Novinky v gerontopsychiatrii

MUDr. Martina Zvěřová, Ph.D.

Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Ve všech lékařských oborech, tedy i v gerontopsychiatrii, probíhá i díky novým a dostupnějším technologiím intenzivní výzkum a rozvoj léčebných postupů a léčiv. Česká psychiatrie navíc aktuálně prochází celkovou reformou oboru. Ve sdělení je uveden základní přehled aktualit v gerontopsychiatrii.

Klíčová slova: gerontopsychiatrie, delirium, demence, biomarkery.

News in gerontopsychiatry

There is an intensive research and development of therapeutic procedures and new drugs in all medical fields, also in gerontopsychiatry, thanks to the new and more accessible technologies as well. A basic overview of the news in gerontopsychiatry is presented.

Key words: gerontopsychiatry, delirium, dementia, biomarkers.

Úvod

U pacientů vyššího věku se můžeme setkat prakticky se všemi psychickými poruchami, které jsou typické pro střední věk, nicméně výrazně vyšší je zastoupení organicky podmíněných poruch. V seniorském věku jsou někdy psychické poruchy vyvolány somatickými faktory, ale i psychosociálními okolnostmi, jako je např. ztráta partnera, sociální izolace, snížení sociálního a finančního statutu aj. Vzhledem k tomu, že s rostoucím věkem se zvyšuje výskyt různých onemocnění, vídáme nezdědka i poruchy, které jsou zapříčiněny nevhodnou kombinací léků (polypragmatizace) (1).

Delirium. Jedním ze syndromů, se kterým se často setkávají i kolegové-nepsychiatři, je delirium. Současný přístup v terapii deliriozních stavů se posunuje k jeho prevenci. Pro tento přístup je zásadní znalost rizikových faktorů pacienta, která umožní stratifikaci rizika rozvoje deliria. Každý rizikový faktor exponenciálně zvyšuje riziko rozvoje deliriozního stavu. Udává se, že až třetina případů delirií lze prevencí předejít (2). Pro farmakologickou léčbu deliria (hlavně hypoaktivního) je k dispozici minimální podpora validních dat (3). V současné době není k dispozici farmakoterapie, která by prokazatelně krátila trvání deliria. V samotné terapii se nejvíce

užívá druhá generace antipsychotik a $\alpha 2$ agonisté. Nicméně navýšení antipsychotik nebo navození sedace na noc nemá regenerační efekt a žádný z dostupných léků neposkytuje přirozenou spánkovou architekturu (4). Kontroverzním opatřením zůstává podání melatoninu a jeho derivátů. Data o jeho přínosu k redukci deliria zůstávají sporná (3). Benzodiazepiny jsou jedním z jasně prokázaných rizikových faktorů deliria, přesto je jejich použití stále v některých situacích nevyhnutelné. Z pohledu prevence je důležité omezit aplikaci látek, které mohou rozvoji deliria napomoci (5).

Demence – nejčastější psychické poruchy v pokročilém věku

Z psychických poruch ve vyšším věku mají největší zastoupení demence a mírné poruchy kognitivních funkcí. Ve světě trpí nějakým typem demence více než 47,5 milionů lidí, z toho více než polovina (58 %) žije v nízké a středně příjmových zemích. Studie WHO z roku 2016 předpokládá, že se počet nemocných demencí v roce 2050 ztrojnásobí na cca 152 milionů, z nichž cca 68 % bude žít v nízké a středně příjmových zemích (6). Jen v Evropě se počet nemocných pravděpodobně

zdvojnásobí ze současných 10 na 20 milionů, přičemž cca 15 milionů jich bude žít v dnešní Evropské unii. Každoročně přibývá celosvětově 7,7 milionů nových případů tohoto onemocnění, odhadem každé 3 sekundy přibude jeden člověk s demencí. Z tohoto počtu případů přibližně 3,6 milionů (46 %) na Asii, 2,3 milionů (31 %) na Evropu, 1,2 milionů (16 %) na Severní a Jižní Ameriku a 0,5 milionů (7 %) na Afriku (6). Demence a poruchy kognitivních funkcí patří celosvětově mezi hlavní faktory, které vedou u seniorů k invaliditě a závislosti na okolí. Ve věkové kategorii nad 60 let postihne v současnosti nějaká forma demence asi každého 5.–8. člověka (6). Z dostupných srovnávacích studií Světové zdravotnické organizace vyplývá, že ve střední Evropě je zastoupení lidí s demencí přibližně stejné jako v průměru jinde ve světě. Demencí trpí necelá 2 % Evropanů (1,55 %). Česká republika je s 1,36 % mírně pod unijním průměrem. Rozdíly v EU jsou přitom poměrně velké, nejvíce zatížená Itálie má dvojnásobnou prevalenci demence než Kypr. Společensky a hospodářsky vyspělejší země vykazují relativně vyšší zastoupení tohoto onemocnění. V posledních 25 letech byl v některých studiích, prováděných v USA a v řadě vyspělých evropských zemích, zaznamenán mírný pokles

věkově specifického rizika vzniku Alzheimerovy nemoci a dalších typů demencí. Tento pokles lze přičíst k rostoucí úrovni vzdělanosti populace i k lepší prevenci a léčbě kardiovaskulárních chorob, které jsou jedním z rizikových faktorů pro vznik demence. (Ve středně- a nízkopříjmových zemích podobný pokles zaznamenán nebyl). Jde na jednu stranu o pozitivní zjištění, nicméně odhad celkového nárůstu onemocnění v populaci je i nadále alarmující pro svou dramaticky vzrůstající tendenci. Jejím hlavními důvody je celosvětové stárnutí populace (mj. v důsledku neustálého pokroku medicíny, dostupnosti lékařské pomoci, zlepšování sociálních i ekonomických podmínek a podmínek životního prostředí; do středního a vyššího věku se také postupně dostávají silné populační ročníky, tzv. baby-boomers 70. a 80. let minulého století) a nárůst počtu nemocných středního věku s DM II. typu a obezitou – výraznými rizikovými faktory pro vznik demence (7).

Nová zjištění v oblasti výzkumu Alzheimerovy nemoci

Nejčastějším typem demence představujícím odhadem 60–70 % všech demencí je Alzheimerova nemoc (AN). Přestože intenzivní výzkum AN probíhá více než 30 let, stále její etiopatogeneze není zcela zřejmá. V současnosti je již jisté, že patologické změny v organismu vznikají cca 20–30 let před prvními klinickými příznaky. Diagnóza se opírá zejména o klinický popis mentálního úbytku. Hypotéz o vzniku nemoci je celá řada, přičemž některé dříve zavržené se dostávají znovu do popředí zájmu.

Infekce a AN

K jedné z těchto hypotéz patří infekční teorie. Dlouho panovala představa, že mozek je sterilní, poslední výzkumy však potvrdily, že jsou v něm přítomny viry, bakterie, plísňe, případně další mikroorganismy (8). Základním předpokladem infekční hypotézy je, že infekční agens perzistují v mozku v latentní formě, aniž by způsobily obraz infekce. K jejich aktivaci může dojít stárnutím, stresem, snížením imunity, případně kombinací všeho. Z patogenních agens se do středu zájmu dostává zejména Herpesvirus-1 (HSV1) a *Chlamydia pneu-*

moniae, ale uvažuje se i o možnosti podílu několika druhů spirochet (hlavně *Borrelia burgdorferi*) či plazmodií (*Toxoplasma gondii*). V současnosti více než sto studií prokazuje přítomnost HSV1 v mozcích pacientů trpících AN. Bylo zjištěno, že s progresí Alzheimerovy choroby dochází ke zvýšení seropozitivity HSV1. Přítomnost infekčního agens v mozku aktivuje imunitní odpověď organismu.

Záněť a AN

Zánětlivé změny byly u AN dlouho pokládány za jednoznačně nepříznivý neurodegenerativní jev, kdy v rámci imunitní odpovědi dochází mimo jiné i k aktivaci mikrogliálních elementů a jejich zmnožení. Aktivuje se amyloidogeneze (Interleukin-1 mikrogliálního původu zvyšuje produkci depozit β -amyloidu (A β)), sloužící zprvu jako obranný mechanismus. Poslední výzkumy napovídají tomu, že zvýšená tvorba A β je součástí imunitní odpovědi organismu na nákazu (9). K uvolnění zánětlivých mediátorů v mozku dochází vedle krevní cesty i neurální cestou – aktivací periferních senzorických nervových zakončení hlavových nervů (nervus vagus (n. X) nebo nervus glossopharyngeus (n. IX) u břišních infekcí a nervus trigeminus (n. V) u ORL infekcí (8). Z publikovaných dat několika studií vyplývá, že u transgenních myší dochází zmnožením mikrogliových buněk ke zlepšení kognice a k zvýšenému očišťování mozku od A β . U transgenních myší byla zkoušena modulace mikrogliální aktivity pomocí aplikace cytokinů IL-6 a IL-10. Mikroglii aktivuje také mikrogliální receptor TREM-2. Polymorfismy TREM-2 mohou zvyšovat pravděpodobnost vzniku AN až třikrát (10). Současný pohled na význam zánětlivých změn u AN je rozporuplný, zatím není zcela jednoznačně potvrzeno, zda jsou zánětlivé změny primární nebo k nim dochází až v důsledku jiného spouštěcího mechanismu nemoci (8).

Stres a riziko Alzheimerovy nemoci

Další hypotéza se zabývá otázkou stresu a rizika vzniku AN. U pacientů s mírnou demencí u AN a u zdravých dobrovolníků byly ve slinách měřeny imunoglobulin A (IgA) a kortizol. U zdravých dobrovolníků byly přítomny vyšší hladiny IgA při nižších hladinách kortizolu. Při zvýšení hladin kor-

tizolu klesaly hladiny IgA. U pacientů s AN tomu bylo přesně naopak, při zvýšení hladiny kortizolu se zvyšovaly hladiny IgA a naopak. Jsou hledány vztahy mezi stresem a počátkem AN (11).

Tau protein a zobrazovací metody

Hypotézu zabývající se distribucí patologických A β depozit a degenerací tau-proteinu u různých forem AN umožňuje ověřit nová metoda multimodální pozitronové emisní tomografie. Kromě typické formy AN existují ještě atypické formy – především frontální a okcipitální forma. Novou metodou PET bylo zjištěno, že distribuce A β je u všech klinických forem v celém kortexu přibližně rovnoměrná. Změny tau-proteinu však korelují s klinickou symptomatikou a překrývají se s oblastmi mozkového hypometabolismu. Tau-patologie tak umožňuje rozeznat lokalizaci neuronálního poškození in vivo a rozeznat jednotlivé typy AN (12).

AN a body mass index

Dalším směrem výzkumu AN z posledních let je sledování body mass indexu (BMI). Bylo zjištěno, že nižší BMI ve vyšším věku je u zdravých seniorů spojen s větším ukládáním A β . Londýnská studie vybrala z databází praktických lékařů 1 951 191 lidí nad 40 let, z nich 45 507 mělo diagnostikovanou demenci. Demence se častěji vyvinula u lidí s nižším BMI, vyšší BMI fungoval jako protektivní faktor (13). Nižší body mass index ve vyšším věku je tedy spojen s vyšším výskytem demence a pokles na váze je u AN spojen s vyšším kognitivním poklesem. Největší kognitivní pokles vykazovaly osoby s nízkým BMI, které jsou nositeli ApoE4 alely (apolipoprotein E4), zejména ženy. Další studie (14) byla prováděna u osob ve věku 62–90 let pomocí PET scanu s použitím substance PiB (Pittsburgh B). Asociace mezi nižším BMI a vyšším ukládáním patologického A β a rolí ApoE4 v této spojitosti zatím není objasněna, probíhá další výzkum. Na druhou stranu studie The National Institute of Ageing zjistila, že vyšší BMI ve středním věku je rizikový faktor AN – dochází k většímu ukládání A β , nicméně další studie toto zjištění popřela (15). Jednou z dalších teorií je souvislost mezi mikrobiálním složením

střev a rizikem vzniku onemocnění Alzheimerovou chorobou (16).

Výzkum nových léčiv

Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější příčinou demence, přesto jsou současné možnosti léčby AN limitovány a jsou založeny na podávání inhibitorů cholinesteráz a/nebo memantinu ovlivňujícího glutamatergický systém. I v oblasti výzkumu nových léčiv došlo v poslední době k výraznému posunu. Nejvíce rozvíjený směr farmakoterapie je zaměřen na patologický β -amyloid. Probíhá několik klinických studií zkoušejících monoklonální protilátky proti A β a inhibitory β -sekretáz. Dále se vyvíjejí nové inhibitory cholinesteráz, inhibitory monoaminoxidáz, imunoterapie proti tau proteinu, látky ovlivňující serotoninové a nikotinové receptory. Nově syntetizované látky ovlivňují mnohočetná místa v patofyziologických cestách AN, mohou účinkovat jako inhibitory acetylcholinesteráz a butyrylcholinesteráz, inhibitory monoaminoxidáz (izoforem MAO-A, MAO-B), modulátory permeability mitochondriální membrány (mPTP modulátory), modulátory amyloid-beta vázající alkohol dehydrogenázy (ABAD, HSD10) a antioxidanty (17).

Biomarkery v psychiatrii

Na rozdíl od ostatních medicínských oborů, kde je výzkum biomarkerů prudce rozvíjen a řada z nich je široce používána řadu let, v psychiatrii stojíme zatím na začátku,

ve fázi hledání vhodných biomarkerů. Jejich výzkum a stanovení podmínek pro jejich správné využití (context of use) zůstává navíc značně limitováno nejen v důsledku stávající klasifikace duševních poruch, kdy jsou nozologické jednotky převážně založeny na konsenzuálním výčtu příznaků, ale narážíme také na metodologické obtíže. Moderní způsob testování biomarkerů původem z mozkové tkáně směřuje k jejich vyšetřování v séru, které by nahradilo stanovení v mozkomíšním moku. Určitou nevýhodou může být, že hodnoty některých biomarkerů v séru mohou být ovlivňovány i stavem bariér v nervovém systému (18). Základní podmínkou jednoduché implementace biomarkerů do rutinního klinického vyšetřování je vytvoření standardizovaných celosvětově platných metod měření a testování. V neposlední řadě jde i o otázku financování takového vyšetření (19).

Snížení výskytu demence při redukcí rizikových faktorů

Z výsledků studií vyplývá, že snížení výskytu rizikových faktorů demence (obezita, fyzická inaktivita, kouření, nižší vzdělání, cukrovka, hypertenze, deprese) o 5 %, vede k poklesu výskytu demence o 1,6–7,2 % (20).

Kognitivní funkce a fyzická aktivita

Další studie, kterých se zúčastnilo 3 485 osob starších 55 let, přinesly zjištění, že u fyzicky

neaktivních jedinců došlo v průběhu 2 let k výraznému narušení kognitivních funkcí (o 14 %) ve srovnání s fyzicky aktivními jedinci (21).

Středomořská dieta a mozkové struktury

Publikovány byly i údaje, které vyplývají ze sledování vlivu stravy na změnu mozkových struktur (objem mozku, objem šedé a bílé hmoty, tloušťka mozkové kůry). Ve studii bylo sledováno 674 seniorů. U těch, kteří preferovali vyšší konzumaci masa, došlo k významně většímu úbytku mozkových struktur než u jedinců s adherencí ke středomořské stravě. Rozdíly ve velikosti struktur odpovídají 5 letům stárnutí (22). Jacka (23) ve své studii sledoval velikost hipokampu v závislosti na adherenci ke středomořské dietě. U jedinců, preferujících tento typ stravy, byla velikost hipokampu významně větší než u osob, které středomořský způsob stravování neupřednostňovaly (22).

Závěr

Vzhledem ke globálnímu stárnutí populace, které s sebou nese výrazný nárůst kognitivních poruch a demencí, je pozornost výzkumu zaměřena zejména na hledání nových metod, které by sloužily k jejich prevenci, včasnému detekování a úspěšnému (vy) léčení. Neustále se zvyšující počet těchto onemocnění má totiž nejen medicínský, ale i významný socioekonomický dopad na celou společnost.

LITERATURA

- Jirák R, et al. Gerontopsychiatrie. Galén, 2013.
- Káňová M, Burda M, Povář J, Neiser J. Delirium u kriticky nemocných – prospektivní studie. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(6): 662–667.
- Han JH, Shintani A, Eden S, Morandi A, Solberg LM, Schnelle J, Dittus RS, Storrow AB, Ely EW. Delirium in the emergency department: an independent predictor of death within 6 months. *Ann Emerg Med*. 2010; 56(3): 244–252.
- Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care*. 2015;13:1079–1085. [PubMed].
- Kletečka J, Soumar K, Beneš J. Kognitivní poruchy v perioperační a intenzivní péči. *Anest. intenziv. Med.*, 28, 2017, č. 5, s. 297–304.
- World Health Organization 2016. World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia: Coverage, quality and costs now and in the future [online]. [cit. 2017-05-22]. Dostupné z WWW: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Report. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 2017, 13, 4, s. 325–373.
- Itzhaki RF, et al. Microbes and Alzheimer's Disease, *Journ of Alzheim Dis* 2016;51(4): 979–984.
- Kumar DKV, Eimer WA, Tanzi RE, Moir RD. Alzheimer's disease: the potential therapeutic role of the natural anti-biotic amyloid- β peptide. *Neurodegener., Dis. Manag.* 6(5), 345–348 (2016).
- <http://www.alzforum.org/news/research-news/does-soluble-trem2-riple-microglia> Retrieved 27. 2. 2017.
- de la Rubia O, et al. Impact of the Relationship of Stress and the Immune System in the Appearance of Alzheimer's Disease. *Journ of Alzheim, Dis.* 2017; 55(3): 899–903.
- Dronse J, et al. In vivo patterns of Tau pathology, amyloid- β burden, and neuronal dysfunction in clinical variants of Alzheimer's disease. *Journ of Alzheim, Dis.* 2017; 55(2): 465–471.
- Qizilbash N, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015; 3 (6): 431 – 436.
- Harvard Aging Brain Study 2015.
- Hsu DC, et al. Lower Late-Life Body-Mass Index is Associated with Higher Cortical Amyloid Burden in Clinically Normal Elderly. *Journ of Alzheim, Dis.* 2016; 53(3): 1097–1105.
- Fung CT, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017 Feb;20(2):145–155. doi: 10.1038/nn.4476. Epub 2017 Jan 16.
- Hroudová J. Výzkum nových léčiv Alzheimerovy choroby. *Psychiatr. praxi* 2017; 18(1): 7–10.

- Zvěřová, M. Alzheimer's disease and blood-based biomarkers – potential contexts of use. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018; 14:1877–1882.
- Scarr E, Millan MJ, Bahn S, Bertolino A, Turck CW, Kapur S, Möller HJ, Dean B. Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Apr 21; 18(10):pyv042. Epub 2015 Apr 21.
- Ashby-Mitchell K, Burns R, Shaw J, Anstey KJ. Proportion of dementia in Australia explained by common modifiable risk factors. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):11. Published 2017 Feb 17. doi:10.1186/s13195-017-0238-x
- Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Förstl H, Bickel H. Physical Activity and Incident Cognitive Impairment in Elderly Persons: The INVADE Study. *Arch Intern Med*. 2010;170(2):186–193. doi:10.1001/archinternmed.2009.498Gu et al., 2015.
- Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, et al. (2015). Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC medicine*, 13, 215. doi:10.1186/s12916-015-0461-x
- Podpořeno programovými projekty Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-28616 A a reg. č. 15-28967 A a grantovými projekty Grantové agentury ČR s reg. č. 17-07585Y a reg. č. 17-052925.