory jsou GPCR a hrají kritickou roli v regulaci mozkových funkcí. Vazba ligandu vyvolá aktivaci signálních kaskád zprostředkovanou G-proteinem (aktivace adenylcyklázy, tvorba cAMP). Místo tradičních agonistů a antagonistů se dostávají do popředí zájmu alosterické modulátory, které

mají některé výhody, včetně schopnosti rozlišovat mezi receptovými podtypy. Allosterické modulatory muskarinových receptorů typu M_4 a $mGlu_1$ mohou hrát roli v léčbě psychóz. Centrální dopaminergní a cholinergní systém jsou ve vzájemné interakci. Cholinergní muskarinový agonista xanomelin měl v klinických studiích antipsychotický efekt. Aktivace $mGlu_1$ je nezbytná pro M_4 navozenou redukcí striatálního uvolňování dopaminu. Jako klinicky slibná se prokázala muskarinová aktivace v léčbě Alzheimerovy choroby a schizofrenie. Z pěti subtypů muskarinových receptorů je M_1 vysoce exprimován v oblastech mozku, které jsou zodpovědné za učení, kognici a paměť.

Hassler se zabýval $mGlu_3$ receptory u schizofrenní a depresivní poruchy. Hypofunkce NMDA receptorů může být konečnou společnou cestou při rozvoji schizofrenie i depresivní poruchy. Léčba založená na konvenčních antidepresivech ovlivňujících monoaminergní systémy není dostačující. Nová generace antidepresiv by měla být účinnější, rychleji účinkující a lépe tolerovaná. Ukazuje se, že látky modulující glutamatergní systém mohou

představovat skupinu nových látek pro léčbu deprese. Preklinická a klinická data ukazují na rychlý a silný efekt antagonistů NMDA receptorů v léčbě farmakorezistentní deprese. Ketamin není zatím možné považovat za vhodnou antidepresivně působící látku v běžné klinické praxi pro jeho nežádoucí účinky a možnost abúzu. Schopnost $mGlu$ receptorů modulovat glutamatergní neurotransmisi přilákala pozornost k možnosti vývoje nových antipsychotik. Byly identifikovány 3 skupiny a 8 podtypů $mGlu$ receptorů. Vyvinuté allosterické modulatory $mGlu$ receptorů jsou vysoce selektivní. V preklinických studiích pozitivní allosterické modulatory $mGlu_3$ byly účinné u pozitivních, negativních a kognitivních příznaků schizofrenie. Zatímco selektivní agonisté $mGlu_{2/3}$ nebyli v klinických studiích účinní, specifické zacílení na $mGlu_2$ nebo $mGlu_3$ receptory se jeví slibné; $mGlu_3$ receptory zřejmě hrají významnou roli u kognitivních funkcí a mohou mít neuroprotektivní efekt. Selektivní allosterické modulatory jednotlivých podtypů $mGlu$ nabízejí novou možnost v léčbě schizofrenie.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

XL. ČESKO-SLOVENSKÁ SOUDNĚ-PSYCHIATRICKÁ KONFERENCE

Náchod 20.–23. 9. 2017

V září loňského roku se v Náchodě konala v reprezentativním hotelu U Beránka 40. česko-slovenská soudně-psychiatrická konference za účasti 80 přihlášených účastníků z České a Slovenské republiky. Hlavním tématem vědeckého programu bylo posuzování paranoidity.

Konferenci zahájil dlouholetý a tč. již bývalý předseda Soudně-psychiatrické sekce doc. MUDr. Karel Hynek, CSc., který krátce zrekapituloval činnost výboru sekce a popřál úspěch nově zvolenému předsednictvu v čele s předsedou doc. MUDr. Iljou Žukovem, CSc., a členy PhDr. PaedDr. Pavlem Harsou, Ph.D., a MUDr. Danou Kertészovou. Doc. Žukov poděkoval dosavadnímu výboru a sekretářce paní Ireně Ředinové za úspěšné organizování konferencí včetně té současné a nastínil možnosti spolupráce s odborníky z řad právníků a policie. Jednomyslně bylo přijato vystoupení prof. Rabocha, který navrhne udělení Purkyňovy medaile doc. Hynkovi.

Sled přednášek zahájil prim. Janatka (Paranoidita a chování), následovalo velmi zajímavé kazuistické sdělení prim. Žigové z oblasti kybernetiky, mj. upozornila na obtížné postavení znalce, když vyšetřuje pachatele, který má daleko větší znalosti v oboru kybernetiky než znalec. Prof. Raboch se věnoval problematice znaleckého posuzování zemřelých osob, doc. Pavlovský forenznímu významu paranoidního syndromu, který se může projevit v různé kvalitě od prchavé paranoidní reakce až po psychotický syndrom. Prim. Navrátil podal podrobnou informaci o změnách v chystaném návrhu nového zákona o znalcích, který přinese znalcům nové povinnosti a sankce při nedodržení lhůty pro vypracování posudku. Jako pozitivní se jeví možnost účtovat náhradu za čas strávený na cestě k soudnímu jednání. Platnost nového zákona se očekává nejdříve k 1. 1. 2018, spíše však o rok později. Prim. Čihák referoval o obtížích při účtování znaleckého,