

Nové trendy rozvoje biologické psychiatrie

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.¹, prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.^{2,3}, doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.⁴,
doc. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.¹, MUDr. Michal Maršálek, CSc.⁵, doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.¹

¹Středoevropský technologický institut, MU (CEITEC-MU), Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²Katedra interních oborů, Ostravská univerzita v Ostravě, LF a Oddělení psychiatrické, FN Ostrava

³Psychiatrická klinika, UK v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

⁴Psychiatrická klinika, UK v Praze, 1. LF a VFN v Praze

⁵Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

V oblasti genetiky duševních poruch je současná pozornost vědců zaměřena na celogenomové asociační studie a vyšetřování mikroleleci/mikroduplikací DNA. Ty se ukazují být podstatné jako jedna z příčin schizofrenie. Zobrazovací metody mozku se pokoušejí hledat biomarkery, využitelné při diagnostice a léčbě duševních poruch. Na základě nových poznatků se hledají nové léčebné postupy u demence u Alzheimerovy choroby, například anti-amyloidní terapie nebo ovlivňování metabolismu mitochondrií. Katatonie stále hledá své místo v nové koncepci klasifikace duševních nemocí. Jednotlivé typy katatonie se od sebe mohou etiopatogeneticky i terapeuticky lišit. V oblasti farmakoterapie duševních poruch byla nyní publikována zejména řada vodítek Světové federace společností pro biologickou psychiatrii. Nové stimulační metody mozku se prosazují zejména v léčbě deprese a schizofrenie.

Klíčová slova: genetika, zobrazovací metody mozku, demence, katatonie, farmakoterapie, stimulační metody mozku.

New advancements in biological psychiatry

In the genetics of mental disorders, the main effort of the scientists is recently aimed at genome-wide association studies and the detection of DNA microdeletions/microduplications. They seem to be important as one of the substantial parts of the genetic background of schizophrenia. Brain neuroimaging seeks to define biomarkers, useful in the diagnostics and treatment of mental disorders. Based on the new knowledge, modern treatments in dementia in Alzheimer's disease are developed, e.g. anti-amyloid therapy or modulators of mitochondrial metabolism. Catatonia is still looking for its proper place in the new concepts of classification of mental disorders. Individual subtypes of catatonia are probably different from each other in etiopathogenesis and treatment. In the area of pharmacotherapy, several guidelines were recently published by the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. New brain stimulation techniques may be efficient in the treatment of depression and schizophrenia.

Key words: genetics, brain imaging, dementia, catatonia, pharmacotherapy, brain stimulation techniques.

Psychiatr. praxi 2012; 13(3): 108–110

Úvod

Členové výboru Společnosti pro biologickou psychiatrii (SBP; <http://move.to/SBP>) chtějí v následujícím příspěvku seznámit čtenáře s nejnovějšími trendy v oblasti výzkumu a léčby duševních poruch se zaměřením na jejich biologické aspekty.

Genetika

Co je nového v psychiatrické genetice? Stručně lze říci, že GWAS a CNVs.

Zkratka GWAS označuje celogenomové asociační studie (genome-wide association studies). Jedná se o podrobné vyšetření DNA, které dle současné konvence musí zachytit alespoň půl miliónu bodových polymorfizmů (single nucleotide polymorphism, SNP). Současné GWAS jsou však schopny zhodnotit přes 2 milióny SNPs u jednoho pacienta. Obvykle je pomocí GWAS vyšetřován rozsáhlý soubor pacientů a stejně tak velký soubor zdravých dobrovolníků. Pokud jsou mezi nimi genetické rozdíly, soudí se, že tyto jsou zodpovědné za rozvoj nemoci.

Aby byl výsledek GWAS statisticky významný, musí platit, že $p < 10^{-8}$. Této hladiny statistické významnosti však některé výsledky dosahují. Výhodou je, že při provádění studie typu GWAS nemusíme mít připravenou předem žádnou hypotézu. Nemusíme předem ani dobře znát etiopatogenezi vyšetřovaného onemocnění, tu spíše odhalujeme následně právě na základě výsledků GWAS. Nevýhodou jsou finanční náklady na genetické vyšetřování, které však během několika let poklesly z několika miliónů Kč na desítky tisíc Kč u jednoho subjektu. Je pouze otázkou času, kdy podrobná analýza DNA bude stejně levná a banální, jako například zjištění krevní skupiny u lidského jedince. První studie typu GWAS v lékařství byla publikována v roce 2005 a týkala se makulární degenerace (1). Od té doby je již publikovaných GWAS studií více než jeden tisíc. Jednotlivé GWAS je možno vyhledávat na webových stránkách <http://www.genome.gov/gwastudies> Národního výzkumného ústavu lidského genomu (NHGRI). Pokud jde o schizofrenii, počet doposud publikovaných

výsledků studií GWAS činí 21. Ty zachycují více než 60 různých genů. Uvedené geny mají vztah zejména k vývoji mozku, neuroplasticitě, imunitě a neuroendokrinologii. Co se týče deprese, zatím byly publikovány pouze dvě studie typu GWAS. Nalezením genů významných v etiopatogenezi určitého onemocnění ale práce vědce nekončí, spíše naopak začíná. Je nutno zjistit jejich úlohy v rozvoji nemoci, a zejména pak hledat cesty, jak tento nežádoucí stav terapeuticky ovlivnit.

CNVs (copy number variations/variants) jsou rozsáhlejší strukturální abnormality DNA. Jedná se o delece či duplikace, které dle současné konvence musí mít větší rozsah než 1 000 nukleotidových bazí. Pokud část DNA chybí nebo naopak přebývá, postižené geny nejsou exprimovány vůbec, nebo jsou naopak exprimovány nadměrně. Nedostatek nebo nadbytek příslušného proteinu pak rušivě zasahuje zejména do vývoje a funkce mozku. V případě schizofrenie se ještě před několika lety předpokládalo, že CNVs jsou zodpovědné za několik procent případů tohoto onemocnění, dnes se však ukazuje, že jejich

podíl bude významnější. Nepříznivé pro rozvoj schizofrenie jsou zejména takové CNVs, které jsou relativně vzácné, avšak rozsáhlé s vysokou penetrancí a bývají to spíše delece než duplikace. Zajímavé je, že obdobné CNVs se nacházejí jak u schizofrenie, tak u mentální retardace či dětského autismu (2). Geny, které jsou postižovány ze strany CNVs, mají vztah k vývoji mozkové tkáně, neuroplasticitě a glutamatergní neurotransmisí. Významné je, že CNVs mohou být nejen zděděné, ale také u pacienta nově vytvořené, typicky při buněčném dělení. To by pak vysvětlovalo například výskyt schizofrenie pouze u jednoho z jednovaječných dvojčat, která jinak mají stejný genetický základ.

Zobrazovací metody mozku

V zásadě lze zobrazovací metody použít pro výzkumné a klinické účely. Klinické využití se týká tzv. biologických markerů. Ty by mohly sloužit pro účely diagnostiky, určování stadia nemoci, klasifikaci, či pro predikci průběhu. Výzkum se zaměřuje na hledání patologických změn u jednotlivých duševních poruch či na hledání souvislostí mezi jednotlivými etiopatogenetickými faktory. Mezi výzkumné využití patří i zařazení biomarkerů do procesu vývoje nových léčiv. Lze tak hodnotit, zda testovaná látka opravdu zasahuje do patogene-
netických mechanismů nemoci nebo zda i in vivo cílí správný neurofyziologický proces.

Klinické využití biomarkerů je nejdále u neurodegenerativních poruch. Úspěšné je zejména zobrazování pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Zobrazování vychytávání glukózy (FDG PET) umožňuje odlišení Alzheimerovy demence od fronto-temporální demence a demence s Lewyho tělísky, přispívá k predikci rozvoje demence u jedinců s mírnou kognitivní poruchou. PET též umožňuje zobrazování amyloidu, což je využíváno pro účely klinických studií. Výsledky u psychotických a afektivních poruch nejsou tak úspěšné, zejména pro velký překryv nálezů u klinických populací se zdravými jedinci (3). Nadějnější jsou nové přístupy založené na vícerozměrných klasifikačních studiích, které dokáží odlišit jednotlivé pacienty např. s první epizodou schizofrenie od zdravých kontrol s vysokou přesností (4).

Zobrazovací metody jsou výhodný nástroj pro studium patogenetických mechanismů duševních poruch – v současné době se zájem obrací zejména na hodnocení neuropatologického významu identifikovaných genetických polymorfismů asociovaných s duševními nemocemi (3).

Co se týče metodiky zobrazovacích metod, nadále trvá její prudký rozvoj, který umožňuje stále detailnější pochopení organizace mozku ve zdraví

i nemoci. Pozornost se nyní zaměřuje na klasifikační studie, multimodální zobrazování, konektivitu a hodnocení globální architektury mozku.

Demence u Alzheimerovy choroby

V popředí zájmu výzkumu je neurobiologie Alzheimerovy choroby, přiblížení se poznání příčin. To by pak umožnilo adekvátní terapii i prevenci. Jsou stále hledány diagnostické markery Alzheimerovy choroby. Ve výzkumu se čím dál více uplatňují nová diagnostická kritéria dle Duboise z roku 2007; zjištění poruch epizodické paměti, stanovení likvorového tripletu proteinů (beta-amyloid, tau protein, fosforylovaný tau protein), volumetrické měření stupně atrofie hipokampů metodou magnetické rezonance, zjištění depozit beta-amyloidu v mozku metodou pozitronové emisní tomografie při použití substance PiB, zjištění hypometabolizmu temporálních a parietálních laloků metodou pozitronové emisní tomografie při použití značené fluorodesoxyglukózy. Použití pozitronové emisní tomografie je velmi finančně náročné a málo dostupné, odběr mozkomíšního moku značně zatěžující pro pacienty. Proto jsou hledány další markery, které by bylo možno zjistit z vyšetření krve (5). Velká pozornost je věnována vývoji nových léčiv pro Alzheimerovu chorobu, vycházejících ze současných znalostí neurobiologie. Jedním z ověřovaných přístupů je anti-amyloidní terapie, vedoucí k tomu, že se nebude tvořit a usazovat patologický protein beta-amyloid ani jeho silně neurotoxické oligomery. Je ověřována účinnost blokátorů a modulátorů beta- i gama-sekretáz, enzymů vedoucích k chybnému štěpení amyloidového prekurzorového proteinu a vytvářejících peptidy, ze kterých se beta-amyloid skládá. Jiný přístup je blokáda těchto peptidů tak, aby se nemohly slučovat do toxických oligomerů. Velmi nadějná zkoušená terapeutická strategie je vakcinace proti beta-amyloidu. Některé monoklonální protilátky se jeví jako perspektivní. Další zkoušená strategie je blokáda degradace (hyperfosforylace) neuronálního tau-proteinu – v této indikaci jsou zkoušeny např. blokátory enzymu GSK3beta. U Alzheimerovy choroby jsou poruchy mitochondriálního metabolismu – energetický deficit, vznik velkého množství volných radikálů. Jedna z perspektivních látek pro ovlivnění těchto poruch je latrepirdin, i když dosavadní výsledky klinického zkoušení jsou nejednoznačné. Pro zlepšení porušené mozkové acetylcholinergní transmise jsou testovány látky působící agonisticky k některým podskupinám nikotinových receptorů. Zkoumána je řada látek, ovlivňujících další mechanismy neurode-

generace (blokátory některých fosfodiesteráz, antagonisté membránových receptorů pro ko-
nečné produkty pokročilé glykace, antagonisté histaminových H₃ receptorů a další) (6).

Katatonie

Jednou z nejspornějších a zatím neuzavřených kapitol při vytváření nové koncepce psychických onemocnění v rámci DSM-V zůstává koncepce katatonního onemocnění. Z hlediska nových poznatků dosavadní koncepce nepochybně nevyhovuje, zůstává však také nejasné, čím by měla být nahrazena. Někdy je nejlepší nazvat chaos chaosem, počítat s tím v praxi a upozornit alespoň, proč k takové situaci dochází. V současnosti je katatonie chápána především jako jedna z podskupin schizofrenie a ostatní katatonní syndromy (u afektivních poruch a somatických poruch) jsou vnímány jako „méně specifické“. To v zásadě odpovídá názorům Kreapelina, Bleulera, Jasperse, Schneidera a Leonhardovy školy. Novější, především americké studie zdůrazňují vyšší výskyt katatonních projevů u afektivních poruch, závislosti a somatických poruch než u schizofrenie. Max Fink se spolupracovníky (7) proto považuje za nejvhodnější vyčlenit v DSM-V katatonii jako nespecifický příznak, který bude připojen k dalším diagnózám, kde schizofrenie bude rovnocenná ostatním poruchám. Nejasné však je 1) jak vlastně definovat katatonní příznak a proč se vlastně některé příznaky za katatonní nepovažují (např. akatie, agitovanost nebo některé frontální příznaky), 2) zda jsou některé příznaky u některých psychiatrických diagnóz specifickéjší než jiné (zdá se, že u schizofrenie převažují stereotypie a manýrování a u velké deprese spíše neproduktivní příznaky), 3) zda lze fenomenologicky odlišit akutní a chronické formy katatonie (u akutních katatonii v rámci schizofrenie opět patrně převažují neproduktivní příznaky) (8, 9). Patofyziologické modely katatonních příznaků, založené na nálezech PET a SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie) vycházejí převážně z vyšetření u osob příznivě reagujících na lorazepam. Je přitom pravděpodobné, že etiologie katatonie reagující na jinou léčbu (např. memantin, karbamazepin, zolpidem nebo elektrokonvulze) bude odlišná. Etiologicky se také mohou lišit akutní a chronické formy v rámci schizofrenie, protože chronické formy většinou vůbec nereagují na jakoukoli medikaci ani na elektrokonvulzivní léčbu, úspěšnou u akutních forem. Stojí však za zmínku, že léčba akutní katatonie v rámci schizofrenie je úspěšná maximálně u třetiny nemocných, zatímco

u katatonie u afektivních poruch je účinnější (8). Poruchu však léčit musíme, i když nevíme, co to vlastně katatonie je. Její přítomnost totiž podstatně zhoršuje prognózu základního psychiatrického onemocnění. Ať tedy bude dál koncepce katatonie v rámci DSM-V měněna nebo ne, půjde při současném stavu znalostí zatím vždy o arbitrální, nedostatečně doložené rozhodnutí. V budoucnu pak bude jediná cesta k objasnění koncepce poruchy následující – dlouhodobé prospektivní studie a kontrolované terapeutické pokusy především u chronických nemocných.

Farmakoterapie

V oblasti farmakoterapie došlo k publikaci inovovaných doporučení a dále doporučení farmakoterapie nozologických jednotek, které dosud nebyly detailněji zpracovány. V poslední době se zdůrazňuje, že pro průkaz účinnosti jsou nezbytné studie s dostatečně velkým počtem nemocných (> 100 subjektů).

K významnému posunu v doporučeních farmakoterapie schizofrenní a depresivní poruchy v poslední době nedošlo, první volba zahrnuje u depresivní poruchy dostupná antidepresiva a s určitými výjimkami u schizofrenní poruchy dostupná antipsychotika. Volba konkrétního léku spočívá v individuálním přístupu k jednotlivým nemocným.

Nejdynamičtěji se nepochybně v oblasti léčby závažných poruch vyvíjí farmakoterapie bipolární deprese. Nejvíce důkazů o účinnosti v této indikaci má v současné době atypické antipsychotikum quetiapin, který byl účinný ve všech 5 realizovaných kontrolovaných studiích s velkým počtem nemocných. Jeho významnou charakteristikou (podobně jako olanzapin, resp. jeho kombinace s SSRI) je rychlý nástup účinku. Lithium a hlavně lamotrigin je nutno titrovat, a proto jsou podávány u akutní bipolární deprese spíše v kombinaci u nemocných, kde zvažujeme jejich dlouhodobé podávání. Lithium má dále výhodu prokázaného antisuicidálního účinku. Kontroverzní zůstává podávání antidepresiv (preferována jsou SSRI a SNRI), i když nepochybně je skupina nemocných, která z nich profituje a při podávání se stabilizátory nálady nedochází k významnějšímu zvýšení rizika přesmyku (10).

Nedávno byla publikována vodítka týkající se farmakoterapie poruch příjmu potravy. Zatímco mentální anorexie většinou nereaguje na dostupnou farmakoterapii, u mentální bulimie je možno považovat efekt SSRI za prokázaný (11).

Aktuálně jsou v popředí zájmu doporučení farmakoterapie jednotlivých typů závislosti a parafilií (12, 13).

V příštím roce chystá Česká psychiatrická společnost inovaci ČPS garantovaných doporučených postupů z r. 2009.

Stimulační metody mozku

I přes vývoj nových psychofarmak zůstává až 40% pacientů s afektivními či schizofrenními poruchami farmakorezistentními. Z těchto důvodů se u uvedených pacientů nabízejí jiné, nefarmakologické léčebné postupy. Vedle psychoterapeutických technik se dříve jednalo zejména o spánkovou deprivaci či elektrokonvulzivní léčbu (ECT), v současnosti do popředí vstupují moderní stimulační metody mozku, jako jsou repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), magnetická konvulzivní terapie (MST: magnetic seizure therapy), stimulace nervu vagu (VNS: vagus nerve stimulation) či hluboká mozková stimulace (DBS: deep brain stimulation).

Spektrum nových, mozek stimulujících technik poskytuje potenciálně jiné, alternativní přístupy k léčbě duševních poruch. Zatímco účinnost ECT je hlavně v léčbě těžké psychotické deprese dostatečně ověřena, zbývající stimulační techniky se nacházejí v různém stadiu výzkumu. Do klinické praxe byla prozatím nejvíce zavedena pouze rTMS, mezi jejíž hlavní indikace patří léčba středně těžké depresivní poruchy či izolovaných farmakorezistentních sluchových halucinací (14). Další nadějnou indikací se jeví léčba negativních příznaků schizofrenie. VNS byla schválena pro léčbu farmakorezistentní deprese (15, 16), indikací DBS je farmakorezistentní obsedantně kompulzivní porucha. V současnosti probíhá velká multicentrická studie s cílem ověřit účinnost DBS rovněž v léčbě farmakorezistentní deprese (17). Při hodnocení přínosu stimulačních metod mozku pro klinickou praxi je však třeba mít na paměti, že i když dosavadní výsledky užití nových stimulačních technik vypadají nadějně, většinou chybí data z kontrolovaných, dlouhodobých multicentrických studií s větším počtem pacientů. Dalším limitem těchto metod je bezesporu jejich invazivnost (kromě rTMS) a ekonomické náklady spojené s jejich aplikací.

Přes zmíněná úskalí je však více než pravděpodobné, že většina těchto nových, mozek stimulujících technik se stane v budoucnosti doplňkovou alternativou k farmakoterapii či psychoterapii při léčbě duševních poruch.

Závěr

Ani na počátku 21. století biologická psychiatrie nedospěla k zásadnímu poznání etiopatogeneze a kauzální léčby řady významných

duševních poruch, v uvedené vědní oblasti je stále více otázek než odpovědí. Tento přehledový článek se pokusil nastínit některé perspektivní směry dalšího rozvoje oboru.

Literatura

1. Klein RJ, Zeiss C, Chevy EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308(5720): 385–389.
2. Merikangas AK, Corvin AP, Gallagher L. Copy-number variants in neurodevelopmental disorders: promises and challenges. *Trends Genet* 2009; 25(12): 536–544.
3. Linden DEJ. The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron* 2012; 73(1): 8–22.
4. Kasperek T, Thomaz CE, Sato JR, et al. Maximum-uncertainty linear discrimination analysis of first-episode schizophrenia subjects. *Psychiatry Res* 2011; 191(3): 174–181.
5. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnology* 2011; 29(1): 26–32.
6. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell* 2012; 148(6): 1204–1222.
7. Fink M, Shorter E, Taylor MA. Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophr Bull* 2010; 36(2): 314–320.
8. Ungvari GS, Caroff SN, Gerevich J. The catatonia conundrum: Evidence of psychomotor phenomena as a symptom dimension in psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2010; 36(2): 231–238.
9. Maršálek M. Katatonie I. Epidemiologie, diagnostika, klasifikace. *Psychiatrie* 2009; 13(1): 18–28.
10. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorder: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11(2): 81–109.
11. Aigner M, Treasure J, Kaye W, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(6): 400–443.
12. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(3): 160–187.
13. Thibaut F, de la Barra F, Gordon H, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of paraphilias. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11(4): 604–655.
14. Padberg F, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation: does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 2003; 17(6): 383–403.
15. Food and Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness data. VNS Therapy System – P 970003s050. 2005; www.fda.gov.
16. Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, et al. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res* 2003; 37(6): 443–455.
17. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Neuron* 2005; 45(5): 651–660.

Článek doručen redakci: 27. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 11. 4. 2012

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Fakultní nemocnice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
eceska@med.muni.cz

