

# ZPRÁVA O POKROCÍCH VE VÝZKUMU MOZKU ZA ROK 2008



## Úvod:

Eve Marder, Ph.D.

## Umění a kognice: Nacházení stop a vztahů:

Michael S. Gazzaniga, Ph.D.

## Vzrůstající možnosti hluboké mozkové stimulace:

Mahlon R. DeLong, M.D., a Thomas Wichmann, M.D.

# THE EUROPEAN DANA ALLIANCE FOR THE BRAIN

## Předseda

William Safire

## Místopředsedové

Colin Blakemore, PhD, ScD, FRS

Pierre J. Magistretti, MD, PhD

## Prezident

Edward F. Rover

## Výkonný výbor

Carlos Belmonte, MD, PhD

Anders Björklund, MD, PhD

Joël Bockaert, PhD

Albert Gjedde, Dr Med, MD, FRSC

Sten Grillner, MD, PhD

Malgorzata Kossut, MSc, PhD

Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS

Dominique Poulain, MD, DSc

Wolf Singer, MD, PhD

Piergiorgio Strata, MD, PhD

Eva Syková, MD, PhD, DSc

## Výkonná ředitelka

Barbara E. Gill

European Dana Alliance for the Brain (EDAB) je skupina 183 předních odborníků z 27 zemí. Mezi její členy patří také 5 nositelů Nobelovy ceny. Cílem této organizace, která byla založena v roce 1997, je informovat veřejnost o důležitosti výzkumu mozku a zprostředkovávat komunikaci mezi výzkumnými laboratořemi, vědci a širokou veřejností.

A Dana Alliance for the Brain Inc publication prepared by EDAB, the European subsidiary of DABI

# OBSAH

Úvod	5
Eve Marder, Ph.D. Prezidentka Společnosti pro neurovědy	
Umění a kognice: Nacházení stop a vztahů	9
Michael S. Gazzaniga, Ph.D.	
Vzrůstající možnosti hluboké mozkové stimulace	13
Mahlon R. DeLong, M.D. a Thomas Wichmann, M.D.	
Pokroky ve výzkumu mozku za rok 2007	17
Onemocnění vyskytující se v dětství	19
Poruchy Hybnosti	27
Poranění nervového systému	35
Neuroetika	41
Neuroimunologie	47
Bolest	53
Duševní poruchy, poruchy chování a závislosti	59
Smysly a tělesné funkce	67
Kmenové buňky a neurogeneze	73
Myšlení a paměť	79
Literatura	86
Představte si svět ...	100

# ÚVOD

Eve Marder, Ph.D. | Prezidentka Společnosti pro neurovědy



Nabízím zde základní pohled vědce na „Zprávu o postupu“, shrnující poslední zjištění základní důležitosti - důležitosti pro nás a naše rodiny, pro to, jak žijeme nyní, v přítomnosti, i pro naši budoucnost.

Jako vědkyně jsem byla poctěna možností pracovat na výzkumu nejzákladnějších otázek neurověd, jako je například homeostatická regulace (zachovávání stabilního fungování nervové soustavy v průběhu života), abych zjistila, že tento problém je zásadní i pro vědce zabývajícími se klinickými problémy, jako je například epilepsie<sup>1,2</sup>. Ve stejný čas jsem jako dcera s údivem sledovala, jak se můj otec uzdravuje po poranění mozku, které utrpěl při dopravní nehodě. Dodnes žasnu nad rozsahem, v jakém se dokázal 76-ti letý mozek během sedmi let sám znova obnovit.

Toto uzdravení je spíše svědectvím o dovednostech chirurgů a o neobyčejné schopnosti lidského mozku obnovit se sám po poranění, než dokladem našeho porozumění mechanismům toho jak a proč toto uzdravení nastává. Pro neurovědce není nic znepokojivějšího než pozorovat blízkého přítele nebo člena rodiny, jak se vyrovnává s poraněním mozku nebo s nemocí, s vědomím, jak málo toho v současnosti víme. A právě proto vítám každou zmínku o pokroku popsanou v následujícím textu.

Jako výzkumník pracující na univerzitě jsem vedla kurz nazvaný “Základy neurověd”, ve kterém jsem pokryla celý rozsah základních témat neurověd i jejich aplikaci v klinické praxi a v problémech, které se přímo dotýkají lidí. Jako pedagog jsem shledala extrémně uspokojivým až zarážejícím množství příkladů, kdy se tajemné detaily, kterými se zabírali vědci při řešení nejzákladnějších otázek, přímo dotýkaly klinických témat. Podobné uspokojení nacházím i nad řadou témat v tomto sborníku, kdy se ukazuje, že dlouholetá práce mnoha vědců v základním výzkumu vedla k významným pokrokům v humánní medicíně.

Jedna z velkých záhad v našich životech je, proč a jak se různí jedinci vyrůstající v rodinách všech možných typů, stávají malíři, muzikanty nebo tanečníky. Všichni jsme si mohli všimnout, že stupeň uměleckého nadání jde “v rodinné linii”. Je to vlivem genů, časného tréninku nebo obojího?

Existuje také jistý mýtus, že matematici a fyzici jsou dobrými hudebníky. Je zde skutečně spojení mezi kortikálními strukturami umožňujícími jedinci provozovat abstraktní myšlení a hudbu? Může vzdělávání našich dětí v umění zlepšit i jejich další kognitivní schopnosti? Toto jsou některé z otázek, kterými se začala zabírat “Dana Asociace pro Umění a Kognici” (*Dana Arts and Cognition Consortium*).

Nemoci, které postihují děti, jako je autismus, porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou nebo mentální postižení, patří mezi nejpálčivější neurologické problémy. Stejně zničující jsou však i choroby postihující dospělé: Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba či Alzheimerova choroba. Současné práce ukazují, jak důležité jsou genetické faktory při porozumění mechanismům, které zapříčiňují tyto choroby. Nyní skutečně můžeme vidět výsledky desetiletí práce ve výzkumu genetických mechanismů, neboť nyní konečně máme nástroje, které nám umožňují studovat roli interakce mnoha genů v celé komplexitě lidské nemoci. Podobný výsledek můžeme spatřit v současném výzkumu nádorů. Naděje na léčbu gliomů a ostatních mozkových nádorů je vkládána do studia buněčných signalizačních kaskád, které kontrolují růst a proliferaci rakovinných nádorů všech typů, včetně těch v mozku.

Byl to rychlý chirurgický zákrok, který zachránil mému otci mozek. Podobně současný pokrok při léčbě mrtvice (popisovaný i v této zprávě) ukazuje, že včasná intervence je zásadní pro ochranu mozku po záchvatu mrtvice či po přechodných ischemických záchvatech, které způsobují menší neurologické následky. Nyní se ukazuje, že včasná intervence následující ischemický záchvat snižuje pravděpodobnost rizika, že se v následujících týdnech objeví další, závažnější záchvaty.

U mnoha lidských onemocnění může být obzvlášť obtížné převést poznatky získané na zvířecích modelech do humánní klinické praxe. Precizní a dobře kontrolované klinické zkoušky jsou kritické pro tento výzkum, ale často je obtížné zajistit, že probíhají opravdu korektně. „Mezinárodní společnost pro léčbu míšní paralýzy“ proto vypracovala nová kritéria pro účast pacientů v klinických zkouškách a pro hodnocení těchto zkoušek při vývoji potenciální nové léčby při poranění míchy. Podobně důležitá jsou kritéria pro klinické testy i ve všech dalších oblastech, kde je nutné hodnocení léčby neurologických či psychiatrických onemocnění.

V minulých letech nastal prudký vzestup zájmu o skupinu problémů, které můžeme shrnout do nové oblasti nazývané „neuroetika“, a které *American Journal of Bioethics* nyní věnuje tři čísla za rok.

V roce 2007 upoutala zvláštní pozornost čtyři témata: komercializace detektoru lži, hluboká mozková stimulace v léčbě deprese, genetické studie závislostí, zobrazovací metody. Můžeme pozorovat nečekané a choulostivé důsledky vývoje nových technologií pro diagnózu a léčbu mozkových poruch. Tyto důsledky se objevují současně s mimořádnými pokroky v biologii lidských kmenových buněk, které nás naopak mohou osvobodit od řady kontroverzních jevů provázejících užití embryonálních kmenových buněk.

Mezitím se interakce mezi imunitním a nervovým systémem stává stále více zřejmou. V žádném případě to není zřetelnější než v případě roztroušené sklerózy – onemocnění, ve kterém genetické faktory a faktory prostředí ovlivňují útok imunitního systému na myelinovou pochvu kolem řady axonů. Současné studie ukázaly spojení mezi příslušnými geny a rizikem pro vznik roztroušené sklerózy. Fascinující nové objevy ukazují na spojení mezi vitamínem D, vystavením slunečnímu svitu (které zvyšuje hladinu vitamínu D), imunitním systémem a roztroušenou sklerózou.

Imunitní systém může být také důležitý pro porozumění řadě syndromů spojených s chronickou bolestí. Mechanismy způsobující syndrom chronické bolesti jsou tajemné a mohou zahrnovat maladaptivní odpověď na zranění, která přetrvává i původní inzult. Protože chronická bolest je pro pacienta velmi vysilující a často je obtížné efektivně ji léčit, jsou nové druhy léčby obzvláště vítané. Toto platí především pro hledání alternativ v léčbě namísto dlouhodobého užívání opioidů, neboť ty mohou způsobovat závislost. Mezi nejslibnější nové metody léčby patří nyní „neurostimulace“ – technika, kdy jsou elektrody implantovány blízko míchy nebo periferně. Tyto metody jsou určeny k přímé stimulaci, která má blokovat signály bolesti dříve, než dorazí do mozku.

Další výzkumy poskytují fascinující vhled do způsobu jakým mozek vyvolává hořečku jako reakci na infekci<sup>3</sup>. Tyto studie využívají nejnovějších poznatků o základních buněčných signalizačních drahách a naší schopnosti geneticky manipulovat těmito signalizačními drahami u zvířecích modelů.

Hlavní psychiatrické poruchy, jako je schizofrenie, deprese a závislost, se naneštěstí poprvé objevují často u adolescentů a mladých dospělých. Je to právě v době, kdy by tito lidé měli být schopni vstoupit do společnosti a kreativně a nezávisle se na ní podílet. Výzkum z roku 2007 přispívá k posunu paradigmat v porozumění těmto poruchám.

Po dlouhý čas se vědci zaměřovali na výzkum jednotlivých biochemických a molekulárních mechanismů. Nyní víme, že poruchy myšlení a nálad mohou být způsobeny nefunkční konektivitou v mozkových okruzích, i když jednotlivé neurony fungují správně. Nové zobrazovací techniky a genetické manipulace podporují snahu hledat geny, které hrají roli ve vzniku a udržení příslušných nervových okruhů i pod vlivem řady různých environmentálních faktorů. Tato změna paradigmatu vede i k hledání nových cest při léčbě těchto chorob. Navíc nám to může pomoci pochopit, jak se na neurodegenerativních chorobách, jako je Alzheimerova choroba, podílí ztráta specifických komponent nervových okruhů provázejících smrt neuronů.

Jeden z největších problémů při léčbě psychiatrických chorob je extrémní heterogenost populace, a jedna z největších nadějí pro budoucnost je možnost vybrat léčivo či léčbu právě podle individuálního genetického kódu jedince. Genetický kód pomůže určit, která léčba bude u toho kterého jedince pravděpodobně úspěšná.

Mnoho mladých vědců je přitahováno k neurovědám, protože jsou fascinováni zásadními „velkými“ otázkami, jako je přirozenost vědomí, struktura lidské mysli, nebo vztah mezi specifickými mozkovými strukturami a schopností naučit se a používat jazyk, oceňovat hudbu a interagovat s ostatními lidmi. Výzkum z roku 2007 nás přivádí blíž porozumění, jak mozek tvořený neuronálními okruhy může fungovat během komplexních kognitivních činností.

Přestože mnohé mechanismy fungování zdravého i nemocného mozku byly objasněny, každé další zjištění jen ukazuje, jak mnoho ještě musí být pochopeno. Všichni máme zkušenost například s mentálním vyčerpáním, ale nemáme sebemenší tušení, jaké jsou biologické koreláty tohoto stavu. Každý z nás ví, že naše mozky jsou rozdílné, že každý z nás má uloženou jinou sadu vzpomínek, a že každý těchto rozdílů používá k jedinečnému způsobu reagování na prostředí. Zároveň ale věříme tomu, že základní pravidla fungování mozku jsou zachována nejen v lidské populaci, ale mnohá i napříč

zvírecí říší. Pochopení našich individuálních atributů v kontextu našich společně sdílených biochemických, molekulárních a genetických mechanismů je jednou z velkých výzev pro budoucí práci.

# UMĚNÍ A KOGNICE: NACHÁZENÍ STOP A VZTAHŮ

Michael S. Gazzaniga, Ph.D.



V roce 2004 “Dana Konsorcium pro Umění a Kognici” (Dana Arts and Cognition Consortium) přivedla dohromady kognitivní neurovědce ze sedmi univerzit ve Spojených Státech, aby se pokusili vyřešit otázku, proč umělecké vzdělání souvisí s lepšími studijními výsledky. Je to proto, že chytří lidé tihnou k tomu „dělat“ umění – studovat a provozovat hudbu, tanec, drama – nebo proto, že časný trénink v umění vede k mozkovým změnám, které zlepšují i jiné aspekty kognice?

DANA asociace může nyní podat zprávu o výsledcích výzkumů, které nám umožňují lépe definovat a ohodnotit případné spojení mezi uměleckou výchovou a schopností mozku učit se i v jiných kognitivních úlohách. Tyto výzkumy zahrnují nová data o efektu tréninku v umění a mohou stimulovat i další práce. Předběžná zjištění, kterých jsme zatím dosáhli, mohou zatím vést k důvěryhodným závěrům o vlivu umění na mozek; toto může být užitečné pro rodiče, studenty, vychovatele, neurovědce i pro politiky, kteří tvoří osobní, institucionální a politická rozhodnutí.

Specifika každého ze zúčastněných pracovišť jsou podrobně vylíčena v přílohách, které je možno stáhnout z adresy: [www.dana.org](http://www.dana.org). Zde je shrnutí, co tato skupina zjistila:

1. Zájem o provozování umění vede k vyšší motivaci. Tato motivace může způsobit dlouhodobou pozornost nezbytnou ke zlepšení a k tréninku pozornosti, což se dále může odrazit ve zlepšení i dalších kognitivních funkcí.
2. Genetické studie začaly přinášet informace o potenciálních genech odpovědných za individuální rozdíly v zájmu o umění.
3. Existuje specifická souvislost mezi hudebním vzděláním a schopností manipulovat s informacemi v pracovní i v dlouhodobé paměti. Tato schopnost přesahuje i oblast hudebního tréninku.
4. U dětí se objevuje specifické spojení mezi provozováním hudby a geometrickými schopnostmi, i když se netýká numerických reprezentací.



5. Existuje korelace mezi vzděláním v hudbě, čtením a učením se vět. Jeden z hlavních znaků určujících časnou gramotnost – fonologické povědomí - koreluje jak s hudební výchovou, tak s rozvojem specifických nervových drah.
6. Herectví vede ke zlepšení paměti skrze celkové zlepšení obecných dovedností pro manipulaci se sémantickými informacemi.
7. U dospělých lidí je zájem o estetiku korelován s osobnostním faktorem „otevřenost“, který souvisí s geny spojenými s dopaminem.
8. Učení se tanci pozorováním je podobné samotnému fyzickému procvičování; jednak kvůli dosažené hladině úspěšnosti, jednak kvůli neuronálnímu substrátu, který se podílí na organizaci těchto komplexních akcí. Efektivní učení pomocí pozorování může být uplatněno i u dalších kognitivních schopností.

Tyto pokroky v našich znalostech o vztahu umění a kognice jsou jen prvním útokem neurovědci na otázku, zda umělecké vzdělání může měnit mozek tak, aby zlepšil své celkové kognitivní kapacity. Tento problém je natolik závažný, že jeho nedosta- tečné vyřešení se může nakonec vrátit jako bumerang.

Mimořádné obtíže – neprůkaznost a někdy i přímo nepravost některých korelač- ních studií vedla k ustanovení zvláštního konsorcia.

Vědci musí být neustále opatrní při rozlišování “korelace” a “kauzality”. Je důležité si uvědomit, že neurovědy často začínají s konceptem korelace – obvykle se zjistí, že určitá mozková aktivita působí ve shodě s určitým typem chování. Při rozhodování, který typ výzkumu bude nejproduktivnější, záleží ovšem na tom, zda je tato korelace volná nebo pevná. Mnoho ze studií, které jsou zde citované, upřesnily informace o ko- relacích, které byly zaznamenány i předtím. Díky porozumění biologickým mozko- vým mechanismům, které tyto vztahy podmiňují, byl položen základ pro možné od- krytí pravdivého kauzálního vysvětlení.

Stejně jako korelace, které mohou být volné či těsné, i kauzální spojení mohou být pevná či slabá. Můžeme teoreticky tvrdit, že existuje přímá souvislost mezi dvěma jevy (např. mezi kouřením a výskytem rakoviny), pokud budeme mít randomizované ex- perimentální testy dokazující, že děti absolvující umělecký trénink mohou ukazovat lepší výsledky v dalších kognitivních testech. Nicméně i s tímto jasně prokázaným výsledkem se může jednat o slabou kauzalitou, protože jsme dosud nenalezli ani jeden mozkový mechanismus podmiňující učení, který by nám ukázal, jaký by byl optimální umělecký trénink v této situaci. Nenalezli jsme také žádný mechanismus pomocí kte- rého by mozek dokázal toto učení generalizovat, ani jsme nezjistili, jaká je senzitivní perioda, kdy by byl mozek obzvlášť citlivý k této specifické zkušenosti.

Mezi těsnou korelací a kauzálním vysvětlením založeným na relevantních důkazech leží obrovská oblast, kterou je třeba zaplnit výzkumy. Teoretické otázky používající metody kognitivních neurověd mohou jít za prosté měření výkonnosti tím, že vytvo-

říme zvláštní testy. Tyto testy by měly demonstrovat, jak změny v mozku založené na předchozím uměleckém vzdělání obohatí život jedince, a jak jsou zkušenosti z tohoto vzdělání přeneseny do kognitivních schopností ovlivňujících akademické učení. Tyto studie na střední úrovni komplexity mohou významně přispět k našim znalostem, i když nejsou prováděny přímo na úrovni buněčných či molekulárních mechanismů.

Dobrym příkladem může být výzkum tance. Náš výzkum naznačuje, že taneční trénink může umožnit studentům, aby se stali vysoce úspěšnými pozorovateli. Zjistili jsme, že samotné učení pozorováním může být vysoce úspěšné. Tento výsledek se demonstruje na neurální úrovni tím, že mozkové oblasti pro pozorování a pro samotné vykonávání pohybů se silně překrývají. Tento sdílený neurální substrát je kritický pro organizování komplexních akcí do smysluplné sekvence. V budoucnu můžeme testovat, zda se dovednosti související s efektivním pozorováním mohou přenést i do ostatních akademických oblastí.

Nalezení kauzálních mechanismů v komplexních okruzích mozku je vysokým cílem. Studium umění a kognice pod patronátem DANA konsorcia v uplynulých třech letech položilo základ pro pochopení těchto mechanismů. Věříme, že tyto výzkumy poskytují validní výsledky, na kterých je možné založit budoucí výzkum.

V neurovědách se tak otevírá nová, životu příjemná dimenze – pokud zjistíme, jak jsou kognitivní kapacity zvětšovány díky provozování a konzumaci umění, bude to velký krok k pochopení, jak se lépe učit a jak učinit náš život příjemnějším a produktivnějším. Nabízíme několik návrhů, jak rozšířit výzkum, který je zde popsán:

1. Předchozí práce ukázaly, že různé mozkové struktury jsou zahrnuty v různých formách umění, jako je hudba, vizuální umění, drama a tanec. Budoucí práce by měly vyzkoumat kde se konkrétní mozkové struktury překrývají, a kde jsou naopak oddělené.
2. Dále vyžadujeme informace o tom, jak je rychlost změn v mozku ovlivněna motivovaností k uměleckému projevu, a zda stupeň těchto změn může ovlivnit i jiné formy kognice.
3. Spojení mezi výukou hudby a výtvarného umění a mezi specifickými oblastmi matematiky, jako je například geometrie, musí být důkladněji prozkoumáno za pomoci pokročilých zobrazovacích technik.
4. Spojení mezi vnitřní motivací pro určité umění (například pro hudbu či pro výtvarné umění) a přetrvávající pozorností k úkolům souvisejícím s tímto uměleckým oborem by mělo být podpořeno plausibilními důkazy. Jednak dostatečným množstvím behaviorálních pozorování, jednak za pomoci zobrazovacích metod, které mohou demonstrovat, že změny v určitých drahách jsou větší při vyšším stupni motivace.

5. Hledání individuálních indikátorů toho, že jedinec bude mít zájem o umění, a že jím bude ovlivnitelný, by mělo probíhat za pomoci dotazníkového výzkumu, zkoumání již odhalených relevantních genů i analýzou celého genomu.

Další výzkum by měl také položit tyto otázky:

1. Do jakého stupně je spojení mezi hudební výchovou, čtením a sekvenčním učěním kauzální? A pokud je kauzální, zahrnuje to změnu konektivity mezi jednotlivými oblastmi mozku, které se na těchto funkcích podílejí?
2. Je spojení mezi hudební a dramatickou výchovou a mezi paměťovými funkcemi kauzální? Pokud ano, můžeme pomocí zobrazovacích metod určit mechanismus?
3. Jaká je role pozorování a nápodoby v performačním umění? Můžeme připravit svůj motorický systém na tak komplexní systém pohybů jako je tanec pouhým pozorováním či představováním si žádoucích pohybů?

Mezi úspěchy, kterých DANA konsorcium dodnes dosáhlo, patří spojení předních světových badatelů z oboru kognitivních neurověd, kteří provedou korelační pozorování umění a kognice a začnou zjišťovat, zda je toto spojení kauzální. Konkrétní náměty vyjmenované výše jsou výsledkem dosavadního úsilí vynaloženého v projektu. Představují další prohlubování nově přístupného pole výzkumu. Tak, jak projekt pokračuje, jsou zde prezentovány nové výsledky i nové myšlenky.

Tento projekt identifikoval kandidátské geny, které mohou potenciálně souviset s predispozicí k umění. Dále ukázal, že kognitivní zlepšení může souviset se specifickou mentální schopností (jako je například geometrické uvažování), že určité nervové dráhy mohou být identifikovány a změněny tréninkem, že někdy to nejsou mozkové změny, co se podílí na vyřešení úlohy, ale změna strategie, a že výuka hudby v raném věku může vést k větší kognitivní kapacitě, i když přesný mechanismus dosud neznáme. Všechna tato zjištění jsou pozoruhodná a představují výzvu pro další výzkum.

# VZRŮSTAJÍCÍ MOŽNOSTI HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE

Mahlon R. DeLong, M.D. a Thomas Wichmann, M.D.



## Úvod

Kvůli neexistující efektivní léčbě a ve snaze pomoci pacientům, kteří trpěli Parkinsonovou chorobou, tremorem a dalšími poruchami hybnosti, začali neurochirurgové během posledního století zkoumat efekty lézí u různých mozkových struktur.

Tato praxe dosáhla vrcholu během 50. a 60. let 20. století, ve stejné době, kdy byla na vrcholu i operativní léčba psychiatrických chorob a abnormálního chování.

Když byla v 60. letech 20. století objevena levodopa, nahradila tato terapie stávající léčbu Parkinsonovy choroby. Navíc v následujících letech prudce poklesl počet neurochirurgických zásahů obecně jako odpověď na rostoucí protesty veřejnosti proti excesům provádějícím psychochirurgii.

Vzhledem k této historii se může zdát překvapující, že v posledním desetiletí nastala renezanace neurochirurgické léčby jak u neurologických, tak u psychiatrických onemocnění. Nejzásadnějším důvodem pro oživení těchto metod je zásadní pokrok, kterého dosáhl základní výzkum v oblasti organizace motorického systému a ve studiu chorob jako je Parkinsonova choroba.

Tento výzkum prováděný na primátech ukázal, že choroby týkající se motoriky (jako je Parkinsonova choroba) jsou výsledkem abnormální aktivity v oddělených nervových okruzích, a že modulace této aktivity za pomoci chirurgické intervence v několika klíčových bodech příslušných okruhů může efektivně zmírnit příslušné symptomy.<sup>1</sup>

Podnět pro oživení neurochirurgického přístupu je vyvolán několika faktory:

1. V pokročilém stádiu u mnoha chronických neuropsychiatrických chorob nejsou dostupná farmaka efektivní pro léčbu všech symptomů, nebo mají příslušné léky nepřijatelné vedlejší účinky.
2. Vzrostlo veřejné povědomí o dopadu těchto chorob na pacienta i jeho okolí.
3. Před zákrokem je vyžadován souhlas pacienta (s ohledem na jeho psychiatrický stav) a jsou uplatňovány i další metody ochrany pacienta a jeho práv.

Většina cílových oblastí pro funkční neurochirurgické zákroky, které se dnes provádějí, zahrnuje skupinu mozkových struktur nazývanou „bazální ganglia“. Tyto podkorové oblasti spadají do širší skupiny anatomicky oddělených mozkových oblastí, které často souvisejí s mozkovou kůrou nebo s thalamem. Tyto mozkové okruhy často podmiňují různé aspekty motoriky („motorické okruhy“), kognitivní/behaviorální funkce („asociativní okruhy“), nebo emoce a motivaci („limbické okruhy“).

Zhruba řečeno, poruchy hybnosti - jako je Parkinsonova choroba - pramení z abnormální neuronální aktivity v motorických oblastech, zatímco abnormality v limbických nebo asociativních oblastech mohou podmiňovat některé symptomy neuropsychiatrických onemocnění. Z toho plyne, že operace u pacientů s poruchou hybnosti se soustřeďují do motorických okruhů, zatímco neuropsychiatrické choroby jsou ovlivňovány zásahem do limbických a asociativních oblastí.

V nové generaci chirurgických přístupů dominuje hluboká mozková stimulace díky své schopnosti podnítit změny v aktivitě u určitých nervových okruhů. Hluboká mozková stimulace byla prvně objevena koncem 70. let 20. století pro léčbu motorických poruch nejprve jako léčba tremoru, později jako efektivní metoda léčby i pro Parkinsonovu chorobu a ostatní poruchy hybnosti.

V kontrastu k nevratným změnám po lézích při hluboké mozkové stimulaci mozek není trvale změněn, ale jen ovlivněn aplikací elektrického proudu způsobem, který může být změněn nebo dokonce zcela obrácen.

Během operace nutné k hluboké mozkové stimulaci jsou implantovány stimulační elektrody se čtyřmi kontakty do specifických oblastí mozku a programovatelný generátor pulsů je implantován podkožně pod klíční kost, podobně jako kardiostimulátor.

Generátor pulsů může být naprogramován, aby produkoval kontinuální stimulaci o optimální frekvenci, amplitudě a trvání do příslušné cílové oblasti mozku. Reverzibilita a regulovatelnost hluboké mozkové stimulace patří mezi hlavní výhody této metody. Možnost působení na přesnou oblast mozku navíc redukuje nepříznivé vedlejší efekty, které mohou provázet aplikaci léků působících na celý mozek.

Hluboká mozková stimulace nabízí výrazné výhody pacientům s poruchami motoriky i s dalšími neuropsychiatrickými nemocemi, mechanismus jejího působení přesto zůstává nejasný. Vědci byli nejprve přesvědčeni, že při hluboké mozkové stimulaci dochází k napodobení efektu lézí, ale novější studie ukázaly, že tato metoda mění vzorce aktivity v nervových sítích asociovaných s cílovou oblastí mozku tím, že aktivuje axony opouštějící či naopak vstupující do příslušného jádra.

## Poruchy hybnosti

Nejčastější použití hluboké mozkové stimulace je u pacientů s pokročilým stádiem Parkinsonovy nemoci - onemocnění, které je charakterizované zpomalením pohybů, třasem a svalovou rigiditou. Tyto symptomy jsou způsobeny ztrátou neurotransmiteru dopaminu v bazálních gangliích. Tento transmitter silně ovlivňuje aktivitu v motorických okruzích.

Zatímco ranná stádia Parkinsonovy choroby jsou přístupná farmakologické terapii, rozvoj nechtěných pohybů (dyskineze) způsobených medikací a snížení působení léků omezuje efektivnost farmakoterapie v pozdějších stádiích onemocnění. Hluboká mozková stimulace v určitých bazálních gangliích (v nucleus subthalamicus a ve vnitřním segmentu jádra globus pallidus) může zvrátit mnohé motorické poruchy provázející Parkinsonovu chorobu, stejně jako problémy způsobené přímo medikací.<sup>2,3</sup> Zásadní komplikace způsobené operací jsou vzácné, objevují se jen v 1 či 2 procentech případů, a dlouhodobé pozitivní efekty jsou značné.

Kromě subthalamických jader a globu pallidu, je v současné době testováno několik alternativních cílových oblastí, například nucleus pedunculopontinus. Tyto oblasti ukazují určité přísliby pro některé případy Parkinsonovy choroby. Hluboká mozková stimulace je také úspěšně používána i pro léčbu jiných onemocnění než je Parkinsonova choroba či tremor. V současné době je hluboká mozková stimulace testována u léčby různých forem dystonie, vysoce variabilní motorické poruchy charakterizované generalizovanými nebo fokálními nechtěnými kroutivými pohyby a abnormálními pózami. To přináší naději osobám, které na momentálně dostupnou léčbu reagují jen slabě.<sup>4</sup>

## Neuropsychiatrické poruchy

Díky mimořádnému úspěchu hluboké mozkové stimulace při léčbě Parkinsonovy choroby a dalších motorických poruch a díky poznání, že určité neuropsychiatrické stavy mohou být způsobeny podobně abnormální aktivitou v neurálních okruzích, neurochirurgové nyní začínají testovat použití hluboké mozkové stimulace u řady onemocnění. V současnosti jsou všechny tyto procedury striktně experimentální.

Jednou ze slibných oblastí je léčba obsedantně-kompulzivní poruchy, onemocnění charakterizovaného přítomností neodbytných myšlenek a kompulzivního chování. Neurochirurgická léčba za pomoci lézí byla tradičně zaměřena na empiricky ověřené oblasti, jako je anteriorní část capsula internalis. V současnosti bylo zjištěno, že hluboká mozková stimulace v této oblasti<sup>5</sup> nebo v blízkém ventrálním striatu může být také přínosná.

Tourettův syndrom, ve kterém se objevují rychlé nechtěné stereotypní pohyby a vokalizace (motorické a vokální tiky), a který je často spojován s obsedantně-kompulzivní chorobou, poruchy pozornosti spojené s hyperaktivitou, deprese a psychosociální obtíže mohou být také kandidáty na léčbu pomocí hluboké mozkové stimulace<sup>6</sup>.

Protože symptomy v dospělosti často polevují, léčba je vyhrazena pro ty případy, které se nezlepší spontánně. Na základě předchozích empirických lézových studií a podle znalostí o anatomii limbického systému byla hluboká mozková stimulace testována u několika pacientů. Struktury, které byly ovlivňovány, jsou: střední thalamická jádra nebo motorické a limbické části globu pallidu. Předběžné studie ukazují v některých případech značná symptomatická zlepšení.

Některé studie jsou nyní blízko vyhodnocení potenciálu hluboké mozkové stimulace u pacientů s těžkou depresí, kteří nereagují na konvenční terapii. Následující zobrazovací studie naznačují, že korová oblast cingulatus subgenual, nazývaná také oblast 25, může být klíčovou strukturou v depresi. Současné studie ukazují, že hluboká mozková stimulace v této oblasti opravdu přináší signifikantní klinická zlepšení u pacientů s depresí<sup>7</sup>. Při dlouhodobé stimulaci (šest měsíců) bylo u dvou třetin pacientů rezistentních k předchozí léčbě pozorováno signifikantní a přetrvávající zlepšení.

Nyní jsou potřeba další studie a rozsáhlejší a více kontrolované experimenty, aby mohla být potvrzena dosavadní zjištění, a aby mohla být shromážděna data z dalších cílových oblastí, jako je například ventrální striatum.

## Závěr

Hluboká mozková stimulace se stala neurochirurgickou metodou pro pacienty s omezuujícími motorickými poruchami. Momentálně je také testována u pacientů s řadou těžkých neuropsychiatrických poruch.

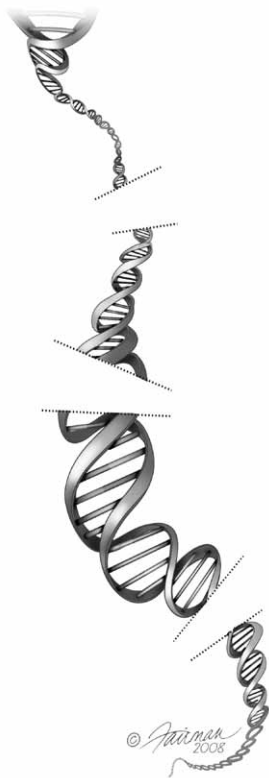
Ačkoliv u chorob jako obsedantně kompulzivní choroba, Tourettův syndrom a deprese je neurobiologický substrát prozkoumán méně než u poruch motoriky, zdá se, že společným prvkem mezi těmito stavy je, že jsou spojeny s dysfunkcemi v nervových okruzích. Hluboká mozková stimulace tak může být účinná i u pacientů, kteří jsou rezistentní na ostatní typy léčby.



# POKROKY VE VÝZKUMU MOZKU ZA ROK 2007



# ONEMOCNĚNÍ VYSKYTUJÍCÍ SE V DĚTSTVÍ



Genetika autismu	20
Porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou (ADHD)	21
Pokrok ve výzkumu Rettova Syndromu	22
Důležitý enzym u Fragilního X	24

V roce 2007 se vědcům podařilo identifikovat několik genů, které mají vztah k široké skupině dvou nejčastějších vývojových poruch známých jako *autismus* nebo *porucha pozornosti - ADHD (attention - deficit/ hyperactivity disorder)*. Mimoto se výzkumníci začali přibližovat k objevu potenciálního léku proti fyzicky nejvíce invalidizující formě autismu zvané *Rettův syndrom*. Tato nemoc je charakteristická svým výskytem především u dívek, protože jen málo chlapců s touto diagnózou přežije déle než do dvou let života. Podobně tomu bývá i u syndromu *fragilního chromozomu X*, což je naopak nejčastější mentální retardace objevující se především u chlapců.

## Genetika autismu

Ačkoliv již studie na dvojčatech prokázaly, že autismus je vysoce dědičně zatížená skupina onemocnění, vědci nebyli zatím schopni identifikovat z dosud známých genů žádné „silné“ kandidáty, jež by za tento typ onemocnění přímo zodpovídali. Navíc existuje mnoho pacientů s autismem, v jejichž rodinách se tato choroba nikdy nevyskytovala, což jen poukazuje na to, že genetické rizikové faktory jsou poměrně komplikované. V roce 2007 však skupina vědců vedená Johnatanem Sebatem z Laboratoře v Cold Spring Harbor vnesla zcela nový přístup do toho, jak lze také na genetické aspekty autismu nahlížet.

V dubnovém čísle časopisu *Science* Sebat a jeho kolegové podali zprávu o tom, že se genové mutace zvané „variací počtu kopií“ („copy number variation“, „CNV“), které se však nemusejí vyskytovat u ani jednoho z rodičů, zdají být daleko větším rizikovým faktorem pro vznik autismu než se dříve předpokládalo.<sup>1</sup> Pro tyto mutace jsou typické delece drobných genových segmentů. Sebatův tým hledal tento typ mutací u celkem 264 rodin, z čehož u 118 tzv. „simplexních“ rodin bylo postiženo autismem jedno dítě, u 47 rodin tzv. „multiplexních“ bylo postiženo autismem více sourozenců a u 99 kontrolních rodin se toto onemocnění nikdy nevyskytovalo.

Badatelé zjistili, že u těch dětských autistů, jejichž sourozenci nebyli postiženi tímto onemocněním, byl přítomen 10% výskyt delecí genových segmentů v porovnání s pouze 2,6% výskytem delecí u dětí z „multiplexních“ rodin nebo 1% výskytem u kontrolních rodin. Pro tyto delece je typické, že se vyskytují na mnoha různých místech v genomu. Tato data jsou v souladu s hypotézou, že existuje mnoho genů majících vztah k autismu a mohou částečně vysvětlit, proč objevy předchozích genetických studií byly tolik rozporuplné.

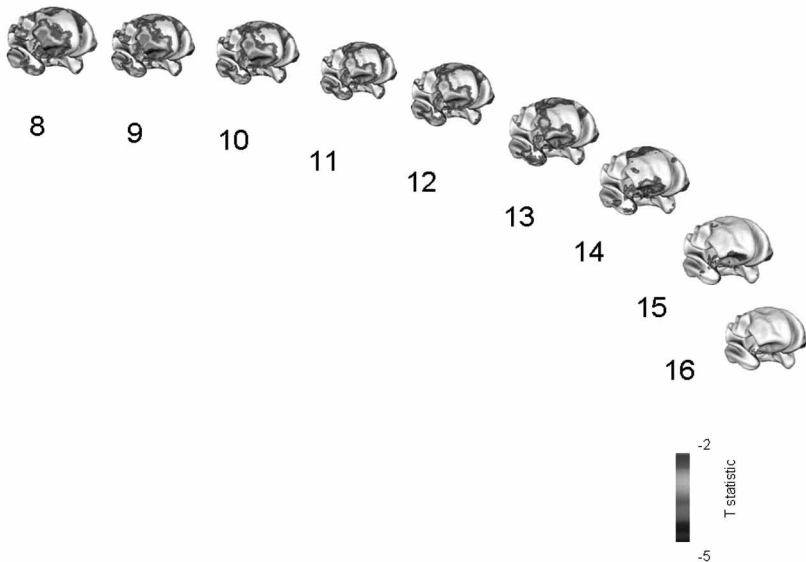
Skutečnost, že při onemocnění může být poškozeno mnoho genů, poukazuje na zásadní fakt o autismu: za častý výskyt všech společných znaků autismu (poškozená sociální interakce, potíže v komunikaci, omezené zájmy a chování) nejsou ani tak zodpovědné společné geny, jako spíše společné biologické cesty, které jsou zastoupeny rozmanitými skupinami mnoha genů.

Tyto nové poznatky mají také důsledek pro klinickou praxi. Díky možnému vyšetření dětí s autismem na to, zda jsou u nich přítomny samovolně vznikajících mutace, mohou klinici informovat rodiče o možném riziku vzniku autismu i u dalších sourozenců. Toto riziko je totiž mnohem menší, pokud je u jejich postiženého dítěte přítomná pouze jedna samovolná mutace .

## Porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou (ADHD)

Onemocnění *ADHD* (*attention-deficit/hyperactivity disorder*) je charakterizováno několika znaky: výskyt je velmi častý (postiženo je 3-7 % dětí), je zde velmi vysoká dědičná zátěž a toto onemocnění má tendenci se vylepšit s postupným dospíváním.

V dubnovém čísle časopisu *Archives of general Psychiatry* Philip Shaw a jeho kolegové z Národního institutu Mentálního zdraví vyšetřovali vliv jednoho z nejznámějších rizikových faktorů pro tuto nemoc<sup>2</sup>. Vědci studovali gen, který kóduje jednu z nej-



Děti s poruchou pozornosti spojené s hyperaktivitou (ADHD), mají tenčí mozkovou kůru než nepostižené děti, ale mozkové scany (čísla značí věk dětí) ukazují, že ve 30% případů, ve kterých je ADHD spojena s určitou vzácnou genetickou odchylkou, se tento rozdíl srovná přibližně v 16 letech.

vzácnějších forem receptoru pro mediátor dopamin zvaný D4. Narozdíl od ostatních dopaminových receptorů má tento receptor sedm opakujících se variant v části genu zvané „axon 3“. Tato genetická varianta odpovídá asi za 30 procent dědičných případů onemocnění, což z ní dělá bezkonkurenčně nejsilnějšího genového kandidáta podmiňujícího tuto chorobu.

Vědci proto v této studii nashromáždili vzorky DNA, klinická data a snímky z magnetické rezonance u 105 dětí s ADHD a u 103 zdravých dětí. Analýza dat ukázala, že u dětí s ADHD, které měly zmiňovanou formu sedmkrát opakujícího se genu, byly patrné lepší klinické výsledky a vyšší inteligence v porovnání s dětmi, které tuto variantu genu neměly. Tyto nálezy byly vysoce specifické a zatím nebyla nalezena žádná podobná vazba, ať již s klinickými nálezy nebo s charakteristickým vývojem mozkové kůry u ostatních známých rizikových genetických faktorů pro ADHD.

Výzkumníci mimoto objevili, že u dětí s ADHD, které měly již zmiňovanou sedmkrát opakující se variantu genu, byl patrný neobvyklý model vývoje kůry: tloušťka oblastí kůry důležitých pro kontrolu pozornosti byla zpočátku malá, jakmile však kůra zvětšila svoji tloušťku, tyto děti kolem šestnáctého roku věku dohnaly svoje zdravé vrstevníky.

Předchozí studie provedená stejnou skupinou vědců ukázala, že tento model vývoje kůry byl asociován s lepšími klinickými výsledky u ADHD. Studie z roku 2007 tedy dokázala spojit poznatky z genetiky společně s výsledky jak v oblasti výzkumu vývoje kůry, tak s výsledky klinického výzkumu, což nám dává naději, že v budoucnu by mohl takový „genetický“ typ informace být pro kliniky rozhodujícím nástrojem pro následující léčbu.

## Pokrok ve výzkumu Rettova Syndromu

Rettův syndrom způsobuje mutace genu pro methyl-CpG-binding proteinu 2 (MeCP2), který ovlivňuje hlavně dívky. Symptomy se začínají objevovat již v útlém dětství, a jsou provázeny ztrátou řeči a také ztrátou normální schopnosti pohybovat se nebo používat ruce. Běžně bývá narušen vzorec dýchacích pohybů a často je přítomný třes, podobně jako u Parkinsonovy choroby.

Ženy s Rettovým syndromem mají jeden mutovaný a jeden normální MeCP2 gen. To je také důvod, proč jsou myši samičky s vyřazeným genem na chromozomu X nejlepším modelem pro studování této choroby. U těchto myší se mezi 4-12 měsícem věku vyvinou příznaky podobné jako je tomu u Rettova syndromu, jde zejména o třes a problémy s pohyblivostí a chůzí. Tyto symptomy lze trvale sledovat během jinak normálně dlouhého života.

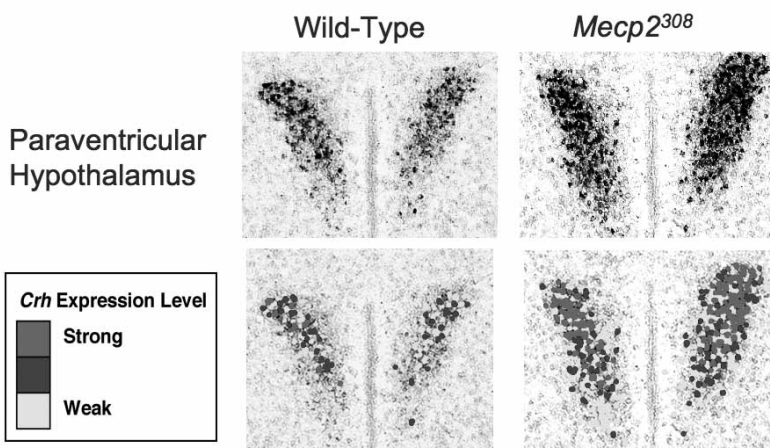
Ačkoliv neurony mají menší větvení než má normálně být, není zde důkaz pro to, že by u myšího modelu nebo u samotných pacientek docházelo k úmrtí nervových buněk (narozdíl od neurodegenerativních chorob jako je Parkinsonova, Huntingtonova nebo Alzheimerova choroba). Protože vadné neurony zůstávají i přes svůj deficit stále naživu, položili si vědci z *Wellcome Trust Centre* na univerzitě ve skotském Edingburgu,



*Adrian Bird a kolegové z Wellcome Trust Centre for Cell Biology ve Skotsku upravili tvorbu proteinu zvaného MeCP2 v myším modelu Rettova syndromu. Zjistili, že obnovení tvorby MeCP2 zvrátilo příznaky této choroby.*

kteří se zabývají buněčnou biologií, otázku, zda obnovení normálního MeCP2 proteinu může zachránit (nebo znovu obnovit) nervovou funkci a tím i případně vyléčit postižené myši.

## ***Crh* Expression is Enhanced in *Mecp2*<sup>308</sup> Mice**



*Mutace proteinu MeCP2 způsobují Rettův syndrom. Myši s těmito mutacemi vykazují zvýšené hladiny stresového hormonu zvaného kortikotropin uvolňující hormon, který se vytváří v hypotalamu, a který pravděpodobně přispívá ke vzniku stresu a úzkosti provázejících Rettův syndrom.*

V únorovém vydání časopisu *Science* Adrian Bird a jeho kolegové testovali tuto hypotézu vpravením jakési „stop – kazety“ do myšního *MeCP2* genu, čímž se zabránilo v další tvorbě *MeCP2* proteinu<sup>3</sup>. Takto zablokovaný gen mohl být znovu aktivovaný teprve až po injekčním vpravení látky Tamoxifen, která uvedla do pohybu sled molekulárních událostí vyúsťujících ve zrušení účinku „stop kazety“, čímž se mohla opět aktivovat produkce proteinu genu *MeCP2*.

Vědci nejprve čekali, dokud se u myších samic plně nerozvinou očekávané příznaky a pak podali Tamoxifen. K velkému překvapení vedla obnova funkce *MeCP2* genu vyrábět *MeCP2* protein k úplnému vymizení třesů, k normalizaci dýchání i k normalizaci pohyblivosti a chůze i u těch myší, které byly někdy jen několik dní před smrtí. Z elektrofyziologických měření se navíc ukázaly obnovené některé další funkce, jako je schopnost nervových buněk odpovídat na stimulaci .

Vědci také zkoušeli podávat Tamoxifen myším samcům poté, co se u nich vyvinuly stejné symptomy jako u samic. Většina symptomů opět ustoupila po znovuoobnovení funkce *MeCP2* genu, a tyto myši se opět dožily normálního věku.

Tyto nálezy ukazují, že Rettův syndrom je potencionálně reverzibilní, což může být inspirující i pro podobný výzkum u jiných příbuzných forem autismu.

## Důležitý enzym u Fragilního X

Výzkumná skupina vedená laureátem Nobelovy ceny, Susumem Tonegawou z Massachusettského Technologického institutu (*Massachusetts Institute of Technology*) získala podobně povzbuzující výsledky týkající se syndromu fragilního X, nejčastější dědičné formy mentální retardace u dětí, která se vyskytuje primárně u chlapců. Výsledky z jejich výzkumu byly publikovány v červencovém čísle *Proceedings of the National Academy of Sciences*<sup>4</sup>.

V této studii myši s modelem syndromu fragilního X měly podobné příznaky jako jsou u lidských pacientů: hyperaktivita, opakující se pohyby, deficit pozornosti, problémy s učením a pamětí.

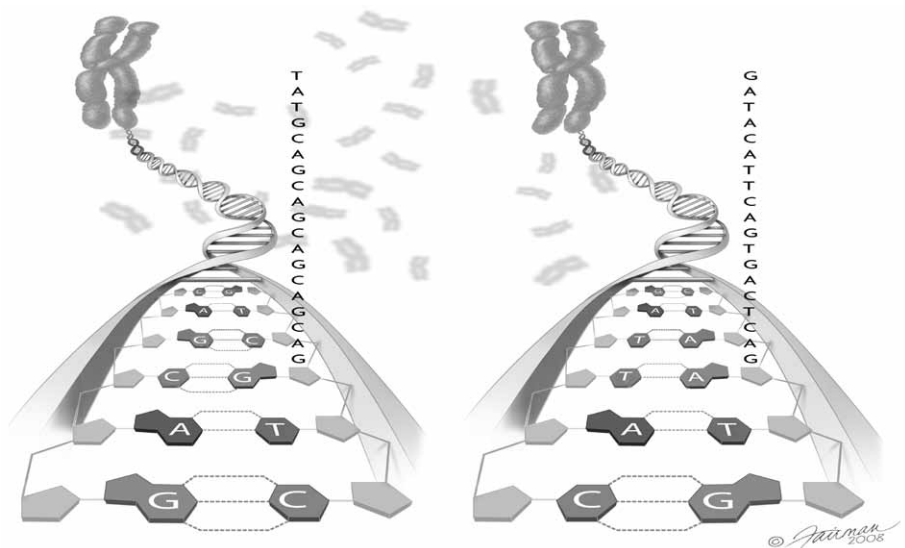
Experimentální zvířata měla také strukturální abnormality mozku, které se podobaly abnormalitám u lidí. V mozcích sameček bylo sice velmi mnoho dendritických trnů na neuronech, ale každý dendritický trn byl tenčí a delší než má být normálně, a navíc přenos elektrického signálu byl mnohem slabší než u normálních jedinců. Dendritické trny jsou malé výčnělky na dendritech podobajících se větvím neuronu, které získávají chemické signály od ostatních neuronů a komunikují dále s hlavními buněčnými těly.

Vědci předpokládali, že inhibování jistého enzymu v mozku by mohlo být efektivní cestou, jak zvrátit nejen tyto strukturální změny, ale i vysilující příznaky syndromu fragilního X. Tento enzym nazývaný *p21-aktivující kináza* ovlivňuje množství, velikost a tvar spojení mezi neurony v mozku.

Výzkumníci objevili, že omezením aktivity tohoto enzymu dojde u myši ke zvrácení strukturálních abnormalit neuronálních spojení. Navíc inhibice enzymu vedla k přestavbě elektrických spojení mezi neurony v mozcích myši, což postupem času vedlo i ke zlepšení jejich abnormálního chování.

Protože exprese genu který inhibuje *p21 aktivující kinázu* probíhá až po narození, je možné, že aplikace látek inhibujících aktivitu tohoto enzymu, by jednou mohla být využita k prevenci nebo ke zvrácení mentálních poškození u malých dětí s diagnózou syndromu fragilního X.

# PORUCHY HYBNOSTI



Huntingtonova choroba

28

Parkinsonova nemoc

31



V oblasti výzkumu poruch hybnosti, Huntingtonovy a Parkinsonovy nemoci, se v roce 2007 podařilo objasnit některé genetické a molekulární podklady těchto chorob, zároveň však také došlo k poodhalení jejich nebyvalé složitosti – což poněkud zchladilo nadšení z možných nových léčebných pokroků. Vědci tvrdí, že k hlubšímu porozumění oběma nemocem je třeba daleko důkladnějšího zkoumání do mozkových buněk a molekulárních pochodů v nich probíhajících.

## Huntingtonova choroba

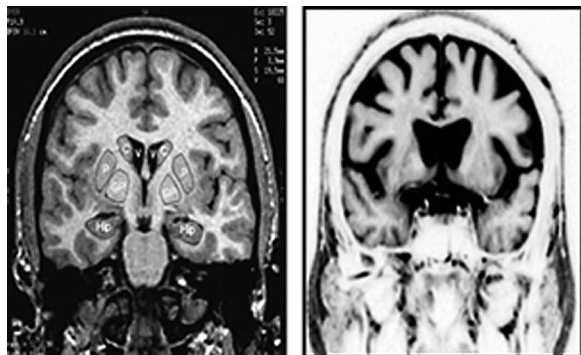
Lidé, kteří onemocní Huntingtonovou nemocí, se s genetickou mutací podmiňující tuto chorobu již rodí, ale klinické příznaky se u většiny z nich objeví až po čtyřicítce. Tato dlouhá prodleva je pro badatele záhadou, ale určitá vysvětlení se již přeci jen objevují.

Jeden z nejpodněnějších pohledů na mechanismus vzniku Huntingtonovy choroby přišel během roku 2007 z Mayo Clinic (ale nejen odtud). Cynthia T. McMurray a její spolupracovníci tam zkoumali průběh choroby v souvislosti s pochody oxidace DNA a jejich oprav, o nichž je již dlouho známo, že hrají klíčovou úlohu v samotném běžném stárnutí.

Během života každé buňky jsou nukleotidy v řetězci její DNA napadány atomy kyslíku. Tyto okysličené, narušené části DNA jsou potom prostřednictvím různých enzymů v buňce vystřihovány a opravovány. Posloupnost tří bazí DNA – tripletu složeného z cytosinu, adeninu a guaninu (CAG), přítomných od narození na 4. chromozomu - je nositelkou příkazu k tvorbě bílkoviny huntingtinu, jež hraje ve zdravé buňce klíčovou úlohu při transportu neurotransmiterů z těla buňky skrze nervový axon dále k synapsím (nervovým spojením), kde se odehrává komunikace mezi dvěma různými nervovými buňkami. V článku, zveřejněném v časopise *Nature*, McMurray ukazuje, že u lidí, kteří jsou nositeli mutace způsobující Huntingtonovu chorobu, je zvětšení počtu opakování zmíněného tripletu na chromozomu 4 důsledkem právě tohoto děje<sup>1</sup>.

Za běžných okolností se triplet CAG na lidském 4. chromozomu opakuje asi 10 až 35 krát. Má-li však člověk na 4. chromozomu díky mutaci tripletů CAG celkem čtyřicet a více, projeví se u něj dříve či později příznaky Huntingtonova onemocnění. A čím je počet tripletů vyšší, tím se příznaky onemocnění v průměru objevují časněji. Tak například dítě, u kterého se triplet CAG opakoval 95 krát, mělo záchvaty, pokles kognitivních schopností a nervosvalové poruchy již ve 3. roce věku, a důsledku Huntingtonovy choroby zemřelo již v 11 letech.

McMurryová ukazuje, že obvyklý způsob opravy DNA v buňkách v nich zvyšuje počet tripletů CAG. Domnívá se, že je to výsledkem působení jediného enzymu, enzymu *OGG1*, který je příčinou toho, že se v nervových buňkách čím dále více tvoří toxická forma Huntingtonovy bílkoviny (*huntingtinu*). Tato mutovaná forma obsahuje neobvyklý přebytek glutaminu. To je jinak pro buněčný metabolismus klíčová aminokyselina, nadbytečný glutamin však mění vlastnosti huntingtinu – jednotlivé bílkoviny



*Mozkové scany ukazující dramatický rozdíl mezi mozkiem zdravého jedince (vlevo) a jedince trpícího Huntingtonovou chorobou (vpravo).*

se shlukují dohromady a v buněčném jádru vzniká nesoulad. Díky němu se buněčné funkce stále více a více narušují a posléze se projeví i klinické příznaky Huntingtonovy nemoci.

Tento pozorovaný jev je v souladu se známým nepřímo úměrným vztahem mezi počtem tripletů CAG a věkem propuknutí nemoci. Lidé, kteří mají v dědičné výbavě větší počet opakování tripletů CAG, mívají příznaky nemoci časné. Naopak u těch, kteří zdědí tripletů méně, se příznaky objeví až poté, co jim opravný proces DNA postupem času v buňkách zvýší počet tripletů CAG nad hladinu škodlivosti.

Myš, která nemá enzym *OGG1*, má pomnožení tripletů CAG podstatně omezeno a žádné příznaky nemoci díky tomu nevznikají. To ukazuje na skutečnost, že oprava DNA se dá provádět i prostřednictvím nějakých jiných, „záložních“ enzymů. Zároveň to naznačuje, že za zvýšením počtu CAG tripletů stojí výhradně enzym *OGG1*. Obojí dohromady nakonec vede k úvaze, že kdyby se nějak podařilo u lidí tento enzym zablokovat, potom by se daly škody způsobené narůstajícím množstvím zmutovaného huntingtinu (s následným propuknutím Huntingtonovy nemoci) význačně oddálit – anebo jim dokonce předejít úplně.

Vědci v Cambridge a na Harvardu zvolili jiný přístup. Pokoušejí se toxický účinek pozměněného huntingtoninu zmírnit tím, že stimulují buňky k účinnějším reparačním procesům.

Stuart L. Schreiber a David C. Rubinsztein se spolupracovníky otiskli v časopise *Nature Chemical Biology* článek týkající se autofagie u kvasinek – tedy pochodu, kterým buňky nakládají s vadnými a neúplnými bílkovinami (jakou je například pozměněný huntingtin). Nabídnou-li se kvasinkám látky, které se nazývají „nízkomolekulární stimulanty“ („small-molecule enhancers“), autofagie se jimi vystupňuje. Pokud by se podařilo autofagii takto vystupňovat u lidí s Huntingtonovou chorobou, nijak by to sice nevedlo ke zpomalení tvorby huntingtinu, nebo dokonce k jejímu zastavení, jeho toxické zbytky by se však z buněk účinněji odstraňovaly. Badatelé doufají, že by se tak vznik a rozvoj příznaků Huntingtonovy nemoci dal oddálit.

Zdá se, že pozměněný huntingtin způsobuje i celou řadu dalších potíží. Ty zkoumá Elena Cattaneo s kolegy na Milánské univerzitě.

Je známo, že huntingtin například podporuje tvorbu mozkového nervového růstového faktoru (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*). To je bílkovina, která má příznivý vliv na stávající nervové buňky a povzbuzuje u nich vznik a rozrůstání nervových spojení, dokonce i růst celých nových neuronů. Kvůli odumírání neuronů ve striatu u pacientů s Huntingtonovou chorobou začínají tito lidé trpět celou řadou neurologických příznaků, například křečemi. V roce 2001 Cattaneo se spolupracovníky ukázali, že hladiny BDNF jsou u lidí s Huntingtonovou chorobou nižší<sup>3</sup>.

---

*Myši s příznaky Huntingtonovy choroby mají nedostatek cholesterolu a vědci tento nedostatek připisují stejné mutaci proteinu huntingtinu, která se nachází u lidí s Huntingtonovou chorobou.*

---

V roce 2007 tento objev dále rozpracovali a přišli s nálezem genetického regulačního místa, ve kterém se u lidí trpících Huntingtonovou chorobou ovlivňuje tvorba BDNF<sup>4</sup>. Toto místo je však ve stejné oblasti spolu s další tisícovkou genů, které neovlivňují pouze BDNF. Z toho je možné soudit, že u lidí s Huntingtonovým onemocněním mohou být poškozeny i jiné geny, které ovlivňují nervové buňky. V současnosti proto Cattaneo se spolupracovníky pátrají po molekulách, které mohou napodobovat působení normálního huntingtinu a zvyšovat tak přes příslušné geny tvorbu BDNF. Do dnešního dne se jim podařilo určit tři takové látky, které zvyšují tvorbu BDNF v buňkách postižených při huntingtonismu<sup>5</sup>.

Zdá se, že BDNF také ovlivňuje a řídí vznik a rozrůstání nervových spojení i prostřednictvím zvyšování obsahu cholesterolu v synaptických váčcích<sup>6</sup>. V roce 2005 Cattaneo se spolupracovníky objevili, že buňky a tkáně u lidí s Huntingtonovým onemocněním mají nižší hladiny cholesterolu. Pokud přidali k nervovým buňkám ze striata (které při onemocnění patří k nejpostiženějším) cholesterol, zabránili tím jejich buněčné smrti<sup>7</sup>. V článku, uveřejněném v *Human Molecular Genetics* v roce 2007, Cattaneo a kolegové uvádějí, že také myši v modelu Huntingtonovy choroby vykazují nedostatek cholesterolu, a přisuzují to působení téhož pozměněného huntingtinu nalézaného u lidí s Huntingtonovou chorobou<sup>8</sup>.

Vědci proto předpokládají, že BDNF má přímý vliv na tvorbu cholesterolu, a vyslovili hypotézu, že je možné sjednotit tyto dvě zdánlivě samostatné poruchy.

Pokud jde o léčebné využití, musí klinické využití počkat na určitý druh genetického zásahu, který by dokázal v buněčné DNA omezit množství tripletů CAG vedoucích k tvorbě mutovaného huntingtinu. Na druhé straně současné studie ukázaly, že malá molekula nazvaná C2-8 dokáže potlačit shlukování vadného huntingtinu uvnitř buněk, což by mohlo rozvoj chorobných příznaků přinejmenším zpomalit<sup>9</sup>.

## Parkinsonova nemoc

V roce 2007 vědci rozvíjeli dva nové způsoby terapie Parkinsonovy nemoci. Lidem, trpícím takovými příznaky, jako jsou třes a svalová ztuhlost, se tak dostává nové naděje na léčbu.

Výzkumníci z Northwestern University publikovali v časopise *Nature*, že dokáží „omladit“ nervové buňky tvořící dopamin. Ty se nacházejí v mozkovém okrsku zvaném substantia nigra pars compacta (*černá hmota, část hutná*), jejíž buňky u lidí s Parkinsonem odumírají – čímž mozek přichází o dostatek nervového přenašeče nutného k zachování normální pohyblivosti<sup>10</sup>.

K zajištění pravidelné látkové výměny tyto buňky obvykle využívají vápníkových kanálů. Podle zjištění Jamese Surmeira a jeho spolupracovníků se ale i myši narozené bez vápníkových iontových kanálů mohou pohybovat a chovat obvyklým způsobem. Je to proto, že jejich buňky tvořící dopamin nahrazují chybějící vápníkové kanály používáním kanálů sodíkových, které jsou za běžných okolností činné pouze v mládí jedince.

V dalších pokusech proto badatelé použili isradipin, inhibitor vápníkového kanálu, aby jim blokovali kalciové kanály u normálních myší. Asi na 30 minut buňky skutečně přestaly fungovat. Potom však svoji pravidelnou činnost obnovily – to když začaly fungovat doposud nevyužívané kanály sodíkové. Následně vědci voperovali tabletu isradipinu do podkoží myšího modelu Parkinsonismu; u takto ošetřených zvířat se poruchy hybnosti, typické pro toto onemocnění, vůbec nerozvinuly.

Další důkaz, že isradipin by mohl být léčebně využit, pramení z toho, že isradipin patří do skupiny látek užívaných při léčbě vysokého krevního tlaku. Jedna zpětná studie ukázala nižší výskyt Parkinsonova onemocnění u lidí s vysokým krevním tlakem léčených právě tímto přípravkem.<sup>11</sup>

Další možnou příčinou zániku nervových buněk, tvořících v mozku dopamin, může být selhání mitochondrií, váčků, které uvnitř buněk slouží jako energetická centra. Vědci ze Stanfordu ukázali, že mutace v genu zvaném *pink1* má souvislost s vyšším výskytem Parkinsonovy choroby<sup>12</sup>. Ale octomilky s touto mutací měly zdegenerované nejen nervové buňky tvořící dopamin, ale kromě toho jim zakrněly i létací svaly.

Atrofii svalů přitom předcházely právě abnormality nacházené v mitochondriích. To, že poruchu mitochondrií můžeme u Parkinsonovy choroby skutečně předpokládat, vyvozují autoři i ze znalostí o pesticidech. Je známo, že pesticidy zvyšují nebezpečí onemocnění Parkinsonovou chorobou, a ví se, že utlumují právě činnost mitochondrií. Tato porucha se ale neprojevuje u těch mušek, které vrozeně tvoří nadbytek *parkinu*, bílkoviny, která se podílí na odstraňování jiných chybně sestavených bílkovin. Lze se tedy domnívat, že *pink1* a *parkin* působí u octomilek přes stejný mechanismus, který ovlivňuje jak činnost mitochondrií, tak i buněčné přežívání.

Pokud jde o možnosti léčby, byl výzkum v roce 2007 velmi nadějný v oblasti genové terapie. V první studii genové léčby Parkinsonova onemocnění bylo dosaženo významného zlepšení stavu u dvanácti pacientů bez nežádoucích vedlejších škodlivých účinků<sup>13</sup>. Výzkumníci z New York–Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical



*Yu-Hung Kuo (vlevo) sleduje Michaela Kaplitta z Newyorské Presbyterian Hospital/Weill Cornell Center, který se chystá provést infúzi enzymu s nadějí, že zlepší pohyblivost u pacienta s Parkinsonovou chorobou.*

Center vpravili těmto nemocným dobrovolníkům do mozku neškodný virus nesoucí gen pro enzym, který se jmenuje GAD (glutamic acid decarboxylase). GAD je genem pro aminokyselinu GABA, nervový přenašeč, který tlumí přehnané nervové impulzy a umožňuje tak koordinaci pohybů.

Virus nesoucí GAD, jinak neškodný, byl vpraven do subtlamického jádra, které ovlivňuje pohyby. Michael Kaplitt se spolupracovníky doufali, že tímto krokem podpoří tvorbu GABA, a tudíž znovu obnoví obvyklou pohybovou koordinaci. (M. Kaplitt provedl v roce 2003 první chirurgický zásah na světě, který souvisel s genovou léčbou Parkinsonismu.)

Aby se možné nebezpečí pro pacienty omezilo na co nejmenší míru, byl tento neškodný virus vpraven do určených oblastí pouze v jedné polovině mozku. Protože ale pacienti měli příznaky poruchy oboustranné, umožnilo toto bezpečnostní opatření zároveň přesně rozpoznávat a změřit případná zlepšení. Tři měsíce po chirurgickém zásahu vykázala skupina pacientů zlepšení pohyblivosti o 25-30% procent (měřeno škálou Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Někteří jedinci se ale zlepšili dokonce o celých 40-65%.

Toto působivé zlepšení upozornilo na možnost spojit tento způsob léčby s hlubokou mozkovou stimulací, která se též často u pacientů s Parkinsonovou chorobou používá. S její pomocí se dají zvládat poruchy chůze a pohybové obtíže u těch pacientů, kteří již dále nemohou snášet léčbu léky (viz též v kapitole Neuroetika). Hluboká mozková

stimulace je v současné době vyzkoušeným a přijímaným způsobem léčby u těch pacientů trpících Parkinsonovou chorobou, u nichž již nelze příznaky nadále ovlivňovat podáváním prekursoru L-DOPA, anebo u těch, pro něž jsou vedlejší účinky z dlouhodobé léčby pomocí L-DOPA již neúnosné.

Ve výzkumu hluboké mozkové stimulace vědci nadále pokračují. Zkoumá se, ve kterých místech přináší zanoření mozkových elektrod největší efekt. Jiná současná studie ukázala, že na nervové buňky v substantia nigra (které tvoří dopamin a jsou nemocí postižené) má hluboká mozková stimulace ochranný účinek.<sup>15</sup> V roce 2007 přišli výzkumníci v Itálii s novým postupem u hluboké mozkové stimulace – umístili elektrody do nové oblasti, do jádra pedunkulopontinního, které hraje důležitou úlohu v řízení chůze<sup>14</sup>. Elektrody dráždily pedunkulopontinní jádro s frekvencí 25 Hz a subthalamické jádro s frekvencí 185 Hz. Celkem šest pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří nereagovali dobře na léčbu léky, zcela jasně zareagovalo. Podle škálovacích metod se pacienti celkově zlepšili o více nežli o 60% – tedy výrazně více, než kdy bylo dosaženo stimulací jen jedné z těchto oblastí anebo při léčbě farmaky.

Hluboká mozková stimulace je pro pacienty trpícími Parkinsonovou chorobou patrně největšímsoučasným příslibem. Při této léčbě se elektrody zanořují hluboko do mozku, do oblasti nazvané subthalamické jádro. Elektrody jsou potom zapojeny a generovaný proud má za cíl ovlivňovat elektrická spojení v rámci jednotlivých mozkových okruhů i mezi nimi navzájem. Hluboká mozková stimulace tak dokáže tlumit nadměrné nervové impulsy, které následně vedou k nevladatelným pohybovým příznakům Parkinsonovy choroby, zejména ke třesu.

# PORANĚNÍ NERVOVÉHO SYSTÉMU



O důležitosti rychlého zákroku

36

Zacíleno na tumor s molekulární přesností.

37

Poranění páteřní míchy: klinické testy jsou na cestě

40

Mezi poranění nervového systému patří i řada poruch ovlivňujících mozek a míchu, včetně mozkové mrtvice, poranění míchy a mozkových nádorů. V roce 2007 vědci opět zdůraznili důležitost bezprostředního lékařského zásahu po mrtvici, vyzkoušeli nové přístupy k léčbě mozkových nádorů a pracovali na vylepšení klinických testů nových léčebných postupů při poranění páteře.

## O důležitosti rychlého zákroku

Dostat se včas do nemocnice a tam dostat náležitou péči – to je i nadále tou nejlepší radou, kterou klinický výzkum mozkové mrtvice může poskytnout. Nové údaje z Evropy zase zdůrazňují význam preventivní péče u lidí s transientními (přechodnými) neurologickými obtížemi.

Americká asociace pro srdeční choroby (American Heart Association) spolu s Americkou asociací pro mozkovou mrtvici (American Stroke Association) v květnu aktualizovaly svoje směrnice pro akutní péči po mrtvici. Zdůraznily důležitost podání protisrážlivě působící látky *tPA* (tkáňový aktivátor plazminogenu) a to nejpozději do třech hodin od příhody, aby tak došlo k co nejmenšímu poškození po ischemické mrtvici.<sup>1</sup> (Ischemická mrtvice je způsobena nedostatkem kyslíku v mozku, což je nejčastěji důsledkem ucpaní tepen vedoucích krev do mozku.) Nové směrnice dále vyžadují lepší připravenost pracovníků ambulancí k okamžitému zásahu. Nové údaje ze středisek pro kontrolu a prevenci nemocí ukazují, že z pacientů postižených mrtvicí se jen méně než polovina dostane do nemocnice dříve než za dvě hodiny od nástupu neurologických příznaků.<sup>2</sup> Zatímco těžší případy mrtvice se projevují zjevnými příznaky jako je zastřené vidění, nezřetelná mluva, otupělost, či paralýza na jedné straně těla, jindy jsou projevy ischemie dočasné a neponechávají žádné klinicky rozpoznatelné následky. Tyto případy se nazývají transientní ischemické ataky. Zobrazovací studie na pacientech s přechodnými neurologickými obtížemi ukázaly, že řada z nich zřejmě prodělala velmi mírnou, tzv. subklinickou mrtvici. Jakmile se objeví přechodná ischemická ataka, je velmi vysoká pravděpodobnost, že vlastní příčina tohoto stavu přetrvá a pokud není náležitě léčena, může přejít v závažnější případ mrtvice.

Transientní ischemická ataka i mírná mrtvice jsou tedy vysoce rizikovými faktory pro vznik těžší mrtvice. Zásahy následující po transientní atace mají za cíl zabránit dalším příhodám v následujících týdnech a měsících. Nyní máme již mnoho důkazů o tom, že mrtvici lze zabránit léčbou rizikových faktorů, jako jsou vysoký krevní tlak či vysoká hladina cholesterolu. Na důležitost neprodlené preventivní terapie u lidí, kteří prodělali transientní ataku, upozorňují hned dva říjnové články. V časopisu *Lancet* oxfordský neurolog Peter Rothwell přináší společně se spoluautory zjištění, že pacienti, u kterých byla nasazena preventivní terapie do 24 hodin od transientní ischemické ataky, měli dramaticky nižší riziko prodělání těžké mrtvice v průběhu následujících tří měsíců.<sup>3</sup> Přesněji řečeno, pravděpodobnost opakované mrtvice se snižuje z 10 na 2 procenta, což představuje o 80 procent menší riziko. To by podle autorů jen ve Spo-

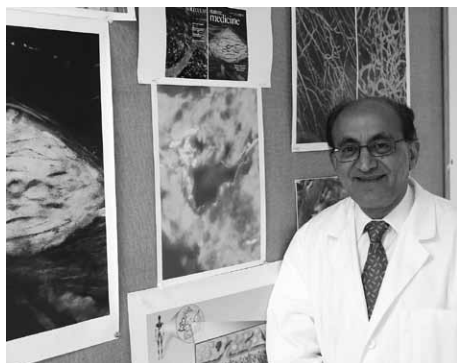


jeném království mohlo přinést roční pokles počtu případů mrtvice o 10000. Studie se zúčastnilo 600 lidí, rekrutujících se z řad účastníků širší oxfordské studie o výskytu případů mrtvice a transienčních ischemických atak.

Druhý článek, který rovněž potvrzuje význam rané intervence vyšel v *Lancet Neurology* a jeho hlavním autorem je neurolog Pierre Amarenco, který se zabývá mozkovou mrtvicí ve fakultní nemocnici Bichat-Claude Bernard v Paříži. Výzkumníci hodnotili 1085 pacientů s podezřením na transienční ischemickou ataku a kteří byli přijati k hospitalizaci. Okamžitě byla provedena zobrazovací vyšetření mozku, srdce a cév. Pacienti, kteří prodělali transienční ataku, nebo u nichž bylo k tomu alespoň důvodné podezření, byli okamžitě podrobeni preventivní léčbě zahrnující aplikaci léků snižujících krevní tlak a cholesterol a aspirinu pro snížení krevní srážlivosti. Asi u pěti procent pacientů byl proveden zákrok kvůli rozšíření karotidy - hlavní tepny, která vede krev do mozku. Pacienti prodělali buď otevřenou operaci (tzv. endarterectomie karotidy) nebo jim byl aplikován trans-arteriálně stent (endovaskulární terapie). Dalším pěti procentům pacientů, kteří prodělali fibrilaci srdečních předsíní, byly podány léky proti srážlivosti krve, aby se zabránilo vzniku případných krevních sraženin. Takové sraženiny mohou vznikat v srdci a dostat se až do mozku, kde způsobí mrtvici. U pacientů po transienční atace, kteří prodělali tuto ranou preventivní léčbu, je riziko mozkové příhody v následujícím devadesátidenním období pouze něco přes 1 procento, zatímco u ostatních to bývá kolem 6 procent. Podtrženo a sečteno, tyto výzkumy náležitě zdůrazňují důležitost nového přístupu k pacientům, kteří prodělali transienční ischemickou ataku. Důraz je především kladen na včasná vyšetření a péči vedoucí k omezení rizika mozkové mrtvice.

## Zacíleno na tumor s molekulární přesností.

Ačkoli mozkové nádory stále vzdorují účinným léčebným postupům, terapie na molekulární úrovni je již očekávána; tak je tomu ostatně ve výzkumu rakoviny obecně. Zároveň roste přesvědčení, že u nejzávažnějších mozkových nádorů nemusí být žádná jednotlivá léčebná terapie dostačující. Stále více jsou proto cílem výzkumu možnosti kombinace různých přístupů, jako např. radioterapie a chemoterapie. Řada vědců je přesvědčena, že takovéto kombinované metody přinášejí největší naděje pacientům trpícím maligním gliomem - diagnózou sice poměrně vzácnou, jež však často končí brzkým úmrtím pacienta. Zvláště špatně léčitelným typem nádoru je pak glioblastom, tzv. „*glioblastoma multiforme*“. Klinické pokroky jsou umožněny novými poznatky o patogenezi vývoje tumoru, především pak signálních mechanismů, které tumor využívá, když roste a šíří se. Mezi tumory mohou být značné rozdíly a tak je nutno k jejich léčbě přistupovat individuálně. Přesto však existují jisté podobnosti v signálních mechanismech nádorů, kterým vědci věnují značnou pozornost. Jednou ze slibných cest je tumor nechat „vyhladovět“ tak, že se zamezí přívodu krve. Tento přístup je ostatně zkoušen u mnoha druhů rakoviny. Rakesh Jain společně s kolegy z Centra pro rakovi-



*Rakesh Jain a kolegové z Massachusettské General Hospital Cancer Center zkoumají látku, která zastaví růst krevních cév, které zásobují mozkový nádor.*

nu Massachusettské všeobecné nemocnice oznámil v časopisu *Cancer Cell*, že objevili látku potlačující růst cév zásobující tumor.<sup>5</sup> Tato látka, nesoucí označení *AZD2171*, blokuje tři primární receptory pro *VEGF*, látku která má na svědomí růst cév vyživujících glioblastom. (Zralé krevní cévy *VEGF* nutně nepotřebují.)

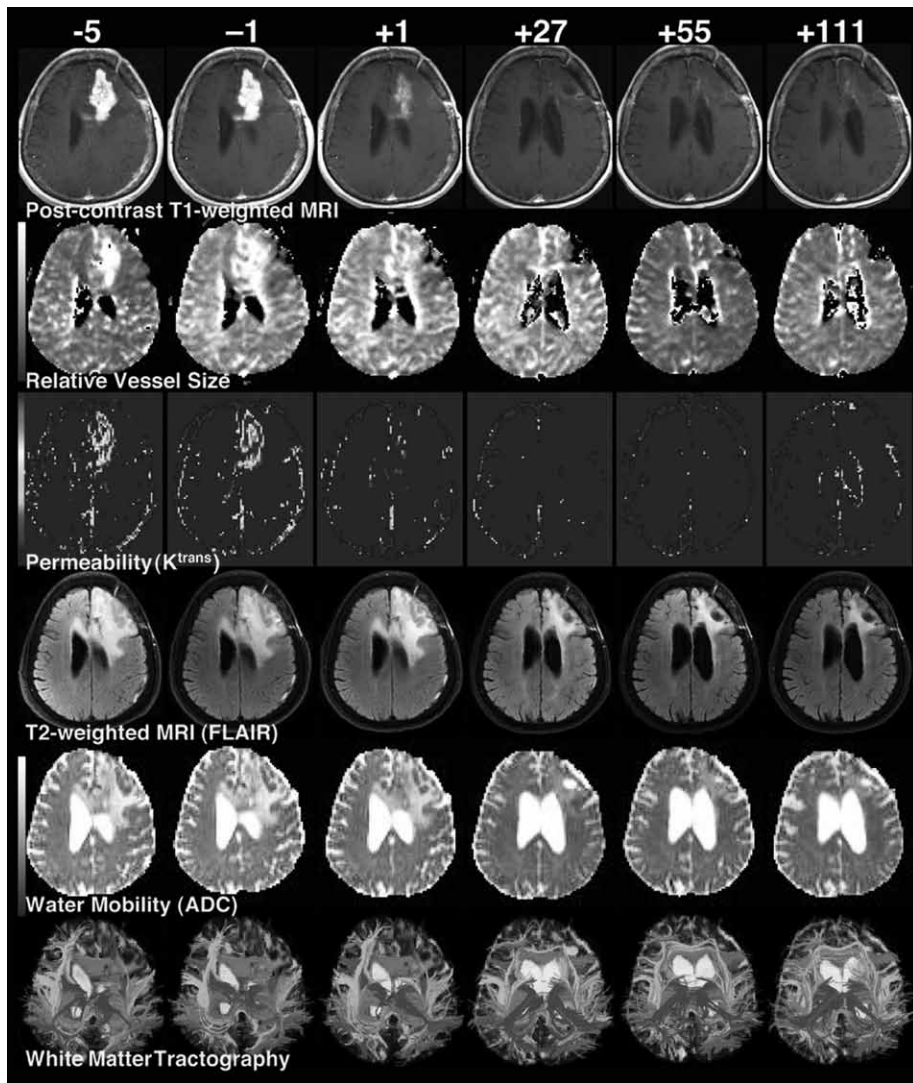
Druhá fáze klinického testování přinesla zjištění, že ze 16 pacientů s rekurentním glioblastomem došlo po léčbě *AZD2171* u více než poloviny z nich ke zmenšení objemu tumoru o 50 a více procent a u více než třech čtvrtin alespoň o 25 procent. Zobrazovací metody ukázaly výraznou tendenci mozkových cév k návratu do normálního stavu a také zmenšení mozkového otoku, což je u mozkových nádorů častý problém. Zatímco testy nadále pokračují, vědci plánují v budoucnosti vyzkoušet tento léčebný postup v kombinaci s tradičními medicínskými postupy na pacientech s glioblastomy.

---

*Odborníci na výzkum mozkových nádorů tvrdí, že zlepšení léčby maligních gliomů spočívá v rozhodnutí, na jaký způsob léčby bude daný pacient nejlépe odpovídat a ve zlepšení kombinovaného přístupu k léčbě.*

---

Ve druhé fázi klinických testů vědci z Dukeovy univerzity použili na 32 pacientech s pokročilým gliomem kombinaci jiného inhibitoru růstu krevních cév - *bevacizumabu* (Avastin) - s chemoterapeutickou drogou *irinotecanem*. Předběžné výsledky, které James Vredenburgh a kolegové publikovali v únoru v časopisu *Clinical Cancer Research* naznačují, že tato kombinace aktivně působí proti tomuto typu smrtelného nádoru a její míra toxicity je přitom „přijatelná“.<sup>6</sup> Skoro dvě třetiny pacientů zaznamenaly ústup tumoru přinejmenším o 50 procent a u 38 procent pacientů za 6 měsíců nedošlo k opětovnému růstu nádoru. Samotná chemoterapie naproti tomu obvykle pouze zpomalí růst gliomu o šest týdnů až tři měsíce.



Experimentální látka AZD2171 vypadá nadějně, jak je vidět z mozkových scanů pacientů, kteří na její podání nejlépe odpovídali. Čísla v horní řadě odpovídají dnům před a po začátku léčby. Horní řada obrázků ukazuje, jak se s postupujícím časem nádor zmenšuje. Další řady obrázků (shora dolů) ukazují zmenšování cév, které zásobují nádor, propustnost hematoencefalické bariéry a otok tkáně okolo nádoru. Spodní řada ukazuje postupné odhalování bílé hmoty, jak dochází k ústupu otoku.

Vredenburg se spolu s dalšími experty na mozkové tumory domnívá, že klíč ke zefektivnění léčby zhoubných gliomů spočívá v „ušíti“ léčby pacientovi na míru a ve zdokonalení kombinovaných přístupů k léčbě. Upozorňují také na nutnost vylepšit postup klinických testů tak, aby bylo možno vytěžit co největší množství informací v co nejkratším možném čase.

## Poranění páteřní míchy: klinické testy jsou na cestě

Zlepšení pracovních postupů při klinických testech se stává ožehavým tématem rovněž v oblasti výzkumu poranění páteřní míchy, neboť poznatky základního výzkumu se již pomalu začínají prosazovat v praxi. V březnu 2007 sepsala mezinárodní komise vědeckých pracovníků první směrnice pro takovéto klinické testy v sérii čtyř článků publikovaných v *Spinal Chord*.<sup>7-10</sup>

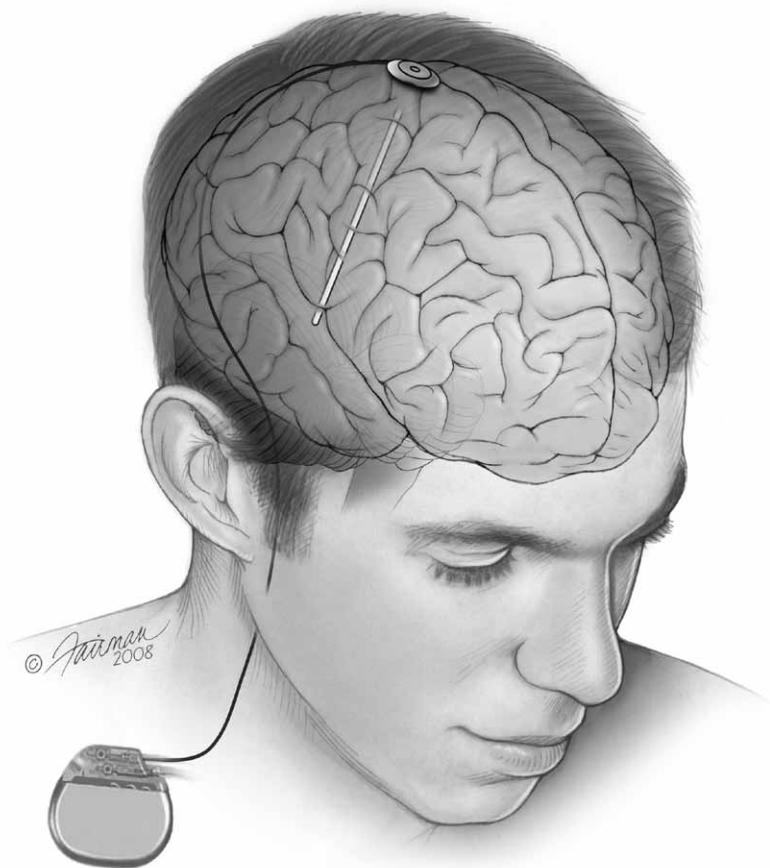
Toto úsilí, vyvíjené „Mezinárodní kampaní pro léčbu míšní paralýzy“, je pokusem o stanovení kritérií pro robustní a realistické testování předpokládaných terapeutických postupů, které jsou zatím zkoušeny v preklinickém výzkumu. Komise volá po přesných a standardizovaných přístupech k hodnocení výsledků, vylučovacích a přijímacích kritérií pro pacienty s uvážením etických aspektů, které testování na lidech přináší.

Autoři například požadují, aby výstupní data obsahovala neurologická a anatomická vyšetření, která by dokladovala „rekonstrukci“ spojů v páteřní míše, hodnocení pacientovy schopnosti účastnit se běžných denních aktivit a hodnocení kvality života. V otázce přijímacích/vylučovacích kritérií se komise domnívá, že přijímání by mělo být pouze pacienti v těch stádiích poranění, u nichž je na základě pokusů na zvířatech a preklinických studií dobrý důvod očekávat zlepšení. Účastníci by podle autorů také museli poskytnout informovaný souhlas založený na jasném, adekvátním vysvětlení všech rizik i výhod a věcný výklad vědeckých poznatků o dané léčbě.

Za nejvhodnější autoři považují randomizované, dvojité slepé pokusy, připouštějí však, že v určitých situacích by měla být zvážena alternativní řešení.

Zdá se, že jedním z motivů k vytvoření těchto směrnic je i jistá frustrace západních vědců, snažících se o zhodnocení efektivity nikým neřízeného výzkumu na lidech. Postižení lidé a jejich rodiny zoufale volají po nových léčebných postupech; důsledkem toho je situace, že nejen pacienti, ale často i vědci jsou ochotni vyzkoušet téměř cokoli. To je problémem zejména v zemích, kde chybí státem vymezená pravidla pro klinický výzkum. Takovým příkladem je i Čína, kde jsou pacientům do těla voperovávány neodzkoušené kmenové buňky. Komise také usiluje o vyvarování se chyb, které nastaly při pokusech o vývoj terapií pro jiná komplexní neurologická onemocnění - zejména jde o nedostatek dostatečně citlivých výstupních hodnot v klinických testech pro neuroprotektivní léčbu mozkové mrtvice.

# NEUROETIKA



Komericializace detektoru lži	42
Hluboká mozková stimulace: pomůže v léčbě těžkých depresí?	43
Genetická podstata závislosti	44
Zobrazovací techniky v medicínské diagnostice	45

Rychlý vývoj v oblasti neurověd s sebou přináší etické problémy, kterými se zabývá oblast zvaná neuroetika – překotně rostoucí obor, jenž si získává v kontextu obecněji zaměřené bioetiky stále významnější postavení. Od roku 2007 vydává časopis *American Journal of Bioethics* namísto šesti čísel do roka dvanáct; mimo jiné proto, aby celá tři vydání ročně zasvětil právě neuroetice. Tato zvláštní čísla nesou název „*AJOB Neuroscience*“ a stala se oficiálním věstníkem Americké Společnosti pro neuroetiku (Neuroethics Society). V neuroetice byla loni nejvíce diskutovaná čtyři témata: možnosti komerčního využití detektoru lži, aplikace hluboké mozkové stimulace v léčbě deprese, pokrok v porozumění genetické podstatě závislosti a vývoj v oblasti zobrazovacích technik pro diagnostiku v medicíně.

## Komerzializace detektoru lži

Nedávné pokroky v oblasti mapování aktivity mozku pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI) vzbudily zájem o možné využití této technologie pro detekci lži. Přestože je výzkum dosud v plenkách a jeho výsledky zůstávají poněkud problematické, dvě soukromé společnosti (Cephos Corp. a No Lie MRI) již pracují na vývoji komerčně využitelných detektorů lži na principu fMRI. Podle vyjádření firem by mohly dojít uplatnění při policejním vyšetřování, soudních sporech o opatrovnictví dětí, u tajných služeb nebo třeba při slyšeních u vládních a pojišťovacích institucí.

Henry Greely ze Stanfordovy univerzity a Judy Illesová z University of British Columbia publikovali v časopise *American Journal of Law and Medicine* článek, který analyzuje dosavadní výzkum v oblasti detekce lži na principu fMRI. Autoři žádají jasné vymezení pravidel v této oblasti.<sup>1</sup> Upozorňují, že jakkoli je tato technologie slibná, žádná z existujících studií nepotvrzuje její použitelnost v reálném životě. Ukazují hlavně na jednoduchou a nepřirozenou povahu lživých výroků testovaných v experimentech.



*Judy Illesová společně s Henrym Greelym ve své publikované práci požadují, aby využití detektoru lži (založeném na funkční magnetické rezonanci) bylo regulováno. Zkoumání této technologie podle autorů neprokázalo její spolehlivost.*

K tomu je nutno připočíst i skutečnost, že žádný z těchto maloplošných průzkumů nebyl dosud zopakován na jiném pracovišti a navíc dosavadní pokusy nepočítaly se snahou testovaných osob jakýmkoli způsobem detektor přechytračit. Autoři navrhli schéma budoucí regulace této technologie založené na principech, na kterých funguje americká FDA (vládní organizace, která zajišťuje bezpečnostní regulaci trhu s léčivými, jídlem, kosmetikou a potravinovými doplňky, pozn. překl.). Výrobci by museli nejprve na rozsáhlé studii dokázat, že jejich přístroje jsou dostatečně přesné a účinné. Prodávání této technologie by bylo bez příslušného povolení nezákonné.

Illesová je rovněž spoluautorkou obecnějšího komentáře v dubnové *Nature Biotechnology* (druhou autorkou je Margaret Eatonová ze Stanfordu), který se zabývá etickými, sociálními i politickými důsledky komercializace technologie využívané v kognitivních neurovědách.<sup>2</sup> Mezi zmiňované problémy patří požadavky na přesnost, právo člověka na „vnitřní soukromí“ či možné konflikty zájmů u lidí, přinášejících tyto nové výdobytky techniky na trh.

Neregulovaný trh s detektory lži by také mohl vést ke zneužití této technologie vůči našim nejzranitelnějším spoluobčanům, jako jsou například lidé trpící různými neurologickými či psychiatrickými poruchami. Autoři článku tvrdí, že naše společnost je po detektorech lži nejspíš natolik lačná, že mnoho lidí je ochotno přijmout ukvapené závěry o funkčnosti těchto zařízení.

## Hluboká mozková stimulace: pomůže v léčbě těžkých depresí?

Technika hluboké mozkové stimulace (DBS, z anglického Deep Brain Stimulation) již v minulosti prokázala úspěchy například v léčbě příznaků Parkinsonovy choroby. Když se za pomoci zobrazovacích metod zjistilo, že hlubokou mozkovou stimulací určitých oblastí mozku by bylo možné léčit depresi, začali výzkumníci klinicky testovat DBS na malé skupině pacientů s rezistentní depresí. Již v roce 2005 byly publikovány výsledky této studie – u pacientů byl zaznamenán výrazný ústup příznaků. Nyní, v roce 2007, se však vypořádávají etické pochybnosti.

Hluboká mozková stimulace je dosud poměrně nová metoda a tak se o případných rizicích máme stále ještě co učit. V červnovém vydání periodika *Acta Neurobiologica* byl zveřejněn případ, kdy u dvou pacientů s Parkinsonovou chorobou drobná změna v nastavení polohy nebo napětí na elektrodách vyvolala život ohrožující (suicidální) depresi.<sup>3</sup>

Přestože otázky bezpečnosti nelze podceňovat, lidé jsou podle výzkumníků často ochotni přijmout vyšší rizika, jde-li o léčbu tolik vysilujících a někdy též smrtelných onemocnění jako je Parkinsonova choroba. V případě deprese jde však o mnohem kontroverznější záležitost: některé organizace bojující za práva pacientů považují tuto diagnózu za nadužívanou. Někteří lidé tvrdí, že pacienti by se měli sami naučit proti depresi bojovat, zatímco jiní zase upozorňují na dostatek léků, které jsou k dispozici. Použití DBS pro léčbu depresí a další klinická využití jsou brzděna tím, že chybí schvá-

lené postupy pro provádění klinických testů, a proto se v roce 2007 skupina předních výzkumníků podílela na tvorbě pokynů (obecně platných postupů) pro experimentální použití DBS u pacientů.

Dalším etickým problémem je informovaný souhlas pacienta. Narušené kognitivní schopnosti a zoufalství doprovázející depresi může značně narušit pacientovu schopnost úsudku. Diskutabilní je také elektrokonvulzivní šoková terapie, která zůstává kontroverzní metodou, jakkoli jsou její léčebné účinky stěží zpochybnitelné.

## Genetická podstata závislosti

V roce 2007 bylo publikováno několik zasvěcených článků o genetické podstatě závislosti. Colin Haile a kolektiv publikovali v časopisu *Behavior Genetics* článek nazvaný „Genetika dopaminu a její podíl na kokainové závislosti“.<sup>4</sup> Joel Gelernter a kolegové publikovali v *Biological Psychiatry* studii nazvanou „Hledání vazby mezi genomem a nikotinovou závislostí: nález rizikového genu na pátém chromozomu“.<sup>5</sup>

Alkoholismem se zabýval komentář Charlese O'Briena<sup>6</sup> uveřejněný v listopadovém čísle *Addiction*. Podle něj existuje stále více dokladů o tom, že jedna z variant genu pro tzv. „Mu-opiátový receptor“ je spojena se zvýšenou náchylností k alkoholovému opojení, zvýšeným rizikem vzniku alkoholismu a závislosti na opiátech, ale koreluje také s dobrými výsledky protialkoholní léčby naltrexonem v klinických testech.

Důkazy o tom, že existuje genetická predispozice k závislostem, vzbuzují další etické otázky. Část těchto otázek se týká testování na přítomnost rizikových genů. Pokud některé geny přispívají k závislosti ale nepředurčují ji s jistotou, měli bychom je vůbec testovat? Jak vysokou předpovědní hodnotu tyto geny musí mít, aby mělo smysl zjišťovat jejich přítomnost? Poznaitek, že některé dítě je náchylnější ke vzniku závislosti na nikotinu může vést jeho rodiče k tomu, že provedou nezbytná preventivní opatření, jako je zvýšený důraz na patřičné aspekty výchovy, ochrana proti reklamám na tabákové výrobky - nebo možná naopak ke zbytečné rodičovské hysterii a přehnanému omezování dítěte. Navíc je možné, že lidé, kteří si budou těchto svých genetických „vloh“ vědomi, nakonec závislosti snáze podlehnou díky autosugesci.

---

*Důkazy nasvědčující tomu, že geny předurčují některé jedince k chování, které vede ke vzniku závislosti, vyvolávají řadu etických otázek.*

---

Dalším problémem je poradenství. Co by měl lékař říci rodičům dítěte, které dostalo do genetického vlnu sklony k závislostem, ať už na tabáku, alkoholu, či heroinu? Tato otázka se stává ještě záluďnější, pakliže tato informace bude k dispozici už prenatálně; některé rodiče by to mohlo vést až k přehodnocení úmyslu potomka si ponechat.



Rovněž je nutno zvážit, zda u lidí vykazujících genetické sklony k závislosti bude vhodné podávat příslušné léky (jako například naltrexon) preventivně, tedy dříve než se vlastní závislost projeví. Vzhledem k vysokým nákladům na léčbu závislosti není vyloučeno, že nositelé rizikových genů budou diskriminováni ze strany pojišťovacích společností či potenciálních zaměstnavatelů. (Zákony v tuto chvíli zabraňují neautorizovanému prozrazování genetické informace zaměstnavatelům a pojišťovnám.)

Společenská stigmatizace je dalším tématem úvah, tak jako u všech genetických abnormalit. Nositelé těchto genů by mohli mít problém s nalezením reprodukčního partnera a trpět pocity viny za přenášení špatných genů do další generace, i kdyby jejich potomek žádné sklony k závislostem ve skutečnosti neprojevoval. Diskuse o těchto problémech nabývá na aktuálnosti s tím, jak se dozvídáme stále více o rizikových genech podléjících se na vzniku závislosti.

## Zobrazovací techniky v medicínské diagnostice

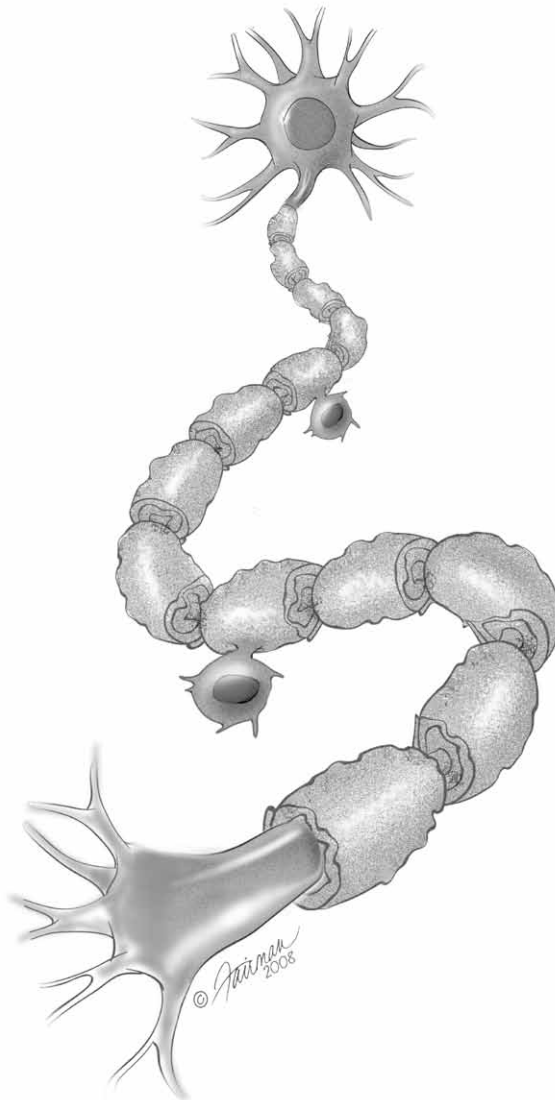
Diagnostika většiny psychiatrických poruch pomocí zobrazovacích technik mozku je stále ještě vzdálenou perspektivou. Jistý pokrok však byl učiněn v případě Alzheimerovy choroby a jiných druhů demence. Agneta Nordbergová ve svém souborném článku v srpnovém vydání *Current Opinion in Neurology*<sup>7</sup> shrnuje novou metodu zobrazování amyloidu (amyloidy jsou zvláštní bílkoviny vytvářející v mozcích napačených Alzheimerovou chorobou charakteristické agregace, tzv. plaky, pozn. překl.) pomocí pozitronové emisní tomografie. Mozky pacientů s Alzheimerovou chorobou se v tomto zobrazení zjevně liší od mozků zdravých lidí, což dává naději na včasnou diagnostiku Alzheimerovy demence. V *Archives of Neurology*<sup>8</sup> z března 2007 byl zase publikován článek o případě úspěšné diagnostiky lehké kognitivní poruchy (tzv. MCI, z angl. Mild Cognitive Impairment, pozn. překl.) pomocí zobrazovacího činidla „*Pittsburgh Compound B*“.

Tato a podobné studie vzbuzují naději, že zobrazovací techniky by mohly přispět k lepší diagnostice také u úzkostných poruch a u poruch autistického spektra. Nejzřetlivější oblastí výzkumu je však diagnostika při poruchách vědomí, zejména rozlišení stavu hlubokého bezvědomí od stavu trvale vegetativního.

Přestože v roce 2007 technologický vývoj v oblasti zobrazovacích metod nikterak významně nepokročil, etické pozadí oboru nepřestává narůstat. Judy Illesová s Josephem Finsem v červnu uspořádali na Stanfordově univerzitě seminář s názvem „Etika, zobrazovací techniky a snížené stavy vědomí“, který se těšil vysoké návštěvnosti. Vědci, kteří na daná témata diskutovali, dosáhli shody v několika aspektech: byly stanoveny výzkumné a klinické cíle zobrazovacích studií na pacientech s poruchami vědomí, otázky získání informovaného souhlasu či autorizace pro takovéto experimenty a experimentální postupy jako např. způsob výběru kandidátů či vlastní návrhy pokusů. Očekává se zvláštní vydání *American Journal of Bioethics Neuroscience* věnované výhradně tomuto tématu.

Přestože neuroetici dokázali dojít ke konsenzu a navzdory tomu, že zobrazovací techniky se budou jistě i nadále zlepšovat, v lékařských i vědeckých kruzích se nyní pobírají ještě složitější témata, například jak získaná data interpretovat a jaký je jejich prognostický význam. V dubnovém vydání *Neurology* doporučili autoři Joseph Fins, Nicholas Schiff a Kathleen Foleyová definovat epidemiologii stavu minimálního vědomí, objasnit mechanismy rekonvalescence a identifikovat diagnostická a prognostická kritéria, jež by usnadnila rozhodování přímo nad pacientovým lůžkem.

# NEUROIMUNOLOGIE



Konvergence na receptoru IL-7

48

Slunce vrhá světlo na problematiku roztroušené sklerózy

51

Imunitní systém nás chrání před neustálými útoky patogenních mikroorganismů a využívá k tomu bohatého a rozmanitého systému vzájemně provázaných buněk a molekul. Ty se však někdy mohou vymknout kontrole anebo zaútočit na nesprávný cíl, a tak zapříčinit chorobný stav.

K napadení organismu vlastním imunitním systémem pravděpodobně dochází u roztroušené sklerózy, neurologického onemocnění, jehož přesný mechanismus vzniku není dosud objasněn. Imunitně zprostředkované poškození myelinových pochv nervových vláken mozku a míchy má za následek zhoršení převodu signálů mezi buňkami. Roztroušená skleróza způsobuje celou škálu různých symptomů od poruch vidění až po pohybové obtíže a má většinou kolísavý průběh. Symptomy se periodicky zhoršují a opět ustupují.

Náchylnost k roztroušené skleróze je ovlivněna jak genetickými tak i environmentálními faktory, je však pravděpodobné, že v rozvoji této choroby hraje roli souhra velkého množství těchto faktorů. Pro klíčovou úlohu imunitního systému v chorobném procesu u roztroušené sklerózy existuje mnoho důkazů. V roce 2007 se objevila nová fakta svědčící o genetických a environmentálních faktorech, které se zprostředkovaně přes imunitní systém podílejí na vzniku choroby.

## Konvergence na receptoru IL-7

V roce 1972 vědci poprvé ukázali na možnou souvislost mezi geny ze skupiny tzv. HLA genů, které kódují antigeny imunitního systému, a roztroušenou sklerózou. Od té doby nedošlo k výraznějšímu posunu k objasnění genetické podstaty roztroušené sklerózy.

Zveřejnění sekvence lidského genomu (kompletního “návodu” k syntéze DNA obsaženého v každé buňce) v roce 2001 však umožnilo nesmírný pokrok v oblasti genetické analýzy. Za pomoci nových laboratorních metod a supervýkonných počítačů mohou vědci nyní analyzovat dosud nevídané množství dat. Jejich práce se přitom podobá hledání příslovečné jehly v kupce sena.

Z celkem tří miliard párů bazí obsažených v lidském genomu zodpovídá pouhých 250,000 - 500,000 segmentů DNA za většinu variability. Souběžné skenování takto velkého množství segmentů je dnes možné díky metodě genomového čipování („DNA microarray“). Data nasbíraná z celého genomu odhalila souvislosti mezi některými geny a vznikem chorob jako je například rakovina prsu, ischemická choroba srdeční a diabetes typu 1. U multifaktoriálně podmíněných chorob, v nichž hraje roli velké množství genů, které mají samy o sobě malý účinek, je třeba nashromáždit velké množství vzorků, aby bylo možno odhalit statisticky významné souvislosti. (Další informace o genomových asociacích najdete v Kapitole 7: Duševní poruchy, poruchy chování a závislosti.)

Výsledky genetické studie zaměřené na hledání genů souvisejících se zvýšeným rizikem rozvoje roztroušené sklerózy byly publikovány 30. dubna v časopise *New England Journal of Medicine*. Mezinárodní tým vědců zmapoval pomocí technologie genomových



DNA mikročip („genový čip“) pomohl odhalit genetické rizikové faktory u roztroušené sklerózy.

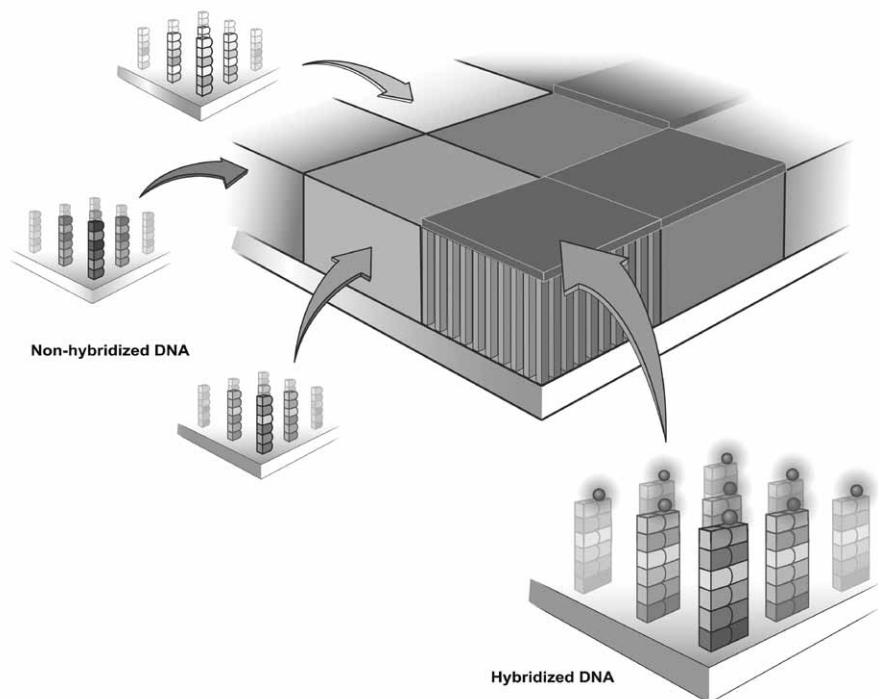
čipů celý lidský genom a prozkoumal přitom řádově statisíce individuálních genetických odchylek ve více než 12 000 vzorcích. Aniž by si vědci předem stanovili za cíl potvrzení nějaké konkrétní hypotézy, jejich data potvrzují souvislost mezi geny HLA a roztroušenou sklerózou. Nadto objevili další dva markery v genech kódujících receptory pro interleukiny 2 a 7 (IL-2 a IL-7). Interleukiny jsou proteiny imunitního systému, které slouží k mezibuněčné komunikaci

Jejich receptory mají velký význam pro výměnu signálů mezi buňkami. Podobně jako proteiny asociované s HLA geny jsou receptory pro IL-2 a IL-7 důležitými regulátory imunitního systému, a dává tudíž smysl, že geny kódující tyto dva receptory by mohly hrát roli v rozvoji roztroušené sklerózy. Vysvětlení mechanismu, kterým se tak děje, však přesahovalo rámec studie, která pouze poukázala na statistické souvislosti.

Genetické studie často odhalí několik různých faktorů, které by se mohly podílet na zvýšení vloh pro určitou chorobu, avšak samy o sobě mají jen malý účinek. Následné pokusy o potvrzení úlohy těchto faktorů pak selhávají. Kombinací několika různých experimentálních přístupů v procesu, který Michael Hauser z Centra výzkumu lidského genomu na Dukeově univerzitě nazval *genomická konvergence*, mohou vědci nyní určit geny, které se na vzniku choroby podílejí s vysokou pravděpodobností.

Silnější argument pro roli určitého genetického markeru může vyplynout z výsledků rodinných genetických studií, které se zabývají na jedné straně otázkou, které geny jsou ve vzájemné vazbě (a dědí se tudíž společně) a na druhé straně zkoumáním, které geny jsou aktivní ve tkáních postižených patologickým procesem. Tento přístup byl v minulosti využíván při studiu genetického pozadí četných komplexně podmíněných neurologických poruch včetně Parkinsonovy a Alzheimerovy choroby, a též roztroušené sklerózy.

Shining a laser light at GeneChip® array causes tagged DNA fragments that hybridized to glow



Hybridizované fragmenty DNA zazáří, když se pomocí laserového světla osvítlí mikročip, který obsahuje mnoho miliónů takových fragmentů.

Dvě studie využívající metod genomické konvergence byly publikovány v zářijovém čísle časopisu *Nature Genetics*. Zaměřily se na cílené zkoumání slibných genových kandidátů, jejichž možná souvislost s chorobou vyplynula z předchozích funkčních a genetických studií. Podobně jako výše zmíněná genomická mapovací studie poukazují studie v *Nature Genetics* na roli receptoru pro IL-7. Konkrétně se jim podařilo identifikovat tutéž bodovou mutaci (mutaci jediného nukleotidu, „single-nucleotide polymorphism“ neboli „SNP“) genu pro receptor IL-7.

O této genetické odchylce se soudilo, že činí receptor méně způsobilým k navázání na buněčnou membránu, kde je ho třeba k signalizaci, a více náchylným k přechodu do rozpustné formy. Ta pak váže IL-7 a brání mu v interakci s buňkami. Tato domněnka se skutečně potvrdila, a to jak *in vitro* v laboratorních podmínkách, tak *in vivo* u pacientů s roztroušenou sklerózou. Zmíněná mutace teoreticky snižuje účinek IL-7 v organismu. U pacientů s roztroušenou sklerózou se rovněž vyskytovala snížená exprese genů pro IL-7 i pro jeho receptor v mozkomíšním moku.

Důkazy pro klíčovou roli IL-7 a jeho receptoru v procesu patogeneze roztroušené sklerózy přibývají, přesný mechanismus kterým se tak děje však není znám. Zvýšení rizika v souvislosti s mutací receptoru pro IL-7 je sice malé, avšak vzhledem k výše uvedeným výsledkům nezanedbatelné. Další studie zaměřené na IL-7 receptor by mohly nejen odhalit jeho roli v patogenezi choroby, ale ukázat i cestu k novým terapeutickým přístupům.

Kaskáda již se účastní IL-7 je pravděpodobně pouze jedním z mnoha mechanismů, které se podílejí na rozvoji choroby. Analýza jednotlivých genetických markerů by v budoucnosti mohla objasnit, které z nich hrají roli u konkrétních pacientů, přispět ke zlepšení terapie a umožnit přípravu terapeutických plánů pacientům na míru.

## Slunce vrhá světlo na problematiku roztroušené sklerózy

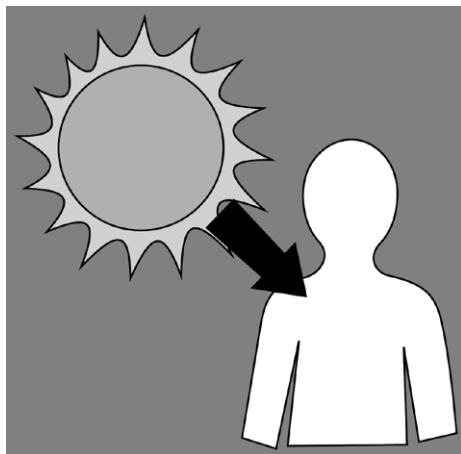
Riziko rozvoje roztroušené sklerózy významně souvisí se zeměpisnou šířkou, a to tak, že se zvyšuje se vzdáleností od rovníku. I u lidí kteří mají společné předky může být náchylnost k chorobě různě silná pokud žili zejména v mladém věku v různých zeměpisných šířkách. Výzkumy ukazují, že příčinou těchto rozdílů může být sluneční svit.

Studie publikovaná v časopise *Neurology* se zabývala vlivem rozdílného vystavení slunečnímu svitu v dětství u párů jednovaječných dvojčat ze Severní Ameriky. Výzkumný tým pod vedením Thomase Macka z Lékařské fakulty Keck univerzity Jižní Kalifornie (USC) odhalil, že pokud jedno z dvojčat trávilo v dětství více času venku na slunci (například na pláži nebo při týmových sportech) než jeho jednovaječný sourozenec s identickou genetickou výbavou, mělo pak nižší riziko rozvoje roztroušené sklerózy. Výzkum prováděný na jednovaječných dvojčatech má tu výhodu, že umožňuje hodnocení vlivu čistě environmentálních faktorů bez genetické složky.

Další studie na podobné téma proběhla v Norsku a její výsledky byly zveřejněny v časopise *Journal of Neurology*. Potvrdila hypotézu, že vystavení slunečnímu záření v dětství snižuje riziko rozvoje roztroušené sklerózy a odhalila rovněž pozitivní vliv stravy bohaté na rybí maso. Tým autorů vedený Margittou Kampman vysvětluje tyto příznivé výsledky protektivním vlivem vitamínu D.

Přímý vliv vitamínu D na mozek byl prokázán. V minulých studiích dokázal vitamin D ve zvířecích modelech snížit riziko mozkové mrtvice. Ochranný vliv slunečního světla by mohl spočívat přímo ve vystavení ultrafialovým paprskům anebo souviset se zvýšenou produkcí vitamínu D stimulovanou slunečním svitem. V zimním období, kdy jsou dny krátké a slunce je na obloze níže, se častěji objevují obtíže plynoucí z nedostatku vitamínu D. V zeměpisných šířkách na sever od Bostonu v období od listopadu do února slunce produkci vitamínu D v organismu nestimuluje dokonce vůbec.

Vitamin D je též důležitý pro udržování denzity kostní tkáně. O jeho regulačním vlivu na imunitní systém se ví méně, avšak je známo, že buňky imunitního systému nesou receptory pro tento vitamin a jeho nedostatek je spojován s některými autoimu-



Výzkum v roce 2007 ukazuje, že vitamin D, který je vytvářen pokožkou po osvětlení slunečním světlem, může snížit riziko vzniku roztroušené sklerózy.

nitními a zánětlivými chorobami včetně astmatu, revmatoidní artritidy, autoimunitně podmíněných střevních zánětů a diabetu. Vědci nyní zkoumají ochrannou roli vitamínu D u myších modelů roztroušené sklerózy.

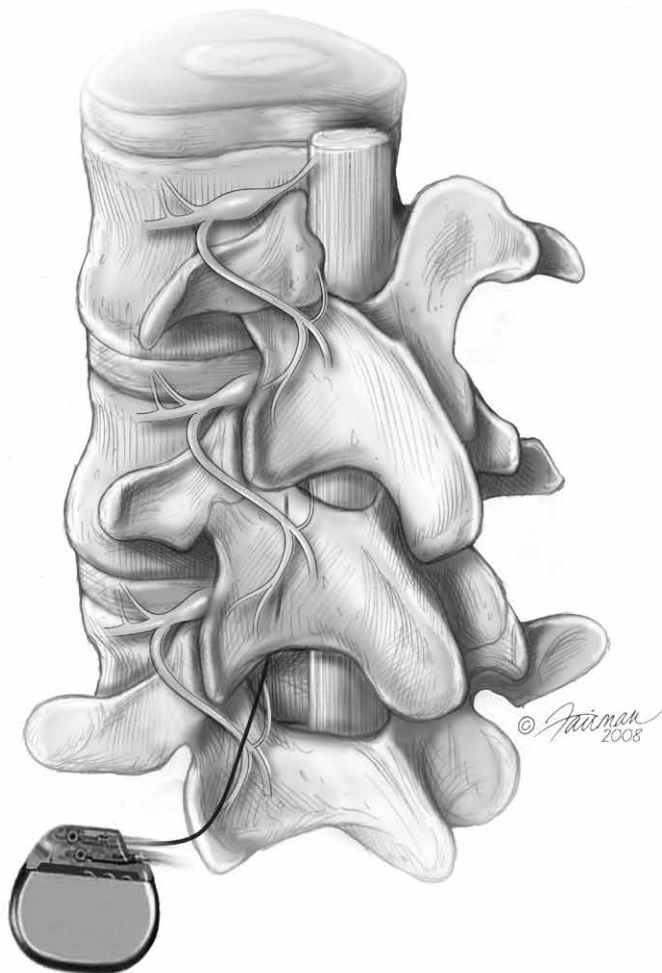
Několik populačních studií nedávno ukázalo na negativní korelaci mezi hladinami vitamínu D v krvi a rizikem rozvoje roztroušené sklerózy. Studie realizovaná v Tasmánii došla k závěru, že lidé s diagnózou roztroušené sklerózy mívají snížené hladiny vitamínu D v krvi. V další studii, jejíž objektem byla populace amerických vojáků a dalších zaměstnanců armády, vědci opakovaně a po dlouhou dobu měřili u subjektů hodnoty vitamínu D v krvi a odhalili, že snížení hodnot předcházelo symptomatické fázi choroby. Výsledky byly zveřejněny 20. prosince 2006 v časopise *Journal of the American Medical Association* a podporují hypotézu, že nedostatek vitamínu D je jedním z příčinných faktorů přispívajících k rozvoji roztroušené sklerózy a nikoli důsledkem sníženého vystavení slunečnímu svitu vyplývajícího z postižení. Poslední studie, tentokrát z Finska, ukázala, že snížené hodnoty vitamínu D v krvi pacientů souvisely se zhoršením jejich symptomů. Výsledky byly publikovány v časopise *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*.

Vzhledem k možným souvislostem mezi vitaminem D a náchylností k roztroušené skleróze a jiným chorobám vědci nyní přehodnocují doporučení pro jeho denní příjem. Dle oficiálního doporučení Národní akademie věd USA se pro lidi do 50. roku věku nyní považuje za dostatečnou denní dávka 200 IU (mezinárodních jednotek) neboli 5 mikrogramů. Kanadská pediatrická společnost vydala v září 2007 doporučení pro těhotné a kojící ženy, aby zvýšily příjem vitamínu D až na 2000 IU denně.

Kojené děti by pak měly denně přijímat 400 IU a děti, které žijí v zeměpisné šířce nad padesátou rovnoběžkou až 800 IU denně v zimních měsících. Zvířecí modely naznačují, že vitamin D by mohl sloužit nejen k prevenci roztroušené sklerózy, ale též k její léčbě. Bude však ještě nějakou dobu trvat než tyto poznatky bude možno aplikovat klinicky.



# BOLEST



Chronická bolest a závislost na opioidech	54
Usměrňování signálů bolesti	55
Efektivní úleva od bolesti zad za pomoci neurostimulace	56

Ačkoli je bolest jednou z hlavních příčin, proč lidé v USA vyhledávají lékařskou pomoc, lékaři dosud usilují o nalezení skutečně efektivního způsobu léčby a ovlivňování chronické i akutní bolesti.

Vědecký výzkum v problematice bolesti se v roce 2007 vydal několika různými směry. Někteří vědci hledají způsob, jak redukovat návyk na opioidní léčiva, která jsou často neefektivnější v poskytování úlevy od bolesti. Jiní identifikovali signální dráhu zásadní pro vznik bolesti, což otevírá nové možnosti pro ošetřování pacientů trpících „fantomovou“ bolestí vznikající v důsledku zranění páteřní míchy. Další vědci našli efektivnější léčbu chronické neuropatické bolesti, čímž nabízí naději pro miliony lidí trpících omezující bolestí zad.

## Chronická bolest a závislost na opioidech

Opium bylo jako prostředek utiňující bolest a mírnící utrpení využíváno již tisíce let. Mnohé látky odvozené od opia, tzv. opioidy, jsou dnes užívány pro legální léčebné ale i pro nezákonné účely. Kvůli svým euforizujícím účinkům mají tyto látky tendenci vyvolávat u pacientů závislost, což tvoří problém pro lékaře, kteří tak musí balancovat mezi rizikem propuknutí závislosti a pacientovou potřebou úlevy od bolesti.

Chronická bolest snižuje analgetický účinek mnoha opioidních léků. Výzkumný tým z Wake Forest University School of Medicine zjistil, že zároveň dochází ale i k zeslabení tendence pacienta k vytvoření závislosti na opioidních lécích, jako jsou např. morfin, hydromorfin a fentanyl. Závěry jejich práce uveřejněné v časopise *Anesthesiology* v únoru 2007 naznačují, že v případě neadekvátní léčby chronické bolesti, pacienti časem přestanou brát předepsané léky a zvolí si jinou alternativu, včetně heroínu a methadonu. Tyto látky jsou sice mnohem účinnější v tlumení chronické bolesti, ale také vedou k obávané závislosti.<sup>1</sup>

Výzkumníci z Wake Forest implantovali skupině potkanů katetry pro zavádění látek přímo do krve a následně tato zvířata trénovali k self-administraci clonidinu a adenosinu, tedy dvou opioidních léciv, které efektivně snižují přecitlivělost k bolesti. Polovina zvířat přitom měla míšňní nervy podvázané, druhá kontrolní skupina byla bez zásahu.

Vědci zjistili, že ani jedna z testovaných látek nevedla u kontrolní nezasažené skupiny ke změně chování plynoucího ze vzniku závislosti (tedy k vyhledávání drogy, „heroin-seeking behavior“)

Nicméně u zvířat se syndromem chronické bolesti (skupina s poškozenou míchou) vedla administrace clonidinu do oblasti páteře k výraznému snížení tohoto chování. Self-administrace adenosinu toto chování u poraněných zvířat neovlivnila, třebaže tento lék je známý svým zmírňujícím účinkem na bolest vyvolanou poškozením nervů. Tyto výsledky naznačují, že přinejmenším v animálním modelu, může současné podávání adenosinu a clonidinu poskytnout úlevu od bolesti, aniž by došlo ke vzniku závislosti.

---

*Určitá skupina pacientů s chronickou bolestí je náchylná k chování, které vede k vyhledávání drog a ke vzniku závislosti.*

---

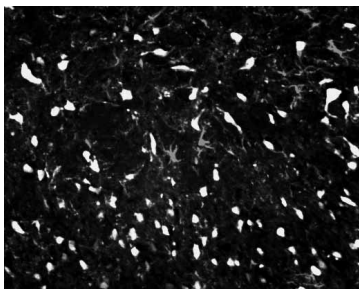
Jiná klinická studie odhalila, že určitá podskupina pacientů s chronickou bolestí má sklony k závislosti. Výzkumníci z Massachusettské všeobecné nemocnice se snažili na základě několika studií odhalit vztah mezi závislostí na opioidech a úlevou od chronické bolesti. V červnovém vydání časopisu *Pain* vědci uvedli, že původní předpoklad o ojedinělém výskytu závislosti mezi pacienty s chronickou bolestí je nepřesný.<sup>2</sup> Problematické chování se podle nich sice vyskytuje u malé podskupiny těchto pacientů, pro kterou je ale typický spíše odlišný vznik závislosti. Specifický je především nenápadný a hůř identifikovatelný průběh vzniku závislosti.

Přestože jsou lékaři vyzbrojeni bohatými informacemi prospěšnými pro prevenci závislosti na opioidech u pacientů s chronickou bolestí, výzkumníci tvrdí, že je potřeba lepších nástrojů pro určování, kdo z těchto pacientů je náchylný k závislosti. Lékaři pak s pomocí specialistů na závislosti mohou vyvinout cílenou léčbu, která vyžaduje použití jiné alternativy k opioidním drogám.

## Usměrňování signálů bolesti

Přibližně u 80 procent pacientů, kteří podstoupili operaci páteřní míchy, se vyvinula klinicky závažná bolest, popisovaná jako bolestivé pálení, bodání nebo vystřelující, či pulzující bolest. Navíc mnoho pacientů, kteří ztratili citlivost v určité části těla, trpí fantomovou bolestí, při které „cítí“ tělo pod oblastí míšní léze a prožívají bolest v oblastech, které neexistují.

Vědci z Centra pro Neurovědy a Výzkum Regenerace na Yalské univerzitě uvádějí, že tato bolest vzniká často po operaci páteřní míchy a je důsledkem dysfunkce nervového systému. V časopise *Journal of Neuroscience* z února 2007 poprvé demonstrovali přímou signální dráhu v poškozené míše mezi neurony a mikroglie. Mikroglie jsou imunitní buňky, které jsou v nervovém systému a v případě potřeby vyvolávají proces zánětu z důvodu ochrany nervového systému, který ale paradoxně mohou naopak tímto způsobem poškodit.<sup>3</sup>



*Mikrogliové buňky, které jsou zde zobrazeny jako světlé body mezi neurony (které mají tmavší barvu) ze zadního rohu míšního, se podílí na vzniku chronické bolesti po poranění míchy.*

Při pokusech s dospělými potkany, kteří podstoupily pohmoždění míchy, vědci zjistili, že ústřední molekulou v mikrogliech zprostředkované chronické bolesti je prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ). Tato molekula je vylučována při aktivaci mikroglie a přispívá k citlivosti míšních neuronů po úrazech páteře.

Podle vědců z Yale by usměrnění těchto signálních mechanismů mezi mikroglie a neurony mohlo vést k úspěšnému ovlivnění bolesti vznikající po poškození páteřní míchy. Tito vědci zkoumají sloučeniny, které blokují tuto signální dráhu v různých částech míchy. Prototypem takové sloučeniny je minocyklin („minocycline“), antibiotikum schválené americkou organizací *Food and Drug Administration* k léčbě mnoha infekcí. Klinicky je testována i jeho účinnost při léčbě různých neurologických poruch, jako je například Huntingtonova porucha, amyotrofní laterální skleróza a roztroušená skleróza.

Yalský tým použil PET (Pozitronovou Emisní Tomografii) ve snaze ověřit poznatek, že podobný, ačkoli ne zcela identický, mechanismus bolesti existuje u člověka i hloдавců. V případě potvrzení tohoto předpokladu otestují efektivitu minocyklinu u pacientů s míšním poškozením tak, že zablokují mechanismus signální dráhy  $PGE_2$ .

## Efektivní úleva od bolesti zad za pomoci neurostimulace

Bolest zad je jednou z nejběžnějších zdravotních potíží v USA, která v určité fázi života postihuje asi 80 procent populace. Podle studie provedené na Duke University v roce 2004, bolest zad v podobě bolesti dolní části páteře, bolesti krku, nebo ischiasu, stojí USA asi 100 bilionů dolarů ročně na poplatcích za lékařskou péči, nemocenské dávky a za ztrátu produktivity práce. Ačkoli konvenční terapie a chirurgické zásahy prokázaly určitý zmírňující efekt na bolest zad, podle vědců je k úlevě od neuropatické bolesti zad a nohou mnohem účinnější neurostimulace. Jedná se o způsob léčby za použití implantovatelné lékařské pomůcky vysílající elektrické impulzy do epidurálního prostoru v míšním kanále, čímž se brání vysílání signálů bolesti do mozkových center.

Mezinárodní konzorcium výzkumníků, pod vedením Krishna Kumar z Všeobecné Nemocnice Regina v Kanadě zjistilo, že neurostimulace zajišťuje lepší úlevu od bolesti, vyšší kvalitu života a funkční kapacitu než konvenční léčebné postupy, jako např. léky proti bolesti, farmaceutické zablokování nervů, injekce steroidů, fyzioterapie nebo chiropraxe.

Studie publikovaná v listopadovém vydání časopisu *Pain*, vedla ke zjištění, že šest měsíců po léčbě téměř polovina pacientů, kteří podstoupili neurostimulaci v průběhu konvenčních terapií, pocítovala zlepšení u bolesti nohou alespoň o 50 procent výraznější než lidé léčení jen konvenční terapií.<sup>4</sup> Každý z těchto pacientů podstoupil alespoň jednu operaci páteře (z důvodu vyhřeznutí meziobratlové ploténky), která nejméně šest měsíců po operaci nevedla ke změně intenzity prožívané bolesti.

Protože tuto omezující neuropatickou bolest je těžké léčit, měla by podle vědců být neurostimulace přidána na seznam léčebných postupů rutinně nabízených pacientům, kteří trpí chronickou bolestí zad.

Lékaři z *Coast Pain Management* v Kalifornii uveřejnili v červencovém vydání *Neuromodulation* informaci, že specifický typ neurostimulace přímo v oblasti bolestivé plochy (oblasti inervované jedním periferním nervem - „*Peripheral nerve field stimulation*“ PNFS) je bezpečnou a efektivní alternativou pro pacienty s chronickou bolestí v křížové oblasti zad. Lékaři ověřili účinnost léčby u šesti pacientů s tímto typem bolesti, u nichž konvenční terapie nezabrala. Ve srovnání s přímou periferní stimulací a míšní stimulací, v tomto procesu jsou elektrody zavedeny do kůže v bolestivém místě, kde stimulují oblast postižených nervů. Jak lékaři uvádějí v případě všech šesti pacientů došlo touto metodou ke snížení medikace proti bolesti a ke zvýšení úrovně aktivity a kvality života.

Stimulace periferní oblasti nervů má podle výzkumného týmu lékařů výrazné výhody oproti jiným formám neurostimulace, např. méně se vyskytující komplikace a nižší morbiditu. Tvrdí, že tato léčba je slibným doplňkem existujících terapií a zaslouží si proto další studium.

# DUŠEVNÍ PORUCHY, PORUCHY CHOVÁNÍ A ZÁVISLOSTI



Deprese	60
Bipolární porucha	63
Obsedantně-kompulzivní choroba	64
Schizofrenie	64
Alkoholismus	65
Budoucí výzkum a léčba	65

Výzkum duševního zdraví se během roku 2007 soustředil na další porozumění původu určitých onemocnění a na nalezení jejich efektivní léčby. Mnoho vědců setrvalo ve studiu role genetických faktorů v psychiatrických chorobách, ale přesunulo se k cílenějším studiím soustřeďujícím se na roli genů ve zvládnutí a léčbě nemoci. Neurobiologické studie navíc rozšířily svůj záběr tím, že začaly zkoumat neurální okruhy nebo spojení mezi vzdálenými oblastmi mozku, namísto studia oddělených oblastí. To může pomoci porozumět, jak přerušené nebo chybně lokalizované signály mohou ovlivnit mentální zdraví.

Nejnovější výsledky ve výzkumu deprese vedly k lepšímu porozumění otázkám týkajícím se neurálních okruhů podmiňujících toto onemocnění, stejně jako k vývoji potenciální nefarmakologické terapie, která by mohla zmírnit problémy provázející depresi. Výzkum bipolárního onemocnění odhalil možné genetické indikátory a také vytvoření prvního myšičího animálního modelu tohoto onemocnění. Nakonec, výzkumy zabývající se jednak schizofrenií a jednak alkoholismem, identifikovaly nové možnosti farmakologické léčby.

## Deprese

Hipokampus je struktura, která je nedílnou součástí limbického systému odpovědného za lidské emoce. Po dlouhou dobu byl spojován především s pamětí a prostorovou orientací. Tato struktura se stala také oblastí zájmu pro studium deprese poté, co bylo zjištěno, že hipokampus vysílá axony i do oblastí mozku souvisejících s depresí, a že hipokampální neurogeneze, která je vyvolána antidepresivy, má pozitivní behaviorální výstupy.

V článku publikovaném v časopise *Science* v srpnu 2007, Karl Deisseroth a jeho kolegové ze Stanfordské univerzity identifikovali neurofyziologický okruh spojující hipokampus (obzvláště gyrus dentatus) a depresi.<sup>1</sup> Toto spojení může být v budoucnu předmětem zájmu terapeutických intervencí.

V publikovaném experimentu byla jedna skupina potkanů vystavena stresovým situacím, jako je například spánková deprivace, nepříjemné světlo a hlasité zvuky, zatímco kontrolní skupina byla držena v prostředí bez stresových podnětů. Části první (stresované) skupiny byla posléze podána antidepresiva. Po několika týdnech byli potkani z obou skupin pozorováni poté, co byli ponořeni do vody. Stresovaní potkani, kteří nedostali antidepresiva, plavali méně intenzivně než nestresovaní potkani a potkani, kterým byla podána antidepresiva. Toto chování bylo interpretováno jako "pocit bezmoci". Výzkumníci poté použili vysokorychlostní zobrazovací techniku nazývanou "napětově citlivé barvení", aby změřili elektrickou aktivitu v hipokampální oblasti potkanů, obzvláště v části projekující do gyrus dentatus. Zjistili, že u nestresovaných potkanů a u potkanů, kterým bylo podáno farkakum, byl signál v pořádku přenášen, zatímco u stresovaných nemedikovaných potkanů byl signál přerušen, nebo dokonce celý obvod zaniknul.



Výzkumník Karl Deisseroth a jeho kolegové ze Stanfordské univerzity použili vysokorychlostní zobrazovací metodu zvanou „voltage-sensitive dye imaging“, aby zjistili spojitost mezi nefunkčním okruhem v hipokampu a depresí u potkanů.

Tato zjištění naznačují, že může existovat nejen jedna příčina deprese, ale že určitá životní událost, jako například smrt člena rodiny nebo stresující situace v práci, může způsobit problém na tomto nervovém okruhu, což povede ke vzniku pronikavých depresivních symptomů. Autoři studie take označují tento okruh jako možné místo, pro terapeutickou intervenci.

Také další části limbického systému jsou spojovány s depresí. Tyto okruhy často zahrnují oblasti mozku jako je prefrontální kortex, amygdala nebo subgenuální cingulární kůra (*subgenual cingulate cortex*). Tyto oblasti jsou spojovány se zpracováním emocí, produkováním neurotransmiterů účastnících se ve smutku a v podobých emocích, a také reagují na podávání antidepresiv.

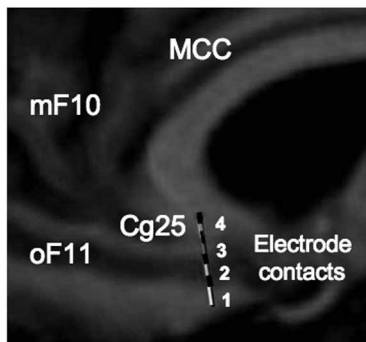
Další výzkumy v této oblasti publikovali v zářijovém čísle časopisu *Nature Neuroscience* Kerry J. Ressler a Helen S. Mayberg z Oddělení psychiatrických a behaviorálních věd z Emoryho Univerzity. Autoři tvrdí, že lepší porozumění mechanismům působících v nervových okruzích asociovaných s depresí a pokrok v identifikaci klíčových struktur, jejichž dysfunkce je spojena s behaviorálními symptomy, nyní může vést k realizaci nefarmakologických typů terapie.<sup>2</sup> Nalezení efektivních alternativ k momentálně přístupné medikaci antidepresivy je zcela zásadní pro lidi s depresí ne-reagující na farmakologickou léčbu.

Mezi nejdůležitější nefarmakologické přístupy patří hluboká mozková stimulace (viz. Kapitoly „Poruchy hybnosti“ a „Neuroetika“). Klinické studie hluboké mozkové stimulace pro léčbu farmakorezistentní deprese byly založeny na Maybergových původních zobrazovacích studiích, ve kterých pomocí pozitronové emisní tomografie zjistil, že subgenuální cingulární kůra (Cg25) je oblast související s těžkou formou deprese.

Hluboká mozková stimulace mění komunikaci mezi mozkovými okruhy v této oblasti pomocí vysokofrekvenční stimulace přes implantované elektrody. Léčba je dávana do souvislosti s antidepresivním efektem, s významným snížením cerebrálního průtoku krve v oblasti Cg25 a se změnami v mnoha oblastech mozku, které jsou spojovány s regulací nálad. Momentálně probíhají další klinické studie u velkého množství pacientů, jednak pro lokalizaci dalších struktur odpovědných za depresi, jednak pro

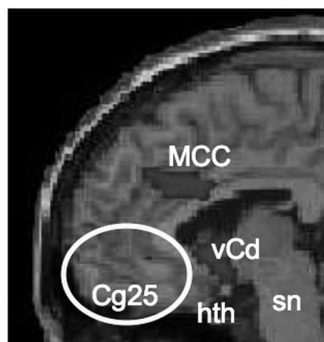


## Pre-op MRI



**Electrode Target:  
Cg25 White matter**

## Pre-op PET



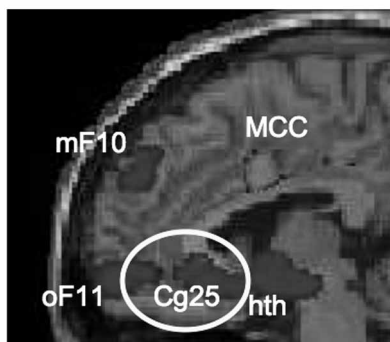
**Depression:  
Overactive Cg25**

## Post-op MRI



**Confirm Electrode  
Placement**

## 6 mo DBS PET



**Recovery with DBS:  
Cg25 suppression**

*Předchozí zobrazovací studie spojovaly nadměrnou aktivitu v oblasti Cg25, která je součástí subgenuální cingulární kůry, s těžkou depresí. Práce v roce 2007 naznačují, že hluboká mozková stimulace v oblasti Cg25 má antidepresivní účinek. Tyto obrázky ukazují snížení přítoku krve do oblasti Cg25 po hluboké mozkové stimulaci pomocí implantované elektrody.*

podrobnější prozkoumání mechanismů, jakými hluboká mozková stimulace na tyto struktury působí. V neposlední řadě je cílem i zkvalitnění a zvýšení bezpečnosti této terapie.

Dalšími potenciálními alternativami k medikaci antidepresivy jsou: stimulace nervus vagus, elektrokonvulzivní terapie a repetitivní transkraniální magnetická stimulace. Implantované stimulatory používané při hluboké mozkové stimulaci a při stimulaci nervu vagu jsou napájeny bateriemi, zatímco elektrokonvulzivní terapie a repetitivní magnetická stimulace jsou napájeny z elektromagnetických zdrojů aplikovaných na pokožku hlavy. Všechny výše uvedené techniky jsou testovány pro svůj potenciál modifikovat abnormální nervové okruhy spojené s regulací emocí a nálad.

Díky použití zobrazovacích technik (jako je pozitronová emisní tomografie a funkční magnetické resonance) před a po léčbě mohou vědci pozorovat změny v regionální aktivitě v mozku, projevující se v příslušných nervových okruzích. Lepší porozumění tomu, jaké nervové okruhy souvisejí s určitými onemocněními, může přispět k tomu, že se výše uvedené typy terapií stanou použitelnými i pro léčbu dalších psychiatrických onemocnění, jako je například obsedantně-kompulsivní choroba.

I když je hluboká mozková stimulace obecně uznávanou metodou pro léčbu Parkinsonovy choroby u pacientů, kteří nereagují na léčbu L-DOPou a ukazuje slibné výsledky i u farmakorezistentní deprese, Ressler a Mayberg tvrdí, že je třeba provést řadu dalších experimentů, nejen k pochopení mechanismů dlouhodobého působení na pacienta, ale i kvůli nastavení optimálních parametrů léčby.

## Bipolární porucha

Předchozí studie naznačily, že problémy s regulací cirkadiálního rytmu nebo interních tělesných hodin mohou hrát klíčovou roli v bipolárních poruchách – psychiatrickém stavu někdy také nazývaném maniodepresivita. Ve studii publikované v časopisu *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* Collen McClung s kolegy referují o vytvoření první mutantní myši sloužící jako model bipolární poruchy. Tento model byl vytvořen narušením genu nazvaného *clock* (“*circadian locomotor output cycles kaput*”), který poté indukuje mutaci do proteinu regulujícího cirkadiální rytmus.<sup>3</sup>

Předpokládá se, že “*clock*” produkuje protein nutný k regulaci komplexní zpětno-vazebné smyčky řídící cirkadiální rytmus v mozku. McClungův mutant vykazoval typ chování podobný mánii, který napodobuje symptomy lidské bipolární poruchy. Tyto symptomy zahrnují hyperaktivitu, redukovanou dobu spánku, stejně jako zvýšenou reakci na nové stimuly a stimulanty jako je kokain.

Tato mutantní myš je prvním zvířecím modelem mánie, který byl vytvořen a nabízí potenciál pro lepší porozumění toho, jak jsou cirkadiální rytmy neurálně a geneticky regulovány a jak jejich dysregulace může vést k bipolárním syndromům. Navíc tento model umožňuje vědcům vyvíjet novou vylepšenou léčbu pro bipolární pacienty.

## Obsedantně-kompulzivní choroba

V minulých několika letech se výzkum obsedantně-kompulzivní choroby soustřeďoval na striatum, vstupní centrum systému bazálních ganglií. Tento systém je zahrnut v kontrole motoriky, učení a systému odměňování. Vědci předpokládají, že dysfunkce tohoto systému může způsobovat symptomy spojované s obsedantně-kompulzivní chorobou. Tuto hypotézu testoval Guoping Feng s kolegy. V článku publikovaném v časopisu *Nature* Fengův tým použil metodu knockoutování genů, aby vytvořil myš bez genu *sapap3*, což je gen kritický pro efektivní synaptickou komunikaci na glutamatergních synapsích.<sup>4</sup>

---

*Předchozí studie a léčba se zaměřovaly na nervový přenašeč serotonin, takže nové výsledky, ukazující na podíl glutamátu, mohou nasměrovat vývoj léčiv na glutamatergní nervový přenos.*

---

Tyto mutantní myši vykazovaly symptomy podobné obsedantně-kompulzivní chorobě, včetně úzkosti a přehnané osobní péče o čištění, což vedlo až vypadávání srsti. V případě, kdy byly myši léčeny fluoxetinem (Prozac) - farmakem obvykle užívaným pro léčbu obsedantně-kompulzivní choroby, nebo v případě, kdy byl gen *sapap3* znovu vložen do striata mutované myši, symptomy zeslábly.

Tato zjištění poskytují nový pohled na neurobiologické koreláty obsedantně-kompulzivní choroby i výhledy pro budoucí léčbu. Předchozí studie i léčebné postupy se soustřeďovaly na neurotransmitter serotonin, proto mohou poslední výsledky ukazující na roli glutamátu inspirovat novou farmakoterapii, která se zaměří právě na glutamát.

## Schizofrenie

V roce 2005 a 2006 skupina nezávislých studií ukázala, že atypická antipsychotika, nazývaná také antipsychotika druhé generace, byla méně účinná než starší antipsychotika první generace, která však působila více vedlejších efektů. V jedné ze studií, kterou provedl Jeffrey Lieberman a publikoval ji v roce 2005 v časopisu *New England Journal of Medicine*, byl jedinou výjimkou olanzapin, atypické antipsychotikum, které pacienti užívali v menších dávkách, než ostatní srovnatelná antipsychotika.<sup>5</sup> Přesto pacienti zažívali vedlejší efekty jako je zvyšování váhy a další metabolické účinky. Výsledky těchto studií vzbudily mezi psychiatry i výzkumníky zájem o další možnosti léčby schizofrenních pacientů.

Další skupina výzkumníků vedená Sandeep Patilem z Výzkumných laboratoří v Lilly testovala nový lék nazývaný *LY2140023*, který v mozku tlumí neurotransmitter glutamát.

V článku ze zářijového čísla *Nature Medicine* vědci srovnávali po dobu čtyř týdnů tuto novou látku s olanzapinem a placebem u 200 pacientů se schizofrenií.<sup>6</sup>

Tato výzkumná skupina zjistila, že více jak 25 procent pacientů, kteří užívali LY2140023, odpovídali na léčbu, aniž by se u nich objevily negativní vedlejší efekty. Výsledky naznačují, že tato látka může pomoci mozku, aby se adaptoval na dysfunkční glutamátergní dráhy, což by mohlo být potenciálně užitečnou terapií pro pacienty se schizofrenií.

## Alkoholismus

Farmakoterapie byla používána při léčbě alkoholismu se střídavými výsledky. Studie, kterou provedli Lara Ray a Kent Hutchison, a která byla publikována v září 2007 v *Archives of General Psychiatry* naznačuje, že naltrexon, antagonist na opioidních receptorech, a jeden z léků používaných při léčbě alkoholismu, je efektivnější u osob s určitým konkrétním genotypem. Ray a Hutchinson objevili, že lidé závislí na alkoholu, kteří mají určitý typ genu nazývaného *OPRM1*, uvádějí silnější intoxikaci po požití alkoholu, ale zároveň mají sníženou reakci na alkohol po požití naltrexonu. Tyto výsledky poskytují možnost pro další studium nejen genetických indikátorů alkoholismu, ale také toho, jak tyto indikátory mohou interagovat s léčbou.

## Budoucí výzkum a léčba

Dokončení projektu mapování lidského genomu („*International HapMap Project*“) a sestavení katalogu obvyklých lidských genetických variant nabídlo výzkumníkům v oboru duševního zdraví novou příležitost použít tyto studie k identifikaci genetických faktorů podmiňujících komplexní psychiatrické choroby. Tento přístup založený na identifikaci genů je nadějný při studiu rozvoje a léčby nemocí u chorob srdce, diabetu a určitých typů rakoviny. Vědci doufají, že podobných úspěchů bude dosaženo i při použití těchto metod při studiu schizofrenie, bipolární poruchy a obsedantně-kompulzivní choroby.

Thomas R. Insel, ředitel Národního institutu duševního zdraví („*National Institute of Mental Health*“) a Thomas Lehner z Institutu neurověd a behaviorálních věd („*Division of Neuroscience and Basic Behavioral Science*“) v květnovém čísle *Biological Psychiatry* tvrdí, že potenciál pro identifikaci genů je sice vysoký, ale že je třeba při analýze stále zachovávat maximální opatrnost.<sup>8</sup> Dostatečně velký vzorek a dobře definované charakteristiky jsou pro analýzu nezbytné, což může představovat určitý problém pro menší laboratoře s malým počtem pacientů. Dalším problémem může být to, že nemoci s příliš širokými diagnostickými kritérii mohou zkomplikovat identifikaci genetických faktorů, které se na dané chorobě podílejí. Aby bylo možné čelit těmto problémům, navrhují autoři, že by bylo vhodné sdílení genomických databází. Jedna

z takových databází je databáze při Národním institutu duševního zdraví („*NIMH's bipolar disorder phenome database*“). Výzkumníci z Národního institutu pro duševní zdraví sestavili databázi variant pro více než 5000 lidí s bipolární poruchou.<sup>9</sup> Tato databáze je přístupná laboratořím a výzkumným centřům, aby mohly identifikovat genetické indikátory choroby. Čím více takových databází bude sestaveno a zpřístupněno k veřejnému použití, tím můžeme dosáhnout nejen lepšího porozumění roli genetických faktorů v psychiatrických onemocnění, ale umožní nám to nalézt i nové, efektivnější možnosti léčby těchto onemocnění.

# SMYSLY A TĚLESNÉ FUNKCE



Reakce horečkou

68

Univerzální lidské porozumění hudby

69

Komplexní vnímání mluvené řeči

70

V roce 2007 vědci pokračovali ve výzkumu mechanismů, jakými mozek zpracovává podněty zvenci a odpovídá na ně. Tým z Harvardské univerzity zkoumal, jaké procesy způsobují, že se při nemoci cítíme špatně a podnikl první kroky k potlačení těchto nepříjemných pocitů při určitých typech nemocí. Badatelé z Duke University a Johns Hopkins University též pokročili v nelehkém poznávání toho, jak vnímáme zvuk, když se první skupina vědců zaměřila na oblast hudby a druhá na oblast řeči.

## Reakce horečkou

Bolest nejrůznějších částí těla, únava, nechutenství, zimnice a návaly horka spojené s horečkou – to jsou typické příznaky u osoby, které začíná být „nedobře“. Tělo reaguje horečkou, když cítí, že je v ohrožení. To nejčastěji představují bakteriální infekce. Avšak stejně tak dokáže přimět tělo k rychlému vzestupu teploty nad 37°C infekce virové, či neinfekční onemocnění spojená s imunitním systémem např. revmatoidní artritida nebo Crohnova choroba.

Třebaže probíhající horečka představuje nepříjemný pocit, pomáhá tělu v boji proti infekci. Bílé krvinky, které tvoří součást imunitního systému, díky vysoké teplotě zvýší aktivitu, čímž posílí obranu proti pronikajícím organizmům.<sup>1</sup> V prostředí, jehož teplota vzrůstá, mají navíc infekční látky horší podmínky pro přežití. Donedávna však vědci ještě plně neznali mechanismy, jimiž se horečka vyvolává.

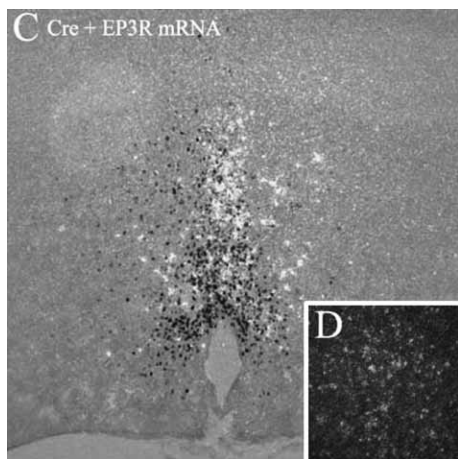
Vědci věděli, že se horečka dostaví, pokud se prostaglandin E2 (PGE2), hormon tvořený cévkami poblíž mozku, vyplaví do krve, přejde do mozkové tkáně a naváže se na prostaglandinové receptory (EP3R). Ty jsou jednak lokalizovány v části hypotalamu zvané *nucleus preopticus medianus*, ale i jinde v centrálním nervovém systému.

Otázka, na kterou se tým Clifforda B. Sopera z Harvardu snažil v roce 2007 najít odpověď, zněla: Které receptory reagují na PGE2 tak, že spustí v těle horečku?

Saperův tým zkoumal odezvu receptoru pomocí virového vektoru (benigního viru modifikovaného tak, aby fungoval jako přenašeč určitého genetického materiálu) zvaného adenovirům blízký virus („*adeno-associated virus, AAV*“). V našem případě virus selektivně „vyřízнул“ EP3 gen, čímž se zabránilo, aby se jakýkoliv PGE2 na toto místo navázal. Vědci narušili laboratorním myším v mozku vždy jen určitou oblast, kde receptory nefungovaly, a pak sledovali průběh horečky.

Když byla narušena funkce receptorů v EP3R v *nucleus preopticus medianus*, tj. když tam byly EP3 geny „vyříznuty“, myši nereagovaly na vstup infekce horečkou.<sup>2</sup>

Saper a jeho tým podezírají PGE2 hormon a jeho EP3R receptor ze zodpovědnosti za známé příznaky stavu, kdy se cítíme nemocní, neboť látky jako aspirin či ibuprofen, které syntézu prostaglandinů blokují, snižují nejen teplotu ale i bolest. Začít zkoumat tento jev nejprve přes horečku se rozhodli ze dvou důvodů. Zaprvé, měření tělesné teploty je poměrně snadné – snadnější než měřit bolest nebo únavu. Zadruhé, výzkum



*Vědci jsou schopni předcházet horečce u myši tím, že zablokují EP3 prostaglandinový receptor (bílá barva) nad třetí mozkovou komorou. Tmavě zbarvené body představují buňky, které přijaly gen blokující EP3 receptor. Detail vpravo dole ukazuje tento proces při větším zvětšení.*

horečky pokročil již mnohem dál než výzkum jiných reakcí na infekci. V roce 2008 budou Saper s kolegy dále na myším modelu zkoumat úlohu PGE2 hormonu a jeho EP3R receptorů při bolesti vyvolané nemocí.

Pokud se tedy dají mechanismy spuštění horečky a vnímání bolesti při nemoci odkrýt stejnou cestou, mohla by pak bolest být tišena pomocí PGE2 hormonu a jeho receptorů. Takový objev by mohl dát lékařům do rukou alternativu k opioidním analgetikům a jiným bolest utišujícím látkám, které se používají s cílem snížit diskomfort u pacientů s chronickou nebo nevyлéčitelnou nemocí. Tedy v situacích, kdy bolest už není profylaktická ani adaptivní. V ideálním případě by tak lékaři pacientům bolest z nemoci jednoduše potlačili, a tím jim zlepšili kvalitu života.

## Univerzální lidské porozumění hudby

Lidské ucho dokáže zachytit velmi různorodou škálu tónů. Muzikologové však při srovnávacích kulturních studiích zjistili, že lidé z této široké škály používají při tvorbě hudby jen určité sady tónů, které nazýváme stupnice. Otázku, proč tomu tak je, si položili Dale Purves se svým týmem z Duke University. Předpokládali, že to má nějakou souvislost s tóny, které se vyskytují v lidské řeči. V roce 2007 se tito badatelé věnovali rozluštění spojitosti mezi lidskou řečí a hudebními tóny, které lidé po celém světě považují za „příjemné“. Nejprve testovali hypotézu, že preferované intervaly mezi tóny napodobují zvýšení a snížení polohy hlasu během řeči. Očekávali, že budou schopni zakreslit běžné hlasové modulace do některých hudebních tónin, ale intervaly mezi tóny se ukázaly být rozdílné. Proto se pak vědci soustředili na to, čemu říkáme formanty.



Tón, který hudební nástroj vytvoří, můžeme popsat jako spektrum. Formanty jsou nejdůležitější frekvenční složky, které se objeví, když nějaký nástroj (včetně lidského hrtanu) vyprodukuje tón. Pokud člověk vysloví samohlásku, jsou to právě tyto frekvence, čili formanty, které nám umožňují odlišit ji od samohlásek jiných.

Purves s kolegy provedli statistickou analýzu spekter, které se vyskytují v hudbě a při vyslovování samohlásek (spektra byla reprezentována vizuálně). Objevili, že stejné intervaly, které v hudbě lidé napříč kulturami označují jako příjemné, byly v 68% času rovněž zvýrazněny při vyslovování samohlásek.<sup>3</sup> Zvýrazněné harmonické složky v lidské řeči, tj. frekvence, které nám umožní vnímat zvuk jako rozpoznatelnou samohlásku, jsou často tytéž jako chromatické hudební intervaly. Jinak řečeno, hudební tóny jsou již zakomponovány v naší mluvené řeči.

Jelikož princip evoluce nedovolí, aby se v přírodě udrželo něco neúčelného, je možné, že lidský smysl pro estetiku bude mít nějaký praktický základ. Taková hypotéza předpokládá, že harmonické frekvence, které mozek vnímá jako příjemné, označují aspekty okolního prostředí, které mohou nebo mohly nést důležité informace. To, že jedinec věnoval pozornost člověku, který něco říká, mohlo být záležitostí, která rozhodovala (a stále rozhoduje) o přežití či nepřežití. Ti, jimž bylo poslouchání řeči příjemné, těžili z jejích výhod a častěji se rozmnožovali. Z této teorie tedy vyplývá, že potomci těchto předchůdců moderního člověka pak začali ony příjemně znějící tónové intervaly používat i v hudbě.

Dívat se na hudbu a zkoumat ji z tohoto pohledu vyvolalo u Purvese velký zájem. Má v plánu prozkoumat spojení mezi hudbou a emocemi. Lidé považují hudbu hranou v durové stupnici za radostnou a optimistickou, zatímco v molové za zádumčivou. Purves uvažuje o tom, že změny v hrtanu, které vyvolává nervová činnost, mohou změnit i formanty a to tak, že převažují durové či molové tóny. Podle této teorie pak tedy nervový systém šťastného člověka nasměruje hrtan tak, aby vyluzoval durové formanty, zatímco u smutného formanty molové.

## Komplexní vnímání mluvené řeči

V 70. letech Murray Sachs a Eric D. Young z Johns Hopkins University objevili mechanismus, jímž mozek kóduje, a tudíž porozumívá mluvené řeči. Zjistili, že vláskové buňky v uchu jsou zvukem rozvíbrovány a tyto vibrace pak přeměněny na elektrický signál – nervový výboj –, který sluchový nerv přenáší do ostatních částí mozku. V 80. letech osvětlili způsob, jak mozek reprezentuje onu rozmanitost informace, která se k povrchu ucha dostává. Každé ze 30 tisíc sluchových nervových vláken reprezentuje velmi malý počet určitých frekvencí. Dominantní frekvence, či formanty (stejně vzorky jako zkoumal tým kolem Purvese) jsou pak vybrány v nucleus cochlearis a patřičně interpretovány.

Xiaoqin Wang, který se k výše zmíněnému týmu připojil, se zabývá způsobem, jak mozek ve sluchové kůře zpracovává podněty podobné řeči. Začal používat opičky kosmany, aby zjistil, jak zvířata určují, kterým zvukovým podnětům budou věnovat

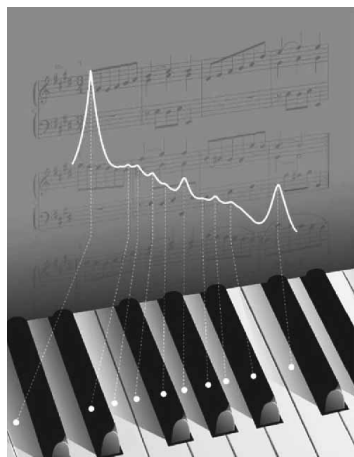
pozornost a kterým ne. Kosmani byli vybráni kvůli svému rozsáhlému hlasovému repertoáru. Švitoří během vyjadřování mnoha druhů sociální i ryze praktické informace. Ani v zajetí tyto obsahově bohaté hlasové projevy neopustí. Wang a jeho tým pustili nejprve nahrávku kosmaních zvuků normálně (tak jak jsou normálně slyšet) a pak pozpátku. Zjistili, že kosmani a kočky zpracovávají kosmaní zvuky odlišně. Kočky reagovaly stejně, ať byla nahrávka puštěna jakkoli, zatímco neurony u kosmanů reagovaly především na normální, tj. zažitý kosmaní zvuk. Z toho se usoudilo, že zvířata zpracovávají zvuk svého druhu jinak než cizího a tato odlišnost se projevuje v části mozku zvané colliculus inferior.

Colliculus inferior, který intenzivně studoval už Young, vnáší do porozumění řeči časový faktor. Když posloucháme řeč, slyšíme, dekodujeme a zapamatováváme si jednotlivé zvuky v krátkodobé paměti a předjímáme zvuky další. Jakmile posloucháme víc mluvících osob najednou, např. během debaty, jednotlivé proudy řeči vnímáme a uchováваме samostatně. Rychlost, s jakou mozek zvládá porozumět řeči, je právě pro lidi praktickou výhodou při přenášení informace.

V současné době Young zkoumá, jak sluchový systém používá krátkodobou paměť spolu se sekvenčním zpracováním zvuku při vytváření smyslu řeči. Dalším krokem jeho výzkumu bude studování mechanismů, díky kterým jsme schopni předjímat to, co osoba řekne.

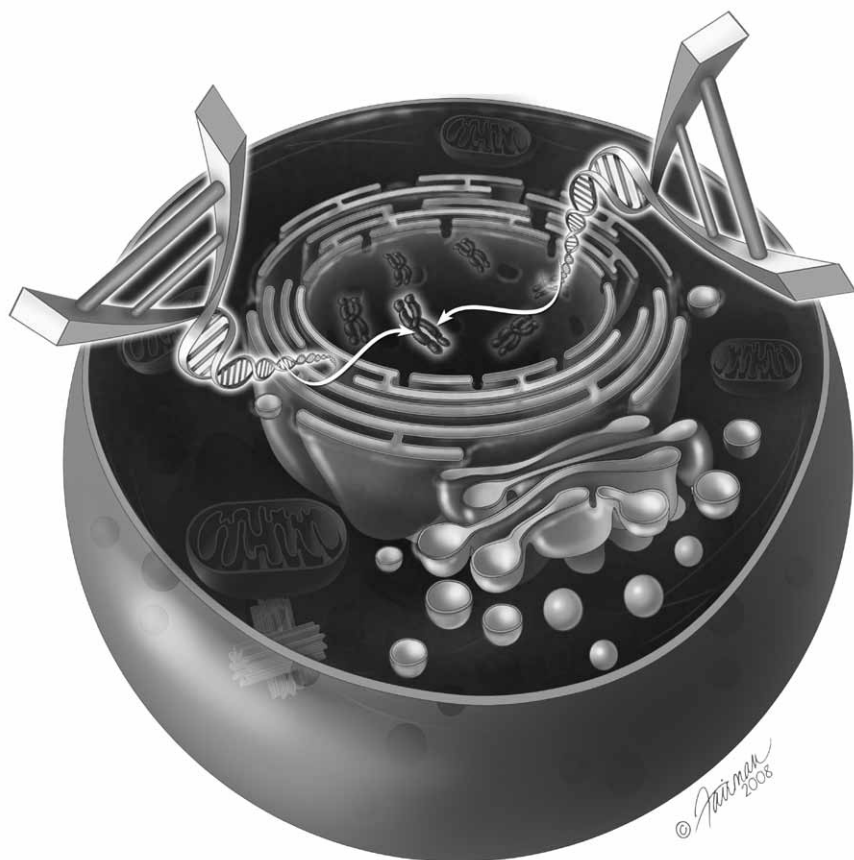
Sachs se plánuje v roce 2008 připojit ke skupině Younga a Wangu, aby prozkoumal, jak kosmani odlišují zvuky konkrétního kosmana, pokud švitoří s ostatními kdesi v dále – a to za podmínek, kdy je vidět, i kdy není. Takováto izolace všech zvuků z jednoho zdroje se označuje jako vytváření zvukového objektu. Badatelé hledají v colliculus inferior neurony, které by právě tuto analýzu dělaly. Je to stejná analýza, jaká člověku umožňuje porozumět řeči v ševelicím davu nebo slyšet v kapele či orchestru jen jeden určitý nástroj.

Badatelský tým rovněž plánuje studování procesů probíhajících během vnímání hudby. Podobně jako Pruvese, tak i Sachse zajímá, jak zvuk ovlivňuje emoce.



*Intervaly mezi notami v chromatické hudební stupnici (vyznačené na klaviatuře) odpovídají klíčovým tónům lidské řeči. Tyto nám umožňují rozpoznat samohlásky v řeči a mohou pomoci vysvětlit proč lidé vnímají některé tóny jako zvukomalebné.*

# KMENOVÉ BUŇKY A NEUROGENEZE



Kmenové buňky získané z kožní tkáně	74
Kmenové buňky získané z neživotaschopných embryí	75
Není kmenová buňka jako kmenová buňka	75
Kmenové buňky pomáhají neuronům postiženým ALS	76
Nové účinné metody ve výzkumu ALS	77

Nezralé a univerzální. Takové jsou kmenové buňky – buňky, z nichž vznikají tkáň lidského těla, a jež zároveň ztělesňují nehybnou naději na lepší poznání i léčbu mnoha lidských nemocí. Reč je především o tzv. neurodegenerativních onemocněních, charakteristických postupným odumíráním nervové tkáně. V roce 2007 vědci objevili nové, eticky nezpochybnitelné metody získávání kmenových buněk. Ty pak budeme moci použít pro léčení libovolného orgánu lidského těla, mozek nevyjímaje. Výzkumy také ukázaly, jak mohou kmenové buňky přispět k lepšímu pochopení procesu neurodegenerace a jak by mohly být využity k efektivní léčbě odumírající nervové tkáně.

## Kmenové buňky získané z kožní tkáně

V roce 2007 se výzkum kmenových buněk významně přiblížil k dlouho požadovanému cíli: přimět buňky z dospělé lidské tkáně, aby se chovaly jako embryonální kmenové buňky a tím překonat etické otázky používání embryí. V listopadovém čísle časopisu *Cell* Shinya Yamanaka a kolegové z Kyotské univerzity vložili čtyři geny, které jsou aktivní během embryonálního vývoje, do upraveného viru. Takto upravený virus byl pak vložen do fibroblastů (kožních buněk) z dospělé tkáně. Vložené geny pak přeprogramovaly kožní buňky k tvorbě linie kmenových buněk, které mají schopnost se stále množit a dávat vznik těm samým buňkám, tak jako embryonální kmenové buňky<sup>1</sup>. Jiná skupina vědců, vedená Jamesem Thompsonem z Wisconsinské univerzity v Madisonu použila trochu jinou kombinaci genů k podobnému přeprogramování kožních buněk odebraných novorozencům. Výsledky jejich práce se objevily prosincovém čísle časopisu *Science*<sup>2</sup>.

Kmenové buňky vytvořené touto metodou mají stejné „pluripotentní vlastnosti“ jako embryonální kmenové buňky, což znamená, že mají schopnost dát vznik jakékoliv tkáni. Dvě práce v červencovém čísle časopisu *Nature*, první napsaná Yamanakem a druhá Rudolphem Jaenischem spolu s kolegy z Whitehead Institute v Bostonu ukázaly podobné výsledky, kterých tito vědci dosáhly při pokusech s kožními buňkami izolovanými z myši, za pomoci podobných technik<sup>3,4</sup>.

Bezprostřední použití této techniky spočívá ve vytvoření buněčných linií, které obsahují geny podílející se na vzniku dědičných forem Alzheimerovy nebo Parkinsonovy choroby. Tyto linie mohou být použity jednak k výzkumu mechanismů, pomocí kterých dochází k neurodegenerativnímu poškození, ale také k hledání nových léčebných postupů. A nakonec se také od této nové techniky přípravy kmenových buněk očekává, že umožní zavedení nových terapeutických přístupů léčby mozkových onemocnění, při kterých budou poškozené neurony nahrazeny novou populací mozkových buněk odvozených od vlastní kožní tkáně pacienta. Stále však přetrvávají některé překážky. Tak například použití upravených virů, které mají dodat geny do kožních buněk, může vést ke vzniku nádorů. Také se ukázalo, že kmenové buňky odvozené z kožní tkáně nejsou ve všech ohledech identické s embryonálními kmenovými buňkami, a že tyto

rozdíly mohou být zásadní. I přes tyto možné problémy, kterými je třeba se neodkladně zabývat, je možnost produkovat kmenové buňky ve velkém množství bez použití embryí velkým krokem dopředu.

## Kmenové buňky získané z neživotaschopných embryí

Úspěšné naklonování ovce Dolly metodou přenosu jader tělních buněk v roce 2007 (jež je známa spíše pod zkratkou SCNT, z anglického *Somatic Cell Nuclear Transfer*, pozn. překl.), vzbudilo naděje, že stejným způsobem by bylo možné získat bezbřehou zásobu kmenových buněk - ať už zdravých buněk z tkání pacientů, či - pro potřeby vědeckého výzkumu - buněk nesoucích některou genetickou poruchu. Tato metoda však vyžaduje vložení příslušného genetického materiálu do vaječné buňky, oocyty. Získávání lidských vaječných buněk v potřebném množství však naráží na problémy technického i etického rázu.

Studie zveřejněná 6. července v časopisu *Nature* nabízí cestu, jak některé z těchto překážek obejít. Skupina kolem Dietera Egliho z Harvardské univerzity na experimentu s myšmi ukázala, že genetický materiál z kmenových buněk lze vpravit i do oplodněných vajíček (zygot), což je doposud nevídaný výsledek.

V jednom stadiu pokusu experimentátoři použili zygoty s nadbytečnými chromozomy, které nejsou životaschopné a nemohou se tudíž ani vyvinout v živé potomky. Odstranili abnormální chromozomy a následně vložili do zygoty DNA kmenové buňky.

Podle zprávy Americké společnosti pro reprodukční medicínu a registru Společnosti pro asistovanou reprodukci<sup>3</sup> (*American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry*) z roku 2000 bývá na klinikách zabývajících se fertilizací *in vitro* vyřazeno 3-5 % lidských zygot nesoucích obdobné abnormality. Tato studie tak jako první ukázala, že desetitisíce jinak nepoužitelných zygot by mohly posloužit k získání obrovských množství kmenových buněk.

Takový postup by nevedl ke zmaření potenciálního života, neboť chromozomální abnormality těchto buněk jsou se životem neslučitelné. Genetická výbava výsledné buňky by navíc nebyla identická s výbavou původního dárce. Tato práce by tedy mohla poskytnout eticky přijatelný způsob získávání většího množství kmenových buněk pro výzkum genetických poruch člověka.<sup>4</sup>

## Není kmenová buňka jako kmenová buňka

Ve snaze využít léčebný potenciál neurálních kmenových buněk vědci usilují o důkladné poznání faktorů ovlivňujících jejich vývoj. Obecně se předpokládá, že neurální kmenové buňky začínají svou existenci v uniformním stadiu schopném vydat se po takřka kterékoli vývojové dráze. Tento předpoklad je však založen na studiu vývoje buněk pěstovaných v umělých kulturách; již méně je známo o chování kmenových

buněk přímo v mozku. Studie vyšedší 20. července v časopisu *Science* ukazuje, že osud kmenové buňky je předurčen oblastí jejího původu.<sup>5</sup> Ve svých experimentech na novorozenech i dospělých myších sledovali Arturo Alvarez-Buylla a jeho tým z Kalifornské univerzity v San Franciscu potomstvo malých skupin kmenových buněk. Vybrané kmenové buňky byly trvale označeny zeleným fluorescenčním proteinem. Tým sledoval vývoj kmenových buněk pocházejících z patnácti oblastí té části mozku, ve které neurony a další typy mozkových buněk vznikají i v postnatálním období. Zeleně označené zralé nervové buňky se utvořily ve všech oblastech, ovšem v závislosti na místě svého původu se lišily typem, ve který se diferencovaly. Mimoto se ukázalo, že tyto kmenové buňky jsou mimořádně odolné vůči změnám okolního prostředí. Jsou-li totiž vyjmuty z mozku a pěstovány v kultuře, kde jsou vystaveny rozmanitým růstovým faktorům, či jsou-li naočkovány do jiné oblasti mozku jiného zvířete, nadále vytvářejí stejné typy mozkových buněk, které odpovídají lokalitě jejich původu. Tato pozorování naznačují, že ačkoli jsou kmenové buňky vskutku verzatilní, každá jednotlivá buňka dokáže vytvořit jen ty typy neuronů, které jsou pro danou oblast specifické. Přijmout novou identitu po transplantaci do jiné oblasti patrně schopné nejsou. Tato oblastní specifita tak může omezit použitelnost jednotlivých populací kmenových buněk v klinické praxi.

## Kmenové buňky pomáhají neuronům postiženým ALS

Kmenové buňky upoutávají pozornost především díky svému schopnosti plodit nové generace buněk náhradou za buňky zničené v degenerativním onemocnění. Dokáží však ještě víc - dodávat prospěšné účinné látky poškozeným neuronům.

Týmu Cliva Svendsena z University of Wisconsin v Madisonu, který studuje kultury embryonálních kmenových buněk, se podařilo kmenové buňky přimět k produkci tzv. neurotrofního faktoru produkovaného gliemi (GDNF, z anglického *glial-derived neurotrophic factor*), který chrání a vyživuje neurony.

Podle zprávy uveřejněné v časopisu PLoS One (internetový časopis spadající pod Public Library of Science) z 31. července vědci implantovali kmenové buňky produkující GDNF do míchy potkana napadeného amyotrofickou laterální sklerózou (ALS, též známa jako Lou Gehrigova nemoc) - onemocněním napadajícím motoneurony.<sup>6</sup> Implantáty se uchytily a u potkanů v časném stadiu onemocnění ochránily prakticky všechny napadené neurony. Takto vzniklé buňky také prokázaly vysokou afinitu k poškozeným neuronům. Pronikaly přímo k poškozeným oblastem aby zde vypouštěly uvolňovaly GDNF.

Tento postup nevede k obnovení komunikace mezi motoneuronem a svalem, ani nemá za následek ke zlepšení motorických schopností potkanů; jeho terapeutický význam spočívá v udržování neuronů při životě. Jedná se tedy o poněkud méně známou



*Clive Svendsen z Wisconsiné univerzity v Madisonu a jeho kolegové vyvinuli kmenové buňky, které produkují sloučeninu s neuroprotektivním účinkem, zvanou glial-derived neurotrophic factor (GDNF). Implantáty těchto buněk byly schopny udržet na živu neurony u potkanů s časnými stádii amyotrofické laterální sklerózy.*

možnost aplikace kmenových buněk v medicíně. V současné době je předmětem výzkumu využití tohoto přístupu - totiž použití kmenových buněk migrujících na místo poškození v CNS - pro zacílenou místní léčbu tumorů mozku.

## Nové účinné metody ve výzkumu ALS

Dva týmy vědců zabývající se amyotrofickou laterální sklerózou použily kmenové buňky ve snaze poodhalit tajemství obestírající tuto záhadnou chorobu. Ve více než 90% případů se nemoc vyskytuje v takzvané sporadické formě, kdy v rodinné anamnéze nejsou jiné případy onemocnění známy. Přesto však byla již u několika pacientů odhalena genetická vada, která onemocnění způsobuje. Na vině byl zmutovaný gen pro superoxid dismutázu-1 (SOD-1).

Doposud nebylo objasněno, jakým způsobem mutovaný gen motoneuronu poškozuje. Zejména není zřejmé, zda zmutovaný gen přímo ovlivňuje funkci motoneuronu, či zda jsou ve hře ještě jiné buňky. Nedávný výzkum přinesl zjištění, že i u zdravých motoneuronů pěstovaných v tkáňové kultuře společně se zmutovanými buňkami lze pozorovat vlastnosti typické pro ALS.

Obě studie, společně publikované v květnovém vydání *Nature Neuroscience*, ukazují na jednoho a téhož viníka - zvláštní hvězdicovité buňky zvané astrocyty, které v mozku hrají celou řadu podpůrných úloh. Výzkumný tým Serge Przedborskeho z Columbia University studoval myši motoneuronu odebrané z embryí i neurony vypěstované z embryonálních kmenových buněk. Zjistili, že motoneuronu nesoucí lidskou mutaci genu pro SOD sice vykazují jisté abnormality, ale nebyl u nich pozorován nástup procesu neurodegenerace.<sup>7</sup> Naproti tomu astrocyty s příslušnou mutací vyvolávaly u motoneuronů buněčnou smrt, tak jak k tomu dochází v průběhu degenerativního procesu při ALS. Mimoto bylo zjištěno, že astrocyty uvolňují látky specificky toxické pro motoneuronu, zatímco jiné gliové (podpůrné) buňky vylučují neškodné substance.

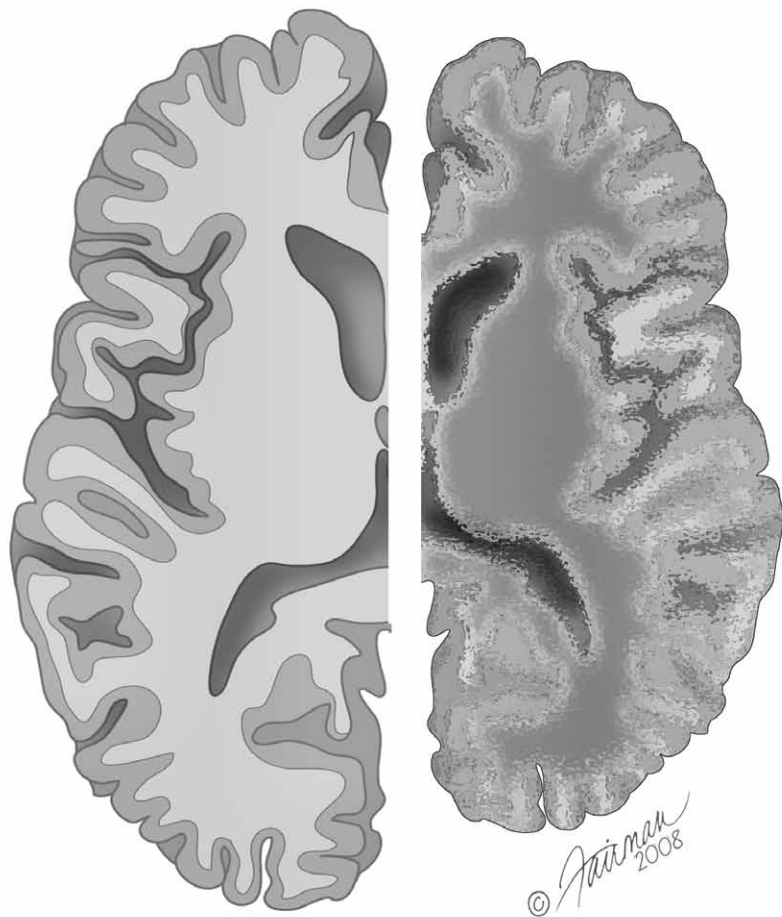
Druhá studie zabývající se tímž problémem vznikla pod vedením Kevina Eggana na Harvardské univerzitě ve spolupráci s univerzitou v Perugii.<sup>8</sup> I zde vědci uplatnili model založený na kmenových buňkách z embryí. Část embryí byla od myši se zdravým lidským genem pro SOD a část od myši nesoucích jeho zmutovanou podobu. Kmenovým buňkám bylo následně umožněno diferencovat ve velké množství moto-

neuronů. Buňky nesoucí mutaci prošly charakteristickými stadii choroby, vedoucí až k odmumření motoneuronů. Model založený na kmenových buňkách se proto ukazuje jako efektivní a dlouhodobě perspektivní přístup k výzkumu ALS. Krom toho nejen mutované ale i zdravé buňky projevují známky neurodegenerace jsou-li pěstovány v jedné kultuře s mutovanými podpůrnými buňkami.

Obě uvedená zjištění mohou otevřít cestu novým přístupům k léčbě pacientů postižených ALS, neboť ukazují, že vlastní poškození motoneuronů při ALS může být způsobeno vnějšími faktory, např. astrocyty. Dalším přínosem těchto výsledků je poznání, že kmenové buňky mohou být využity při výzkumu rozvoje choroby – posledně jmenovaná studie dokonce nabízí buněčný model pro plošné testování potenciálně účinných látek.



# MYŠLENÍ A PAMĚŤ



Beta-amyloid a Alzheimerova choroba	80
Genetické odlišnosti	82
Nejen beta-amyloid...	82
Faktory předpovídající Alzheimerovu chorobu	84
Vzpomínky a představy	84

Výzkum v roce 2007 ukázal nové cesty k porozumění a léčbě neurodegenerativních onemocnění, například Alzheimerovy demence. Mimoto máme také mnoho nových poznatků o tom, jak náš mozek používá paměťové mechanismy při rozhodování se o budoucnosti.

Žádný známý léčebný postup zatím nedokáže zvrátit průběh Alzheimerovy choroby. Vědci se však z několika stran přibližují k poznatkům, které by ve vzájemné kombinaci mohly přispět k pokroku v léčbě či dokonce k prevenci nemoci. Nápadným, avšak nikoli jediným ohniskem pozornosti výzkumníků je bílkovina zvaná beta-amyloid.

## Beta-amyloid a Alzheimerova choroba

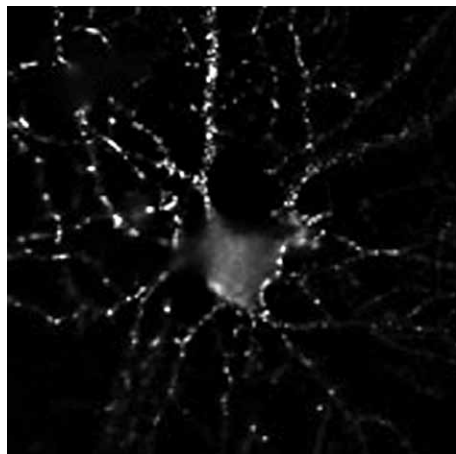
Řada výzkumných úspěchů roku 2007 se týká beta-amyloidových povlaků a vláken, která vznikají v mozcích pacientů postižených Alzheimerovou chorobou. Povlaky se vyvářejí v mezibuněčných prostorách a vlákna (či klubíčka) se vytvářejí uvnitř neuronů. Výzkum však naznačuje, že k vlastnímu poškození neuronů a zhoršení kognitivních funkcí dochází ještě dříve.

Výsledky nejrůznějších experimentů využívajících syntetický beta-amyloid, modely na buněčných kulturách, transgenní myši (geneticky zkonstruované tak, aby nesly lidské geny) i výzkum na samotných lidských mozcích ukazují jedním směrem: progresivní hromadění beta-amyloidu v nervových buňkách působí toxicky dávno předtím, než jsou povlaky a vlákna viditelná. Také podjednotky (stavební kameny) bílkoviny beta-amyloidu byly v roce 2007 podrobeny rozsáhlému zkoumání.

Výzkumný tým vedený Lennartem Muckem z Kalifornské univerzity v San Franciscu studoval transgenní myši, jejichž mozky obsahovaly velké množství podjednotek beta-amyloidového proteinu; zvířata projevovala řadu symptomů Alzheimerovy choroby, kognitivní deficit nevyjímaje.<sup>1</sup> Vědci našli známky epileptické aktivity v hipokampu a mozkové kůře, tedy strukturách důležitých pro paměť. V těchto částech mozku beta-amyloid způsobuje zvýšenou dráždivost v excitačních neuronálních spojiích. Inhibiční okruhy na to odpovídají svojí přestavbou, jejímž důsledkem je opětovné snížení dráždivosti excitačních okruhů.

Tým vědců z těchto poznatků učinil závěr, že kognitivní deficit spojený s Alzheimerovou chorobou může být důsledkem kombinace nadměrné aktivity neuronů způsobené přítomností beta-amyloidových podjednotek a následnou kompenzační remodelací inhibičních okruhů, která může funkci excitačních obvodů poškodit.

Mucke soudí, že použití léčebného postupu, který by zabránil hyperaktivitě excitačních neuronů v důsledku působení beta-amyloidových podjednotek, by mohlo zabránit přestavbě inhibičních okruhů a jejím důsledkům.



V roce 2007 vědci zkoumali toxické proteiny ADDL, které se objevují v mozku a mozkomíšním moku při Alzheimerově chorobě a útočí na nervové synapse, které jsou důležité pro vytváření paměti.

Na Northwestern University skupina vedená Williamem Kleinem zjišťovala, jak beta-amyloidové podjednotky zvané ADDL ovlivňují složení synapsí, jejich strukturu a počet.<sup>2</sup> Tyto molekuly se tvoří v mozku a v mozkomíšním moku, připojují se na synapse – a poškozují jejich plasticitu, jinými slovy schopnost změny. Nakonec synapse zanikají, což způsobuje paměťový deficit již v rané fázi onemocnění.

Klein a jeho tým se také zabývali dendritickými trny. Jsou to malé výrůstky na menších „větvičkách“ neuronů – dendritech. U většiny neuronů dendrity vedou impulzy směrem do těla neuronu. ADDL se naváže na dendritické trny některých typů neuronů, kde způsobuje nárůst počtu některých druhů receptorů, jež mají souvislost s pamětí. Opakované působení má za následek abnormálně dlouhé a tenké dendritické trny a může dojít i k redukci jejich počtu. Funkčnost synapse se tak zhoršuje. Vědci zjistili, že lék proti Alzheimerově chorobě *Namenda* oba tyto projevy účinně blokuje.

V související studii vedené Bernardem Sabatinim na Harvardu bylo ukázáno, že dvou- a třímolekulové podjednotky (nikoli však podjednotky o jedné molekule) proteinů odvozených z beta-amyloidu působí progresivní úbytek synapsí v hipokampálních buňkách.<sup>3</sup> Hustota dendritických trnů poklesla po působení malých ve vodě rozpustných molekul.

Aplikace protilátky proti beta-amyloidu úbytek trnů zvrátila, stejně jako působení látky, která zabraňuje vytváření větších jednotek z menších molekul. Sabatini uzavírá, že úbytek synapsí je spouštěn malými ve vodě rozpustnými podjednotkami beta-amyloidu.

Přesná molekulární struktura těchto podjednotek, které se mohou spojovat ve viditelné povlaky a vlákna, stále není známa. Vědci nicméně vyvíjejí a testují léky, které by produkci těchto podjednotek zamezovaly. Účelem takové léčby je zpomalit či dokonce zastavit průběh degenerace neuronálních obvodů dříve, než se objeví příznaky Alzheimerovy choroby.<sup>4</sup>

## Genetické odlišnosti

Beta-amyloid vzniká z amyloidového prekursorového proteinu (APP) v několika částech buňky. Důležitý krok v tomto procesu nastává při vstupu a opětovném použití molekuly, kdy se dostává po specifické dráze z povrchu buňky do jejího nitra.

Velký mezinárodní tým výzkumníků, který vedl Peter St. George-Hyslop z torontské univerzity soudí, že vrozené odlišnosti v této dráze mohou ovlivnit mimo vlastní zpracování APP i pravděpodobnost vzniku Alzheimerovy choroby.

V časopisu *Nature Genetics* informovali, že pozdní nástup Alzheimerovy choroby má určitou souvislost s vrozenými odlišnostmi v genu *SORL1*.<sup>5</sup> Jeho jednotlivé varianty se vyskytují nejméně ve dvou oblastech nekódující DNA uvnitř genu pro *SORL1*. Tyto oblasti mohou regulovat expresi genu *SORL1* v mozku.

Tým zjistil, že *SORL1* usměrňuje APP na „recyklační dráhu“. V případě, že je *SORL1* nedostatek, APP se dostává do buněčných kompartmentů, kde vzniká beta-amyloid. Vědci uzavírají, že jednou z příčin vzniku Alzheimerovy choroby jsou získané nebo vrozené změny v expresi *SORL1*.

## Nejen beta-amyloid...

Beta-amyloid není jediným proteinem, který zajímá vědce usilující o nové léčebné postupy pro Alzheimerovu demenci. Dalším z nich je protein tau.

Protein tau je hojný ve zdravých neuronech. Interaguje s bílkovinou tubulinem, který se podílí na stabilizaci mikrotubulů, dutých válcovitých útvarů, které tvoří „kostru“ buňky a umožňují vnitrobuňčný transport.

Některé modifikované formy tau však mohou spustit tvoření vláken a klubíček uvnitř neuronů postižených Alzheimerovou chorobou. Výzkumníci se snaží zjistit, zda je možné ovlivněním proteinu tau zabránit vzniku kognitivního deficitu způsobeného beta-amyloidem.

Skupina Erica Robersona na Gladstonově Institutu neurologických onemocnění v San Franciscu k prověření této otázky použila transgenní myši. Myši byly geneticky upraveny tak, aby vykazovaly vysoké hladiny amyloidového prekursorového proteinu APP. Ve vodním bludišti pak byly testovány na učení a paměť. Roberson zjistil, že vyvolání snížení hladin tau v tělesných tkáních má u myši za následek i zachování schopnosti orientovat se v bludišti, navzdory tomu že je hladina beta-amyloidu nadále vysoká.

---

*Další možná léčba je pomocí NAP, proteinu, který je schopen chránit neurony před zánikem, způsobeným beta-amyloidem.*

---

Krom toho Roberson zjistil, že snížení hladiny tau proteinu chrání neurony před takzvanou excitotoxicitou, která nastává, když se určitý druh aminokyseliny stává pro neurony toxickým. Studie, která byla publikována v časopisu *Science* uzavírá, že omezení koncentrace tau proteinu zabraňuje dysfunkcím způsobeným beta-amyloidem i excitotoxicitou.<sup>6</sup> Redukce tau proteinu tedy může představovat jednu z efektivních strategií pro léčbu Alzheimerovy choroby a příbuzných stavů.

Peptid nazývaný NAP, který chrání neurony před buněčnou smrtí vyvolanou beta-amyloidem, je dalším zdrojem nadějí pro budoucí léčbu. NAP pravděpodobně zabraňuje beta-amyloidu, aby vytvářel povlaky a vlákna. Váže se také na tubulin, čímž zabraňuje poškození mikrotubulů, ke kterému při Alzheimerově chorobě dochází.

Paul Aisen se svou vědeckou skupinou na Georgetown University zkoumal transgenní myši, které vykazovaly obě nejcharakterističtější známky Alzheimerovy choroby: nahromadění beta-amyloidu a odchylné formy tau související se špatnou funkcí mikrotubulů. Myši dostávaly denně dávku NAP po dobu třech měsíců počínaje devátým měsícem jejich života – tedy dříve, než se symptomy onemocnění stihly projevit. V *Journal of Molecular Neuroscience* vědkyně oznámily, že aplikace léčby vedla k významnému snížení hladiny beta-amyloidu v mozcích zvířat. NAP navíc způsobil snížení hladiny abnormálního tau. Z toho vědci učinili závěr, že NAP by mohl být do budoucna příslibem v léčbě Alzheimerovy choroby.

Ve stejnou dobu se vědci na Massachusetts Institute of Technology zabývali studiem myši, u kterých mohli krátkodobě kontrolovat ztrátu neuronů v určitých oblastech. Některé z myši byly následně umístěny do tzv. obohaceného prostředí – jejich klece obsahovaly různá běhací kolečka, hračky, žebříčky a prolézačky. V tomto obohaceném prostředí myši znovu nabývaly kvalitní schopnost učení a obnovil se u nich i přístup k dlouhodobě uloženým vzpomínkám, navzdory prodělané atrofii mozku a úbytku neuronů.

Tým se zabýval také genetickým materiálem z mozkové tkáně studovaných myši. Vědci se obzvláště zajímali o histonové konce chromatinových řetězců, zvláštního komplexu DNA a proteinů, který dohromady utváří chromozom. Řetězce chromatinu vytváří histony, zvláštní typ proteinů, okolo kterých se DNA namotává jako na cívku. A jsou to právě histony, které tvoří konce chromatinových řetězců.

Vědci zaznamenali, že při chovu zvířat v obohaceném prostředí vznikají na histonových koncích chromatinu chemické změny. Když byly identické změny vyvolány látkou, která inhibuje enzym zvaný HDAC, dendrity začaly pučet, množství synapsí se zvyšovalo a také učení a dlouhodobá paměť zaznamenaly zlepšení.

Ve svém článku v časopise *Nature* z 5. května vědci uvedli, že látky inhibující tento enzym by mohly pomoci při léčbě Alzheimerovy choroby a jiných forem demence.<sup>8</sup>

Další vědci se zabývají otázkou, jak vlastně enzym HDAC funguje. Ovlivňuje snad expresi mnoha genů zároveň a je jeho vliv na paměť spíše obecný? Nebo je jeho působení naopak precizně cílené? Jedna studie zatím našla dva mechanismy působení. Jeden z nich se vztahuje k proteinu zvanému CREB, který vzniká uvnitř neuronu a který je důležitý pro paměť. Inhibitory také ovlivňují expresi několika genů během procesu konsolidace paměti.

## Faktory předpovídající Alzheimerovu chorobu

Skupina vedená Davidem Holtzmanem na Washingtonské univerzitě v St. Louis zveřejnila v březnovém vydání *Archives of Neurology* zjištění, že hladina některých typů beta-amyloidu a tau proteinu v krvi a mozkomíšním moku může pomoci zjistit, zda má daný jedinec s normálními kognitivními schopnostmi amyloidové depozity v mozku, což by indikovalo zvýšenou pravděpodobnost rozvinutí demence.

Výzkumníci analyzovali mozkomíšní tekutinu a krev u 139 dobrovolníků ve věkovém rozmezí 60 až 91, kteří byli shledáni normálními, nebo měli velmi lehkou až lehkou demenci.<sup>10</sup> Vědecký tým zjistil, že lidé s velmi lehkými až lehkými příznaky Alzheimerovy demence měli ve srovnání se zdravými jedinci v mozkomíšní tekutině méně zastoupen jeden z typů beta-amyloidu, ale tau protein naopak více. Podle hladiny tohoto typu beta-amyloidu lze poměrně dobře odhadnout, zda testovaný vzorek pochází od zdravého jedince nebo jedince postiženého demencí.

## Vzpomínky a představy

V roce 2007 se stále více vědců zabývalo vztahem mezi vzpomínkami na minulost a schopností vyvážet si představy o budoucnosti. Lidé, kteří utrpěli poškození hipokampu mají poškozenou schopnost uchovat si vzpomínky na svoji minulost stejně tak jako vytvářet představy o budoucnosti. Také lidé trpící schizofrenií si vybavují méně zážitků a méně si představují konkrétní události v budoucnosti. Tato zjištění přinesl ve svém článku v *Journal of Abnormal Psychology* Arnaud D'Argembeau z univerzity v Liège.<sup>11</sup>

---

*Jedním z důsledků ztráty dočasné paměti je to, že starší jedinci mají někdy problémy zařadit informace a vytvářet vztahy mezi událostmi.*

---

Obdobné zprávy se objevily v Harvardské studii zveřejněné v *Psychological Science*. Skupina vědců studovala epizodickou paměť u starších lidí a studentů vysokých škol. Epizodická paměť je důležitá, protože umožňuje vybavit si osobní události které jedinečným způsobem identifikují individuální život jedince. Umožňuje lidem představit si sami sebe v jiném bodě jejich subjektivního času, ať už v minulosti či budoucnosti.

Když byli dobrovolníci požádáni, aby hovořili o minulých událostech, starší dospělí lidé přišli s menším počtem specifických vzpomínek na minulé události než mladší jedinci. Pokud byli požádáni, aby mluvili o budoucích událostech, výsledek byl stejný: imaginární události obsahovaly méně epizodických informací. Jedna z možných příčin zhoršené epizodické paměti u dospělých lidí ve zralejším věku může být skutečnost, že mají zhoršenou schopnost integrovat nové informace a vytvářet vztahy mezi nimi.

Zobrazovací studie mozku ukazují na společný neuroanatomický podklad pro paměť a plánování budoucnosti. V jedné studii podstoupilo 21 dobrovolníků ve věkovém rozmezí 18-32 let vyšetření na magnetické rezonanci přičemž bylo jejich úkolem vybavovat si minulé nebo představovat budoucí události podle pokynu, který dostali.<sup>13</sup> Získané obrázky odhalily šokující podobnost mezi vzorci aktivity při vybavování a při plánování budoucích událostí: oba procesy jsou vázány na systém, který zahrnuje prefrontální a mediální temporální mozkový lalok, precuneus a retrosplenální kortex - tedy ty části mozku, které jsou obecně považovány za hlavní součásti neurálních obvodů zajišťujících správnou funkci paměti.

Tyto a podobná zjištění vedou ke koncepci „prospektivního mozku“, myšlence, že mozek využívá uložené informace k představování si, simulování i předpovídání budoucích situací. Podle harvardských psychologů Daniela Schacter, Donny Rose Addisové, a Randyho Bucknera přináší tato koncepce zcela nový pohled na paměť.<sup>14</sup> Představování si nových událostí však vyžaduje zapojení některých dalších struktur, které se podílejí na kombinování některých nových detailů. Tento překryv může vysvětlovat, proč vybavování není dokonalým přehráváním minulých zážitků, ale spíše tvořivý proces. Schopnost přeorganizovat a přetvořit vzpomínky na minulost může být zásadní pro naši schopnost plánovat pro budoucnost. To říkají Schacter, Addisová a Buckner.

# LITERATURA

## Úvod

1. Echegoyen J, Neu A, Graber KD, and Soltesz I. Homeostatic plasticity studied using in vivo hippocampal activity-blockade: Synaptic scaling, intrinsic plasticity, and age-dependence. *Public Library of Science* 1 2007 2:e700.
2. Howard AL, Neu A, Morgan RJ, Echegoyen JC, and Soltesz I. Opposing modifications in intrinsic currents and synaptic inputs in post-traumatic mossy cells: Evidence for single-cell homeostasis in a hyperexcitable network. *Journal of Neurophysiology* 2007 97:2394–2409.
3. Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, and Saper CB. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nature Neuroscience* 2007 10:1131–1133.

## Vzrůstající možnosti hluboké mozkové stimulace

1. Wichmann T and DeLong MR. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron* 2006 52(1):197–204.
2. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deuschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, and Voges J. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2006 355(9):896–908.
3. Benabid AL, Deuschl G, Lang AE, Lyons KE, and Rezai AR. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Surgical technique and perioperative management. *Movement Disorders* 2006 21 Suppl 14:S168–170.
4. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, and Pollak P. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *New England Journal of Medicine* 2005 352(5):459–467.



5. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, and Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006 31(11):2394.
6. Visser-Vandewalle V, Ackermans L, van der Linden C, Temel Y, Tijssen MA, Schruers KR, Nederveen P, Kleijer M, Boon P, Weber W, and Cath D. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurosurgery* 2006 58(3):E590.
7. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, and Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005 45(5):651–660.

## Onemocnění vyskytující se v dětství

1. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, Yamrom B, Yoon S, Krasnitz A, Kendall J, Leotta A, Pai D, Zhang R, Lee YH, Hicks J, Spence SJ, Lee AT, Puura K, Lehtimäki T, Ledbetter D, Gregersen PK, Bregman J, Sutcliffe JS, Jobanputra V, Chung W, Warburton D, King MC, Skuse D, Geschwind DH, Gilliam TC, Ye K, and Wigler M. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007 20;316(5823):445–449.
2. Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, Sharp W, Evans A, Giedd JN, Castellanos FX, and Rapoport JL. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2007 64(8):921–931.
3. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, and Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007 23;315(5815):1143–1147.
4. Hayashi ML, Rao BS, Seo JS, Choi HS, Dolan BM, Choi SY, Chattarji S, and Tonegawa S. Inhibition of p21-activated kinase rescues symptoms of fragile X syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(27):11489–11494.

## Poruchy hybnosti

1. Kovtun IV, Liu Y, Bjoras M, Klungland A, Wilson SH, and McMurray CT. OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature* 2007 447(7143):447–452.

2. Sarkar S, Perlstein EO, Imarisio S, Pineau S, Cordenier A, Maglathlin RL, Webster JA, Lewis TA, O’Kane CJ, Schreiber SL, and Rubinsztein DC. Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington’s disease models. *Nature Chemical Biology* 2007 3:331–307.
3. Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald ME, Friedlander RM, Silani V, Hayden MR, Timmusk T, Sipione S, and Cattaneo E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington’s disease. *Science* 2001 293(5529):493–498.
4. Zuccato C, Belyaev N, Conforti P, Ooi L, Tartari M, Papadimou E, MacDonald M, Fossale E, Zeitlin S, Buckley N, and Cattaneo E. Widespread disruption of repressor element-1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencer factor occupancy at its target genes in Huntington’s disease. *Journal of Neuroscience* 2007 27(26):6972–6983.
5. Rigamonti D, Bolognini D, Mutti C, Zuccato C, Tartari M, Sola F, Valenza M, Kazantsev AG, and Cattaneo E. Loss of Huntingtin function complemented by small molecules acting as repressor element 1/Neuron restrictive silencer element silencer modulators. *Journal of Biological Chemistry* 2007 282(34):24554–24562.
6. Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, Ogura A, Kashihara M, Hara T, Koshimizu H, and Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *Journal of Neuroscience* 2007 27(24):6417–6427.
7. Valenza M, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Fenu S, Jamot L, Strand A, Tarditi A, Woodman B, Racchi M, Mariotti C, DiDonato S, Corsini A, Bates G, Pruss R, Olson JM, Sipione S, Tartari M, and Cattaneo E. Dysfunction of the cholesterol biosynthetic pathway in Huntington’s disease. *Journal of Neuroscience* 2005 25(43):9932–9939.
8. Valenza M, Carroll JB, Leoni V, Bertram LN, Bjorkhem I, Singaraja RR, DiDonato S, Lutjohann D, Hayden MR, and Cattaneo E. Cholesterol biosynthesis pathway is disturbed in YAC128 mice and is modulated by huntingtin mutation. *Human Molecular Genetics* 2007 16:2187–2198.
9. Chopra V, Fox JH, Lieberman G, Dorsey K, Matson W, Waldmeier P, Housman DE, Kazantsev A, Young AB, and Hersch S. A small-molecule therapeutic lead for Huntington’s disease: Preclinical pharmacology and efficacy of C2-8 in the R6/s transgenic mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007 104(42):16685–16689.
10. Chan CS, Guzman JN, Ilijic E, Mercer JN, Rick C, Tkatch T, Meredith GE, and Surmeier DJ. “Rejuvenation” protects neurons in mouse models of Parkinson’s disease. *Nature* 2007 447:1081–1086.

11. Rodnitzky RL. Can calcium antagonists provide a neuroprotective effect in Parkinson's disease? *Drugs* 1999 57(6):845–849.
12. Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang JW, Yang L, Beal MF, Vogel H, and Lu B. Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of *Drosophila* Pink1 is rescued by Parkin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007 103(28):10793–10798.
13. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, and Doring MJ. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: An open label, phase I trial. *Lancet* 2007 369(9579):2097–2105.
14. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, and Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007 130(6):1596–1607.
15. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, and Benabid AL. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2007 130(8):2129–2145.

## Poranění nervového systému

1. Adams HP Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch ED, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, and Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: Guidelines from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38(5):1655–1711. [Epub Apr 12, 2007]
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prehospital and hospital delays after stroke onset: United States, 2005–2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007 56(19):474–478.
3. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, and Mehta Z. On behalf of the Early Use of Existing Preventive Strategies

for Stroke (EXPRESS) Study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): A prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007 Oct 8. [Epub ahead of print].

4. Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, and Amarenco P. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): Feasibility and effects. *Lancet Neurology* 2007 Oct 8. [Epub ahead of print].
5. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, Kozak KR, Cahill DP, Zhu M, Ancukiewicz M, Mrugala MM, Plotkin S, Drappatz J, Louis DN, Ivy P, Scadden DT, Benner T, Loeffler JS, Wen PY, and Jain RK. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007 11(1):83–95.
6. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Wagner M, Bigner DD, Friedman AH, and Friedman HS. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clinical Cancer Research* 2007 13(4):1253–1259.
7. Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Ditunno J, Dobkin BH, Havton LA, Ellaway PH, Fehlings MG, Rivat A, Grossman R, Guest JD, Kleitman N, Nakamura M, Gaviria M, and Short D. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: Spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 2007 45(3):190–205. [Epub Dec 19, 2006]
8. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF, Ellaway PH, Fehlings MG, Guest JD, Kleitman N, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Dobkin BH, Grossman R, Short D, Nakamura M, Coleman WP, Gaviria M, and Privat A. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* 2007 45(3):206–221. [Epub Dec 19, 2006]
9. Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M, Rask C, Curt A, Ditunno JF, Fehlings MG, Guest JD, Ellaway PH, Kleitman N, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Dobkin BH, Grossman R, and Privat A. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord* 2007 45(3):222–231. [Epub Dec 19, 2006]

10. Lammertse D, Tuszyński MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, Rask C, Ditunno JF, Fehlings MG, Guest JD, Ellaway PH, Kleitman N, Blight AR, Dobkin BH, Grossman R, Katoh H, Privat A, and Kalichman M. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial design. *Spinal Cord* 2007 45(3):232–242. [Epub Dec 19, 2006]

## Neuroetika

1. Greely HT, and Illes J. Neuroscience-based lie detection: The urgent need for regulation. *American Journal of Law and Medicine* 2007 33(2 and 3):377–431.
2. Eaton ML, and Illes J. Commercializing cognitive neurotechnology: The ethical terrain. *Nature Biotechnology* 2007 25(4):393–397.
3. Balash Y, Merims D, and Giladi N. Suicidal thoughts in patients with Parkinson's disease treated by deep brain stimulation of the subthalamic nuclei: Two case reports and review of the literature. *Acta Neuropsychiatrica* 2007 19(3):208–210.
4. Haile CN, Kosten TR, and Kosten TA. Genetics of dopamine and its contribution to cocaine addiction. *Behavior Genetics* 2007 37(1):119–145.
5. Gelernter J, Panhuysen C, Weiss R, Brady K, Poling J, Krauthammer M, Farrer L, and Kranzler HR. Genomewide linkage scan for nicotine dependence: Identification of a chromosome 5 risk locus. *Biological Psychiatry* 2007 61(1):119–126.
6. O'Brien C. Treatment of addiction in the era of genomic medicine. *Addiction* 2007 102(11):1697–1699.
7. Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology* 2007 20(4):398–402.
8. Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, Augustinack JC, Johnson KA, Irizarry MC, Klunk WE, Mathis CA, Dekosky ST, Greenberg SM, Hyman BT, and Growdon JH. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: A case report. *Archives of Neurology* 2007 64(3):315–316.
9. Fins JJ, Schiff ND, and Foley KM. Late recovery from the minimally conscious state: Ethical and policy implications. *Neurology* 2007 68(4):304–307.

## Neuroimmunologie

1. Topol EJ, Murray SS, and Frazer KA. The genomics gold rush. *Journal of the American Medical Association* 2007 298(2):218–221.
2. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *New England Journal of Medicine* 2007 357(9):851–862.
3. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, Caillier SJ, Ban M, Goris A, Barcellos LF, Lincoln R, McCauley JL, Sawcer SJ, Compston DAS, Dubois B, Hauser SL, Garcia-Blanco MA, Pericak-Vance MA, and Haines JL, for the Multiple Sclerosis Genetics Group. Interleukin 7 receptor  $\alpha$  chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nature Genetics* 2007 39(9):1083–1091.
4. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallström E, Khademi M, Oturai A, Ryder LP, Saarela J, Harbo HF, Celius EG, Slater H, Olsson T, and Hillert J. Variation in interleukin 7 receptor  $\alpha$  chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nature Genetics* 2007 39(9):1108–1113.
5. Harley JB. IL-7R $\alpha$  and multiple sclerosis risk. *Nature Genetics* 2007 39(9):1053–1054.
6. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, and Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007 69(4):381–388.
7. Kampman MT, Wilsgard T, and Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to multiple sclerosis risk above the Arctic Circle. *Journal of Neurology* 2007 254(4):471–477.
8. Van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, Butzkueven H, and McMichael AJ. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of Neurology* 2007 254(5):581–590.
9. Munger KL, Levin LL, Hollis BW, Howard NS, and Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of the American Medical Association* 2006 296(23):2832–2838.
10. Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Erälä J-P, Lilius E-M, and Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact PTH levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2007. doi:10.1136/jnnp.2006.105320.

11. Godel JC. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatrics and Child Health* 2007 12(7):583–589.

## Bolest

1. Martin TJ, Kim SA, Buechler NL, Porreca F, and Eisenach JC. Opioid self-administration in the nerve-injured rat. *Anesthesiology* 2007 106(2):312–322.
2. Ballantyne JC and LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007 129(3):235–255.
3. Zhao P, Waxman SG, and Hains BC. Extracellular signal-regulated kinase-regulated microglia-neuron signaling by prostaglandin E2 contributes to pain after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience* 2007 27(9):2357–2368.
4. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, and North RB. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multi-centre randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007 132(1–2):179–188.
5. Paicius RM, Bernstein CA, and Lempert-Cohen C. Peripheral nerve field stimulation for the treatment of chronic low back pain: Preliminary results of long-term follow-up: A case series. *Neuromodulation* 2007 10(3):279–290.

## Duševní poruchy, poruchy chování a závislosti

1. Airan RD, Meltzer LA, Madhuri R, Gong Y, Chen H, and Deisseroth K. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science* 2007 317:819–823.
2. Ressler KJ and Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience* 2007 10(9):1116–1123.
3. Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S, Vitaterna MH, Orsulak P, Takahashi JS, Nestler EJ, Carlezon, Jr. WA, and McClung CA. Mania-like behavior induced by disruption of *clock*. *Proceedings of the National Association of Sciences USA* 2007 104(15):6406–6411.

4. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding J-D, Feliciano C, Chen M, Adams JP, Luo J, Dudek SM, Weinberg RJ, Calakos N, Wetsel WC, and Feng G. Cortio-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in *Sapap3*-mutant mice. *Nature* 2007 448:894–899.
5. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, and Hsiao JK. Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2005 353(12):1209–23.
6. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, and Schoepp DD. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: A randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 2007 13(9):1102–1107.
7. Ray LA and Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response. *Archives of General Psychiatry* 2007 64(9):1069–1077.
8. Insel TR and Lehner T. A new era in psychiatric genetics? *Biological Psychiatry* 2007 61:1017–1018.
9. Potash JB, Toolan J, Steele J, Miller EB, Pearl J, Zandi PP, Schulze TG, Kassem L, Simpson SG, and Lopez V. The bipolar disorder phenome database: A resource for genetic studies. *American Journal of Psychiatry* 2007 164:1229–1237.

## Smysly a tělesné funkce

1. Schaffer A. Research identifies brain site for fever. *New York Times* online August 7, 2007:1.
2. Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, and Saper CB. EP3 prostanoid receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nature Neuroscience* 2007 10(9):1131–1133.
3. Ross D, Choi J, and Purves D. Musical intervals in speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007 104(23):9852–9854.



## Kmenové buňky a neurogeneze

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007 131(5): 1–12.
2. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, and Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007 318(5858):1917–1920.
3. Okita K, Ichisaka T, and Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 2007 448(7151):260–262.
4. Wernick M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger A, Bernstein BE, and Jaenisch R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 2007 448(7151):318–324.
5. Anonymous. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertility and Sterility* 2004 81:1201–1220.
6. Egli D, Rosains J, Birkhoff G, and Eggan K. Developing reprogramming after chromosome transfer into mitotic mouse zygotes. *Nature* 2007 447(7145):679–685.
7. Merkle FT, Mirzadeh Z, and Alvarez-Buylla A. Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain. *Science* 2007 317(5836):381–384.
8. Suzuki M, McHugh J, Tork C, Shelley B, Klein SM, Aebischer P, and Svendsen CN. GDNF-secreting human neural progenitor cells protect dying motor neurons, but not their projection to muscle, in a rat model of familial ALS. *Public Library of Science 1* 2007 2:e689.
9. Nagai M, Re DB, Nagata T, Chalazonitis A, Jessel TM, Wichterle H, and Przedborski S. Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nature Neuroscience* 2007 10(5):608–614.
10. Di Giorgio FP, Carrasco MA, Siao MC, Maniatis T, and Eggan K. Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. *Nature Neuroscience* 2007 10(5):615–622.

## Myšlení a paměť

1. Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, Yoo J, Ho KO, Yu G-Q, Kreitzer A, Finkbeiner S, Noebels JL, and Mucke L. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 2007 55(5):697–711.
2. Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, Clemente AS, Velasco PT, Wood M, Viola KL, and Klein WL. Beta-amyloid oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience* 2007 27(4):796–807.
3. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, and Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid- $\beta$  protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *Journal of Neuroscience* 2007 27(11):2866–2875.
4. Walsh DM and Selkoe DJ. Beta-amyloid oligomers: A decade of discovery. *Journal of Neurochemistry* 2007 101(5):1172–1184.
5. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H, Chen F, Shibata N, Lunetta KL, Pardossi-Piquard R, Bohm C, Wakutani Y, Cupples LA, Cuenco KT, Green RC, Pinessi L, Rainero I, Sorbi S, Bruni A, Duara R, Friedland RP, Inzelberg R, Hampe W, Bujo H, Song Y-Q, Andersen OM, Willnow TE, Graff-Radford N, Petersen RC, Dickson D, Der SD, Fraser PE, Schmitt-Ulms G, Younkin S, Mayeux R, Farrer LA, and St. George-Hyslop P. The neuronal sortilin-related receptor *SORL1* is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Genetics* 2007 39(2):168–177.
6. Roberson ED, Scarce-Lavie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu G-Q, and Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid  $\beta$ -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 2007 316(5825):750–754.
7. Matsuoka Y, Gray AJ, Hirata-Fukae C, Minami SS, Waterhouse EG, Mattson MP, LaFerla FM, Gozes I, and Aisen PS. Intranasal NAP administration reduces accumulation of amyloid peptide and tau hyperphosphorylation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease at early pathological stage. *Journal of Molecular Neuroscience* 2007 31(2):165–170.
8. Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, and Tsai L-H. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature* 2007 447:178–182.

9. Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, Stein JM, Fabian SA, Attner MA, Cabrera SM, McDonough CB, Brindle PK, Abel T, and Wood MA. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB: CBP-dependent transcriptional activation. *Journal of Neuroscience* 2007 27(23): 6128–6140.
10. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, and Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/ $\beta$ -amyloid42 ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Archives of Neurology* 2007 64(3):343–349.
11. D'Argembeau A, Raffard S, and Van der Linden M. Remembering the past and imagining the future in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* (in press for December 2007 or January 2008).
12. Addis DR, Wong AT, and Schacter DL. Age-related changes in the episodic simulation of future events. *Psychological Science* (in press for January 2008). Prepublication copy available at [http://www.wjh.harvard.edu/~dsweb/pdfs/inpress\\_DRA\\_ATW\\_DLS.pdf](http://www.wjh.harvard.edu/~dsweb/pdfs/inpress_DRA_ATW_DLS.pdf)
13. Szpunar KK, Watson JM, and McDermott KB. Neural substrates of envisioning the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(2):642–647.
14. Schacter DL, Addis DR, and Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: The prospective brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2007 8(9):657–661.

## Ilustrace / Fotografie

- |   |  |
|---|--|
| P. 5: Mike Lovett   | P. 57: Jennifer E. Fairman                           |
| P. 11: Michael S. Gazzaniga   | P. 59: Affymetrix                                    |
| P. 17: Mahlon R. DeLong, MD (nahore),<br>Thomas Wichmann, MD (dole) | P. 60: Affymetrix                                    |
| P. 25: Jennifer E. Fairman  | P. 65: Jennifer E. Fairman                           |
| P. 28: Philip Shaw / NIH  | P. 68: Bryan Hains, Yale University                  |
| P. 29: Adrian Bird, University of Edinburgh                         | P. 71: Jennifer E. Fairman                           |
| P. 30: Adrian Bird, University of Edinburgh                         | P. 73: School of Engineering,<br>Stanford University |
| P. 33: Jennifer E. Fairman  | P. 74: Helen Mayberg                                 |
| P. 35: Cynthia McMurray   | P. 81: Jennifer E. Fairman                           |
| P. 39: New York Presbyterian /<br>Weill Cornell Medical College     | P. 83: Clifford B. Saper                             |
| P. 41: Jennifer E. Fairman  | P. 86: Dale Purvis                                   |
| P. 45: Rakesh Jain  | P. 89: Jennifer E. Fairman                           |
| P. 46: Rakesh Jain  | P. 93: Clive Svendsen                                |
| P. 49: Jennifer E. Fairman  | P. 97: Jennifer E. Fairman                           |
| P. 51: Judy Illes   | P. 99: William Klein                                 |



# PŘEDSTAVTE SI SVĚT ...

Dana Alliance for Brain Initiatives

## Představte si svět, ...

- ve kterém jsou Alzheimerova, Parkinsonova a Lou Gehrigova choroba (ALS), retinitis pigmentosa a jiné příčiny slepoty běžně odhalovány v časných stádiích a rychle vyléčeny způsobem, který zastaví chorobný proces dřív, než dojde k těžkým poškozením.
- ve kterém poranění páteřní míchy neznamená doživotní paralýzu, protože nervový systém může být naprogramován k znovupropojení nervových okruhů a znovuoživení svalových pohybů.
- ve kterém závislost na drogách a alkoholismus jsou léčeny pomocí dostupných léčebných postupů, které umožní přerušit změny, ke kterým dochází v nervových signalizačních cestách, a tím tak ukončit chování, které vede k vyhledávání drog a ke vzniku závislosti.
- ve kterém budeme rozumět genetickým vlivům a vlivům prostředí, které zvyšují riziko výskytu duševních onemocnění u některých jedinců natolik, že diagnostické testy a cílené terapie (což zahrnuje léčbu, poradenství a prevenci) budou širou dostupné a plně využívané.
- ve kterém znalost vývojových procesů v mozku je využívána k znásobení výhod učení v raném věku a k boji proti nemocem spojeným se stárnutím.
- ve kterém každodenní život lidí není narušován depresemi a úzkostí, protože jsou vyvíjeny léčivé látky, které účinněji léčí tyto stavy.

Jakkoliv se tato vize může zdát nereálná a utopická, faktem zůstává, že se nacházíme ve zvlášť vzrušující etapě dějin neurověd. Pokroky ve výzkumu za posledních deset let nás dostaly dál, než jsme si kdy dokázali představit. Rozšířili jsme naše vědomosti základních mechanismů fungování mozku a nacházíme se ve stádiu, kdy získané poznatky bude možné využít k rozvoji léčebných postupů.

Už jsme začali vyvíjet strategie, nové technologie a léčebné postupy pro boj s neurologickými onemocněními a poruchami. Využitím dosavadních znalostí můžeme vyvinout účinné léčebné postupy, které by v některých případech mohly vést k úplnému vyléčení.

I přes všechny nedávné objevy ale pořád zjišťujeme, kolik toho ještě nevíme. To podtrhuje důležitost základního výzkumu, který nabízí širší pohled na mechanismy probíhající v živých organismech a umožní formulovat komplexní otázky, které vedou k významným vědeckým objevům.

Koordinovaná práce tisíců vědců základního a klinického výzkumu, z různých odvětví, počínaje molekulární biologii, vývojem léčiv, přes genomiku, zobrazovací metody, kognitivní vědy a klinickým výzkumem konče, nám poskytla zásobu informací, které můžeme využít při terapiích všech neurologických onemocnění a poruch. Jako vědci budeme postupovat kupředu, nejen samostatně ve svých oblastech výzkumu, ale i za spolupráce kolegů ze všech ostatních vědeckých oborů.

Důvěra veřejnosti je pro úspěšnou vědeckou práci zásadní. Dialog mezi vědci a veřejností je klíčový pro zvažování etických a společenských důsledků pokroků ve výzkumu mozku.

*Dana Alliance for Brain Initiatives* a *European Dana Alliance for Brain Initiatives* představují skupinu neurovědčů, ochotných zavázat se k dosažení významných cílů, jak bylo vidět v roce 1992 v Cold Spring Harbour, v New Yorku, kde začala americká jednání a znovu pak v roce 1997, kdy se přidala nově zformovaná evropská skupina, s vlastními cíly a plány. Obě skupiny se nyní snaží dále rozvíjet doposud získané poznatky. Vytváříme si nové cíle, které nám umožní určit směr nejen v blízké, ale i vzdálenější budoucnosti. Pokud si dokážeme uvědomit, co vše může nová éra v oblasti neurověd lidstvu přinést, můžeme urychlit vývoj směrem k dosažení našich cílů.

## Cíle

### **Bojovat proti zničujícím důsledkům Alzheimerovy choroby**

Při Alzheimerově chorobě dochází k hromadění malého proteinu amyloidu, které je pro nervové buňky toxické. Mechanizmy tohoto hromadění byly odhaleny pomocí genetických studií na myších a také pomocí biochemických metod. Za použití těchto zvířecích modelů se vyvíjí nové léčivé látky a vysoce účinné vakcíny, které mají předcházet hromadění toxického materiálu a podporovat jeho odstraňování. Tyto nové přístupy, které budou v brzké budoucnosti vyzkoušeny u lidí, nabízejí reálnou naději na účinnou léčbu tohoto onemocnění.

### **Objevit jak nejlépe léčit Parkinsonovu chorobu**

Látky působící na dopaminergní dráhy v mozku byly úspěšně používány v léčbě pohybových abnormalit u Parkinsonovy choroby. Tento léčebný účinek však u mnohých pacientů po 5 - 10 letech odezní. Proto jsou vyvíjeny nové látky s prodlouženým účinkem, a takové, které by selektivně zastavily úbytek nervových buněk, ke kterému při tomto onemocnění dochází. Pro pacienty, u kterých selhává medikamentózní léčba, existuje možnost chirurgického zákroku, jako je například hluboká mozková stimulace. Nové zobrazovací metody umožní určit, jestli jsou tyto léčebné přístupy schopny buňky zachránit a navrátí nervové okruhy do původního, nepoškozeného stavu.

### **Snížit výskyt mrtvice a zlepšit následnou terapii**

Riziko srdečního onemocnění a mrtvice může být výrazně sníženo, pokud se lidé vyhnou kouření, budou si udržovat nízkou hladinu cholesterolu a normální váhu cvičením a správnou stravou, a pokud je včas odhalena a léčena cukrovka. U pacientů s mrtvicí vede včasné odhalení a rychlé zahájení léčby k výraznému zlepšení a snížení rozsahu poškození. Vyvíjeny budou nové postupy, které sníží dopad mrtvice na nervové buňky. Nové rehabilitační techniky, založené na znalostech o tom, jak se mozek vyrovnává s poraněním, pak povedou k dalšímu zlepšení.

## **Vyvinout úspěšnější léčbu pro poruchy jako je deprese, schizofrenie, obsedantně kompulzivní porucha a bipolární porucha**

Ačkoliv odhalení genů, které stojí v pozadí těchto onemocnění, vědcům stále uniká, rozluštění lidského genomu pomůže najít geny zodpovědné za tyto stavy. Nové zobrazovací techniky spolu se znalostí způsobu působení těchto genů umožní pochopit, jak dochází k poruchám na určitých nervových okruzích, které pak vedou k poruchám nálad a myšlení. To poskytne základ pro účinnější diagnostiku pacientů, účinnější využití současné medikamentózní léčby a vývoje úplně nových léčivých látek.

## **Odhalit genetické a neurobiologické příčiny epilepsie a postoupit v její léčbě**

Pochopení genetického podkladu epilepsie a mechanismů, které vedou k záchvatům, poskytne možnost preventivní diagnostiky a cílené terapie. Pokroky v elektro-nické a chirurgické léčbě slibují poskytnutí cenných možností léčby.

## **Objevit nové a účinné způsoby prevence a léčby roztroušené sklerózy.**

Po prvé za celou dobu máme k dispozici nové látky, které jsou schopny ovlivnit průběh tohoto onemocnění. Nové látky zaměřené na změnu imunitní odpovědi organismu budou snižovat počet a závažnost atak roztroušené sklerózy. Nové přístupy umožní dlouhodobou progresi onemocnění způsobenou rozpadem nervových vláken.

## **Vyvinout účinnější léčbu mozkových nádorů**

Mnohé druhy nádorů, zvláště maligní nádory nebo nádory, které se rozšířily do mozku z jiné tkáně, jsou těžko léčitelné. Zobrazovací metody, cílená ozařovací léčba, různé způsoby dopravení léčiv k nádoru a identifikace genetických markerů, které napomohou diagnostice, by měly poskytnout základ pro nové léčebné postupy.

## **Vylepšit proces uzdravování po traumatických poranění mozku a páteřní míchy**

Probíhá vyhodnocování léčebných postupů, které mají za úkol snížit rozsah poškození, ke kterému dochází po poranění. Výzkum je také zaměřen na látky, které mají napomáhat obnovení poškozených nervových okruhů. Očekáváme pokrok v technikách, které budou podporovat buněčnou regeneraci v mozku, aby došlo k nahrazení mrtvých nebo poškozených buněk, k posunu od zvířecích modelů ke klinickému testování. Jsou vyvíjeny elektronické protézy, které využívají mikropřipovou technologii ke kontrole nervových okruhů a obnovení pohybů v paralyzovaných končetinách.

## **Vytvořit nové metody zvládnání bolesti**

Výzkum příčin bolesti a mechanismů, které k ní vedou, umožní neurovědčům vyvinout účinnější a cílenější terapii, která povede ke snížení bolesti, která tak už nebude nedostatečně léčena.

## **Léčit závislost přímo v místě vzniku – mozku**

Vědci objevili nervový okruh, který se podílí na každé známé drogové závislosti a naklonovali hlavní receptory těchto zneužívaných látek. Pokroky v zobrazovacích metodách nám umožní identifikovat neurobiologické mechanismy, které jsou zodpovědné za změnu normálního mozku v závislý mozek, a vyvinout tak terapii, která tyto změny zvrátí nebo je dokáže úspěšně kompenzovat.

## **Pochopit základní mechanismy odpovědi na stres, úzkost a depresi**

Dobré duševní zdraví je předpokladem pro dobrou kvalitu života. Stres, úzkost a deprese neničí pouze život postiženého jedince, ale mohou mít i ničující dopad na celou společnost. Pokud pochopíme, jak tělo odpovídá na stres a jaké nervové okruhy jsou zapojeny při úzkosti a depresi, budeme schopni vyvinout účinnější způsoby pro jejich předcházení a účinnější léčbu, která sníží jejich dopad.

## **Strategie**

### **Využití výsledků genetického výzkumu**

Brzy bude dostupná úplná sekvence všech genů, které se nachází v celém lidském genomu. To znamená, že během 10-ti až 15-ti let budeme schopni určit, které geny se uplatňují v různých funkčních stavech mozku, v různých obdobích života – od časně embryonální fáze, přes dětství, období dospívání a během dospělosti. Bude tak možné identifikovat geny, které jsou při neurologických nebo psychiatrických poruchách pozměněné, což způsobí, že jejich produkty (proteiny) chybí nebo jsou funkčně abnormální. Tento přístup již vědcům umožnil odhalit genetickou podstatu Huntingtonovy choroby, spinocerebelární ataxie, svalové dystrofie a syndromu fragilního X. Celý proces odhalování genů a jeho využití v diagnóze umožní transformaci neurologických a psychiatrických oborů, což je velká výzva pro neurovědní výzkum. Dostupnost genových čipů by měla toto úsilí ještě zvýšit a poskytnout tak nový nástroj pro diagnózu a pro vytváření nových léčebných postupů.

### **Využití znalostí o vývoji mozku**

Mozek prochází v průběhu života řadou specifických období, různými růstovými fázemi, obdobími zranitelnosti, které mohou být podporovány nebo narušeny. Abychom byli schopni vylepšit léčbu poruch, jakými jsou například autismus, porucha pozornosti a poruchy učení, je třeba vytvořit si detailní obraz vývoje mozku. Protože existují i jiné problémy spojené s jinými fázemi života, jako je dospívání nebo stárnutí, je pochopení toho, jak se mozek mění během těchto období, zásadní pro vývoj nových léčebných přístupů.



## **Využit nesmírného potenciálu plasticity mozku**

Pokud budeme schopni využít plasticity mozku – schopnost mozku se přizpůsobit a remodelovat – budou moci neurovědci pokročit ve vývoji léčby neurodegenerativních onemocnění, nabídnout způsoby pro zlepšení mozkových funkcí u zdravého i nemocného mozku. V příštích deseti letech povede léčba pomocí náhrady buněk a podpora nových mozkových buněk k vytvoření léčby pro mozkovou mrtvici, poranění páteřní míchy a Parkinsonovu chorobu.

## **Rozšířit naše chápání lidské jedinečnosti**

Jak mozek funguje? Neurovědci se nachází ve fázi, kdy mohou a také si kladou zásadní otázky. Jaké jsou základní mechanismy fungování nervových okruhů, které nám umožní vytvářet vzpomínky, dávat pozor, cítit a vyjadřovat emoce, dělat rozhodnutí, používat řeč a podporovat tvořivost? Snaha vyvinout jednotnou teorii fungování mozku nám poskytne příležitost maximálně využít lidský potenciál.

## **Nástroje**

### **Buněčné náhrady**

Dospělé neurony nemají schopnost se dělit a tak nahradit buňky zaniklé během nemoci nebo po poranění. Technologie, které využívají neurální kmenové buňky (ze kterých mohou vzniknout neurony), mohou přinést revoluci v léčbě neurologických poruch. Transplantace neurálních kmenových buněk, která je v současné době prováděna na zvířecích modelech, bude brzy převedena do klinického testování. Stále však probíhá výzkum, který má za cíl kontrolovat vývoj těchto buněk, nasměrovat je do správného místa a donutit je vytvářet příslušná nervová spojení.

### **Mechanismy obnovy nervové tkáně**

Mozek má v některých případech schopnost se sám opravit, za použití vlastních reparačních mechanismů, a to obnovou nervových buněk nebo nervových spojů. Schopnost podpořit tyto mechanismy poskytuje naději pro uzdravení po poranění míchy nebo mozku.

### **Technologie, které mohou zastavit nebo předcházet neurodegenerativním změnám**

Mnohé stavy, jako jsou ALS, Parkinsonova, Alzheimerova nebo Huntingtonova choroba, jsou výsledkem degenerace specifické populace nervových buněk v určité části mozku. Současné možnosti terapie jsou omezeny na ovlivnění příznaků, jako například u Parkinsonovy choroby, ale nedokážou zastavit progresivní ztrátu nervových buněk. Techniky, které čerpají ze znalostí o mechanismech buněčné smrti, mohou nabídnout způsoby prevence neurodegenerativních poruch, a tím tak zastavit jejich progresi.

## **Technologie, které mohou ovlivnit genetickou expresi v mozku**

U experimentálních zvířat je možné funkci genů podpořit nebo zablokovat. Zmutované lidské geny, které způsobují neurologické poruchy, jako je ALS nebo Huntingtonova choroba, jsou používány ve zvířecích modelech pro podporu vývoje nových terapeutických postupů a v prevenci neurodegenerativních poruch. Tyto technologie poskytly cenné informace také o běžných procesech, jako je vývoj mozku, učení a vytváření nových vzpomínek. Tyto technologie umožňují studovat normální i abnormální procesy probíhající v mozku daleko důkladněji než kdy předtím a v budoucnu mohou být také využity klinicky pro léčbu mnohých mozkových poruch.

## **Zdokonalené zobrazovací metody**

Došlo ke zdokonalení zobrazování struktur, ale také funkčních procesů probíhajících v mozku. Pokud budeme schopni vyvinout techniky, které budou dostatečně rychlé a přesné, tedy na stejné úrovni jako funguje mozek, můžeme dosáhnout zobrazení v reálném čase. Tyto technologie umožní neurovědcům vidět přesně, které části mozku jsou zapojeny, když přemýšlíme, učíme se, nebo něco prožíváme.

## **Elektronický způsob nahrazení nefunkčních mozkových drah**

Časem bude možné spojit poškozené dráhy mozku. Za pomoci multi-elektrodových implantátů a mikro-počítačů – které budou monitorovat aktivitu mozku a překládat tyto signály do páteřní míchy, motoneuronů a přímo do svalů – očekáváme, že bude možné poskytnout naději pro znovuobnovení normálních funkcí.

## **Nové metody objevů léčivých látek**

Pokroky ve strukturální biologii, genomice a výpočtové chemii umožňují vědcům vytvořit nepředstavitelné množství nových látek, z nichž mnohé jsou potenciálně využitelné v klinické praxi. Vývoj nových, rychlých vyhledávacích postupů za použití „genových čipů“ a dalších výkonných technologií zkrátí čas mezi objevením nové látky a jejím klinickým testováním, a to, v některých případech, z roků na pouhé měsíce.

## **Náš závazek: „z laboratoře k pacientovi“**

V dnešní době využívá neurovědní výzkum nesmírných možností. Rozšířili jsme naše chápání mozkových funkcí, příčin nemocí i jejich progresi. Sofistikovaná zásoba nástrojů a technik nám nyní umožňuje naše vědomosti použít a zrychlit proces výzkumu mozku.

Jako vědci jsme zavázáni pokračovat v postupu práce „v laboratoři“. Vypořádat se s nemocemi jako je Alzheimerova choroba, mrtvice nebo Parkinsonova choroba vyžaduje pokračovat v základním výzkumu, ze kterého se kliničtí vědci budou moci posunout k vývoji léčebných postupů a terapií. Máme zodpovědnost pokračovat v tomto výzkumu a získat podporu veřejnosti.

Máme také povinnost vysvětlovat výsledky vědeckého výzkumu, které budou brzy aplikovány u pacientů. Abychom mohli výsledky laboratorního výzkumu posunout za stěny laboratoře, potřebujeme podniknout kroky směrem ke klinickému využití spolu s veřejností, což prakticky znamená převést vědu do reálných užitků, „k pacientovi“.

Protože naše techniky jsou stále dokonalejší, může na ně být nahlíženo jako na potenciálně nebezpečné a zneužitelné. Je důležité uznat pochopitelný strach z toho, že výzkum mozku umožní vědcům pozměnit nejdůležitější aspekty mozku a chování, změněním toho, co je pro lidi velice unikátní. Důvěra veřejnosti v celistvost vědy, v bezpečnost klinického testování (základního kamene klinického výzkumu) a zachování pacientova soukromí, nesmí být opomíjeny.

Dát výzkum do kontextu reálného života je velkou výzvou. Lidé nejen chtějí vědět, jak a proč je výzkum prováděn, ale také co jim to přinese. Je zvlášť důležité uklidnit obavy veřejnosti o tom, že výzkum mozku by mohl být škodlivý nebo eticky zpochybnitelný. Obě tyto výzvy jsou zásadní, pokud lidé s neurologickými nebo psychiatrickými poruchami mají plně využít výsledků výzkumu mozku.

Naše mise, jakožto neurovědců, musí pokračovat za hranice výzkumu mozku. Přijímáme zodpovědnost za srozumitelné vysvětlení toho, kam nás věda a její nové nástroje a techniky mohou dovést. My, členové *Dana Alliance* a *European Dana Alliance* dobrovolně přijímáme tuto misi, s nastupujícím desetiletím naděje, tvrdé práce a spolupráce s veřejností.

## Členové EDAB

AGID Yves\*  
Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France

AGUZZI Adriano  
University of Zurich, Switzerland

ANDERSEN Per\*  
University of Oslo, Norway

ANTUNES João Lobo  
University of Lisbon, Portugal

AUNIS Dominique  
INSERM Strasbourg, France

AVENDAÑO Carlos  
University of Madrid, Spain

AZOUZ Rony Ben-Gurion  
University of the Negev, Israel, TM

BADDELEY Alan  
University of York, UK

BARDE Yves-Alain\*  
University of Basel, Switzerland

BATTAGLINI Paolo  
University of Trieste, Italy, TM

BELMONTE Carlos  
Instituto de Neurociencias, Alicante, Spain

BENABID Alim-Louis  
INSERM and Joseph Fourier University  
of Grenoble, France

BEN-ARI Yehezkel  
INSERM-INMED, Marseille, France

BENFENATI Fabio  
University of Genova, Italy

BERGER Michael  
University of Vienna, Austria

BERLUCCHI Giovanni\*  
Università degli Studi di Verona, Italy

BERNARDI Giorgio  
University Tor Vergata-Roma, Italy

BERTHOZ Alain\*  
Collège de France, Paris, France

BEYREUTHER Konrad\*  
University of Heidelberg, Germany

BJÖRKLUND Anders\*  
Lund University, Sweden

BLAKEMORE Colin\*  
University of Oxford, UK

BOCKAERT Joel  
CNRS, Montpellier, France

BORBÉLY Alexander  
University of Zurich, Switzerland

BRANDT Thomas  
University of Munich, Germany

BRUNDIN Patrik Lund  
University, Sweden

BUDKA Herbert  
University of Vienna, Austria

BUREŠ Jan\*  
Academy of Sciences, Prague,  
Czech Republic

BYSTRON Irina  
University of Saint Petersburg, Russia

CARLSSON Arvid  
University of Gothenburg, Sweden

CASTRO LOPES Jose  
University of Porto, Portugal

CATTANEO Elena  
University of Milan, Italy

CHANGEUX Jean-Pierre  
Institut Pasteur, Paris, France

CHERNISHEVA Marina  
University of Saint Petersburg, Russia

CHVATAL Alexandr  
Institute of Experimental Medicine ASCR,  
Prague, Czech Republic

CLARAC François  
CNRS, Marseille, France

CLARKE Stephanie  
University of Lausanne,  
Swiss Society for Neuroscience, TMP

CLEMENTI Francesco\*  
University of Milan, Italy

COLLINGRIDGE Graham\*  
University of Bristol, UK  
British Neuroscience Association president,  
CUÉNOD Michel\*  
University of Lausanne, Switzerland

CULIC Milka  
University of Belgrade, Yugoslavia

DAVIES Kay\*  
University of Oxford, UK

DEHAENE Stanislas  
INSERM, Paris, France

DELGADO-GARCIA José Maria  
Universidad Pablo de Olavide, Seville, Spain

DEXTER David  
Imperial College London, UK, TM

DE ZEEUW Chris  
Erasmus University, The Netherlands, TM

DICHGANS Johannes  
University of Tübingen, Germany

DIETRICHES Espen  
University of Oslo, Norway, TM

DOLAN Ray  
University College London, UK

DUDAI Yadin\*  
Weizmann Institute of Science,  
Rehovot, Israel

ELEKES Károly  
Hungarian Academy of Sciences,  
Tihany, Hungary

ESEN Ferhan Osmangazi  
University, Eskisehir, Turkey

EYSEL Ulf  
Ruhr-Universität Bochum, Germany

FERRUS Alberto\*  
Instituto Cajal, Madrid, Spain

FIESCHI Cesare  
University of Rome, Italy

FOSTER Russell  
University of Oxford, UK

FRACKOWIAK Richard\*  
University College London, UK

FREUND Hans-Joachim\*  
University of Düsseldorf, Germany

FREUND Tamás  
University of Budapest, Hungary

FRITSCHY Jean-Marc  
University of Zurich, Switzerland

GARCIA-SEGURA Luis  
Instituto Cajal, Madrid, Spain

GISPEN Willem\*  
University of Utrecht, The Netherlands

GJEDDE Albert\*  
Aarhus University Hospital, Denmark

GLOWINSKI Jacques  
Collège de France, Paris, France

GRAUER Ettie  
Israel Institute of Biological  
Research, Israel, TM

GREENFIELD Susan  
The Royal Institution of Great Britain, UK

GRIGOREV Igor  
Institute of Experimental Medicine,  
Saint Petersburg, Russia

GRILLNER Sten\*  
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

HAGOORT Peter  
F.C. Donders Centre for Cognitive  
Neuroimaging, Nijmegen, The Netherlands,  
TM

HARI Riitta\*  
Helsinki University of Technology,  
Espoo, Finland

HARIRI Nuran  
University of Ege, Izmir, Turkey

HERMANN Anton  
University of Salzburg, Austria

HERSCHKOWITZ Norbert\*  
University of Bern, Switzerland

HIRSCH Etienne  
Hôpital de la Salpêtrière, Paris,  
France, French Neuroscience Society, P

HOLSBOER Florian\*  
Max-Planck-Institute of Psychiatry, Ger-  
many

HOLZER Peter  
University of Graz, Austria

HUXLEY Sir Andrew\*  
University of Cambridge, UK

INNOCENTI Giorgio  
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

IVERSEN Leslie  
University of Oxford, UK

IVERSEN Susan\*  
University of Oxford, UK

JACK Julian\*  
University of Oxford, UK

JEANNEROD Marc\*  
Institut des Sciences Cognitives, Bron,  
France

JOHANSSON Barbro  
Lund University, Sweden

KACZMAREK Leszek  
Nencki Institute of Experimental Biology,  
Warsaw, Poland

KASTE Markku  
University of Helsinki, Finland

KATO Ann  
Centre Médical Universitaire, Geneva,  
Switzerland

KENNARD Christopher  
Imperial College School of Medicine, UK

KERSCHBAUM Hubert  
University of Salzburg, Austria

KETTENMANN Helmut  
Max-Delbrück-Centre for  
Molecular Medicine, Berlin, Germany

KORTE Martin  
Technical University Braunschweig, Ger-  
many

KOSSUT Malgorzata\*  
Nencki Institute of Experimental Biology,  
Warsaw, Poland

KOUVELAS Elias  
University of Patras, Greece

KRISHTAL Oleg\*  
Bogomoletz Institute of Physiology,  
Kiev, Ukraine

LANDIS Theodor\*  
University Hospital Geneva, Switzerland

LANNFELT Lars  
University of Uppsala, Sweden

LAURITZEN Martin  
University of Copenhagen, Denmark

LERMA Juan  
Instituto de Neurociencias, Alicante, Spain

LEVELT Willem\*  
Max-Planck-Institute for Psycholinguistics,  
Nijmegen, The Netherlands

LEVI-MONTALCINI Rita\*  
EBRI, Rome, Italy

LIMA Deolinda  
University of Porto, Portugal

LOPEZ-BARNEO José\*  
University of Seville, Spain

LYTHGOE Mark  
University College London, UK, TM

MAGISTRETTI Pierre J\*  
University of Lausanne, Switzerland

MALACH Rafael  
Weizmann Institute of Science, Rehovot,  
Israel

MALVA Joao,  
University of Coimbra, Portugal,  
Portuguese Society for Neuroscience, TMP

MARIN Oscar  
Universidad Miguel Hernandez-CSIC,  
Spain

MATTHEWS Paul  
University of Oxford, UK

MEHLER Jacques\*  
SISSA, Trieste, Italy

MELAMED Eldad  
Tel Aviv University, Israel

MOHORKO Nina  
University of Ljubljana, Slovenia, TM

MOLDOVAN Mihai  
University of Copenhagen, TM

MONYER Hannah\*  
University Hospital of Neurology,  
Heidelberg, Germany

MORRIS Richard\*  
University of Edinburgh,  
Scotland; President of FENS

MOSER Edvard  
Norwegian University of Science  
and Technology

NALECZ Katarzyna  
Nencki Institute of Experimental Biology,  
Warsaw, Poland

NALEPA Irena  
Polish Academy of Sciences, TM

NEHER Erwin  
Max-Planck-Institute for Biophysical  
Chemistry, Göttingen, Germany

NIETO-SAMPEDRO Manuel\*  
Instituto Cajal, Madrid, Spain

NOZDRACHEV Alexander  
State University of Saint Petersburg, Russia

OERTEL Wolfgang\*  
Philipps-University, Marburg, Germany

OLESEN Jes  
Glostrup Hospital, Copenhagen, Denmark;  
Chairman European Brain Council

ORBAN Guy\*  
Catholic University of Leuven, Belgium

PARDUCZ Arpad  
Institute of Biophysics, Biological  
Research Centre of the Hungarian Academy  
of Sciences, Szeged, Hungary

PEKER Gonul  
University of Ege Medical School, Izmir,  
Turkey. Turkish Neuroscience Society, P

PETIT Christine  
Institut Pasteur & Collège de France, Paris

POCHET Roland  
Université Libre de Bruxelles, Belgium

POEWE Werner  
Universitätsklinik für Neurologie,  
Innsbruck, Austria

POULAIN Dominique  
Université Victor Segalen, Bordeaux, France

PROCHIANTZ Alain  
CNRS and Ecole Normale Supérieure,  
France

PYZA Elzbieta  
Jagiellonian University, Krakow, Poland

RAFF Martin\*  
University College London, UK

RAISMAN Geoffrey  
Institute of Neurology, UCL, London, UK

REPOVS Grega  
University of Ljubljana, Slovenia.  
Slovenian Neuroscience Association  
(SINAPSA), TMP

RIBEIRO Joaquim Alexandre  
University of Lisbon, Portugal

RIZZOLATTI Giacomo\*  
University of Parma, Italy

ROSE Steven  
The Open University, Milton Keynes, UK

ROTHWELL Nancy  
University of Manchester, UK

RUTTER Michael  
King's College London, UK

SAKMANN Bert  
Max-Planck-Institute for Medical  
Research, Heidelberg, Germany

SCHWAB Martin\*  
University of Zurich, Switzerland

SEGAL Menahem  
Weizmann Institute of Science,  
Rehovot, Israel

SEGEV Idan  
Hebrew University, Jerusalem, Israel

SHALLICE Tim\*  
University College London, UK

SINGER Wolf\*  
Max-Planck-Institute for Brain  
Research, Frankfurt, Germany

SKALIORA Irini  
Biomedical Research Foundation  
of the Academy of Athens, TM

SMITH David  
University of Oxford, UK

SPERK Günther  
University of Innsbruck, Austria

STAMATAKIS Antonis  
University of Athens, Greece, TM

STEWART Michael  
The Open University, UK

STOERIG Petra\*  
Heinrich-Heine University,  
Düsseldorf, Germany

STOOP Ron  
University of Lausanne, Switzerland, TM

STRATA Pierogiorgio\*  
University of Turin, Italy

SYKOVA Eva  
Institute of Experimental Medicine  
ASCR, Prague, Czech Republic.  
Czech Neuroscience Society, P

THOENEN Hans\*  
Max-Planck-Institute for Psychiatry,  
Germany

TOLDI József  
University of Szeged, Hungary

TOLOSA Eduardo  
University of Barcelona, Spain

TSAGARELI Merab  
Beritashvili Institute of  
Physiology, Tblisi, Republic of Georgia

VETULANI Jerzy  
Institute of Pharmacology, Krakow, Poland

VIZI Sylvester\*  
Hungarian Academy of Sciences, Budapest

WALTON Lord John of Detchant\*  
University of Oxford, UK

WINKLER Hans\*  
Austrian Academy of Sciences, Austria

ZAGREAN Ana-Maria  
Carol Davila University of  
Medicine and Pharmacy, Romania, TM

ZAGRODZKA Jolanta  
Nencki Institute of Experimental Biology,  
Warsaw, Poland, TM

ZEKI Semir\*  
University College London, UK

ZILLES Karl\*  
Heinrich-Heine-University,  
Düsseldorf, Germany

\* Original signatory to the EDAB Declaration  
P = Full Member and NSS president  
TMP = NSS president term member  
TM = BAW Term member



# Federation of European Neuroscience Societies Presidents

ANTAL Miklós

Hungarian Neuroscience Society,  
University of Debrecen, Hungary

BÄHR Mathias

German Neuroscience Society,  
University Hospital Göttingen, Germany

BANDTLOW Christine

Austrian Neuroscience Association,  
Innsbruck Medical University, Austria

DE SCHUTTER Erik

Belgian Society for Neuroscience,  
University of Antwerp, Belgium

DI CHIARA Gaetano

Italian Society for Neuroscience (SINS)  
University of Cagliari, Italy

EFTHYMIPOULOS Spyros

Hellenic Neuroscience  
Society, University of Athens, Greece

FRANSEN Aase

Danish Society for Neuroscience,  
Copenhagen University Hospital, Denmark

GALLEGO Roberto

Spanish Neuroscience Society,  
Instituto de Neurociencias/Universidad  
Miguel Hernández, Spain

GORACCI Gianfrancesco

European Society for  
Neurochemistry, University of Perugia, Italy

JOELS Marian

Dutch Neurofederation, University of  
Amsterdam, The Netherlands

KHECHINASHVILI Simon

Georgian Neuroscience Association,  
Beritsashvili Institute of Physiology,  
Tbilisi, Republic of Georgia

KOSTOVIC Ivica

Croatia Society for Neuroscience,  
Institute for Brain Research, Zagreb, Croatia

NUTT David,

European College of Neuropharmacology,  
University of Bristol, UK

PITKANEN Asla

FENS Secretary General University  
of Kuopio, Finland

ROTSHENKER Shlomo

Israel Society of Neuroscience,  
The Hebrew University of Jerusalem

SAGVOLDEN Terje

Norwegian Neuroscience  
Society, University of Oslo, Norway

SKANGIEL-KRAMSKA Jolanta

Polish Neuroscience Society,  
Nencki Institute of Experimental Biology,  
Warsaw, Poland

STENBERG Tarja

Finnish Brain Research Society,  
Institute of Biomedicine/Physiology Biome-  
dicum Helsinki, Finland

ZAGREAN Leon

National Neuroscience Society of  
Romania, Carol Davila University  
of Medicine, Bucharest, Romania

# OBSAH

Úvod	5
Eve Marder, Ph.D. Prezidentka Společnosti pro neurovědy	
Umění a kognice: Nacházení stop a vztahů	9
Michael S. Gazzaniga, Ph.D.	
Vzrůstající možnosti hluboké mozkové stimulace	13
Mahlon R. DeLong, M.D. a Thomas Wichmann, M.D.	
Pokroky ve výzkumu mozku za rok 2007	17
Onemocnění vyskytující se v dětství	19
Poruchy Hybnosti	27
Poranění nervového systému	35
Neuroetika	41
Neuroimunologie	47
Bolest	53
Duševní poruchy, poruchy chování a závislosti	59
Smysly a tělesné funkce	67
Kmenové buňky a neurogeneze	73
Myšlení a paměť	79
Literatura	86
Představte si svět ...	100



**The  
European  
Dana  
Alliance  
for  
the Brain**