

To nejlepší z psychofarmakologie

44. výroční kongres American College of Neuropsychopharmacology, Hilton, Waikoloa Village, Waikoloa, Hawaii, 11.-15.12.2005.

The best of psychopharmacology

44th Annual Meeting, American College of Neuropsychopharmacology, Hilton, Waikoloa Village, Waikoloa, Hawaii, 11-15 Dec 2005.

Cyril Höschl

ACNP meetingy jsou tradičně prezentací toho nejhodnotnějšího, co se na poli současné psychofarmakologie odehrává. Hned první den zazněla horká témata (*hot topics*) jak z oblasti základních, tak z oblasti aplikovaných vědeckých disciplin.

Je schizofrenie diabetes mozku?

C. Antony Altar ukázal na linii lidského neuroblastomu (SH-SY5Y), že **inzulín a IGF-1** způsobili vysoce významné a reprodukovatelné zvrtné změny mnoha genů asociovaných se schizofrenií. 14 z těchto genů zajišťuje mitochondriální děje, glukózový metabolismus, Crebsův cyklus, proteázy, ubiquitin a synaptické a neurotransmitterové signály a funkce. Inzulín a IGF-1 vyvolali vysoce významné změny u 9 až 13 z těchto genů. Změny byly reciproční ke změnám, které se nacházejí u schizofrenie. Zdá se, že defektní přenos inzulínového signálu může schizofrenní nemocné v *hipokampu* predisponovat k diabetes mellitus II. typu a v *neokortikálních neuronech* k psychiatrickým a kognitivním příznakům. Inzulín a IGF-1 mohou „zvýšit“ v lidských neuronálních buňkách tytéž geny, které jsou „sníženy“ u schizofrenie. Není vyloučeno, že tento přístup by mohl vést k identifikaci nových antischizofrenních látek, které by zasahovaly patogenezí onemocnění kauzálněji. Jinými slovy, u schizofrenie se v *gyrus dentatus* objevují podobné změny jako u svalových buněk diabetiků. Ve světle těchto poznatků by s jistou nadsázkou mohla být schizofrenie označena jako „diabetes mozku“. Je otázka, zda zvýšení signálu inzulín/IGF-1 v CNS by mohlo vést k úpravě schizofrenních příznaků. Také není vyloučeno, že kdyby se toto potvrdilo, mohlo by se ukázat, že u ostatních psychiatrických onemocnění je tomu podobně, avšak s postižením jiných oblastí mozku, než je *gyrus dentatus*.

Autismus a oxytocin, hydrokortizon a emoce

Eric Hollander a spol. z Mount Sinai (USA) ukázal, že k sociálnímu deficitu u autismu může vést dysfunkce oxytocinu. Aplikovali **oxytocin** a placebo 15 dospělým subjektům diagnostikovaným jako **autismus** nebo **Aspergerův syndrom** a testovali u nich porozumění afektivním aspektům řeči (šťastný, neutrální, hněvivý, smutný). Jedinci, kteří dostali oxytocin, vykazovali zvýšenou retenci porozumění afektivní řeči, když byli re-testováni s určitým zpožděním, zatímco jedinci, kteří dostali placebo, vykazovali nižší úroveň retence. To ukazuje, že oxytocin může usnadnit retenci sociální informace a naznačuje možný pozitivní účinek oxytocinu v léčbě sociálního defektu autistických nemocných.

Kristine Ericksonová (NIMH, Bethesda, USA) testovala hemodynamickou odpověď v **amygdale** při pohledu na tváře vyjadřující **emoci** pod vlivem různých dávek **hydrokortizonu** a placebo. Pokus zahrnoval 25 praváků; z toho 11 dostávalo nízké dávky

hydrokortizonu (0,15 mg/kg) a 14 vysoké dávky (0,45 mg/kg). Poté jim byla snímaná MRI 3T za současné expozice podměťových tváří vyjadřujících různou emoci. Výsledek shrnuje tabulka 1.

Tab. 1- Hemodynamická odpověď v amygdale při pohledu na tváře vyjadřující různé emoce, pod vlivem různých dávek hydrokortizonu.

Nízká dávka hydrokortizonu							
Neutrální		Šťastný		Smutný		Strach	
NS	NS	↑	↓	NS	↓	↓	↓
Vysoká dávka hydrokortizonu							
NS	NS	↑	NS	↑	↑	NS	NS
L	R	L	R	L	R	L	R

L= vlevo; R=vpravo

Hydrokortizon zvýšil aktivaci, a to laterálně. Zdá se, že kortizol vykazuje „U-shaped“ účinek na neurofyzilogickou aktivitu amygdaly během expozice emociálním podnětům. Nízké dávky hydrokortizonu *suprimovaly* hemodynamickou odpověď na všechny kategorie emocionálních obličejů včetně tváří, vyjadřujících strach, zatímco vysoké dávky hydrokortizonu (podobné těm, kterých se dosahuje při stresu) v porovnání s nízkými dávkami vyvolávaly významně vyšší odpověď v pravé amygdale na všechny typy tváří. Tyto výsledky naznačují, že pravá amygdala se stává selektivně responsivní vůči strachuplným podnětům, jestliže hladiny kortizolu jsou zvýšeny.

Vizualizace amyloidu

Mark A. Mintun et al. včetně Yvette Schelinové z radiologie v St. Louis (USA) ukázali možnosti vizualizace β -amyloidních plaků s využitím PET zobrazení radioaktivního ligandu N-metyl-(11C)2-(4-methylaminofenyl)-6-hydroxibenzothiazol, který se váže na β -amyloid. Tomuto ligandu se také jinak říká **PIB** (Pittsburgh Compound-B). Tato **vizualizace amyloidu β** ukazuje, že se amyloid kumuluje hlavně v precuneu, a to významně víc u osob trpících Alzheimerovou demencí v porovnání s kontrolami. Nicméně i u non-dementních osob vyšších věku se nachází podskupina těch, kteří tuto kumulaci také vykazují, což by mohlo sloužit jako prediktor pozdějšího rozvoje Alzheimerovy demence, neboť mezi objevením β -amyloidu a rozvojem klinických příznaků je až 10letá latence, která ztěžuje klinickou diagnostiku. Vizualizace pomocí PIB by mohla tuto latenci v diagnostice výrazně zkrátit.

Gen pro glutamátový transportér a OCD

Paul D. Arnold z Toronta (Kanada) prezentoval data ukazující, že polymorfismus genu pro glutamátový transportér (SLC1A1) je spojen s **obsedantně-kompulzivní poruchou**, a to SNP7 a SNP8, zejména u mužů.

Antidepresivní účinky blokády NMDA!

Carlos Zarate a spol. včetně Husseini Manji z Bethesdy předvedli rychlý účinek jednorázového podání NMDA antagonisty ketaminu u farmakorezistentní velké deprese v porovnání s placebem. Tyto **výrazné antidepresivní účinky** po jednorázovém intravenózním podání byly patrné již během 80 minut a setrvaly významně po dobu

jednoho týdne. Tyto nálezy jsou v souladu s NMDA hypotézou deprese a vyžadují další výzkumné potvrzení.

D2 receptory a schizofrenie

Birte Y. Glenthøj (Dánsko) ukázala s použitím značeného (123Y) epidepridu, že denzita extrastriálních D2 receptorů signifikantně koreluje s pozitivními schizofrenními příznaky. Potvrdila také negativní korelaci mezi léčebným působením antipsychotik na negativní příznaky a bloádou frontálních a thalamických D2 receptorů.

Elektrokonvulze a neurogeneze

Tarique Perera et al. (New York, USA) ukázali, že elektrokonvulzivní terapie výrazně stimuluje buněčnou proliferaci v kůře dospělých primátů.

5-HT_{1A} receptor a úzkost

Joshua Gordon (Columbia University, NY, USA) testoval hypotézu, že myši knock-outované pro gen pro serotoninový 1A receptor (**5HT_{1A}R**) vykazují větší hladinu **úzkostného chování** v různých testech a také vyšší nálož v **theta oscilacích** na EEG, neboť serotonin cestou 5HT_{1A}R suprimuje hipokampální theta frekvenci. Ukázalo se, že skutečně zastoupení theta oscilací bylo u knockoutovaných myší zvýšeno, zejména v bludišti provokujícím úzkost („plus maze“). Nálož theta vln korelovala s časem, který zvířata trávila v otevřených ramenech bludiště. Výsledky potvrzují důležitou roli 5HT_{1A}R v rozvoji úzkostného chování.

Dědičnost komplexních onemocnění

Michael Dean z Národního institutu výzkumu rakoviny přiblížil rozdíl mezi mendelovskou dědičností a komplexními onemocněními, u kterých je dědičnost složitější. Zatímco „mendelovské choroby“ jako DMD, Tay-Sachs, Sickle-cell anemie jsou způsobeny jedním genem a mají jednoduchou dědičnost, u komplexních onemocnění je dědičnost složitá a podmíněná mnohočetnými mutacemi. V prvním případě se po genu pátrá pomocí analýzy vazby, popřípadě se mapuje homozygocita. V druhém případě se postupuje buď analýzou sourozenských párů (obr. 1), analýzou kandidátních genů, popřípadě přístupy mapování celého genomu. Problém je rovněž v tom, že u komplexních onemocnění se může projevení poruchy graduovat a může být tedy vyjádřeno v různém stupni. Dean uvedl řadu příkladů interakce komplexních genetických vloh a prostředí. Jedním z nich je odolnost vůči infekci HIV (schéma 1). Ko-receptorem pro infekci HIV je CCR5. Jeho alela označovaná jako Δ32 chrání proti infekci HIV (Δ32/Δ32; RR OR= 0,03; p<0,001).

Obr.1 – Schéma analýzy sourozeneckých párů

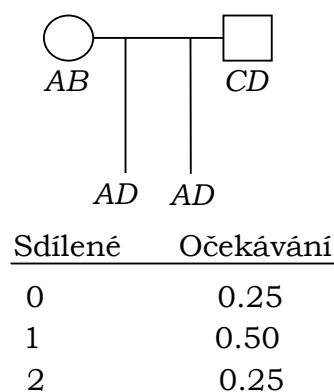
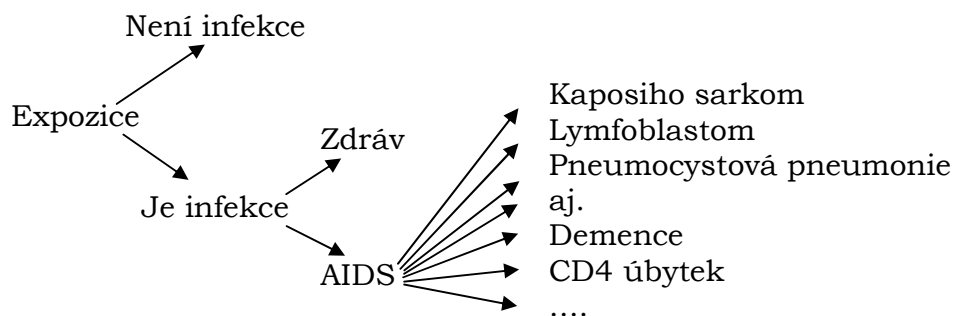


Schéma 1 – Odolnost vůči infekci HIV



Dědičnost závislosti, OCD a serotoninový transportér

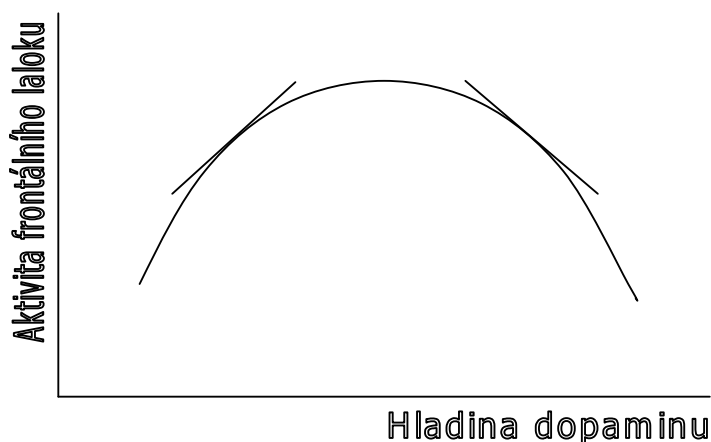
David Goldman (NIAA) upozornil, že **heritabilita pro závislosti** kolísá s ohledem na typ látky. Nejmenší je pro halucinogeny ($h^2=0.4$) o něco vyšší pro alkohol ($h^2\approx 0.6$), ještě vyšší je pro opiáty a nejvyšší je pro kokain ($h^2=0,7$). Složitou strukturu dědičnosti závislosti naznačují intermediární fenotypy, které zahrnují jednak **funkce frontální mozkové kůry**, jednak **metabolismus** a odbourávání látek, **libostní struktury** (reward system) a **mohutnosti úzkostných a stresových odpovědí**. Upozornil, že je rozdíl mezi polygenicitou a heterogenitou. Polygenicita znamená, že se musí určitá sestava genů vždy v plném počtu setkat, aby došlo k vyjádření určitého znaku, zatímco heterogenita znamená, že k určitému znaku mohou vést různé geny. Např. určité alely odbourávacích enzymů alkoholu mají protektivní účinek. Alela *His47Arg* alkohol dehydrogenázy druhého typu (ADH2) a alela *Glu487Lys* ALDH2, které mění katalýzu na cytochromových řetězcích P450, mají proti alkoholové závislosti protektivní účinek 3-10x v porovnání s jinou enzymatickou výbavou.

Podobně komplexní je také vulnerabilita vůči depresi. Serotoninový transportér (HTTLPR, kde PR=polyomorphic region) se vyskytuje buď v dlouhé verzi (LL) anebo ve verzi

krátké (SS, popř. heterozygot SL). Varianta LL vede v cingulu a amygdale k vyšší konektivité, kdežto krátká verze je spojená s nízkou konektivitou a vyšším rizikem deprese. Alela HTTLPR Val425Ile je spojená s Aspergerovým syndromem, rezistentní obsedantně-kompulzivní poruchou aj. AP2 transkripční faktor se váže na L_G a potlačuje expresi HTT, zatímco při obsedantně-kompulzivní poruše se předpokládá nadměrná exprese HTT.

Andreas Meyer-Linderberg poukázal na problémy haplotypů a nelineární genetické interakce (příklad viz obr. 2).

Obr.2 – Nelineární genetické interakce



Rizikové faktory deprese

Charles Nemeroff připomněl, že mezi rizikové faktory deprese patří m.j. zneužívání v dětství (riziko je 2,7x vyšší u žen a 2,5x vyšší u mužů), ztráta blízké osoby a stres. U depresivních osob se nachází vyšší koncentrace CRF v mozkomíšním moku. CRF může být zvýšen jednak vlivem genetické vloh, jednak vlivem prostředí. Následkem jsou jak biologické účinky (zvýšená aktivita hypothalamo-hypofyzární osy) tak behaviorální účinky (deprese, úzkost). Je zajímavé, že **zvýšení CRF** lze vyvolat také **beztryptofanovou dietou**, což v souvislosti s depresí uzavírá logický okruh. Nemeroff předvedl výsledky studií na laboratorních potkanech, které okamžitě po porodu separoval od matky buď na krátko (na 15 minut denně po dobu 15 dní) nebo na dlouho (180 minut denně), popřípadě neseparoval. Ukázalo se, že hladiny ACTH a kortizolu po dobu celého zbytku života byly přímo úměrné době časné separace. Tyto výsledky logicky zapadají do okruhu studií Michaela Meanyho (viz referát J. Pečeňáka *Epigenetic programming of Stress Response Through Variations in Maternal Care: the Nurture of Nature. Psychiatrie 9, 2005; 3:254-255*).

Mirescu et al. ukázali podobný **vliv separace na neurogenezi** v gyrus dentatus. Negativním důsledkům separace bránila antidepresiva (SSRI). U opic separace vede k nadměrnému zvýšení ACTH u nositelů S/S alely HTTLPR, takže se zdá, že „krátká verze“ genu pro serotoninový transportér predisponuje k vyšší reaktivitě na stres. Vrcholnými laboratorními výkony v této oblasti jsou **manipulace s hladinou CRF pomocí virů**, které vedou buď k nadměrné expresi CRF (lentivirus/CMV) anebo naopak pomocí viru vyřazujícího CRF (knock-down virus), který se označuje jako LVsiCRF. LV znamená lentivirus a si značí „umlčující“ (silencing).

Kmenové buňky, infekce a imunita

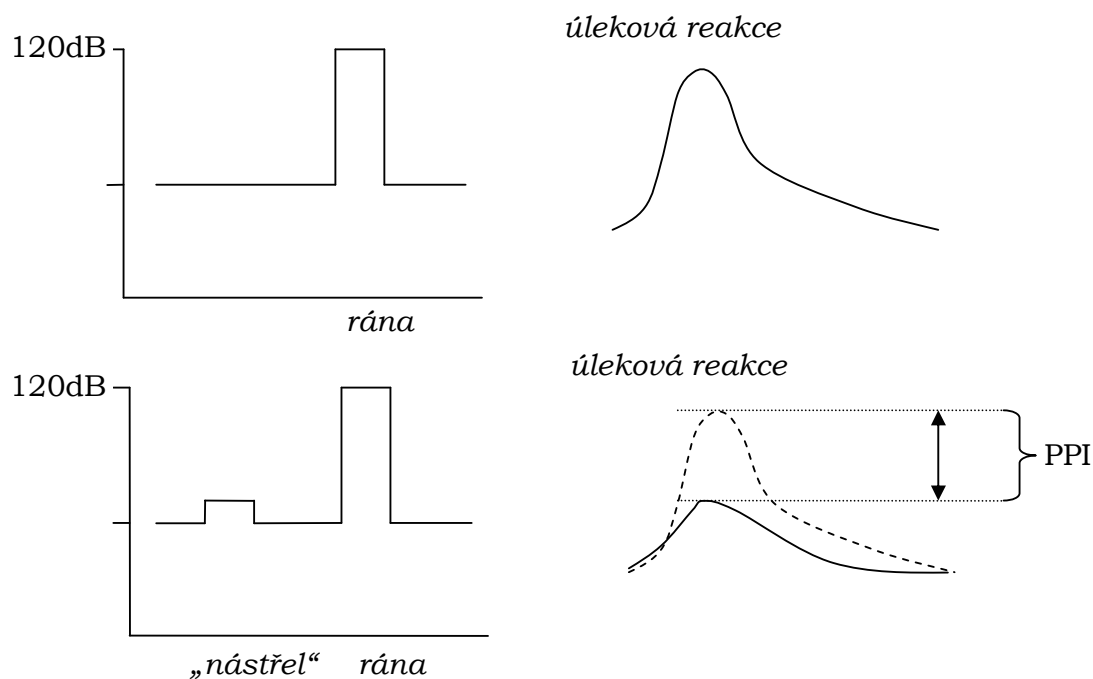
Ronald D. G. McKay načrtl v plenární přednášce budoucnost využití **kmenových buněk**. Upozornil, že neurony jsou chemicky komplexní a vysvětlil roli *nestinu*, což je protein, který formuje intermediální filamentum exprimované v CNS kmenových buňkách. Kmenové buňky in vivo přejímají lokální podmínky, takže jejich další osud je formován kontextem (kmenové buňky → neurony → synapse). Kmenové buňky mohou být embryonální, fetální a také v dospělém organismu a za určitých okolností se přeměňují v přechodné amplifikující buňky a za spoluúčasti růstových faktorů se diferencují buď v neurony nebo astrocyty, oligodendrocyty, neidentifikované buňky apod. Lokální poměry mají dále vliv také na jejich dalších růst, přežití, odolnost vůči ischemii a rozvoj např. Parkinsonovy choroby.

Celé symposium bylo věnováno vztahu **infekce, imunity** a rozvoji duševních onemocnění, zejména **schizofrenie**. John Gilmore upozornil na to, že dvojčecí studie možná nadhodnocují vliv genetiky na rozvoj schizofrenního onemocnění, protože ne vždy zcela oddělují vliv sdíleného prostředí. U schizofreniků se nachází **omezení šedé hmoty, neuropilu, synaptofysinu** a všeobecně **konektivity**. To vše svědčí pro **neurovývojovou hypotézu** rozvoje onemocnění. Ta zahrnuje i komplikace během těhotenství a kolem porodu. K těmto komplikacím patří i prodělaná **chřipka**, respirační onemocnění a **infekce**, které zvyšují koncentraci maternálního **TNF α** a cytokinu **IL-8** (Brown et al. 2004). Gilmore vytvořil hypotézu, že **cytokin** vede k abnormálnímu korovému vývoji. Hypotézu lze testovat různými paradigmaty s využitím infekcí, které vedou k abnormálnímu sensorickému gatingu a k narušení prepulsní inhibice. Standardním prostředkem při spuštění imunitních odpovědí je aplikace **LPS** (lipopolysacharid E-coli). Prenatální podání LPS vede ke snížení synaptofysinu v prefrontální kůře u potomků experimentální samice a zároveň k aktivaci glie a astrocytů spojené současně s **nižší synaptogenezi**. Ačkoliv některé pokusy měřící synaptogenezi 21. den po narození vyzněly negativně, dlouhodobě se zdá, že prenatální infekce skutečně omezuje kortikální neurogenezi. Mimořádně IL-1 β /TNF α vede ke snížení počtu dendritů.

Mark Geyer (San Diego) zopakoval princip **prepulsní inhibice** a jejího narušení u některých chorob (obr. 3). PPI je snížena jak u schizofrenie tak u bipolární poruchy (manie). Modely omezené prepulsní inhibice zahrnují dopaminergní či serotonergní aktivaci (agonizaci), blokádu NMDA, izolaci (jen u některých kmenů) a **prenatální infekci**. Racloprid a jiná antipsychotika efektu izolace na PPI brání. Je-li těhotným krysám podáván **LPS E.coli**, tak jejich potomci mají v dospělosti **sníženou PPI** (více vyjádřeno u sameček než u samic). Haloperidol tomuto vlivu LPS na PPI brání!

Steven Maier (Colorado) ukázal, jak časná **imunitní aktivace** působí na **dlouhodobou paměť**, a to cestou IL-1 v hipokampu. V experimentu použil model podmíněné vyhýbané odpovědi a ukázal, že podání **LPS snižuje kontextuální paměť** (ta vyžaduje hipokampus), ale neomezuje strach na zvonek. LPS tento efekt vykazuje pouze u zvířat, která byla 4. den po narození předlčena *E.coli*. Tento efekt je vysvětlitelný buď tím, že předchozí infekce změní propustnost hematoencefalické bariéry anebo (a to je pravděpodobnější) tím, že *E.coli* aktivuje mikroglia a zvyšuje IL-1, který potom spolu s podaným LPS vede k poruše paměti.

Obr. 3 – Prepulsní inhibice (PPI)



GABA, nová dopaminová signální dráha, NMDA a COMT

John Krystal upozornil, že **GABA deficit** zvyšuje vulnerabilitu k psychóze. Deficit GABA působí desinhibičně, zvyšuje tedy aktivaci, ale zároveň vyřazuje doladování prefrontální kůry během testu na prostorovou pracovní paměť. GABA je na pozadí **gama-rytmu na EEG** (40 Hz). Je známo, že u schizofreniků je gama-rytmus méně zastoupen a že tohoto stavu lze dosáhnout také některými psychotomimetickými modalitami, např. podáním ketaminu. Blokáda NMDA snižuje výkon pracovní paměti resp. velikost „bufferu“ pracovní paměti a praktického výkonu. Lamotrigin tento efekt ruší. Tyto zajímavé nové souvislosti mezi **GABA a NMDA** přenosem mohou implikovat do budoucna nové léčebné možnosti.

Marc Caron přednesl neuvěřitelně zajímavé výsledky pokusů s myši knock-outovanými pro dopaminový transportér. **DAT-KO myši** jsou hyperaktivní, ale mají narušeno plnění kognitivních úloh. Na rozdíl od divokých typů u nich **stimulancia aktivitu** nezvyšují, nýbrž **snižují!** **Haloperidol** omezuje aktivitu jak u divokých typů (WT), tak u KO-DAT. **Serotoninoví agonisté** omezují aktivitu DAT-KO myši. **Inhibice tyrosin hydroxylázy** snižuje produkci dopaminu během jedné hodiny prakticky na nulu. **Antagonisté 5HT2A** receptorů brání deficitu prepulsní inhibice, která je jinak u těchto knock-outovaných zvířat snižena. **Antagonisté NMDA** vedou k drastickému nárůstu aktivity. **Lithium** a glykogen-syntáza-kináza (**GSK-3**) antagonistizují inhibici lokomoce. **Ampakiny** vedou ke zvýšení NMDA, které má za následek omezení aktivity. **Aktivace DA** receptorů cestou **β -arrestinu** působí na **Akt/GSK-3** (což je jinak součást inzulinové signální cesty!) a to má za následek behaviorální projevy. Zdá se tedy, že pro **behaviorální účinek dopaminu** byla **objevena nová cesta** (nejen tedy cAMP a DARPP32) a není vyloučeno, že to je právě cesta, kterou také působí lithium antimanicky. Svědčí pro to některé další nálezy, například skutečnost, že myši knock-outované pro β -arrestin jsou rezistentní vůči aktivujícím účinkům amfetaminu. Akt (kináza) je

přítom u schizofrenie down-regulována a je snížena rovněž v animálních modelech schizofrenie. Naopak podání haloperidolu, lithia a antipsychotik II. generace aktivitu Akt zvyšuje.

Jingshan Chen (NIMH) upozornil na susceptibilní geny pro schizofrenie (enzymy jako COMT, GAD1, DAAO, HT2AR, růstové faktory a strukturální proteiny jako neuregulin a dysbindin, transkripční faktor NPAS3 apod.). Katechol-o-metyltransferáza - **COMT**, enzym odbourávající katecholaminy, objevený Juliem Axelrodem 1957, se vyskytuje **ve dvou formách**, jednak **solubilní** a jednak **vázané na membránu**. Forma vázaná na membránu převažuje v CNS a má k dopaminu 10x vyšší afinitu než forma solubilní. COMT je kódována na 22q11.2. Pro důležitost tohoto enzymu při zpracování informací svědčí jeho evoluce. Čím „vyšší“ živočich v evoluční řadě, tím má nižší aktivitu COMT a zároveň vyšší nároky na kognitivní funkce (tab.2). Silný COMT vede k masivnějšímu odbourávání a tudíž k poklesu obsahu dopaminu v prefrontální kůře, ale je zároveň spojen s vyšší aktivitou tyroxinhydroxylázy (THmRNA). To má za následek zvýšení koncentrace dopaminu v nigrostriální a limbické oblasti. Modelem v těchto výzkumech slouží COMT-VAL transgenní myši.

Tab.2 – Evoluce COMT

Alely COMT	Species	Aktivita COMT	Kognitivní funkce
COMT Leu	myš, králík	+++	+
COMT Val	šimpanz	++	++
COMT Met	člověk	+	+++

Receptory a klinika, CUtLASS a CATIE

Shitij Kapur připomněl své objevy souvislostí mezi **obsazeností D2 receptorů** antipsychotiky a klinickými a nežádoucími účinky. Pod 60% obsazených D2 receptorů je antipsychotikum neúčinné, nad 78% vede k extrapyramidovým příznakům a hyperprolaktinémii. Celou přednášku věnoval kouzlu podmíněné vyhýbavé odpovědi (**conditioned avoiding response – CAR**), která obráží na podané látce závislou atenuaci motivační pohotovosti k vyhýbavému chování.

V symposiu věnovaném rozsáhlým klinickým studiím shrnul Shon Lewis (Manchester) **nevýhody klinicky kontrolovaných pokusů**, zejména nepřírozené podmínky (omezená komorbidita, nepřítomnost současného abusu, aj.), krátkodobé sledování (většina studií je 6týdenních), vysoký podíl drop-outů apod. Proti tomu uvedl jako příklad rozsáhlou pragmatickou otevřenou, farmaceutickým průmyslem nepodpořenou, randomizovanou kontrolovanou studii (CUtLASS), která byla provedená v NHS ve Velké Británii, aby porovnála antipsychotika II. generace s antipsychotiky I. generace a clozapinem při léčbě schizofrenie. Studie probíhala v polopřírozených podmínkách na mnoha místech; to které antipsychotikum vybíral lékař podle svého uvážení; randomizovalo se pouze do první resp. druhé generace nebo clozapinu. Překvapivým výsledkem bylo, že **antipsychotika II. generace nevykazovala lepší výsledky** než antipsychotika I. generace ani v oblasti kvality života (zde dokonce mírně horší) ani na příznaky hodnocené stupnicí PANSS. Účastníci studie byli dotazováni, které léky preferují. Celkově neupřednostňovali ani jednu kategorii. Celkové náklady na léčbu byly podobné. V další fázi studie se ukázala určitá výhoda clozapinu, který byl příznivější v oblasti kvality života i v celkovém skóre PANSS po roce sledování. Při kontrole 12. týden účastníci, kteří dostávali clozapin, hlásili podstatně lepší duševní rozpoložení než ti, kteří dostávali ostatní antipsychotika II. generace. Zdá se tedy, že

u nemocných se schizofrenií, u kterých byla předchozí medikace změněna z klinických důvodů (a to byli ti, kteří byli do studie zařazeni), nejsou ani klinické ani ekonomické důvody k upřednostňování jedné generace antipsychotik před druhou. Naproti tomu clozapin představoval oproti jiným antipsychotikům II. generace určitou výhodu co do působení na kvalitu života, příznaky i preferenci pacientů vyhodnocenou po roce podávání. Nota bene náklady na léčbu činily u antipsychotik I. generace po dobu studie celkem 34750 USD, u antipsychotik II. generace to bylo více než 37000 USD, avšak pouze 2-3% z toho byly výdaje na léky, ostatní byly přímé i nepřímé nefarmakologické náklady.

Jeffrey Lieberman přednesl výsledky slavné **CATIE studie** (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), a to i ty, které dosud nebyly publikovány. Souhrnně se zdá, že ačkoli počet rehospitalizací a drop-outů byl ze všech sledovaných antipsychotik nejnižší na **olanzapinu**, hlavním výsledkem je, že **perfenazin** je stejně účinný jako antipsychotika II. generace a dokonce nevykazuje ani víc extrapyramidových příznaků.

Joseph McEvoy shrnul výsledky další výzkumné větve CATIE, která randomizovala pacienty do skupiny **clozapinu** a na druhé straně olanzapinu, quetiapinu a risperidonu. V této fázi se clozapin ukázal jako významně účinnější než quetiapin a risperidon a nevýznamně účinnější než olanzapin. Celkem nevýrazných výsledků bylo dosaženo při vyhodnocování větve ziprasidonové.

Robert Rosenheck shrnoval výsledky hodnotící **effectiveness** (a také *cost/effectiveness*) terapií použitých v CATIE studii. Jestliže se nezapočítají léky, tak výdaje na léčbu pacientů léčených antipsychotiky II. generace jsou stejné jako výdaje na léčbu pacientů léčených perfenazinem. Když se započítají pouze náklady na léky, pak je perfenazin levnější. Tato výhoda přetrvává, i když se započítají celkové náklady na léčbu, avšak je umenšena, jestliže se započítávají i léta života co do kvality (QALY). Tam pak vychází perfenazin pouze nesignifikantně lépe. Olanzapin je na tom lépe než risperidon a quetiapin. Neuvěřitelně komplikovaná CATIE studie nadolovala obrovské množství výzkumného materiálu, který bude možno zpracovávat po léta.

Serotoninový systém a prostředí

James Kennedy v symposiu věnovaném serotoninovému systému z hlediska interakce genů a prostředí upozornil, že obecně snížená aktivita serotoninu je spojena s agresí, zatímco zvýšená může vést k úlevě od úzkosti, ale nikoli potlačit agresi. Důležitou roli hraje **genetika** nejenom **serotoninového transportéru** (5HTT), ale také **serotoninových receptorů**, zejména **5HT1** a **5HT2**. Je otázka, zda clozapin nepůsobí antiagresivně cestou 5HT1A receptorů. Také není zcela objasněna role polymorfismu MAO_A. Tabulka 3 shrnuje obsah Kennedyho přednášky.

OCD je asociována s nízkofunkční S nebo L_G alelou 5HTTLPR (Linked Polymorphic Region). Serotoninový transportér je kódován na 17q11.1-q12. Z klinického hlediska se dá **OCD** rozdělit do **4 faktorů**, z nichž první by se dal označit jako **obsese/kontrolování**, druhý jako **symetrie/řazení**, třetí jako **čištění/mytí** a čtvrtý jako **shromažďování** (hoarding). Zdá se, že geneticky vázaný je zejména druhý faktor, a to na vysoce funkční alelu 5HTT-L_A. Vystává otázka, zda osa **worrier-warrior** (tab.3) není nějak vázána na adaptivní neurobiologické vlohy třídění, které by se daly vyjádřit na ose **pořádek-chaos**. Jiný polymorfismus 5HTT se nachází v druhém intronu (VNTR) a je spojený s nadměrnou **dětskou agresivitou** a s rysy označovanými v angličtině jako „callous unemotional“ (bezcitný). V případě polymorfismu 5HT1B se zdá, že verze 851G je vázána spíše na obsedantně-kompulzivní poruchu, zatímco 851C na agresi (viz tab. 3). Pozornost budí také **monoaminoxidáza A**, a to zejména po zprávě Brennera o holandské rodině se vzácným

defektem chybění genu pro MAO_A (**MAO_A-KO**). Osm mužů z této rodiny byli těžcí agresori, kriminálníci a vrazi.

Tab. 3 – Kontinuum trpitel-bojovník

Typ	Trpitel (worrier)	Smíšený (Worrier/Warrior)	Bojovník (warrior)
Diagnóza či patologie	OCD	Tourettův syndrom	Agrese
Vztah k okolí	Výčitky již preventivně (strach neublížit)	Agrese s následnými výčitkami	Agrese bez výčitek
Polymorfismy	5HTT-L; 5HT _{1B} 861-G	kombinace?	5HTT-S; 5HT _{1B} 861-C; MAO _A -krátká alela

Vysvětlivky: OCD-Obsedantně-kompulzivní porucha; 5-HTT L/S – polymorfismy genu pro serotoninový transportér; 5HT_{1B}861-C/G polymorfismy genu pro serotoninový 5-HT_{1B} receptor. MAO - monoaminoxidáza

James Higley uvedl výsledky studia serotoninového systému v souvislosti s agresí u primátů. U opic je **patologická agrese** spojená se snížením HIAA v mozkomíšním moku. Tito jedinci mají také vyšší mortalitu. Je zajímavé, že u primátů, zejména u samců, vyvolává alkohol agresi daleko více u jedinců s **nižším obsahem HIAA** v mozkomíšním moku. Interakci prostředí a genu ukazuje názorně tab.4.

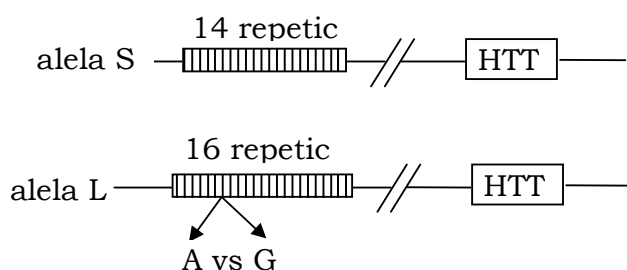
Tab. 4 - Interakce prostředí a genů

Výchova v dětství	Náhradní („peer reared“)	Matkou
Odnětí ze skupiny pro nadměrnou agresi	Časté	Řídké
HIAA v likvoru	Nízká	Vysoká
Konzumace alkoholu	Vyšší	Nižší
Vliv nosičství 5HTT L/S na agresi	Vysoký	Nevýznamný

HIAA – kyselina hydroxyindolactová, metabolit serotoninu

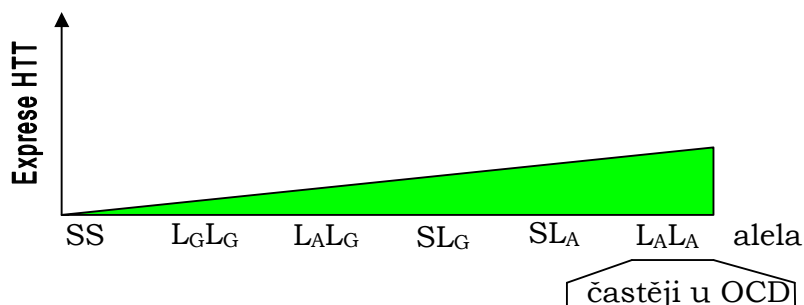
David Goldmann se snažil publikum přesvědčit o tom, že **nárůst funkčnosti HTT** alely je spojen spíše s **OCD**, zatímco **ztráta funkčnosti HTT** alel spíše s **dysforií** a stresovou odpovědí. Polymorfismus Val425-Ile ovlivňuje HTT „trafficking“ a je spojen s **Aspergerovým syndromem**, s **OCD rezistentní na léčbu** a s **mentální anorexií**. 5HTT má tedy dnes 3 často zastoupené a sledované alely: S, L_A, L_G (viz obrázek).

Obr. 4 – Polymorfismy genu pro serotoninový transportér: S, L_A a L_G



Transportér je nejméně exprimován u nositelů varianty SS a nejvíce u nositelů L_AL_A, u kterých se také častěji vyskytuje OCD (obr. 5)

Obr.5 – Exprese genu pro serotoninový transportér



Dalším důležitým článkem serotoninového metabolismu, jehož polymorfismus se studuje, je **tryptofanhydroxyláza TPH2**. Ta se vyskytuje pouze v CNS (myši knockoutované pro TPH mají v mozku i tak serotonin). Arg441His je funkčním místem TPH2, které je vázáno na **unipolární depresi**.

Pohyby proteinů

Mark Rasenick, který řídil symposium o pohybu proteinů ve vztahu k psychofarmakologické léčbě, upozornil, že antidepresivní modalita včetně elektrokonvulzí augmentují **spřažení G_s-proteinu s adenylátcyklázou**. Antidepresivní efekt vykazují všechny zásahy, které uvolňují G_{Sα} z lipidového raftu. Podobný efekt mají léky, které nabourávají mikrotubulin. U depresivních pacientů je vazba G_{Sα} v lipidovém raftu zvýšena. Zdá se tedy, že se objevují nová vysvětlení pro antidepresivní působení a že postsynaptické signální dráhy jsou antidepresivy ovlivňovány mnohem složitějším způsobem než jak jsme se dosud domnívali.

Mark von Zastrow (UCSF) zdůraznil důležitost **endocytózy** po vazbě ligandu na receptor. Endocytovaný receptor se buď přesune do lysosomu a je rozložen (down-regulace) anebo může být recyklován zpět do membrány. O jeho osudu rozhoduje tzv. post-endocytic sorting, který rozhodne o další dopravě (směně) proteinu („trafficking“).

Jing Du (NIMH) předvedla jak stabilizátory nálady regulují trafficking AMPA receptorů. **Ketamin vykazuje výrazné antidepressivní účinky.** Ve zvířecích modelech jsou tyto účinky antagonistizovány (blokovány) AMPA antagonisty. Naopak modality potencující AMPA mají antidepressivní účinek. Antimanické látky jako lithium a valproát omezují prezentaci GLUR1 a GLUR2 (AMPA) receptorů membrány. Působí tedy na AMPA receptory svým způsobem opačně než antidepressiva (zde je možná klíč k pochopení rozdílného rizika přesmyku do mánie u antidepressiv a stabilizátorů nálady?).

Antidepressiva, GABA a glutamát

Maurizio Popoli (Milán) testoval hypotézu, zda antidepressiva ovlivňují presynaptické uvolnění glutamátu anebo GABA. S využitím tzv. superfúze ukázal, že fluoxetin skutečně omezuje depolarizaci spuštěné uvolnění glutamátu, nikoli GABA. Antidepressiva skutečně působí na fyziologický pool glutamátových vezikul.

Světlo, melatonin a deprese

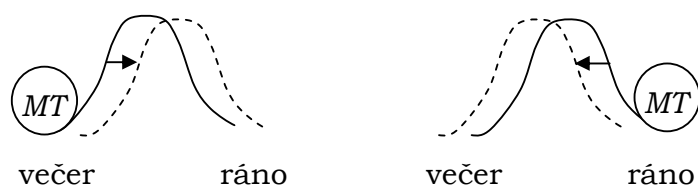
Celé symposium bylo věnováno **chronobiologii** a melatoninovým receptorům. Je známo, že u **deprese** bývá v popředí klinických příznaků **diurnální kolísání**, že bývá narušen **spánek**, že bývá **zkrácená REM latence**, časté je **ranní buzení**, je **oploštělý diurnální rytmus** teploty se zvýšením noční teploty a bývá také **zvýšená hladina kortizolu** spojená s nedostatečným poklesem v noci.

Pacienti se dají přitom rozdělit na **2 základní typy**, z nichž u jednoho příznaky diurnálně výrazně kolísají, u druhého je symptomatika poměrně trvalá. Vlastním jádrem generátoru diurnálních rytmů jsou tzv. **clock-genes**. Rytmy jsou synchronizovány střídáním světla a tmy, popř. jiných (zčásti neznámých) vlivů. **Cyklus světla a tmy** se uplatňuje retinohypotalamickou dráhou do nucleus suprachiasmaticus a epifýzy, která vydává **melatonin**. Cykly a jejich synchronizace se projevují jak v náladě, tak v diurnální teplotě a v neuroendokrinních funkcích. Ve všech těchto oblastech dochází u deprese k desynchronizaci. Synchronizovat lze terapeuticky buď předsunutím spánkové fáze, ať už jakýmkoliv zásahem, např. terapií světlem, nebo **spánkovou deprivací**. Spánková deprivace přináší zlepšení do 24 hodin u 30-50% těžce depresivních nemocných, avšak již druhý den dochází k relapsu (Wu et al. 2005).

Margarita Dubocovich přednesla brilantní příspěvek o **melatoninových receptorech** MT1 a MT2. Tyto receptory jsou spřaženy s G-proteiny a jejich aktivace vede k poklesu proteinkinázy A, následným snížením aktivity CREB a pochopitelně i snížením aktivity cAMP a cGMP. Naopak dochází ke zvýšení aktivity proteinkinázy-C a zvýšení kyseliny arachidonové. Rozdíl mezi MT1 a MT2 receptory je zejména v tom, že u MT1 se na rozdíl od MT2 nedosahuje desensitizace a nedochází k jejich internalizaci. MT receptory jsou přítomny v nucleus paraventricularis, v subparaventriculární zóně (SPZ), v piriformním a prefrontálním kortexu, hipokampu aj. Jejich agonizace či antagonizace se projevuje na úrovni depresivních příznaků, na úrovni chemické dysbalance, řízení spánku, dysregulace rytmů, úzkosti, nabývání na váze a buněčné smrti.

Melatonin opravuje hormonální deficit při poruchách rytmu spánek-bdění a působí i jako neuromodulátor serotoninového, noradrenergního aj. systémů. Studuje se jeho vliv na nástup spánku, udržení spánku, posuny času a přelety časových pásem (jet-lag), důsledky směnného provozu, stárnutí, slepoty a mutací hodinových genů. Vliv melatoninu na posun rytmu spánek-bdění ukazuje **(obr. 6)**.

Obr.6 - Vliv melatoninu na posun rytmu spánek-bdění

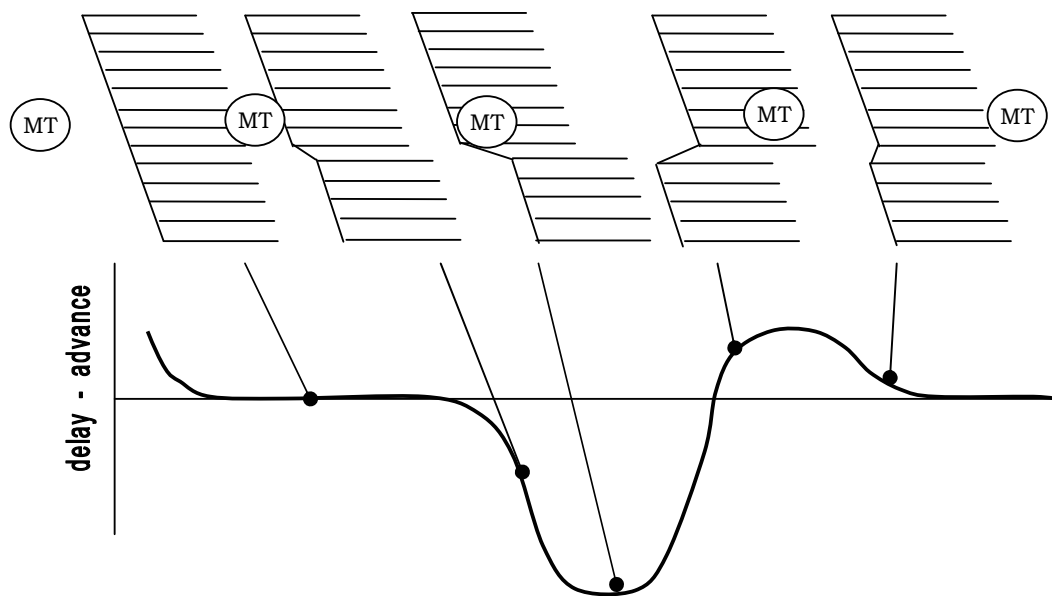


Zajímavé poznatky přineslo studium **antagonisty MT** receptorů **luzindolu** u opic rhesus. Luzindol antagonizuje efekt melatoninu na spánek. Přitom omezuje imobilitu v plavacím testu, což je příslibem **antidepresivního působení**. Jeho účinek není vyřazen knockoutováním MT_1 receptorů, avšak je vyřazen knockoutováním MT_2 . Pro možnost antidepresivního působení luzindolu svědčí také zvýšené vychytávání bromdeoxyuridinu (BrdU) v g.dentatus hipokampu po jeho podávání. BrdU označuje neurogenezi, která je – podobně jako přežití neuronů – po luzindolu zvýšena jako po fluoxetinu!

V současné době je uváděn na trh **agonista MT** receptorů a derivát melatoninu **agomelatin**, který má příznivý vliv na spánek, posouvá fázi podobně jako melatonin, působí anxiolyticky a **antidepresivně** a také **podporuje neurogenezi**. Paradox shodného působení s antagonistou luzindolem není dosud vysvětlen. Spekuluje se o možnosti, že luzindol je ve skutečnosti parciální MTR antagonist a či reverzní agonista. Přitom antagonismus na MT receptorech vede k senzitivaci MT_1 a ta k neurogenezi. Podobně působí **spánková deprivace**.

Alfred Lewy označil **sezónní afektivní poruchu** za onemocnění fázového zpoždění („phase delay disease“). Je sezónní, provázená ranní *hypersomnií*, normální či dokonce oddálenou REM latencí a normálními výsledky dexametazonového supresního testu (DST). Účinek melatoninu v různých časech dne ukazuje obrázek 7.

Obr.7 – Diurnální kolísání účinku melatoninu na cirkadiánní rytmus



Slepci se dělí na

- normálně cyklující (entrained)
- abnormálně cyklující
- s volně běžící periodou

Ukazuje se, že 0.5mg melatoninu synchronizuje lépe než 10mg, protože vysoká dávka přetrvává a tím ruší cyklus! Vidomé osoby je jinak možno také synchronizovat světlem, které však působí opačně než melatonin.

Příští kongresy ACNP se budou konat 3. – 7. prosince 2006 ve Westin Diplomat (Hollywood, Florida), 9.-13.12.2007 v Boca Raton (Florida) a 7.-11.12.2008 v Scottsdale (Arizona).

Literatura:

Neuropsychopharmacology, vol. 30, Suppl. 1, 2005.

C.H.
Ústavní 91, 18103 Praha 8
hoschl@pcp.lf3.cuni.cz