

ZPRÁVA O POKROCÍCH VE VÝZKUMU MOZKU ZA ROK 2009



Úvod:
Carlos Belmonte, M.D., Ph.D.

Perspektivy ve výzkumu zneužívání látek:
Floyd E. Bloom, M.D.

ZPRÁVA O POKROCÍCH VE VÝZKUMU MOZKU ZA ROK 2009

Úvod:

Carlos Belmonte, M.D., Ph.D.

Perspektivy ve výzkumu zneužívání látek:

Floyd E. Bloom, 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
Carlos Belmonte, M.D., Ph.D. Prezident, International Brain Research Organization	
Perspektivy ve výzkumu zneužívání látek	9
Floyd E. Bloom, M.D.	
Návykové látky a závislosti: Hledání cest, kterými vzniká závislost	15
Elizabeth Norton Lasley	
Nové směrování ve výzkumu Alzheimerovy nemoci: Úspěchy a nezdary	25
Tom Valeo	
Pátrání po lepších způsobech léčby schizofrenie: Štěstí a věda	35
Hakon Heimer	
Spojení mozku a stroje: Sci-fi představa, která vstupuje do klinické praxe	43
Brenda Patoine	
Problém obezity: Když nás zrazují naše hormony	51
Scott Edwards	
Posttraumatická stresová porucha a traumatické poranění mozku: Hojení trýzněného mozku	59
Kayt Sukel	
Souhrn: Další zajímavé nálezy v roce 2008	69
John Timmer	
Poznámky	80
“Dana Alliance” a iniciativy pro výzkum mozku	89

ÚVOD

dr med. Carlos Belmonte | Prezident Mezinárodní Organizace Výzkumu Mozku
(International Brain Research Organization – IBRO)



Neurovědci, kteří působí ve výzkumu mozku během posledních několika desetiletí, jistě sdílejí můj názor, že žijeme v revoluční době. Revoluce hluboce mění životy lidí a často zasáhne i další generaci, a klíčové objevy provedené před několika lety prominentními vědci jsou dnes anonymní a zakryté novými vzrušujícími nálezy. Badatelé musí ale potlačit nostalgické vzpomínky a věnovat se nyní reálné možnosti vyřešit základní otázky týkající se lidského mozku, otázky, které se ještě nedávno zdály neřešitelné.

Jsmo stále daleko od léčení mnoha zásadních mozkových patologií. Vědci i zaměstnanci ve zdravotnictví si opakovaně stěžovali na obtíže spojené s aplikací základních výsledků výzkumu mozku při léčbě pacienta. Tyto obtíže jsou zdrojem frustrací pro neurovědce zabývající se základním i klinickým výzkumem. Přesto je pochopení molekulárních a buněčných mechanismů vysvětlujících mozkové choroby tou nejspolehlivější a nejrychlejší cestou, jak najít efektivní postupy pro prevenci a léčbu. „Zpráva o postupu ve výzkumu mozku vydaná Sdružením Dana“ („The DANA Alliance for Brain Initiatives *Progress Report on Brain Research*“) potvrzuje každým rokem vzrušující trendy v neurovědách, které přemostují mezeru mezi základním výzkumem a klinickými výsledky. Zpráva vydaná tento rok představuje mnoho fascinujících objevů, které jsou vybrány pro čtenáře a poskytují mu nejnovější pohledy na nedávné pokroky a jejich význam v souvislosti se základním a klinickým věděním. Existence Zprávy je výsledkem přesvědčení o důležitosti šíření vědeckého poznání. Ještě důležitější je, že Zpráva vede ke zvýšení množství posluchačů zajímajících se o tento výzkum. Rychlý vývoj ve výzkumu mozku zajišťuje neustálé novinky o různých aspektech mozkových funkcí, proto je obtížné i pro specialisty držet krok se současnými objevy. Tato publikace, která předkládá pokroky ve výzkumu mozku neurovědčům, odborné i laické veřejnosti, obsahuje vysoce kvalitní vědecké informace v čtivé a atraktivní podobě.

Zrození vědomí o mozku

Nadace DANA rozhodla v roce 1992, že pokroky ve výzkumu mozku, kterých bylo dosaženo v laboratořích a nemocnicích na celém světě, budou předány široké veřejnosti, která by měla být jejich konečným příjemcem. Nadace prosazovala nejprve v USA a později v Evropě vytvoření skupin význačných neurovědčů, kteří by se za-

vázali seznámit veřejnost s pokrokem výzkumu mozku ve srozumitelné a dosažitelné podobě. Proto bylo založeno „Sdružení Dana pro Mozkové Iniciativy“. V počátcích nadace mnoho vědeckých pracovníků v neurovědách hledělo na tuto iniciativu skepticky, protože se domnívali, že taková odpovědnost je příliš velká pro soukromou nadaci, a že by měla být raději v rukou veřejných institucí a vlády. Popularita „Týdne mozku“, úspěch mnohých publikací a aktivit po celém světě (zahrnujících i každoroční „Zprávu o Postupu vydanou Sdružením Dana“) ukázala zbytečnost této skepse a dokázala veřejnosti, že neurovědy přímo souvisí s jejich osobními životy.

Léčení chorob moderního života

V tomto roce se Zpráva primárně zabývá úspěchy dosaženými v porozumění mozkových poruch, které se vyskytují zvláště v moderní společnosti. Patří mezi ně například Alzheimerova choroba, schizofrenie a poškození mozku po poranění hlavy. Zpráva nepřehlídí ani přínos výzkumu mozku k porozumění takzvaných sociálních problémů (jako je například zneužívání léků nebo obezita) ani diskusi o možnostech nabízených nově vyvinutými technologiemi.

Nedávná hypotéza, že Alzheimerova choroba je výsledkem poruchy funkce spojujících neuronů, se stává stále atraktivnější oproti převažujícím teoriím založeným na amyloidních plácích a neurofibrilárních klubíčkách. Plaky a klubíčka mohou být spíše následkem než příčinou nemoci. I u výzkumu příčin schizofrenie se objevily nové souvislosti. V tomto případě šlo o disfunkci založenou na poruše metabolismu glutamátu, což může být v protikladu ke starším hypotézám.

V léčení posttraumatického stresového syndromu badatelé prozkoumali nejen nové mozkové oblasti účastníce se syndromu, ale také nové terapie a technologie vedoucí ke zmírnění přetrvávajících vzpomínek po traumatu a ke zredukování přímého efektu mozkového poranění. Tyto léčebné postupy zahrnují širokou škálu metod od vybavování vzpomínek přes virtuální realitu až ke zmenšení cytotoxického efektu poškození mozku. Některé příznaky posttraumatického stresového syndromu, alkoholizmu, drogové závislosti nebo zvýšeného příjmu potravy byly považovány spíše za volní výraz poškozeného charakteru než za mozkovou patologii. Dnes si vědci uvědomují i roli mozkových drah adaptovaných na návyk nutkavého příjmu drog a potravin. Výzkumníci věří, že v případě obezity i alkoholizmu správně identifikovali mozkové oblasti zodpovědné za kontrolu chování a náchylnost k závislosti.

Zaznamenávání a transformace mozkových funkcí je klíčové pro vývoj nových technologií jako je „rozhraní mozku a počítače“. Tyto technologie umožní pacientům, kteří jsou po poranění mozku neschopni pohybu, komunikovat pomocí přístrojů kontrolovaných elektrickou aktivitou snímanou z nervových nebo svalových buněk. Díky pokroku v minulých letech se tento sen stává realitou.

Věda o mozku ve světovém měřítku

Šíře a význam pokroků za rok 2009 shrnutých ve „Zprávě o Postupu“ klade důraz na zlepšení životů milionů lidí postižených poruchami nervového systému a slouží ke zhodnocení úspěchu vědců a sponzorujících agentur ve výzkumu mozku. Avšak i role neurovědního výzkumu v poznávání funkcí normálního zdravého lidského mozku bude mít v dlouhodobé perspektivě stejný nebo dokonce větší vliv na naše životy. Například otázky zodpovědnosti a viny, volby vhodných metod ve vzdělání, nebo možnost vnější kontroly mozkové aktivity k usměrnění lidského chování budou v budoucnu určeny pokrokem ve výzkumu mozku. Přestože mnohé komplexní kognitivní funkce (jako například procesy, kterými mozek generuje vědomí) jsou stále nevysvětleny, se zvyšující se měrou vědeckého pokroku jsou blíže k poznání, než bychom si mysleli. Vliv vědeckého porozumění lidskému chování na společnost bude ohromný.

Je třeba, aby všechny země světa byly zahrnuty do vědeckého dobrodružství výzkumu mozku. Věda je společnou oblastí, kde je racionalita hlavní hybnou silou a kde koncepty a teorie jsou experimentálně ověřovány, aby mohly být přijaty. Vědecké bádání patří mezi těch několik lidských aktivit, které jsou usměrněny všeobecně respektovanými etickými hodnotami a tím pádem nabízí společnou půdu, na které lze spolupracovat bez ohledu na individuální rozdíly a názory. I z těchto důvodů se mozkový výzkum ukazuje jako obzvlášť vzrušující pole k testování možností celosvětové spolupráce.

PERSPEKTIVY VE VÝZKUMU ZNEUŽÍVÁNÍ LÁTEK

Floyd E. Bloom, M.D. | Emeritní profesor, „Department of Molecular and Integrative Neuroscience, The Scripps Research Institute“
Ředitel firmy Alkermes, Inc.
Ředitel firmy Elan Pharmaceuticals, Inc.



Žádné další pokroky ve výzkumu mozku v uplynulém roce neodpovídají svou důležitostí přínosu, jaký zaznamenal výzkum v oblasti zneužívání látek a jejich léčby, o čemž bude detailněji pojednáno v další kapitole. V současné době dochází k vývoji několika látek, které mohou pomoci drogově závislým jedincům snížit jejich dávku, a to u téměř všech legálních či nelegálních drog, které si lidé aplikují. Takovýto výkon si zaslouží speciální postavení dokonce i mezi výčtem největších vědeckých objevů posledního roku. Dostalo se nám však i několika důležitých poučení při odhalování procesů v mozku

ovlivněném drogami a při poznávání role zkušenosti a učení během rozvoje závislosti. Vědci rovněž lépe pochopili přirozený vývoj závislosti jako choroby (průměrný věk při jejím vzniku, délku jejího trvání bez léčby a s léčbou, vliv genetických faktorů a prostředí při prodlužování či zkracování doby závislosti), což může pomoci osobám rozhodnout se kdy (a případně jak) vyhledat léčbu.

Hledá se správný receptor

Poslední čísla z Národního ústavu zdraví (National Institutes of Health – NIH) uvádějí, že více než 22 milionů Američanů má výrazné problémy se zneužíváním látek, avšak méně než 25 % z nich je léčeno. Více než 80 % státních a federálních vězňů bylo uvězněno kvůli činům spojeným s alkoholem nebo drogami. Ti, kteří ve vězení nejsou léčeni, se téměř jistě po propuštění do závislosti opět dostanou.

Publicita drogové závislosti vzrostla jako důsledek častého užívání heroinu a marihuany mezi vojáky naverbovanými do války ve Vietnamu. Tento trend vedl prezidenta Richarda Nixona v roce 1971 k vytvoření Speciálního výkonného úřadu pro prevenci zneužívání látek (Special Action Office on Drug Abuse Prevention). Tento krok přiměl Národní ústav duševního zdraví k tomu, aby posílil výzkum v oblasti alkoholizmu a dalších forem zneužívání látek. Epidemiologické studie vojáků odhalily, že mnoho z nich tehdy ještě nedosahovalo věku, kdy by si mohli legálně kupovat alkoholické nápoje, místo toho však byl kolem nich levně k dispozici čistý heroin a marihuana.

V té době vědci opatrně naznačovali, že nevědí téměř nic o tom, jaký je vztah mezi intoxikačními účinky alkoholu (etanolu) a nezákonných drog – heroínu, kokainu a marihuany a funkcí šesti tehdy známých neuropřenašečů (acetylcholinu, dopaminu, noradrenalinu, serotoninu, glutamátu a gamma-aminomáselné kyseliny – GABA).

Nově podporovaný výzkum v oblasti návykových látek se nejprve zaměřil na popsání receptorů, které u experimentálních zvířat spouštěly účinek opiátových drog. Jakmile byl receptor dobře popsán (hned několika vzájemně si konkurujícími skupinami neurovědců), našlo se několik hloubavých badatelů, kteří hledali důvod, proč lidský mozek takový drogový receptor má. Za méně než pět let došlo k šokujícímu objevu: opiátové receptory existují, protože jsou místem, kam se vážou doposud neznámé neuropřenašeče – endorfiny, což jsou endogenní (přirozeně se v těle vyskytující) látky podobné morfinu. Nakonec vědci přišli na tři rozdílné genové rodiny endorfinů. Jsou přítomny ve třech různých druzích neuronálních okruhů a mají tři různé druhy endorfinových receptorů.

Pozornost se přesouvá k alkoholu

Tento objev měl dva výrazné dopady na neurovědy. Objev neznámého přenašeče, který reaguje s opiátovými receptory vzbudil u některých vědců podezření, že účinek dalších významných drog ovlivňujících centrální nervový systém, marihuany a benzodiazepinů (látky mírnící úzkost), je zprostředkovan receptory pro další neznámé přenašeče. Není překvapením, že vědci brzy objevili endogenní kanabinoidy, neuropřenašeče, přes jejichž receptory působí marihuana. Účinek benzodiazepinů byl později připsán specifické kombinaci podjednotek, které tvoří GABA receptor.

Druhý důsledek objevu endorfinového signálního systému se týkal zájmu vědců o alkoholismus. Účinní a selektivní antagonisté, kteří blokují opiátové receptory, začali být používáni ve federálních vězeňských nemocnicích jako prostředky k léčbě případů předávkování opiáty nebo závislosti na nich. Vědci se tak rozhlíželi po ostatních návykových látkách, jejichž mechanismus účinku nebyl znám, včetně alkoholu.

V 70. letech 20. století stál výzkum působení alkoholu stranou zájmu. Ve srovnání s účinkem ostatních sedativních látek byl alkohol považován za látku slabou, neboť k potlačení úzkosti ho byly potřeba gramy a intoxikační efekt se dostavil až po aplikaci desítek gramů. Od počátku 80. let však začalo několik skupin vědců uvádět, že opiátoví antagonisté u zvířecího modelu potlačují self-administraci (proces, kdy subjekt sám kontroluje podávání inkriminované látky) alkoholu a blokují účinek nízké dávky etanolu na neurony ve vzorcích mozkové tkáně.

K těmto alkoholovým studiím se pak svými výsledky přiblížily jiné studie, které popsaly určité oblasti mozku jako okruhy drogové odměny. Jednalo se o dopaminové neurony v substantia nigra a malý svazek neuronů v předním hypotalamu, nazývaný nucleus accumbens. Tyto studie (popsané detailněji v následující kapitole) opět dospěly k průkazným výsledkům, že opiátoví antagonisté u zvířecího modelu potlačují

self-administraci alkoholu, což přimělo lékaře, aby zkusili podávat tyto látky lidem závislým na alkoholu. Nebyl zaznamenán téměř žádný vedlejší účinek. Nakonec FDA (Food and Drug Administration – americký Úřad pro léky a potraviny) použití opiátových antagonistů a dalších látek, které mírní farmakologický účinek alkoholu na buňky, schválil pro klinickou léčbu alkoholové závislosti.

Boj s nedorozuměním kolem závislosti

Vraťme se však k vojákům odvedeným do války ve Vietnamu. V 70. letech podle úředníků zastupujících zákon a podle kriminálního justičního systému (a podle mnohých, kdo se považují za informované, a to dokonce i teď) propadl člověk drogové závislosti okamžitě a natrvalo; měla být tak silná, že ji žádné vědomé úsilí nedokázalo překonat. Očekávalo se, že osoby budou v období abstinčních příznaků páchat trestné činy, aby drogu získali. Nicméně když byla dotazována rozsáhlá skupina vojáků po roce a po třech letech od skončení služby a porovnávána s výsledky jejich stejně starých vrstevníků, výsledky ohromily. Během prvního dotazování, spojeného z rozborem moči, se zjistilo, že během válečné služby 80 % vojáků užívalo marihuanu, polovina zkusila morfin nebo opium a 20 % mělo příznaky závislosti. Avšak rok po skončení služby pouze 5 % z těch, kteří byli ve válečné zóně závislí na opiátech, pokračovalo ve své závislosti i ve Spojených státech. Ti, co závislí být přestali, skutečně neprošli žádnou léčbou. Lee Robbinsová z Washington University ve městě St. Luis, která vedla tyto epidemiologické studie, usoudila, že k velkému rozšíření zneužívání drog během války přispěla jejich snadná dostupnost a nízká cena. Běžně zastávaný názor na závislé osoby – jednou závislý, závislý na celý život – byl zcela jasně mylný. Závislost není celoživotní. Může být prolomena změnou v okolí. Při správně zvolené metodě může být léčba úspěšná. U vietnamských veteránů, kteří vykazovali narušené sociální chování již před službou ve Vietnamu, byla nicméně neúspěšnost léčby a míra opětovného propadu do závislosti stejně vysoká jako u civilní populace a ve federálních věznicích.

V případě závislosti na alkoholu se u běžné populace celoživotní prevalence blíží 20%. (Genetický podklad náchylnosti k závislosti nebo rezistenci vůči ní je další důležitá a intenzivně zkoumaná oblast, avšak patří již mimo rámec této kapitoly.) Když se podíváme na srovnání s legálními látkami, zpráva „Physicians and Lawyers for National Drug Abuse Policy” pro rok 2008 uvádí mezi příčinami úmrtí ve Spojených státech na prvním místě úmrtí spojená s kouřením, a po rakovině pak na třetím místě úmrtí spojená s účinkem alkoholu.

Cesta k účinnější léčbě

Vývoj látek k léčbě osob závislých na alkoholu otevřel dveře k hledání způsobů léčby dalších závislostí. Nicméně většina lékařů dosud neprošla školením, jak diagnostikovat nebo léčit pacienty se závislostí. Osoby zadržené kvůli řízení v době intoxikace a umístěné na záchytku se ocitají v patové situaci. V mnoha státech se totiž ze zákona zdravotní pojištění na léčbu intoxikovaných pacientů nevztahuje. Většina lékařů (pokud mají čas se se svým pacientem bavit, diagnostikovat závislost a začít léčbu) možná nebude považovat léčbu za pomoci léků za nutnou či prospěšnou a dospěje k názoru, že bude stačit, když se pacienta ujme najatý odborný praktikant – poradce. Třebaže kombinace skupinové terapie a aplikace opiátových antagonistů se ukázala jako dostatečně účinná u závislých osob, které vyhledaly léčbu, je jich mnohem více, kterým tato léčba ještě nebyla nabídnuta. Zpřístupňování zdravotnické péče, která ale není obeznamená o postupech léčby, není velkou pomocí. Nicméně dostatečná pozornost ze strany pacientů, kteří u sebe či někoho v okolí rozpoznají problém, může nakonec účinněji přenést pokroky v medicínské léčbě v rizikové populaci. Zcela jasně tento obor v posledních letech dosáhl velkého pokroku, a to díky skutečnosti, že v biomedicínském výzkumu není malých oblastí.

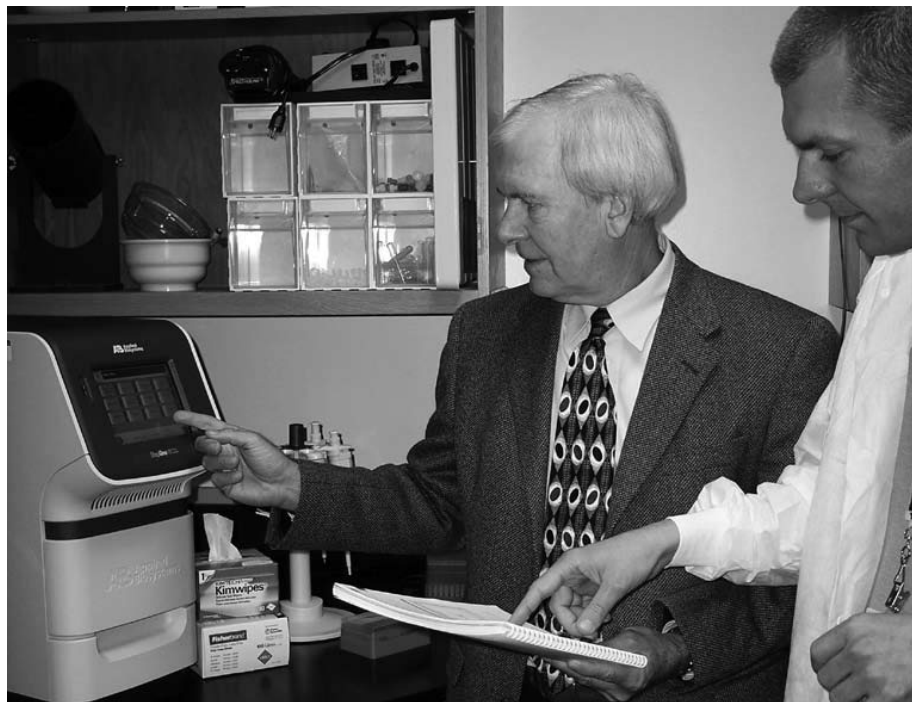


POKROKY VE VÝZKUMU MOZKU V ROCE 2008

NÁVYKOVÉ LÁTKY A ZÁVISLOSTI

Hledání cest, kterými vzniká závislost

Elizabeth Norton Lasley



*Raymond F. Anton (vlevo) a Gabor Oroszi v laboratoři lékařské fakulty na Univerzitě v Jižní Karolíně
(Raymond F. Anton, M.D. / Lékařská fakulta Univerzity v Jižní Karolíně)*

Že závislosti mohou mít určitý neurobiologický podklad, naznačovaly výzkumy na tomto poli už několik posledních desetiletí. Bylo vyvinuto již několik druhů léčiv k léčbě alkoholismu a další jsou na cestě. Nálezy z roku 2008 ukázaly, že různorodost závislostí může mít i genetické kořeny. Jeden směr výzkumu v tomto oboru ukázal, že úspěšnost léčby alkoholického pacienta může záviset i na odchylkách ve stavbě jednoho klíčového receptoru. Další výzkumy v této oblasti odhalily, že existuje několik rozličných metabolických cest vzniku závislosti na alkoholu, a každá z nich je zprostředkována zvláštními nervovými spoji a drahami. V budoucnu lze proto očekávat, že budeme přesně určovat u každého jednotlivého pacienta typ závislosti, kterým dotyčný trpí, což umožní pro každého jedince vybrat ten neúčinnější léčebný přístup.

Ačkoliv rok 2008 přinesl především nálezy týkající se základů alkoholizmu, mohou tyto výsledky vnést nové světlo i do porozumění závislostem jako takovým. Ve skutečnosti se ukázalo, že výsledky výzkumu alkoholizmu jsou někdy překvapivě propojeny s výsledky získanými při výzkumu dalších druhů závislostí.

Pozornost soustředěná na opiátové receptory

Mnoho vědeckých poznatků o závislostech pochází z výzkumu opiátových látek. Mezi tyto látky patří jednak samotné opium – jedná se o výtazek z makovic, který je od pradávna znám díky svým vynikajícím schopnostem ulevovat od bolesti – a jednak o látky z něj odvozené, mezi něž patří heroin, morfium i kodein. Ale opiáty mají i své stinné stránky: snadno se na ně získává závislost. Vědci proto již od prvé poloviny dvacátého století vynakládali značné úsilí k nalezení látky, která by měla s opiem srovnatelné účinky na bolest, ale neměla by schopnost vyvolávat závislost. Do dnešních dob se nic takového nalézt nepodařilo.

Přes všechno vynaložené úsilí, zájem o léčbu alkoholizmu v polovině 20. století vzrůstal jen pomalu. Ting Kai Li, ředitel Národního ústavu pro zneužívání alkoholu a alkoholismus (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism – NIAAA), tvrdí, že nejen výzkum závislostí, ale výzkum chování všeobecně byl v této době moc pomalý, než aby dal vzniknout jednomu z podoborů neurověd. Chování bylo všeobecně považováno za věc svobodné volby – ať už volby dobré či špatné – a nikoliv jen za výsledek činnosti mozku.

„Je pravdou,“ říká Li, „že s pitím alkoholu nebo s užíváním drog se začíná ze svobodné volby jedince; z původně dobrovolné činnosti se ale u některých lidí může stát časem zvyk – a ten se nakonec zvrhne až v nutkavost.“

Otázka, co se v mozku při vzniku závislosti vlastně děje, nabyla zvláštního významu v sedmdesátých letech. Tehdy vláda vyhlásila „válku drogám“. Proto byly počátkem 70. let založeny NIAAA a NIDA (National Institute on Drug Abuse – Národní ústav pro návykové poruchy).

Jeden z prvních milníků ve výzkumu závislosti byl výsledkem právě těchto počátečních kroků. Vědci a výzkumníci již tehdy vyvinuli několik opiátových antagonistů – látek s podobnou stavbou jako opium – které se (pravděpodobně) váží na tentýž opiodní receptor, ale brání jeho původním účinkům nebo dokonce vyvolávají opačné. Mezi tyto látky patří naloxon, rychle působící látka, která se používá při léčbě předávkování, a jeho déle působící obměna, naltrexon. Další výzkum závislosti byl ale tehdy velmi omezen skutečností, že samotný receptor se zatím stále nepodařilo objevit. „Pracovalo se tehdy v temnotách,“ říká Charles O’Brien, ředitel Centra pro studium závislosti na Pennsylvánské univerzitě. První opiátový receptor byl oficiálně zjištěn až v roce 1973, ve výzkumu podpořeném NIDA, a to autory Solomonem Sniderem a Candace Pertovou z John Hopkins University.¹

„Chemičtí přenašeči závislosti“

Badatelé stále nenacházeli žádné rozumné vysvětlení, proč by měl lidský mozek nést receptory pro výtažek z nějaké rostliny. Mozek má přece svůj vlastní rejstřík chemikálií – z nichž desítky jich byly objeveny právě uprostřed 70. let. Ale mnoho vědců mělo podezření, že na opiátový receptor může v mozku působit nějaká neznámá látka, která se opiu podobá natolik, aby se na receptor dokázala také navázat.

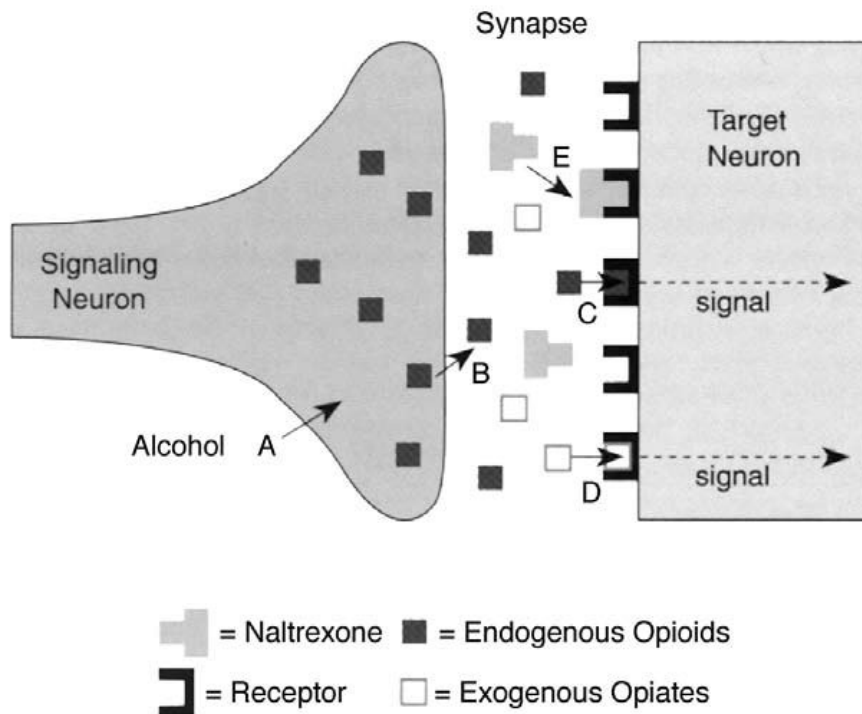
Tento předpoklad potvrdili v roce 1975 dva badatelé ve Skotsku, John Hughes a Hans Kosterlitz, kteří určili chemickou stavbu nervového přenašeče podobného opiu, který si ale tělo vytváří samo. Nazvali tento neuropřenašeč „enkefalin“.² Slovo „endorfin“ (je to zkrácenina pro „endogenní morfin“) bylo již obecně známé a stalo se nejznámějším výrazem pro látky, které tlumí bolest a přitom se v mozku přirozeně vyskytují. Tyto nálezy přinesly nové naděje – a to jak do vědecké obce, tak mezi zákonodárce – že bude možné řešit závislosti medicínsky. Výzkumy následujících tří desetiletí poté vyvrcholily v roce 2008 nálezy, které ukázaly, že účinnost léčby pacienta opiátovým antagonistou naltrexonem může určitým způsobem souviset s jeho genetickou výbavou.

Překvapivé spojení

Význam tohoto objevu nám ozřejmí popis některých souvislostí. V roce 1980 byla vědecká obec rozrušena výsledkem jedné studie na opicích, která ukazovala, že u nich lze naltrexonem přispět k potlačení touhy po alkoholu. Tehdy ještě nebyly podrobně známy přímé účinky alkoholu na mozek; za běžné dogma tehdy platilo, že opiátový receptor se v tomto procesu neúčastní.

„Jak se v základním výzkumu často stane, najednou se objevilo něco, o čem se nikomu ani nezdálo,“ říká k tomu O’Brien. Další studie (včetně mnoha výzkumů na lidech vedených O’Brienem a jeho spolupracovníky) tyto překvapivé nálezy podpořily, a v roce 1995 dala FDA souhlas s používáním naltrexonu jako látky použitelné k léčbě alkoholizmu.

V roce 2003 vedl O'Brien výzkum, který zjišťoval souvislost mezi reakcí na naltrexon a zvláštní genetickou variantou ve stavbě μ -opiátového receptoru.³ Tento opiátový receptor se v těle vyskytuje v mnoha oblastech, včetně oblastí mozku, které jsou aktivní při odměňování. Předpokládá se, že hraje nějakou úlohu ve změnách a adaptacích organismu, které provází dlouhodobé užívání alkoholu nebo drog. O'Brien a jeho lidé zkoumali DNA u účastníků několika již dříve zveřejněných studií a zjistili, že osoby se specifickou genetickou obměnou byly po léčbě naltrexonem méně náchylné k návratu k pití.



- A) Má se za to, že alkohol v první, presynaptické nervové buňce dává podnět k uvolnění endogenních opiátů, které následně mohou vyvolávat euforické pocity spojené s požíváním alkoholických nápojů.
- B) Endogenní opiáty jsou uvolněny do synaptické štěrbiny, kde
- C) povzbuzují k činnosti opiátové receptory, které následně přenášejí signál do druhé, postsynaptické nervové buňky.
- D) Exogenní opiáty, které nejsou tělu vlastní, jako například morfium, také stimulují opiátové receptory.
- E) Naltrexon patrně brání opiátům v aktivaci opiátových receptorů.
- (Joseph Volpicelli / NIH Národní ústav pro zneužívání alkoholu a alkoholizmus)*

O'Brienovy nálezy byly v roce 2008 potvrzeny ve velké multicentrické studii zahrnující více než 900 pacientů. Studii sepsali Raymond Anton a jeho kolegové z Jihokarolínské University.⁴ Práce byla publikována v únorovém čísle časopisu *Archives of General Psychiatry* (v doprovodném komentáři O'Brien poznamenává, že jde o týž časopis, který v roce 1980 odmítl původní studii o naltrexonu).

Účinky alkoholu na opiatové receptory zůstávají sice stále záhadou, ale zdá se, že působí silně na tvorbu endorfinů – vnitřních opiátů – které dále výrazně zvyšují hladiny dopaminu v mozkových dráhách aktivních při odměňování. Tuto metabolickou cestu lze účinně blokovat naltrexonem. Když se pokusným zvířatům uvyklým na alkohol začne podávat naltrexon, nárůst dopaminu indukovaný endorfinem v „dráze odměn“ se zmenší. Lidé pak uvádějí, že po požití naltrexonu pijí méně alkoholu.

Lidé, na které účinkuje naltrexon, vykazují některé shodné rysy. Jejich touha po alkoholu je zvláště výrazná a alkoholismus se často vyskytuje i u dalších příbuzných. Začínají s pitím od mládí a dokáží pít víc než ostatní. Na biochemické úrovni platí, že jejich endorfinová odezva je výraznější než u lidí, na které naltrexon neúčinkuje.

Ve výzkumu, prováděném v roce 2008, byl naltrexon po dobu šestnácti týdnů podáván pacientům s příslušnou genetickou variantou. Tito lidé díky naltrexonu dokázali vydržet déle zcela bez alkoholu, ubylo u nich dnů těžkého pití a bylo pro ně snažší nepít nebo pít jen málo v druhé polovině studie. Na druhou stranu, u těch pacientů, kteří neměli tuto genetickou variantu, naltrexon nevedl ke zlepšení oproti placebo.

„Tyto nálezy nám otevírají nové obzory ve vývoji dalších léčebných postupů,“ tvrdí O'Brien. „Až doposud byl alkoholikem ten člověk, který prostě příliš pil. Ale již brzy budeme moci alkoholiky rozdělit podle mechanismu vzniku jejich závislosti na podskupiny, u kterých bude lze očekávat různé výsledky léčby.“

Pan Li z NIAAA souhlasí. Poukazuje na skutečnost, že v současnosti je alkoholikem ten, kdo splňuje tři kritéria ze sedmi podle klasifikací užívaných psychiatrii (v USA jde o *DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, v Evropě o *ICD-10, International Classification of Diseases (MKN-10, Mezinárodní klasifikaci nemocí)*). Mezi tato kritéria patří například ztráta sebeovládání při pití, vznik snášenlivosti a přítomnost syndromu z odnětí látky. „Pokud splňujete pouze dvě z těchto sedmi položek, nejste alkoholikem. Pokud splňujete tři – kterákoliv z nich – alkoholikem jste,“ vysvětluje Li. V budoucnu ale bude možné alkoholismus klasifikovat a kvantifikovat na základě pacientova genetického nálezu a individuálních vlastností, což zajistí nejlepší možnou léčbu pro toho kterého konkrétního pacienta.

K léčbě závislosti na alkoholu byly zatím schváleny jen dvě další látky. Jde o acomprosát, který zmírňuje abstinenci příznaky. Ten je široce používán v Evropě, ale americké výzkumy jeho účinnost zpochybňují.

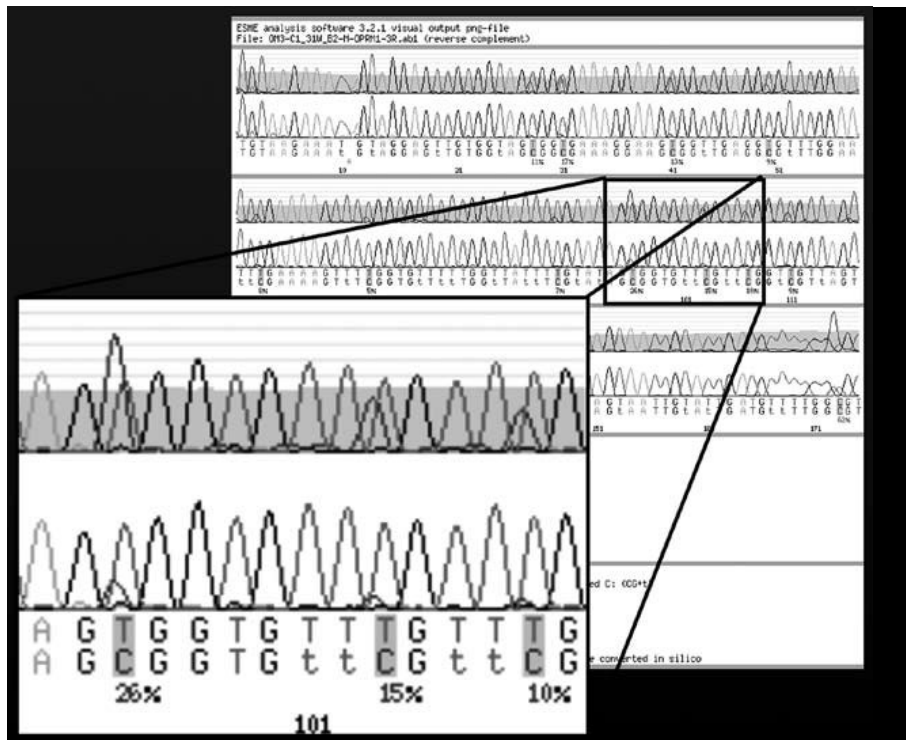
Již dříve objevený disulfiram (*Antabus*) brání přirozenému odbourávání alkoholu, což vede k nárůstu jedné z jeho jedovatých meziproduktů. Nárůst této látky v těle vede k nepříjemným projevům: zrudnutí, bušení srdce, nevolnosti a zvracení. Li, který léčbu disulfiramem u alkoholiků ve své práci používal, považuje tento přístup za účinný u alkoholiků

se silnou motivací nebo přinucených k léčbě soudní cestou (například pro řízení v opilosti). Všem těmto nepříjemnostem se ale lze snadno vyhnout a to jednoduše tak, že se lék nevezme. Disulfiram proto zůstává sice odstrašujícím prostředkem, ale neléčí.

Genetické profily při závislostech

Další zjištění z roku 2008 posilují představu, že budoucí léčba alkoholiků může být postavena na genomických základech. V časopisu *BMC Medical Genetics* z 23. dubna vyšla část velké studie návykových poruch u amerických Indiánů. Cindy Ehlerová a její kolegové z The Scripps Research Institute v ní referovali o souvislosti mezi různými variantami μ -opiátového receptoru a účinky alkoholu.⁵

Účastníci výzkumu z osmi rezervací odevzdali vzorek krve a podstoupili vyšetření zjišťující jejich odezvu na požívání alkoholu. U osob, které měly po dvou nebo třech skleničkách prudší, silnější nebo nepříjemnější pocity – jako závratě, nevolnost nebo neklid – byla zjištěna vyšší pravděpodobnost, že mají nejméně jednu ze sedmi zvlášť-



Počítačová analýza u procedury genového sekvenování ukazuje změny v genetické stavbě genu pro μ -opiátový receptor u bývalých pacientů závislých na heroínu, kteří podstoupili metadonovou terapii. (David Nielsen, Ph.D. / Rockefellerova univerzita)

ních mutací μ -opiátového receptoru. Protože tito lidé měli s alkoholem méně příjemné zkušenosti, měli oproti ostatním i menší náchylnost k pití. To naznačuje, že geneticky podmíněná stavba tohoto receptoru vede k většímu odporu vůči alkoholu.

Studie na lidech i zvířatech ukázaly, že zneužívané látky, jako jsou například alkohol, nikotin nebo kokain, mohou ovlivňovat biochemický děj, který pozměňuje DNA, a nazývá se metylace DNA. Tento typ obměn ovlivňuje funkci genu, ale nemění pořadí DNA (a proto nejde o žádnou „mutaci“ v přesném smyslu toho slova) a lze ji buď zdědit geneticky nebo navodit léky. Starší výzkumy u závislých na heroinu ukazovaly na „epigenetické“ obměny ve stavbě μ -opiátového receptoru, které pravděpodobně mohou zvyšovat náchylnost ke vzniku závislosti. V časopisu *Neuropsychopharmacology* z 23. července David Nielsen a jeho kolegové sledovali určitá přesná místa v promotorové oblasti genu, která řídí jeho expresi. V genu pro μ -opioidní receptor našli významně vyšší proměnlivost u osob dříve závislých na heroinu v porovnání s kontrolami.⁶

Metylací DNA mohou snižovat dvě léčiva, která jsou již používána – azacitidin, který se používá v léčbě některých chorob krve, a kyselina valproová, protizáchvatový lék, který má použití v léčbě epilepsie a bipolární afektivní poruchy. Nyní se ukazuje, že by tato léčiva mohla být i volbou při léčbě závislostí. Protože však na metylaci DNA má vliv mnoho dalších okolností, například dědičnost, okolní prostředí či užívání léků, zdá se, že prospěch z tohoto přístupu budou mít nejspíše jen pacienti s určitou zvláštní stavbou genu.

Druhá strana alkoholizmu

Výzkumy v roce 2008 vnesly světlo i do mechanismu účinku alkoholu na zcela jinou skupinu pacientů – těch, kteří na léčbu naltrexonem nereagují. Mezi tyto pacienty patrně patří většina běžných alkoholiků. Tito lidé obvykle zpočátku pijí jen mírně, jejich pití se však stupňuje v pozdějším věku jako reakce na úzkost, zdravotní obtíže a stres. Požití alkoholu jako takového totiž není ve skutečnosti jejich hlavním cílem. Alkohol jim slouží spíše k potlačování jiných nepříjemných pocitů. Zvýšená spotřeba alkoholu pak není u těchto lidí vysvětlitelná zvýšeným účinkem dopaminu na „dráze odměn“. Dojde potom k tomu, co George Koob, neurovědec z The Scripps Research Institute označuje jako „temnou stránku“ návyku a závislosti. Tito lidé totiž při odnětí látky trpí hned dvakrát. „Odměnou“ za omezení užívání látky je jim navíc návrat toho stresoru, od kterého jim návyková látka měla přinášet úlevu.

I v počátcích tohoto výzkumného směru bylo objevení endorfinů v roce 1975. Endorfiny patří do třídy chemických přenašečů, kterým se říká neuropeptidy – jsou to krátké řetězce aminokyselin, stavebních kamenů bílkovin. Mnoho badatelů se domnívalo, že si mozek tvoří neuropeptidy i proto, že některé z nich působí jako hormony – ty jsou v části mozku nazývané hypotalamus vylučovány do krevního řečiště a poté zasahují do celé řady hormonálních pochodů skrze své působení na hypofýzu.

Jeden z takových neuropeptidů, hormon uvolňující kortikotropin (corticotropin releasing hormon – CRH), objevil v roce 1983 Wylie Vale ze Salk Institute.⁷ Poté, co se uvolní do krevního oběhu, působí tento hormon na podvěsek mozkový a přes něj aktivuje v těle jednotlivé složky stresové odpovědi, například endokrinní a imunitní systém. Tento objev napomohl k objasnění mnoha biologických podkladů stresové reakce a nemocí se stresem souvisejících. Ale CRH působí i přímo v samotném mozku, a to v oblastech, které se podílejí nejen na vzniku a udržování stresu, ale i na vzniku a udržování závislosti.

Koob i další výzkumníci poukázali na to, že v mozcích hlodavců přivykklých alkoholu je dráha pro stres hypertrofovaně aktivní. Obzvláště silně jsou činky CRH v mozkové oblasti nazvané amygdala, která je aktivní jednak při emočních reakcích (strach) i při zpracování paměťových stop. Markus Heilig, někdejší Koobův student, který nyní pracuje v NIAAA, zveřejnil v roce 2008 v časopise *Biological Psychiatry* výzkum, podle kterého našel důkaz o spojitosti mezi stresem, alkoholem a účinky CRH.⁸

Badatelé sledovali potkany, kteří sice byli uvyklí alkoholu, ale v současné době již „abstinovali“. Zjistili, že nový stresor vyvolá u potkanů větší sklon k požívání alkoholu (pokud se jim nabídne); tatáž zvířata také vykazovala zvýšené známky strachu a měla v amygdale vyšší hustotu CRH receptorů.

Podle dalšího článku z roku 2008, publikovaného v *Biological Psychiatry*, se totéž děje i u lidí. Spojený badatelský tým z Německa a Anglie sledoval chování adolescentů po závažné životní situaci, jako jsou například potíže v rodině, ve škole, s životními podmínkami nebo se zákonem.⁹ Zjistili, že adolescenti s určitými odchylkami ve stavbě CRH receptoru se po takové události uchylují k užívání alkoholu. Tato studie je první studií na lidech, která dává do spojitosti gen pro CRH, stres a nadměrné pití alkoholu.

„Činnost CRH přináší nezbytný důkaz, že díky genetickým variantám lze predikovat, kdo bude mít sklon k tomu, aby se stal ‘alkoholikem druhého typu’ – tedy takovým, který nepije proto, aby se cítil lépe, ale proto, aby se necítil tak špatně, když



Markus Heilig a jeho spolupracovníci přišli na to, že myši zvyklé na alkohol budou mít větší sklon k pití, pokud se aktivují jejich stresové dráhy.

(Markus Heilig, M.D., Ph.D. / Národní ústav pro zneužívání alkoholu a alkoholizmus)

nepije,“ říká Koob. Na rozdíl od těch, kterým pomáhá léčba naltrexonem, však pro tyto alkoholiky není v současné době dostupná žádná léčba. Experimentální chemické látky, které blokují CRH receptory, jsou u lidí nepoužitelné.

Nervové spoje a dráhy, kterých se tyto poznatky týkají, však nabízejí další slibné možnosti a léčebné záměry. Ukazuje se totiž, že zvýšení činnosti CRH vyvolané stresem v mozku alkoholiků spouští změny ve výskytu dalšího z neuropřenašečů, takzvaného substance P. Receptor pro tento chemický přenašeč (neurokininový receptor (NK-1)), má antagonistu, který je znám a v současnosti je klinicky testován. Heilig a jeho kolegové zveřejnili svou studii v časopisu *Science* ze 14. března. V této studii sledovali „úzkostné alkoholiky“, kteří nedávno prošli detoxifikací a zjistili, že látky které se váží na NK-1 receptor (a které tak zamezují působení substance P) u nich snižovali touhu po alkoholu, a to i u těch pacientů, kteří se k němu uchýlovali právě kvůli stresu.¹⁰ Výzkum pomocí zobrazovacích technik ukázal, že účinek alkoholu v mozkových centrech klíčových pro emoce byl u sledovaných osob nižší ve srovnání s neléčenými alkoholiky. Působení antagonistů NK-1 receptorů bylo testováno také u deprese. Jejich podávání bylo sice bezpečné, ale bylo málo úspěšné. Je ale možné, že se tyto antagonisté stanou důležitou léčebnou volbou u alkoholizmu zapříčiněného stresem.

Závislost kdysi a nyní

První písemné zmínky o radostech způsobených alkoholem jsou známy asi z roku 4000 před Kristem, kdy se v písemnictví Číny, Egypta a Sumerské říše objevují recepty na kvašené nápoje. Bohové starých Řeků a Římanů byli často zobrazováni, jak drží v rukách makovice, které jsou původními zdroji opia.

Nové, uměle vyrobené druhy opiátů používané k mírnění silných bolestí obvykle nevedou ke vzniku nutkavého chování a vyhledávání drogy. Ale dlouho je známo, že občasné rekreační užívání opiátů může vést jak k závislosti, tak k autodestruktivnímu chování. Už v roce 1821 uveřejnil Thomas De Quincey esej s názvem „Zpověď anglického požívače opia“, v níž uvádí, že schopnost této látky tišit bolest bledne ve srovnání s euforií, kterou dokáže vyvolat. De Quinceyho esej vzbudila módní vlnu užívání opia u tehdejších společenské smetánky, mezi něž patřili například básnířka Elizabeth Barrett Browningová či básník Samuel Taylor Coleridge (jeho báseň „Kublaj Chán“ byla celá napsána pod vlivem drogy); oba si rychle přivodili závislost. Během Americké občanské války, bylo často k mírnění bolesti používáno morfiium, čistá forma opiového výtažku. Díky tomu se z bojišť domů dostával vysoký počet závislých vojáků, takže se syndromu závislosti na morfiu začalo říkat „nemoc vojáků“.

Díky snahám o vysvětlení mozkových metabolických pochodů účastných při vzniku závislosti výzkum dosahuje pokroku i v objasňování dlouho tušené spojitosti mezi nadužíváním látek a chování směřujícím k slasti (vždyť již básník Seneca ve starém Římě popsal opilost jako „nic než dobrovolné bláznovství“). Odborníci se shodují na tom, že současné nálezy v oblasti výzkumu závislosti představují „nové rozdělení ka-

ret”, které mění zažité představy, a které může přinést hluboké důsledky do budoucna. Například se ukazuje, že výzkum naltrexonu může být důležitý i mimo oblast alkoholizmu. „Skutečnost, že pomocí stavby opiátového receptoru dokážeme předpovídat, kterým pacientům trpícím alkoholizmem podání antagonistů tohoto receptoru pomůže od alkoholizmu a kterým nikoliv, naznačuje, že patrně existují nějaké základní obecné mechanismy závislosti na látkách,“ říká k tomu Li.

Koob k tomu dodává, že současné pokroky mají vliv i na oblasti mimo výzkumné pole závislosti. „Kdykoliv se nám podaří objevit něco nového o tom, jakým způsobem závislost narušuje emoční systémy, má tento poznatek přesah i do dalších oblastí výzkumu, například úzkostí, depresí, posttraumatických stresových poruch a možná i schizofrenií.“

NOVÉ SMĚŘOVÁNÍ VE VÝZKUMU ALZHEIMEROVY NEMOCI

Úspěchy a nezdary

Tom Valeo



Potkan, jehož paměť byla poškozena po mozkové injekci beta-amyloidového proteinu získaného z mozku pacienta trpícího Alzheimerovou demencí (s vysokým počtem plaků). (Citran Regan, PhD., D.Sc./ Univerzita v Dublinu; Cynthia Lemure, PhD./Harvardská lékařská fakulta)

„Hypotéza amyloidové kaskády“ vedla generace výzkumníků v jejich pátrání po prostředku k léčbě neurodegenerativního onemocnění, Alzheimerovy demence (Alzheimer Disease – AD). Klinické studie ukončené v roce 2008 rozvířily debatu této hypotéze. Ačkoli většina současného výzkumu stále sleduje cestu vytyčenou touto teorií, snaha o nalezení efektivní terapie bude pravděpodobně vyžadovat nový směr.

Počátky hypotézy

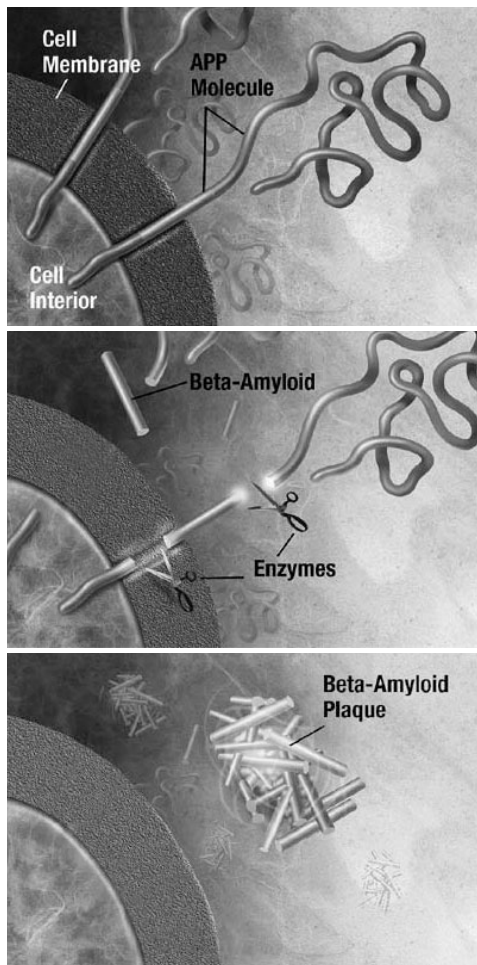
„Amyloidní hypotéza“ začala krystalizovat v roce 1986, kdy vědci objevili gen na chromozomu 21, který produkuje amyloidový prekurzorový protein (APP). Tento protein, jehož funkce není dosud známa, je běžným integrálním proteinem v membráně neuronů a je hojně produkován ve zdravém mozku.¹ Gen pro APP obsahuje určitou sekvenci pro peptid amyloid, který je v důsledku poruchy agregován do tzv. „senilních plaků“. Tyto plaky jsou nejběžnějším kritériem využívaným pro diagnostiku patologie při Alzheimerově chorobě (AD) v mozku pacientů trpících touto poruchou. Lidé, kteří zdědili časnou formu této demence mají mutaci na chromozomu 21 v genu pro APP protein, která způsobuje nadprodukcí amyloidního peptidu. Lidé trpící Downovým syndromem, u nichž dochází k rozvoji Alzheimerovy choroby ještě ve středním věku, mají navíc jednu kopii chromozomu 21 obsahující gen pro APP, v důsledku čehož také dochází k nadprodukcí tohoto proteinu.²

Ve zdravém mozku dochází k štěpení APP za pomoci enzymů na neškodné rozpustné fragmenty, které pak volně plují mezi neurony. Pravděpodobně přispívají ke schopnosti neuronů formovat mezi sebou nová spojení, což je zásadní funkce pro tvorbu paměťových stop. Avšak specifický enzym (beta- a gama-sekretáza), jež se objevuje právě důsledkem mutace v genu pro APP, štěpí APP za vzniku amyloidového peptidu. Ten se pak z neznámého důvodu shlukuje do řetězců známých jako oligomery, o nichž se předpokládá, že narušují přenos signálu na synapsi (mezera, přes kterou signál „přeskakuje“ z jednoho neuronu na jiný za pomoci chemických neurotransmiterů).³

Podle „amyloidní hypotézy“ se tyto toxické oligomery hromadí v nepohyblivých shlucích, známých jako beta-amyloid (A β) a následně v podobě senilních plaků. Alois Alzheimer objevil tyto plaky v mozku silně dementní ženy, která zemřela v roce 1906.

Jedna z hypotéz předpokládá, že plak se chová jako magnet, který přitahuje a imobilizuje toxické oligomery, čímž jim aspoň dočasně brání v páčání škod. Nicméně plaky samotné pak vyvolávají zánět vedoucí k dysfunkci a smrti okolních neuronů.

Výzkumníci vymysleli řadu způsobů, jak odstranit tyto toxické oligomery u myši. Podobné pokusy o léčbu lidí však selhaly a nevedly ke zpomalení úbytku paměti ani ke snížení jiných kognitivních problémů, které postihují lidi s tímto onemocněním. Ačkoli pacienti i lékaři věří v nové formy terapie vycházející z této linie studií, mohou se mýlit, když předpokládají, že je vůbec možné významně zpomalit progresi AD u pacientů, kteří již vykazují symptomy nutné pro jejich zařazení do experimentální studie.

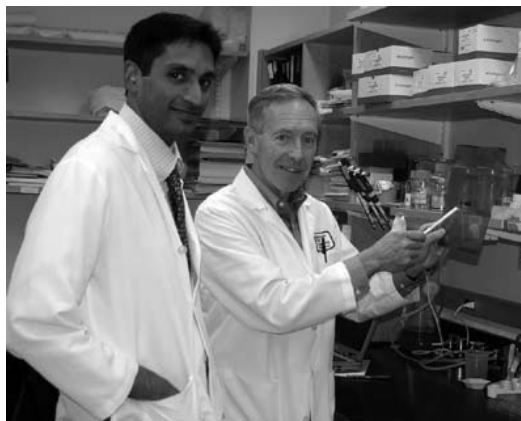


Genetická mutace předpovídá přítomnost určitých enzymů (na obrázku jsou zobrazeny jako nůžky), které štěpí řetězec prekurzorového amyloidního proteinu („APP Molecule“) na fragmenty beta-amyloidu shlukující se do beta-amyloidních plaků („Beta-Amyloid Plaque“). APP protein je integrálním buněčným proteinem, proto je znázorněn jako řetězec prostupující buněčnou membránu („Cell Membrane“) až dovnitř buňky („Cell Interior“).

(NIH – Národní ústav zdraví)

„Pokyny FDA (Food and Drug Administration – amerického Úřadu pro léky a potraviny) obvykle doporučují, aby se experiment prováděl nejdříve u pacientů s mírnou až střední kognitivní poruchou,“ říká Dennis Selkoe z Harvardské univerzity, který je průkopníkem ve vývoji protilátek vůči toxickým oligomérům beta amyloidu. „V tuto chvíli jsou však již relativně rozvinuté smotky tau proteinu, senilní plaky, glióza a neuritická dystrofie.“ (Glióza je shluk gliových buněk, které odstraňují zbytky po odumřelých neuronech. Neuritická dystrofie se vztahuje k deformovaným neuronům.)

Zdá se, že volně pohyblivé toxické oligomery narušují funkci synapsí roky, nebo dokonce desetiletí předtím, než se projeví symptomy Alzheimerovy choroby. Selkoe v roce 2008 publikoval zjištění, že toxické oligomery odebrané z mozku pacientů s AD a injikované zdravým potkanům silně narušují synapse a poškozují paměť.⁴ Co je však



Ganesh Shankar (vlevo) a Denis Selkoe zjistili, že injikování toxických oligomerů potkanům způsobuje poškození paměti. (Denis Selkoe, PhD. / Harvardská Univerzita)

ještě více znepokojující, je to, že ačkoli jsou toxické oligomery určitě součástí problému, možná vůbec nejsou tím správným cílem pro terapii – senilní plaky se možná formují v závislosti na něčem úplně jiném, než jsme doposud předpokládali.

Protichůdné teorie a výsledky přinášející zklamání vedli dva veterány výzkumu Alzheimerovy choroby, Petera H. St. Georgie-Hyslopa z Univerzity v Torontu a Johna C. Morrise z Fakulty medicíny Washingtonské univerzity v St. Louis, aby v nedávném vydání časopisu *Lancet* nepoložili otázku, zda poslední dekády výzkumu AD nebyly „plácem na špatném hrobě“.⁵

Jiní vědci namítají, že takový pesimismus je nezralý. Někteří, jako Selkoe, věří, že anti-amyloidní terapie by byla daleko efektivnější, pokud by začala dříve, než by toxické oligomery měly čas poškodit synapse a zabít neurony. Další vědci zas vystupňovali své hledání nepatrných indikátorů v krvi či cerebrospinálním moku, nebo na snímcích z magnetické rezonance, indikátory, které by pomohly identifikovat časné znaky patologie a umožnily tak prevenci shlukování toxických oligomerů.

Zklamání u anti-amyloidních léků

Bez relevantních biomarkerů u mírné formy Alzheimerovy choroby (AD) bude léčba omezená na lidi se zřejmými symptomy. Podle výsledků klinických studií publikovaných v roce 2008 tito lidé nereagují dobře na úsilí odstranit z jejich mozků toxický beta amyloid. Například společnost „Myriad Genetics“ testovala anti-amyloidní lék tarenflurbil (*Flurizan*) u pacientů s AD. Poté, co společnost investovala 200 milionů dolarů do vývoje tohoto léku, vydala v roce 2008 oznámení, že se další výzkum odkládá, protože osmnáctiměsíční studie na 1684 pacientech – největší studie pro léčbu AD vůbec – neprokázala významné zlepšení paměti, kognitivních funkcí, nebo schopnosti vykonávat běžné denní aktivity, jako je oblékání nebo koupání.⁶ Tato studie ale netestovala, do jaké míry byl beta amyloid u pokusných osob odstraněn.

Další studie byly zaměřeny na pacienty, kteří se předtím účastnili klinických testů látky AN-1792, vakcíny proti AD, kterou vyvinula společnost „*Elan Pharmaceuticals*“ ve spolupráci s „*Wyeth Pharmaceuticals*“. V závěru jedné takové studie Clive Holmes z Centra testování a výzkumu paměti (Memory Assessment and Research Centre in England), shrnuje, že „k progresivní neurodegeneraci může dojít u AD i navzdory odstranění plaků“. ⁷ Nicméně data z další takové studie prováděné ve větším měřítku naznačují jistý úspěch u pacientů, kteří reagovali na vakcínu produkcí protilátek protibeta amyloidu. „Pacienti, kteří měli protilátky ve svém imunitním systému si v čase kontrolní studie počínali signifikantně lépe u běžných denních aktivit a vykazovali vyšší míru nezávislosti na okolí,“ řekl Dale Shenk, výkonný viceprezident a vedoucí výzkumný funkcionář pro „*Elan*“.

Práce na AN-1792 byla zastavena, protože látka způsobovala vážné mozkové zápaly, ale „*Elan*“ a „*Wyeth*“ od té doby vyvinuli protilátku, která útočí na beta amyloid. Dychtivě očekávané výsledky klinických testů tohoto léčiva, které nese nešikovné jméno „*bapineuzumab*“, byly zmíněny na Mezinárodní konferenci Alzheimerovy nemoci v červnu 2008. Protilátce se povedlo redukovat mozkovou atrofii a bylo zaznamenáno určité zlepšení v mentálních funkcích primárně u pacientů, kteří nevlastní gen pro ApoE4, což je jeden z nejrizikovějších genetických předpokladů pro AD. (Přibližně 25 % lidí nese jednu nebo dvě kopie genu pro ApoE4, ale u AD se jedná o více než polovinu pacientů). Výzkumníci neočekávali, že by druhá fáze testů, které byly původně navrženy pro ověření, ale i definování bezpečného rozmezí dávek pro protilátku proti beta amyloidu, prokázala účinnost v jakékoliv podskupině. V tomto ohledu byla tedy tato studie úspěchem.

Nicméně v průběhu testů došlo jen k malému zlepšení u těch pacientů, kteří vlastní gen pro ApoE4. „Možná existuje biologický rozdíl mezi lidmi, kteří jsou nositeli a genu a těmi, kteří ho nemají,“ uvedl Sid Gilman, neurolog který byl předsedou nezávislé bezpečnostní monitorovací komise pro *bapineuzumab*. „Možné je i to, že u nositelů genu se beta amyloid vyskytuje ve větší hustotě.“

Stále rostoucí skupina výzkumníků připouští, že hypotéza amyloidové kaskády potřebuje další úpravy. „Amyloidní hypotéza má několik slabých míst,“ řekl David Morgan, ředitel Výzkumné laboratoře pro Alzheimerovu nemoc na Univerzitě Jižní Floridy. „Ale otázkou ve skutečnosti není, zda je amyloidová hypotéza správná. Každá genová mutace, o které je známo, že způsobuje AD, významně mění produkci amyloidu, a je známo až 100 genů, které to dělají. To je dobrým důkazem toho, že amyloid skutečně hraje roli u tohoto onemocnění. Otázkou však je, jestli bude zaměření na amyloid účinnou strategií v terapii.“

Jak vypadá „normální stárnutí“?

Původní amyloidní hypotéza, která zdůrazňuje přítomnost amyloidových plaků, obsahuje jednu nápadnou nesrovnalost: počet senilních plaků nalezených v mozcích starších lidí nekoreluje příliš dobře s kognitivními těžkostmi. O mnoho silnějším indikátorem je jiný charakteristický znak AD, shluky tau proteinu nalezené uvnitř neuronů.

Toto zjištění vedlo k debatě mezi „tautisty“, kteří věří, že tau protein způsobuje Alzheimerovu chorobu, a „BAPTisty“, kteří z toho naopak obviňují beta-amyloidy nalezené v mozkových placích. Zastánci teorie tau proteinů měli vždy přesvědčivé argumenty. Tau je klíčovým proteinem nervové soustavy a byl nalezen v mikrotubulech, které slouží jako dráhy pro transport neurotransmiterů od buněčného těla k synapsi, kde se neurotransmitter vyloučí. Jakákoliv porucha postihující tau protein je pro mozek katastrofická, jak jednoznačně ukazují různé „tautopatie“, včetně Alzheimerovy nemoci.

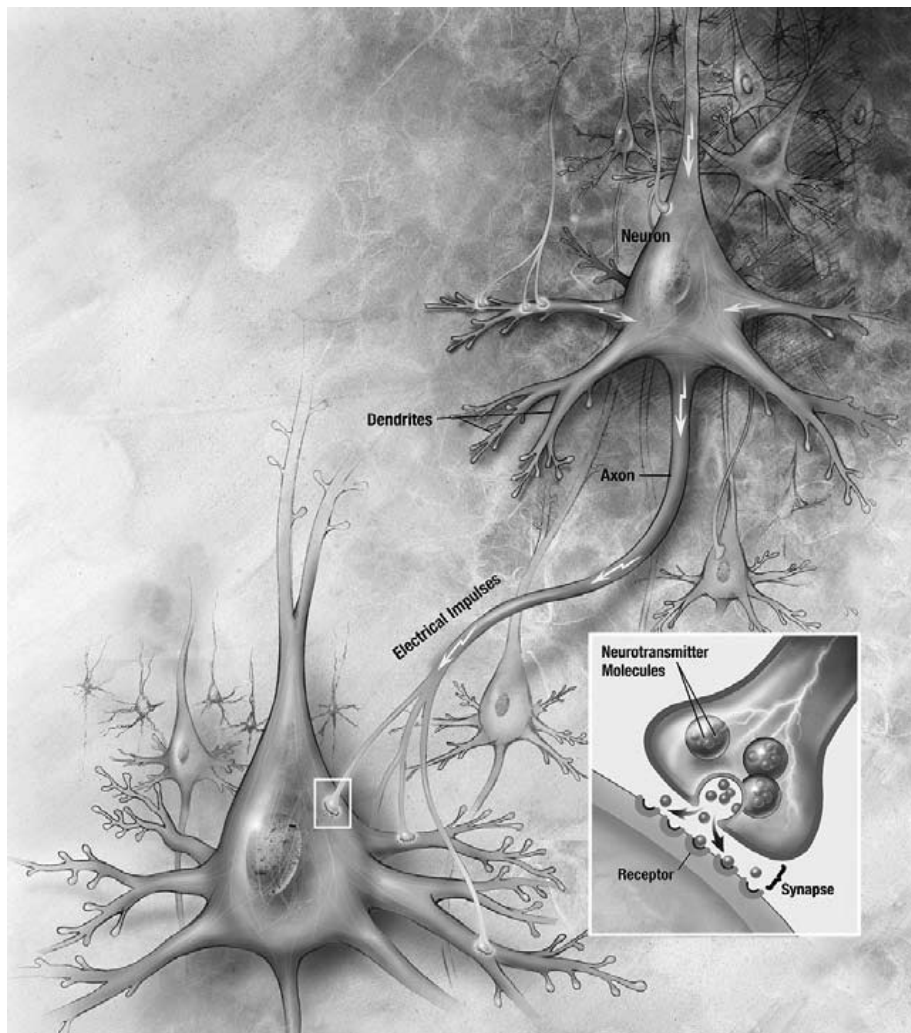
Obecně dnes vědci souhlasí s názorem, že toxický beta amyloid iniciuje dysfunkci vedoucí k degeneraci tau proteinu, ale mnohem významnějším spouštěčem zůstává věk. Fakt, že proces stárnutí hraje tak důležitou roli v AD vedl v roce 2008 Petra Whitehouse, geriatrického neurologa, který založil Centrum paměti a stárnutí na „Case Western Reserve University“, k publikování knihy s názvem „*The Myth of Alzheimer's*“. V této knize obhajuje názor, že tato nemoc není nic jiného než normální proces stárnutí, který prostě u některých lidí probíhá rychleji, než u jiných.⁸ Podle něj by AD dostal kdokoli, kdyby žil dostatečně dlouho.

Existuje však silný důkaz, který této teorii odporuje. Například Juan Troncoso, vedoucí Centra výzkumu Alzheimerovy nemoci Univerzity Johna Hopkinse, demonstroval, že určitá oblast hipokampu známá jako CA1, která je rozhodující pro tvorbu krátkodobých vzpomínek, zůstává neporušena u starých lidí, kteří nemají AD, naproti tomu však silně degeneruje u lidí s touto formou demence.⁹ Někteří lidé navíc žijí extrémně dlouho a vykazují jen minimální ztrátu v jasnosti mentálních procesů. Článek publikovaný v roce 2008 popisuje pitvu nejstarší ženy světa, která zemřela ve věku 115 let, přičemž její mozek byl prakticky bez znaků AD.¹⁰ Alzheimerova demence je tedy nepochybně nemoc a ne běžný projev stárnutí. V současnosti výskyt AD stoupá jako průvodní efekt stárnutí populace, čímž dochází k výskytu alespoň jemných symptomů asi u poloviny lidí ve věku 85 let. Je tedy zřejmé, že nějakým způsobem musí stárnutí k Alzheimerově chorobě přispívat.

Kombinování starých a nových teorií

Jednou ze základních myšlenek degenerace mozku je teorie synaptického vyčerpání. Neurony vzájemně komunikují uvolňováním neurotransmiterů na synapsi. Vstupní vlákna, známá jako dendrity, se mezi sousedními neurony větví jako stromy. Tato vlákna jsou stimulována neurotransmitery a následně šíří impuls, který putuje k buněčnému tělu neuronu a pak k axonu (výstupnímu vláknu). Neurony mezi sebou neustále vytvářejí nová synaptická spojení, přičemž tento proces je výrazně energeticky náročný.

V několika oblastech mozku probíhá tato činnost ještě aktivněji než v hipokampu, který zabezpečuje funkci krátkodobé paměti, a u kterého právě proces degenerace při Alzheimerově chorobě začíná. V roce 2008 publikoval Randy Buckner a dva jeho kolegové z Harvardu článek, ve kterém popisovali svá pozorování zarážející podobnosti mezi změnami v hipokampu a v jiných oblastech postižených ranou formou AD, a to



Neurony komunikují pomocí přenosu chemických látek na synapsích. Tento proces je zpomalený v mozcích pacientů s Alzheimerovou chorobou v důsledku sníženého metabolismu glukózy. Mechanismus přenosu signálu: Dendrity („Dendrites“ – vstupní vlákna) přenášejí přijatý signál na tělo buňky (neuronu) a odsud na axon (výstupní vlákno), které pak vede elektrické impulzy („Electrical Impulses“) na synapsi (spojení s druhým neuronem). Tady dochází k vylévání molekul chemických neurotransmiterů („Neurotransmitter molecules“) vysílajícího neuronu do synaptické štěrbině, kde jsou tyto molekuly vychytávány a dochází tak k jejich vazbě na receptory postsynaptické membrány (přijímacího neuronu).

(Národní ústav stárnutí NIH)

v takzvané „defaultní síti“ (oblasti přední a zadní části mozku, které jsou propojeny dlouhými vlákny).¹¹ Tato síť je aktivní, když mysl „putuje“ a dostane se do stavu, který William James, zakladatel moderní psychologie, nazval „proudem vědomí“. Protože mysl „putuje“ vždy, když není zaměstnána, je tato „defaultní síť“ tou nejzaměstnanější oblastí mozku. U lidí s AD, významně klesá metabolismus glukózy v této síti, což naznačuje, že synaptický přenos stagnuje. Pokles ve spotřebě glukózy v mozku pokračuje s rozvojem onemocnění a koreluje tak se závažností demence. U lidí, kteří vlastní gen pro ApoE4, dochází k poklesu metabolismu glukózy v těchto oblastech mozku ještě daleko dříve než se AD projeví. Toto zjištění podněcuje myšlenku, že tato porucha začíná ještě léta nebo možná desetiletí před výskytem prvních symptomů.

Tato „metabolická hypotéza“, jak ji Buckner nazývá, se shoduje s koncepcí AD, kterou už delší dobu propaguje Marcel Mesulam, ředitel Centra Kognitivní Neurologie a Alzheimerovy demence na Fakultě medicíny Northwesternské univerzity v Chicagu (Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center at Northwestern University Medical School in Chicago). Mesulam, který tuto koncepci horlivě obhajoval na červencové Mezinárodní Konferenci o Alzheimerově demenci, věří, že AD se vyvíjí jako následek selhání neuroplasticity, tedy procesu, při němž neurony formují nová spojení s jinými neurony v podobě synapsí. Rychlý průběh zániku i tvorby těchto spojení si vyžaduje intenzivní proces reparace, který se podle Mesulama zpomaluje a v konečném důsledku způsobuje vznik „kaskády“ degenerace, která vede k AD. Mesulam tvrdí, že každá příčina AD, o které se kdy uvažovalo – včetně poranění hlavy, ApoE4 genu, kardiovaskulárních onemocnění, zápalů, mrtvice a stárnutí samotného – nějakým způsobem brání neuroplasticitě. Poprvé svou hypotézu představil asi před deseti lety ve snaze vyřešit „ústřední otázku“ Alzheimerovy nemoci. Genetika onemocnění totiž poukazuje na beta amyloid jako na příčinu, ale výskyt symptomů se spíše kryje s výskytem shluků (smotků) tau proteinu nalezených uvnitř neuronů.

Upravená verze hypotézy amyloidové kaskády tyto dva fenomény spojuje. Toxické oligomery beta amyloidu jsou podle ní odpovědné za narušení aktivity na synapsích, která pak vytváří napětí vedoucí k rozpadu tau proteinových „drah“, jež usměrňují pohyb neurotransmiterů. V roce 2006 zjistili dva výzkumníci z Univerzity ve Virginii, Michell E. King a George S. Bloom, že beta amyloid spouští rozpad tau mikrotubulů.¹²

V současnosti připravují publikaci, která podrobněji popíše biochemické děje na pozadí synaptické dysfunkce. Bloom říká: „Myslíme si, že rozpad mikrotubulů v axonech je způsoben vzájemnými interakcemi mezi oběma proteiny (amyloidem a tau) a to vede ke zpomalení nebo úplnému zastavení procesu doplňování těch proteinů, které jsou zapojeny do tvorby neurotransmiterů.“ Dokud se tyto proteiny nedoplní, nemůže synapse pořádně fungovat. Mesulamův článek byl v tomto ohledu velmi prorocký. Nikoho jiného tehdy nenapadlo, že amyloid a tau protein můžou vzájemnou interakcí způsobit rozpad mikrotubulů.“

Nepořádek v mozku

Jiný přístup k udržení funkčnosti synapsí se zaměřuje na schopnost buněk rozložit se a zlikvidovat zbytky proteinů v procesu nazvaném autofágie. Neurony se svým vysokým metabolismem produkují velké množství odpadu, proto musí spoléhat na autofáгии, aby se jej zbavili. Podle Ralpha Nixona z Lékařské fakulty New Yorkské univerzity vede selhání autofágie k akumulaci toxických proteinových fragmentů nalezených u AD, ale i u jiných neurodegenerativních onemocnění jako je Parkinsonova nemoc anebo amyotrofni laterální skleróza (ALS). Nixon k tomu říká: „Víme, že tato dysfunkce se vyvíjí jako součást přirozeného procesu stárnutí. Také jsme ale zjistili, že geny, které podporují vznik AD ještě přidávají další poškození k tomu, jež souvisí s věkem.“

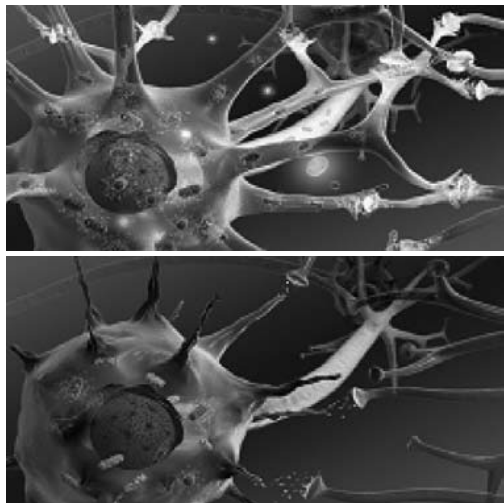
Jak nastínil Nixon a jeho kolegové ve své publikaci v časopise *Autophagy*, nahromadění proteinových zbytků uvnitř těla neuronu hraje důležitou roli v AD.¹³ Podle Jin-A Leeové a Fen-Biao Gao, dvou výzkumníků z Gladstonova Institutu neurologických onemocnění v San Francisku, by stimulace autofágie u starších lidí pravděpodobně zpomalila nebo zastavila degeneraci daleko předtím, než by došlo ke tvorbě amyloidních plaků, shluků tau proteinů a jiných podobných fragmentů.¹⁴

Další důkaz o zapojení poruchy autofágie v degenerativním procesu AD přinesl Tony Wyse-Coray ze Standfordské univerzity, který věří, že beclin1 – klíčový regulátor autofágní dráhy – je redukován v určitých oblastech mozku pacientů s AD.¹⁵ Když se množství beclinu1 sníží, neurony produkují více amyloidního prekurzorového proteinu, což vede k patologii při Alzheimerově chorobě. „Množství beclinu1 je přitom nižší o 60 až 70 % u pacientů s Alzheimerovou chorobou,“ říká Wyse-Coray. Autofágie je tedy obecně zapojena do procesu neurodegenerace.

Nejnovější přístupy k terapii

Navzdory náznakům, že nejefektivnějším způsobem léčby AD by byla prevence, většina způsobů terapie v roce 2008 zahrnovala odstraňování toxických oligomerů. Například antihistamin *Dimebon* (*dimebolin hydrochlorid*) byl po dobu 20ti let prodáván v Rusku, než si neurologové všimli, že tento lék pravděpodobně pomáhá lidem s Alzheimerovou chorobou. Výsledek osmnáctiměsíční studie *Dimebonu* publikované v roce 2008 ukázal, že lék poněkud zlepšil paměť a kognitivní funkce pacientů s AD. Pravděpodobně se to stalo díky stimulaci funkce mitochondrií, které jsou energetickou zásobárnou buněk.¹⁶

Jiný lék známý jako methylenová modř, nebo *methylothioninium chloride* (MTC), se ukázal být účinným prostředkem pro snížení produkce tau proteinových shluků v mozku. Tyto výsledky přinesla laboratoř společnosti „*TauRx Therapeutics*“, která tuto sloučeninu prodává pod názvem *rember*.¹⁷ Ještě před druhou světovou válkou a širokou dostupností antibiotik, bylo MTC známé pod pojmem *Urolene Blue* a prodávalo se jako



Vylepšená funkce mitochondrií (malé kulaté útvary na ukázce zdravého neuronu, nahoře; a u neuronu postiženého AD, dole) po stimulaci experimentálním lékem dimebolinem hydrochloridu, což může inhibovat smrt mozkových buněk u pacientů s AD.

(Rachelle S. Doody, M.D.,PhD./ Baylor College of Medicine)

lék na zápal močových cest. Klinická studie ukončená v roce 2008 společností *TauRx* zjistila, že tato látka zpomaluje úpadek u pacientů s AD až o 81 % ve srovnání s pacienty, kteří dostali placebo.

Společnost „*Prana Biotechnology*“ vyvíjí sloučeninu známou jako PBT2, která zabráňuje agregaci beta amyloidu v mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou za pomoci inhibice působením zinku a mědi. „Tento lék drží kovy dál od beta amyloidu, ale nechává je dostupnými pro enzymy, které je potřebují,“ říká Rudolph Tanzi, výzkumník z Harvardu, který založil „*Pranu*“ ve své laboratoři v roce 1997. Klinické studie ukončené v roce 2008 ukázaly, že PBT2 redukuje hladiny A-beta42 – jednoho z fragmentů beta amyloidu, o kterém se předpokládá, že je pro mozek toxický – a tím způsobuje určité zlepšení kognitivních funkcí.¹⁸

Norman R. Relkin z „*Weill Medical College*“ Cornellovy univerzity se snaží o vývoj nové formy imunoterapie, která je známá pod pojmem intravenózní imunoglobulinová terapie (IVIg). IVIg obsahuje protilátky z lidské krve, které atakují beta amyloid, ale místo toho, aby imunoglobulin rozpoznával chemické složení proteinu, rozpoznává protilátka jeho špatné složení, nebo terciální strukturu (tvar) a tak nechává zdravé molekuly na pokoji. Klinická studie ukončená v roce 2008 ukázala schopnost IVIg redukovat beta amyloid a tak zlepšit kognici (poznávací a mentální schopnosti) pacientů. To otevřelo cestu pro třetí vlnu klinického výzkumu.¹⁹

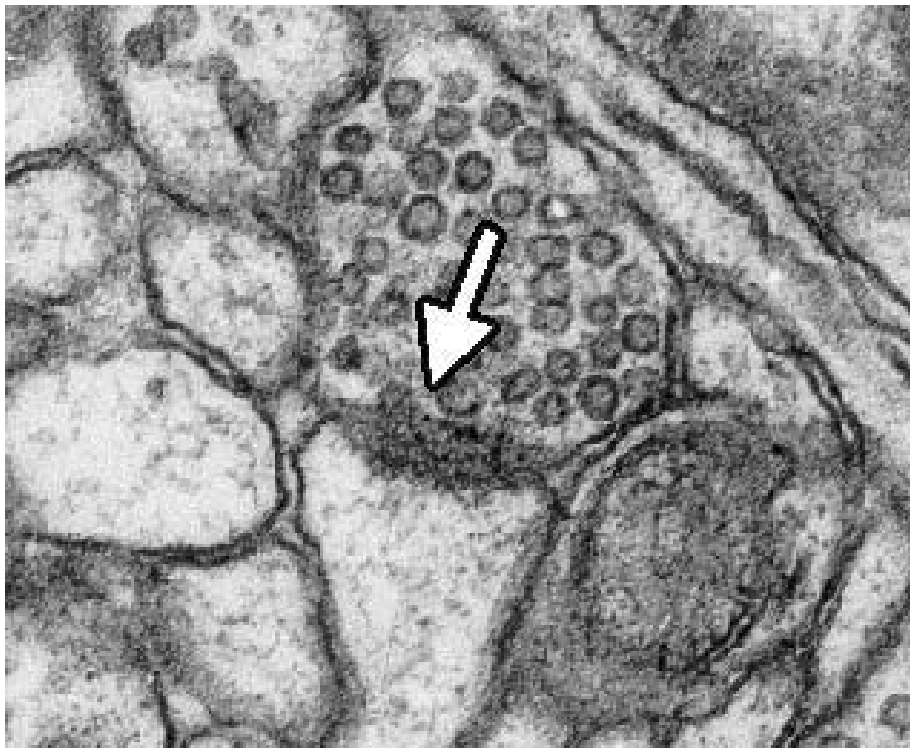
Tyto rozmanité přístupy zdůrazňují komplexnost Alzheimerovy nemoci a také samotného procesu stárnutí. „Hlubší pochopení přirozeného stárnutí mozku může být nezbytné i pro pochopení příčin patologického stárnutí a kognitivního úpadku,“ říká Bruce Yankner z Harvardu, který dlouhá léta proces stárnutí mozku studoval.

Současná hypotéza amyloidové kaskády nám dává naději, že je možné dočasně držet tuto nemoc v šachu tím, že zabráníme tvorbě shluků fragmentů beta amyloidu odštěpených z prekursorového amyloidního proteinu během života. Vědci však zatím nechápou, proč výskyt plaků nekoreluje se symptomy nemoci.

PÁTRÁNÍ PO LEPŠÍCH ZPŮSOBECH LÉČBY SCHIZOFRENIE

Šťestí a věda

Hakon Heimer



Neuronální synapse, prostor mezi buňkami (jak ukazuje šipka na obrázku) před výlevem glutamátu (neuropřenašeče zainteresovaného ve schizofrenii) z vesikul.

(Karin Sorra, Ph.D. and Kristen M. Harris, Ph.D. / Synapse Web, Kristen M. Harris, PI)

Na začátku 50. let 19. století pomohl náhodný objev transformovat pohled na schizofrenii z „tajemného utrpení“ na medicínské onemocnění. Francouzští psychiatři zjistili, že chlorpromazin, léčivo snižující úzkost pacientů při chirurgických zákrocích, zlepšuje i příznaky psychózy. Další zjištění, že chlorpromazin ovlivňuje dopaminergní neuropřenašečový systém v mozku, nastartoval rozsáhlé úsilí objasnit roli dopaminu v patofyziologii schizofrenie.

Půl století poté přinesl řadu vzrušujících výsledků jiný výzkum. Dvě nedávné studie – jedna klinická a jedna laboratorní, provedená na myších – pomohly najít další neuropřenašeč, který ve schizofrenii hraje důležitou roli – glutamát. V září 2007 výzkumníci z farmaceutických laboratoří *Eli Lilly* publikovali studii, ve které experimentální látka, inhibující glutamátergní neurotransmisi, vyvolávala příznaky podobné psychóze.¹ Ačkoli studie čeká na schválení a zbývá ještě zjistit, zdali vybraná látka bude účinnější nebo zdali bude mít méně nežádoucích účinků než starší látky, výsledky potvrdily základní neurovědní výzkum nabízející první úspěšnou identifikaci cíle léčby po více než půl století.

K posilování tohoto nového důrazu na non-dopaminergní hypotézu schizofrenie přispěli také vědci z Kalifornské univerzity v San Diegu, když publikovali v prosinci 2007 práci popisující vliv glutamátergní signalizace na narušení mozkových buněk, spojených s aktivitou dalšího neuropřenašeče – GABA v myším modelu.² Skutečnost, že změny v GABA neurotransmisi napodobují jevy přítomné u schizofrenie, může napomocť oběma hlavním a také protichůdným teoriím příčiny schizofrenie.

Schizofrenie bez léčby

Přestože chlorpromazin (později prodáván v USA jako *Thorazine*) zachránil schizofrenii trpící pacienty před neúspěšnými léčebnými postupy jako jsou elektrošoky, šoky vyvolané podáním inzulínu nebo od frontální lobotomie, stále nebyl účinný v léčbě všech symptomů. Porucha poznávacích funkcí a motivační symptomy stále přetrvávaly. Dokonce i dnes jsou vědci teprve v počátcích porozumění tomuto onemocnění, které bylo dokumentováno v historických textech již před Egyptem starých faraonů.

Důležitý bod zvratu v chápání psychotických onemocnění pochází z přelomu 20. století, kdy německý psychiatr Emil Kraepelin rozlišil dva typy poruch souvisejících s bludy, halucinacemi a poruchami myšlení. Hlavní rozdíl mezi „dementia praecox“ a „manickou depresí“ Krapelin viděl v tom, že přestože lidé trpící manickou depresí (dnes nazývanou bipolární porucha) mají zkušenost s psychózou v průběhu maniakálních period, jejich poznávací funkce se během sestupné fáze vrací do relativně normálního stavu. Ale lidé s dementia praecox (nemoc později pojmenována jako schizofrenie Krapelinovým krajanem Eugenem Bleulerem) trpí psychózami nepřerušovaně, a tento stav je často doprovázen hlubokou dezorientací a ztrátou schopnosti, mohou zpracovávat relevantně informace a sociálně fungovat.

Moderní diagnóza schizofrenie vyžaduje persistenci psychotických symptomů (také označovaných jako pozitivní symptomy) minimálně po dobu 6 měsíců bez důkazu cyklizace nálady. Nicméně psychóza není jediný příznak schizofrenie. Většina pacientů s touto nemocí vykazuje také poruchy pracovní paměti (slouží k dočasnému uložení informace v průběhu řešení úlohy) a jsou neschopni rychle rozeznat nové situace a pravidla (narušená kognitivní flexibilita). Tyto kognitivní prvky do značné míry přispívají k chronické nezpůsobilosti většiny pacientů, stejně jako třetí skupina symptomů, označovaná jako negativní. Negativní symptomy popisují aspekty normálního chování, které jsou narušeny v průběhu onemocnění – typicky ztráta motivace, oploštění emocí nebo ztráta touhy po sociálních interakcích. Ti nejvážněji postižení se nacházejí v neustálém stavu zmatenosti okolními událostmi a bez schopnosti mít normální sociální interakce.

Chlorpromazinová hádanka

Práce německých klasifikátorů a jejich současníků měly nepřímý užitek pro pacienty trpící schizofrenií a i jinými psychotickými onemocněními. Ve skutečnosti se ve druhé polovině století staly antipsychotické léky strategií hledání strukturálních a chemických změn v mozku schizofreniků. Pokud jedna molekula – chlorpromazin – může redukovat nebo zcela eliminovat příznaky schizofrenie, potom příčina těchto příznaků spočívá v chemické nerovnováze v mozku.

Na začátku 50 let 19. století švédský vědec Arvid Carlsson objevil dopamin. O 10 let později spolu se svými kolegy zjistil, že antipsychotické látky (chlorpromazin) blokují dopaminové receptory. Tyto nálezy byly podpořeny již dřívějším objevem z třicátých let, že amfetamin vyvolává psychózu. Amfetamin i další psychostimulanty zesilují dopaminergní aktivitu. Tak se zrodila dopaminergní hypotéza schizofrenie.

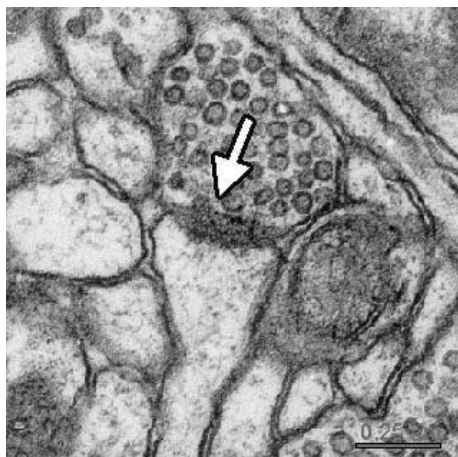
V příštích několika desetiletích se vědci snažili objasnit, jakou roli v tomto onemocnění hraje narušený dopaminergní systém. Nicméně navzdory pokrokům ve vývoji chlorpromazinu – obzvláště redukcí nežádoucích účinků – byly tyto snahy neúspěšné. Pozornost se obrátila směrem ke glutamátu (hlavní excitační neuroprénašeč v savčím mozku) v souvislosti s průkopníkem ve výzkumu schizofrenie, Josephem Coylem z Harvardské univerzity. 70 – 80 % schizofrenních pacientů léčených dopaminergními blokátory shodně trpělo negativními symptomy a kognitivním deficitem. Kromě toho se v tomto výzkumu nepodařilo objasnit, jak blokáda dopaminergních receptorů potlačuje psychózu, ani se nepodařilo objevit nové cíle léčby. Většina vědců, zabývajících se psychiatrickými poruchami, zastává názor, že porucha dopaminergního systému ve schizofrenii je sekundárním důsledkem poruchy nervového systému, pravděpodobně glutamatergního systému.

Největší malý neuropřenašeč o kterém jste ještě neslyšeli

Zatímco veřejnost měla mnoho příležitostí seznámit se s rolí dopaminu v mozku, zejména ve vztahu k Parkinsonově chorobě a k jeho efektu „odměny“ u sexu, drog a čokolády, glutamát zůstal relativně neznámý. Přesto je glutamát nejběžnější neuropřenašeč v mozku, působící také na pyramidálních neuronech. Tyto nervové buňky (nazvané podle svého tvaru) vysílají informace skrze mozkovou kůru a další mozkové struktury, které ovládají chování, emoce a synchronizují sensorické vstupy s již uloženou informací.

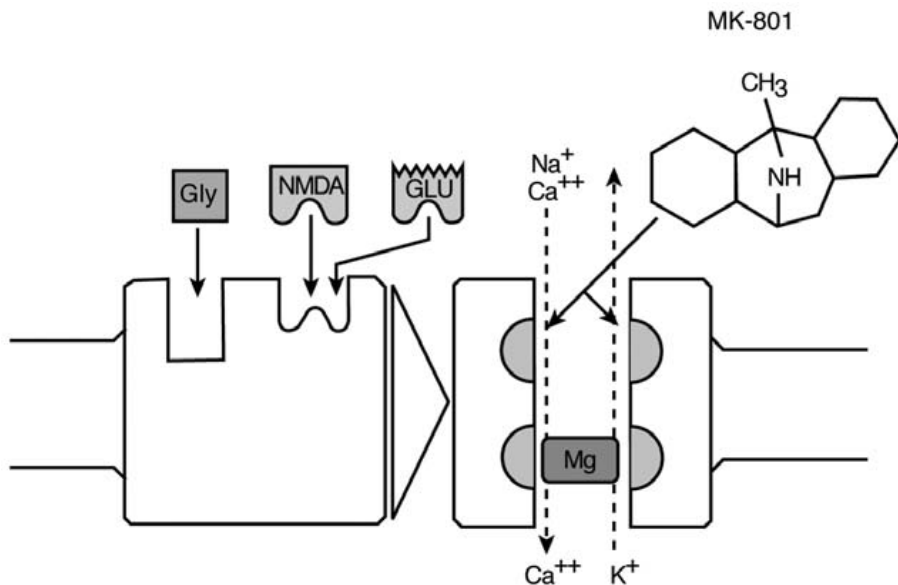
Jedním z důvodů anonymity glutamátu je také to, že byl objeven jako neuropřenašeč teprve před 20 lety. Vědci věděli již dlouho o významu glutamátu v mozku, nicméně glutamát má řadu funkcí také v jiných buňkách. Aby mohl být klasifikován jako neuropřenašeč, museli vědci dokázat, že je vylučován z nervových zakončení, nazývaných axony. Vědci také ukázali, že glutamát, stejně jako dopamin a ostatní neuropřenašeče, prochází do úzkého prostoru mezi axony – do synapsí – a interaguje s receptory, molekulami na povrchu membrány jiných neuronů. Po navázání na receptor spouští elektrickou nebo chemickou aktivitu na druhém neuronu.

Jako další dárek dostali výzkumníci od anesteziologů fencyklidin. Tato látka (také nazývaná PCP, nebo „andělský prach“) byla vyvinuta okolo roku 1950 jako anestetikum a byla později stažena, protože způsobovala psychózu v průběhu probírání se z anestézie. Zatímco amfetamin vyvolával pouze pozitivní (psychotické) příznaky schizofrenie, PCP a chemicky podobné látky jako ketamin vyvolávali také negativní a kognitivní symptom schizofrenie. V roce 1983 David Lodge a jeho kolegové z Londýnské univerzity zjistili, že PCP a ketamin se váže na podtyp glutamátového receptoru – N-methyl-D-aspartátový receptor (NMDA). Tímto přinesli další důkazy o roli glutamátu ve schizofrenii.



Váčky obsahující glutamát na konci axonu čekají na elektrický signál z těla neuronu. Glutamát se poté vylíje do synapse (ukazuje šipka), úzkého prostoru mezi neurony, který odděluje axon od sousední buňky.

(Karin Sorra, Ph.D. and Kristen M. Harris, Ph.D./ Synapse Web, Kristen M. Harris, PI)



N-methyl-*D*-aspartátový (NMDA) receptor je aktivován navázáním glutamátu (Glu), NMDA nebo glycinu (Gly) - znázorněno vlevo. Tento proteinový komplex spojený s iontovým kanálem, umožňuje některým molekulám pronikat dovnitř neuronu. Hořčík (Mg^{2+}) tento kanál blokuje. Aktivace receptoru vyvolá vyvázání Mg^{2+} z nitra kanálu a dovolí pronikat vápenatým (Ca^{2+}) a sodíkovým (Na^+) iontům dovnitř buňky a draselným (K^+) iontům ven do extracelulárního prostoru. (J.D. Thomas and E.P. Riley / NIH National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)

Brzy nato (v roce 1987) začali výzkumníci z týmu Daniel Javitta z Nathan Klinova Institutu v New Yorku stejně jako Joseph Coyl s kolegy a John Olney z Washingtonské univerzity dále rozvíjet hypotézy o tom, jakou roli hraje dysfunkce glutamatergního systému ve schizofrenii. Pokud PCP a ketamin vyvolávají modulaci NMDA receptorů chování podobné schizofrenii, potom je možná funkce těchto receptorů oslabená u schizofrenie. Důkazy se vynořily z post-mortem studií. Některé, i když ne všechny z těchto studií, prokázaly mírné změny ve složení molekul spojených s glutamatergní neurotransmisí u schizofreniků. „Glutamátová“ schizofrenie byla také podpořena výzkumem v oblasti genetiky. Mezi geny, které jsou zapleteny ve schizofrenii, jsou i takové, které kódují proteiny ovlivňující glutamatergní přenos. Lars Bertram a jeho kolegové z Massachusettské všeobecné nemocnice (Massachusetts General Hospital) publikovali v roce 2008 meta-analýzu genetických studií, ve kterých našli změny v podjednotce NMDA receptoru, která je zodpovědná za zvýšené riziko schizofrenie.³

Javitt a Coyle se snažili v klinických testech posílit funkci NMDA receptorů a zamezit tak negativním a kognitivním příznakům u schizofrenních pacientů. Přestože výsledky byly pozitivní, nebyly dostatečně přesvědčivé, aby vyvolaly snahu farmaceutických společností vydat se touto cestou. Zlom nastal až na přelomu tisíciletí.

Různý náhled na glutamátergní synapsi

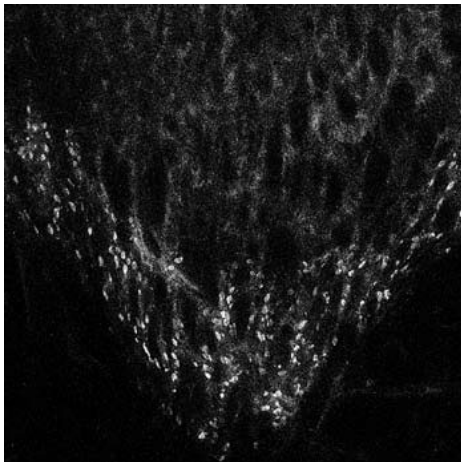
Zatímco Coyle, Javitt a další se zaměřovali na přímou modulaci NMDA receptorů, Bitá Moghaddamová z Univerzity Yale obrátila pozornost k jiné třídě glutamátových receptorů – metabotropních receptorů (mGluRs). Tyto receptory, na rozdíl od rychlých NMDA receptorů, působí na glutamátergní systém jemněji a nepřímou. Moghaddamová a její kolegyně Barbara Adamsová publikovaly v roce 1999 práci, kde využily skutečnosti, že PCP a další NMDA blokátory vyvolávají chování podobné schizofrenii, zahrnující také kognitivní deficit a negativní symptomatiku a mohou být použity v animálním modelu schizofrenie.⁴ Podávání látek pozitivně působících na mGluRs zlepšilo deficit pracovní paměti v animálním modelu schizofrenie indukovaným PCP. John Krystal z Univerzity Yale v roce 2005 potvrdil tyto výsledky i v humánní studii. Aplikace pozitivních modulátorů mGluRs zlepšila kognitivní deficit u dobrovolníků, kterým byl podán ketamin jako model psychózy.

Výsledky těchto studií povzbudily farmaceutickou společnost *Eli Lilly* aby vyzkoušela látky modulující mGluR na schizofrenních pacientech. Lidé z *Lilly* publikovali v roce 2007 v časopise *Nature Medicine* výsledky dvojité slepé, placebem kontrolované studie provedené v Rusku na 200 pacientech. Experimentální látka byla signifikantně lepší oproti placebo v léčbě pozitivních syndromů. Toto bylo první nedopaminergní léčivo. Nepopsali však efekt na kognitivní funkce jako Moghaddamová a Krystal. Tato studie je znovu opakována na jiné skupině pacientů s různými dávkami látky působící na mGluR. Klinické hodnocení společnosti *Lilly* neposkytlo pouze nové důkazy o cíli, ale také o strategii, jak mohou nové látky účinkovat.

Není to pouze o excitaci

Další významná studie publikovaná v roce 2007 poukázala na signifikantní postupy a přetrvávající výzvu v porozumění patologii schizofrenie. Margarita Behrensová, Laura Duganová a jejich kolegyně z Kalifornské univerzity v San Diegu, publikovali v časopisu *Science*, že zásah glutamátu na NMDA receptorech napodobuje u myši dobře známý jev u schizofrenie – narušení buněk nazývaných interneurony, jejichž aktivita je spojena s neuropřenašečem GABA.

GABA s glutamátem tvoří jistý protiklad. Zatímco glutamát je excitační neuropřenašeč působící na pyramidálních buňkách, GABA působí inhibičně na interneuronech. Interneurony vysílají své axony do lokálních oblastí, kde výlevy GABA inhibují aktivitu pyramidálních neuronů. David Lewis a Francine Benesová z McLeanovy nemocnice v Belmontu, Massachusetts objevili na vybraných populacích interneuronů změny v proteinech, souvisejících s GABA u schizofrenie. Nedávná studie s transgenními myši také poukázala na roli GABA ve schizofrenii. Akira Sawa s kolegy vložili mutovanou formu genu, který je rizikový u schizofrenie – „disrupted schizophrenia 1“



Margarita Behrensová s kolegy zjistila, že inhibice NMDA receptoru ketaminem vyvolává stejné změny v myši prelimbické kůře jako u schizofreniků. Na pravém obrázku je znázorněna snížená exprese parvalbuminu, v prelimbické kůře (velké, světlé tečky). Exprese této látky je u schizofreniků také snížena. (M. Margarita Behrens, Ph.D. / Kalifornská univerzita, San Diego)

(DISC1) do myši.⁵ Zjistili, že ty samé interneurony, které jsou narušeny u schizofrenie, byly narušeny i u „DISC1 mutantních“ myši. Tyto výsledky byly v roce 2007 publikovány v časopise *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

Lewis s kolegy teď testují látku, která by mohla stabilizovat funkci GABA interneuronů v mozku pacientů trpících schizofrenií a tím zlepšit některé příznaky.

Blokáda NMDA receptorů ketaminem poškozuje stejnou skupinu GABA interneuronů. Tento nálezn fascinoval výzkumníky okolo Behrense a Dugana. Naznačují proto, že glutamatergní porucha může být základem nebo protiproudem GABA deficitu. Mezičlánkem tohoto deficitu by mohl také být oxidativní stres vyvolaný produkcí destruktivních molekul – volnými radikály. Nicméně tyto výsledky ještě nebyly potvrzeny, tudíž objasnění příčiny schizofrenie zůstává stále spekulativní. V roce 2008 Behrens, pracující s Johnem Lismanem z Brandeisovy univerzity, našel další důkaz o propojení mezi glutamatergním a GABAerním systémem u schizofrenie.⁶ Ve studii, kterou publikovali v *Journal of Neurophysiology*, nahrávali elektrickou aktivitu na GABA interneuronech, které byly narušeny blokádou NMDA receptorů.

Hledání vztahu mezi mechanismem účinku psychoaktivních léčiv a chováním

Výsledky Behrensovy práce upozornily na potřebu najít komplexní soubor vztahů mezi různými typy neuronů v mozku. Podávali různé psychoaktivní látky zvířatům nebo lidem a studovali změny chování. Blokáda NMDA receptorů se osvědčila nejvíce, vyvo-

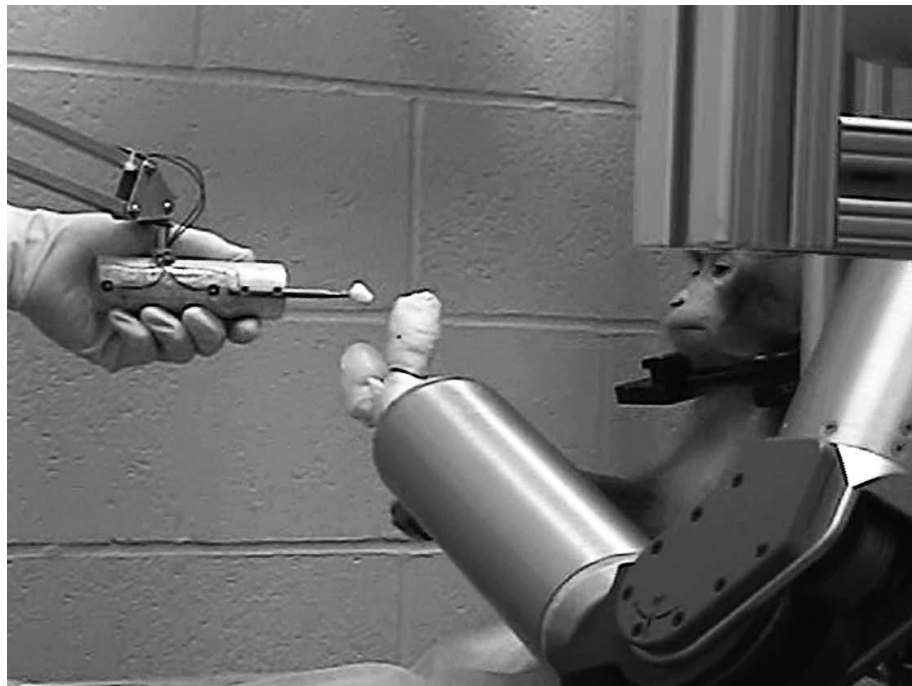
lává i kognitivní a negativní příznaky schizofrenie. I přes řadu úspěchů této strategie není stále úplně jasné, jak tyto látky ovlivňují chování. Výzkumníci se ale stále nemohou shodnout na tom, které neurony jsou u schizofrenie nejdůležitější. Jestli neurony mozkové kůry, neurony propojující kůru se sensorickými a pohybovými centry, nebo oboje.

Další snahy výzkumníků objasnit podstatu schizofrenie budou mířit na neuronální okruhy z různých stran. Bude blíže prozkoumána role metabotropních glutamátových receptorů (již bylo identifikováno 8 podtypů), stejně tak jako význam látek účinkujících na jiné glutamátové receptory a látek regulujících množství glutamátu v synapsích. Vědci se také zaměří na prozkoumání buněk přijímajících signál od glutamatergických neuronů – GABA interneuronů a jejich spojů zpět k pyramidálním buňkám vylučujících glutamát. V pozadí výzkumu nezůstanou ani další neuropřenašeče jako jsou dopamin, acetylcholin a serotonin. Tyto látky totiž moduluji komunikaci mezi GABAergními a glutamátovými buňkami. Uvidíme, zda některá z těchto cest povede k vývoji látky, která bude schopna efektivně vyléčit schizofrenii nebo zda bude třeba skupina látek účinkujících na jednotlivé neuropřenašečové systémy propojené s jednotlivými symptomy.

SPOJENÍ MOZKU A STROJE

Sci-fi představa, která vstupuje do klinické praxe

Brenda Patoine



*Opice krmí sama sebe pomocí robotické paže řízené mozkovými signály.
(Univerzita v Pittsburghu)*

Počítače a roboti ovládaní myšlenkami se nyní nevyskytují už jen v science fiction, ale jsou tady a teď.

Žena z Bostonského předměstí, která je více než deset let ochrnutá po mozkové mrtvici, nyní může obsluhovat počítač a kontrolovat emaily jen pomocí své mysli. V laboratoři v Pittsburghu se makakové krmí cukrovinkami pomocí robotické paže, kterou kontrolují myšlenkami, a která vykonává pohyby, jako by byla součástí jejich vlastního těla. Výzkumníci v Severní Karolíně zachytili myšlenky pětikilové opice a přenesli je přes internet do devadesátikilového robota v Japonsku, aby řídili jeho pohyb. Tento pokus je prvním dokladem o přenosu relevantního signálu na tak velkou vzdálenost.

Nejnovější pokusy ženou mladý obor nazývaný „neurální protetika“ kupředu. Vědci, kteří se snaží uvést do klinické praxe rozhraní mezi mozkem a počítačem („brain-computer interface“), mají ambiciózní cíl: obnovit mobilitu nebo umožnit komunikaci pacientům s těžkým neurologickým poškozením způsobeným chorobou nebo úrazem.

V současné době jsou čtyři lidští pacienti zapojeni do „rozhraní mozek-počítač“ (systém jinak nazývaný neurální protetika, neurální rozhraní nebo rozhraní „mozek-stroj“). Všichni čtyři účastníci této pilotní klinické studie používají neurální rozhraní nazývané „BrainGate“. Toto zařízení bylo vyvinuté firmou *Cyberkinetics*, malou společností založenou Johnem P. Donoghuem, neurovědcem z Brownovy univerzity, a Leighem R. Gochbergem, neurologem z Massachusettské obecné nemocnice a Harvardské lékařské školy. V září roku 2008 referoval výzkumný tým o jednom z pacientů. Jedná se o 54letou ženu, jejíž jméno nebylo zveřejněno, a která je po celých dvacet let po mrtvici mozkového kmene ochrnuta od krku dolů a neschopna mluvit.

Tato žena se s použitím „BrainGate interface“ učí ovládat počítačový kurzor, aby mohla provádět základní operace, jako je otevírání emailové pošty a zapínání televize nebo osvětlení. Také se jí daří úspěšně ovládat elektronické kolečkové křeslo, i když v něm nesedí, a to pouze pomocí úmyslu to udělat.



Vědci ukázali, že mozkové vlny mohou cíleně pohybovat robotickou paží. Ve studii testující tuto hypotézu se makaci učili provádět úlohu, ve které krmili sami sebe.

(Andrew B. Schwartz, Ph.D. / Univerzita v Pittsburghu)

Podle Hochberga s ní jeho tým pracoval jednou týdně osm hodin, po dobu třiceti měsíců. Uvedl, že i na začátku procesu dělala rychlé a zřetelné pokroky v ovládnání počítačového kurzoru. Poslední výsledky byly prezentovány na listopadové konferenci Společnosti pro neurovědy (Society for Neuroscience Meeting 2008). „Existují určité věci, které se můžeme naučit jen pomocí pravidelné zpětné vazby, kterou získáme od pacientů,“ řekl Hochberg. „Tato žena nás mnohému naučila.“

Ze zbývajících třech pacientů bylo dvěma z nich příslušné zařízení odstraněno po jednom roce (což byla možnost, se kterou se v pokusu počítalo). Oba pacienti byli kvadruplegici (osoby, ochrnuté na všechny čtyři končetiny).

Poslední z čtveřice pacientů, muž s roztroušenou sklerózou, zemřel po deseti měsících, kdy zařízení používal. Smrt byla zapříčiněná dýchacími problémy a podle Hochberga nesovisela nijak s mozkovým implantátem.

Zásadní zkouška

Studie s pacienty, kteří trpí rozličnými handicapy, ukázaly, že neurální rozhraní může fungovat po mnoho let, a to dokonce i u lidí, kteří byli zcela imobilizováni. Přesto má „BrainGate“ daleko k ideálu. Dokonce i jeho hlavní projektant, Donoghue, si uvědomuje, že zařízení ve své současné podobě je neskladné a nepraktické – především díky tomu, že vyžaduje velké množství vybavení kódující nervové signály do smysluplných příkazů a tlusté svazky kabelů připojených k pacientově hlavě, které spojují nervové rozhraní se samotným zařízením. Přesto je toto zařízení působivým důkazem toho, co je možné.

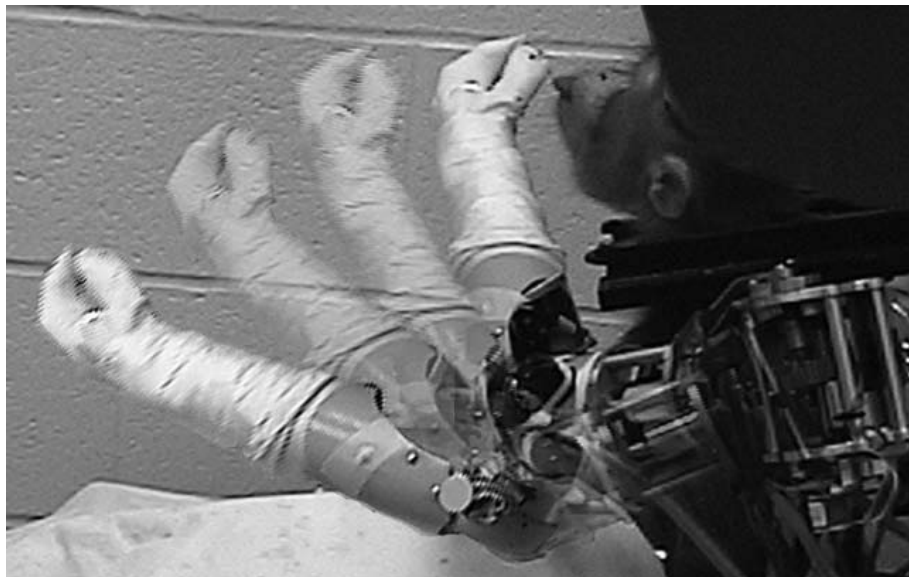
„Je třeba si uvědomit, že se jedná o osoby, které by byly jinak neschopny pohybu a komunikace,“ řekl William Heetderks, vědec z Národního ústavu zdraví (NIH), který vedl po mnoho let vládní výzkumný program týkající se neurální protetiky. „Neurony, jejichž aktivitu nahráváme, nebyly ve většině případů používány ke generování pohybu po mnoho let. Pokud o tom uvažujete tímto způsobem, je úžasné, že to vůbec funguje.“

První výsledky pokusů s „BrainGate“ rozhraním získané od 25letého kvadruplegika byly zveřejněny na konferenci v roce 2004 a později byly publikovány v časopisu Nature.¹ Když byly uveřejněny první výsledky, mnoho lidí se zaleklo představy implantování elektrod do mozku a tázali se, zda předtím než byly provedeny studie s lidmi, byla tato technologie studována adekvátně u zvířat. Tyto otázky přetrvávají. „Vždy budou pochybnosti, kdy je čas přejít k lidem,“ řekl tenkrát Heetderks. „Pokud budete čekat, až budou všichni souhlasit, že je ten správný čas, může to trvat velmi dlouho. Myslím, že data podporující zavedení elektrod do lidského mozku byla dostatečně přesvědčivá ohledně toho, že proces bude bezpečný a bude mít slušnou šanci na úspěch. Očividně, úřady byly přesvědčeny,“ dodal, neboť FDA (Food and Drug Administration) pokus schválilo.

Opice myslí, opice dělá

Zatímco „BrainGate“ projekt pokračuje v zapojování dalších pacientů, další čelní výzkumníci v tomto oboru se soustřeďují na ještě sofistikovanější demonstrace užitečnosti neurální protetiky u primátů. Jeden z posledních článků, publikovaný v online verzi časopisu *Nature* v květnu 2008, pochází od jednoho z pionýrů v tomto oboru, Andrewa B. Schwartze z Pittsburské univerzity.² V tomto článku, který *New York Times* označuje jako „nejpozoruhodnější demonstraci spojení mozku a počítače“, Schwartz a jeho kolegové trénovali dvě opice ovládat antropomorfní robotickou paži tvořenou ramenem, loktem a klešťovitým svěrákem, který sloužil jako vlastní ruka.³ Výzkumníci implantovali opicím do primární motorické kůry stejnou mřížku s elektrodami, jako byly u „BrainGate“, a které nahrávaly signály ze stovky neuronů v motorické kůře. Poté trénovali zvířata, aby generovala takovou mozkovou aktivitu, která bude pohybovat robotickou paží ve třech rozměrech.

Opice měly protickou paží umístěnou blízko ramene a vlastní paže měly šetrně znehybněné. Během několika dnů se naučily jemně a přirozeně dosáhnout na kousek ovoce nebo cukroví, uchopit ho klíšťkami, vložit si ho do úst a klíšťky uvolnit. Co je ještě pozoruhodnější, opice se naučily změnit pohyb paže, například pokud se cukroví přilepilo na robotickou ruku, nebo pokud výzkumníci změnili pozici odměny.



Opice krmí sama sebe v úloze, kdy pomocí počítače kontroluje rychlost a pohyb robotické paže ve třídimenzionálním prostoru. V následujícím experimentu mohla opice ovládat i otevírání a zavírání robotické ruky.

(Andrew B. Schwartz, Phd., Pittsburská univerzita)

V úvodním článku příslušného čísla časopisu *Nature* John F. Kalaska, neuropsycholog z Montrealské univerzity, prohlásil tuto práci za „první demonstraci praktického behaviorálního aktu, kdy je použito rozhraní stroje a mozku,“ a dále řekl, že tato práce reprezentuje „současný stav v umění rozvoje neuroprotetických ovladačů.“⁴

Demonstrace v reálném světě

Podle Schwartze je nejdůležitějším přínosem jejich práce to, že „zvířata pracují v reálném světě. Až doposud zde byly ukázky toho, jak subjekty pohybují kurzorem na počítačovém monitoru. Náš výzkum ukazuje, že stejný mechanismus může fungovat i v třídimenzionálním prostoru, ne jen ve dvourozměrném.“ (Pohyb ve třírozměrném prostoru může mít pro pacienta mnohem větší efekt při jeho každodenních aktivitách, jako je například příjem jídla)

Nejnovější výzkumy jsou založené na předchozích experimentech s primáty, například na práci z roku 2003 od Miguela Nicolelise a jeho týmu z Duke University, kteří ukázali, že opice se může naučit ovládat pomocí mozkové aktivity jednoduchou robotickou paži. Tato studie byla prvním publikovaným dokladem primátů manipulujících s robotickou paží pomocí neurálního rozhraní.⁵

Ve studii, která nebyla dosud publikovaná v odborném časopise, ale o které psaly již v lednu 2008 *New York Times*, Nicolelisova skupina poprvé ukázala, že opice může pomocí mozkové aktivity přimět robota na druhém konci světa, aby chodil.⁶ Výzkumníci nahrávali aktivitu neuronů v opičím mozku při tom, když opice chodila ve šlapacím kole. Poté signál dekodovali a přenesli do laboratoře v Japonsku, kde byl nahrán do robota napodobujícího lidskou lokomoci. Když opice chodila, pohyboval se i robot, jak mohla opice sledovat na velké obrazovce umístěné před ní, což jí poskytovalo vizuální



Miguel Nicolelis a jeho kolegové z Duke University naučili opici používat mozkové signály, aby ovládali pohyb robota na druhém konci světa. Výzkumníci natrénovali určité opičí neurony, aby převzaly pohyb stroje za vlastní.

zpětnou vazbu. Pohyb robota přesně napodoboval pohyb opice. Zhruba po hodině výzkumníci zastavili šlapací kolo, ale robot pokračoval v chůzi. Když se opice sama pohybovala, určité neurony v jejím mozku si zjevně osvojily pohyb nohou robota, a za pomoci chutné odměny se opice naučila udržovat robota v pohybu.

Ačkoliv to může vypadat fantasticky, koncept, který stojí za touto ukázkou, je poměrně přímočarý: nahrávání elektrické aktivity ze správné populace neuronů, překlad signálů pomocí sofistikovaného matematického aparátu a jejich použití pro ovládání externího zařízení – ať už se jedná o počítačový kurzor, umělou končetinu nebo kolečkové křeslo. Ve skutečnosti je pochopitelně uvedení tohoto konceptu do praxe velmi nesnadné. Trvalo to desetiletí soustředěného úsilí stále rostoucí skupiny výzkumníků, kteří se snažili vylepšit technologii neurálního rozhraní a uvést ji z roviny pouhých představ do reality.

Výzkumný program Národního ústavu zdraví (NIH), který se zabývá neurální protetikou a trvá nyní kolem čtyřiceti let, se snaží podporovat mnoho výzkumných skupin v tomto mladém oboru. Část programu se zaměřuje na to, co bylo právě demonstrováno – na použití nervových signálů z cortexu ke kontrole externího zařízení. „Když jsme s projektem začínali, ptali jsme se, co může být nejhodnější. Rozhodli jsme se, že ‚jednosměrná‘ kontrola je rozumný výchozí bod,“ řekl Heetderks. „Nejnovější výsledky Schwartzova týmu jsou mnohem elegantnější, než jsme si dokázali představit. Pohyb v třírozměrném prostředí dovolí přirozený a plynulý pohyb.“ řekl dále Heetderks.

Primární výzkum a základy oboru

Poslední pokroky neuroprotetiky a spřízněných oborů jsou vybudované na výsledcích výzkumů, které trvají již desítky let, a které se snaží odhalit funkce motorické kůry v mozku, struktury, kde je pohyb iniciován a kde jsou aktivovány specifické neurony určující rychlost a směr pohybu. V časných 70. letech 20. století, tým Eberharda Fetze, který nyní působí v Seattelu na “University of Washington”, ukázal, že opice se mohou naučit ovládat elektrické zařízení. Tuto práci označil Hochberg jako zásadní pro další rozvoj neurální protetiky.

V 80. letech navíc Schwartz a jeho učitel, Apostolos Georgopoulos – kognitivní neurovědec, působící nyní na Minnesotské univerzitě, ukázali, že je možné získat dobrou „trojrozměrnou kontrolu“ nad elektrickým zařízením nahráváním elektrického signálu pouhých padesáti nebo šedesáti neuronů v motorické kůře. Jak řekl Heetderks: „Díky přesvědčivosti tohoto základního výzkumu zde nebyly pochyby, že principiálně je neurální protetika možná. Místo toho byla nastolena otázka, kolik informací je třeba vyvézt z mozku, aby byl možný přesný pohyb.“

Nástup kochleárních implantátů pro sluchově postižené poskytnul zásadní důkaz pro to, že senzorické funkce mohou být nahrazeny pomocí působení relativně malé populace neuronů. Kochleární implantáty se objevily poprvé v 60. letech 20. století a dnes je užívá více než 100 000 lidí. Zařízení se skládá z malé hlavičky a procesoru,

který zachytává zvukové vlny a převádí je do digitálního signálu, který potom vysílá skrz kůži do implantátu, který je přichycený k lebce uvnitř ucha. Signály aktivují elektrody uvnitř hlemýžďe ve vnitřním uchu – struktury klíčové v celém procesu vnímání zvuku. Elektrody dále stimulují nefunkční vláskové neurony, které za normálních okolností vedou zvuk do mozku.

Jak řekl Heetderks: „Šlo by jen obtížně nedocenit důležitost kochleárních implantátů v rozvoji neuroprotektiky.“ Poukázal na to, že rané verze kochleárních implantátů používaly pouze čtyři stimulační elektrody, zatímco moderní verze jich užívají kolem dvaceti. „Před třiceti lety bych řekl, že to není možné: jak bychom mohli reprezentovat veškerou bohatost zvuků jen pomocí několika stimulačních elektrod? Fakt, že tento princip funguje, ukazuje, jak úžasný je mozek při interpretování informací. Učinilo to z pochybujících věřící.“ dodal Heetderks.

Budoucí výzvy

I když se neuroprotektika stále rozvíjí, přesto zde zůstávají mnohé výzvy. Podle expertů v tomto oboru je obzvláště nutné zvýšit a prodloužit spolehlivost elektrod používaných k nahrávání neurálních signálů. Podle Hochberga má pacientka, která se nyní účastní „BrainGate“ projektu, implantát po tři roky, a i když implantát stále funguje, výzkumníci během této doby pozorovali výkyvy v množství přijímaných signálů, u kterých nedokázali určit příčinu. Výzkumníci se také soustřeďují na imunitní odpověď těla vůči implantátům chronicky implantovaným v mozku. Hochberg řekl: „Je zřejmé, že musíme zvýšit stabilitu nahrávání, buď změnou materiálu nebo chirurgických metod používaných při implantacích.“

Richard A. Andersen, neurobiolog z Kalifornského technologického institutu, který je expertem v optimalizaci nahrávání elektrofyziologických signálů, se nedomnívá, že „životnost nahrávání“ je limitujícím faktorem pro úspěch v této oblasti. „Pokud jsou elektrody dobře zhotoveny, vypadá to, že mohou vydržet celé roky,“ říká.

Výzkumníci také doufají, že se jim podaří upravit systém tak, aby byl praktičtější pro každodenní užívání. Klíčový je vývoj bezdrátového vysílání, které umožní vyhnout se množství kabelů vedoucích od pacientovy hlavy k dekodovacímu zařízení. Podle Andersena je zde hlavní výzvou nutnost vyrobit zařízení se zabudovaným zdrojem, které bude mít dostatečně malý výkon, aby nezhřívalo mozkovou tkáň, což by mohlo způsobit vážné problémy.

Řada výzkumných týmů se nyní snaží vyvinout elektrody, které bude možné implantovat, a které budou mít integrovanou elektroniku, zdroj energie a budou sto vysílat signál s vysokým rozlišením. Donoghova výzkumná skupina například vyvíjí neuromotorickou protetiku – čip, který nese procesory a elektrické okruhy s nízkým výkonem. Často bývají také používána optická vlákna jako prostředky zajišťující jednak přenos energie a jednak vlastního signálu.

Vědci stále pokračují v debatě, jaký druh signálu zachytit, aby bylo dosaženo nejlepšího výsledku. „BrainGate” systém a systémy používané Schwartzem a Nicolelisem se soustřeďují na diskrétní populace neuronů v motorické kůře. Dlouhodobý výzkum spolehlivě ukázal přesné působení těchto motorických neuronů, což z nich činí slibný cíl výzkumu. Ovšem i jiné cílové struktury mohou přinést užitek. Andersonův tým se například soustředil na část parietální kůry, která se podílí na cílení pohybů. Nahrávání neuronů z této oblasti poskytuje signály vyšší úrovně spojené s plánováním pohybů – stavem, který nastává těsně předtím než je vydán motorický příkaz. Podle Andersena zaměření na tyto signály může umožnit dekodovat širokou škálu kognitivních signálů, což otevře nové možnosti pro užívání neurální protetiky u kognitivních funkcí, které daleko přesahují pouhý pohyb. Bylo by například možné skrze nahrávání z řečových center stimulovat komunikaci s pacienty, kteří mají “lock-in syndrom” (pacient se nemůže hýbat, mluvit ani dýchat bez podpory).

Ve vzdálené budoucnosti bude možné, aby elektrody nahrávaly z mnoha oblastí mozku a ovlivňovaly tak celou řadu kognitivních funkcí. Přes mnoho překážek jsou odborníci na tomto poli optimističtí. „Nevidím zde žádné zásadní nepřekonatelné překážky, aby se výzkum nepřestal pohybovat kupředu,” řekl Andersen a Schwartz potvrzuje tento názor. „Většina z těchto překážek nejsou ochromující, ale spíš praktické problémy. Není zde nic, co by cílené úsilí nemohlo zvládnout.”

A toto úsilí přivést neurální protetiky na další úroveň je přesně to, co má na mysli Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) se svou iniciativou pro rozvoj neuroprotetiky. S rozpočtem téměř 50 milionů dolarů na šest let, armáda podporovala projekty mnoha různých výzkumných center soustřeďujících se na vývoj pokročilé neurálně řízené umělé paže. Tato paže by svému uživateli umožnila plné fungování a kapacitu jako normální paže, ideálně aby tito lidé dokázali takové složité činnosti jako je navléknutí nitě do jehly nebo hra na piáno. Agentura (DARPA) očekává, že klinické testy tohoto systému by mohly začít již v roce 2009.

PROBLÉM OBEZITY

Když nás zrazují naše hormony

Scott Edwards



Členové laboratoře provádí „in-scanner“ experiment týkající se obezity.

(„Laboratoř pro zobrazovací techniky a kognitivní vědy“ na Kolumbijské univerzitě)

(Joy Hirsch, Ph.D. / Kolumbijská univerzita)

Během posledních dvaceti let vzrostl zájem vědců o roli mozku při regulaci příjmu potravy, i když základy současných znalostí o chuti k jídlu byly stanoveny mnohem dříve. Už v 50. letech minulého století odborník na výživu Jean Meyer objevil, že hladina glukózy v krvi reguluje pocit hladu. Meyer pokračoval ve studiu obezity, kterou nazval „civilizační nemocí“, a pomohl najít souvislosti mezi nadbytkem váhy a dalšími látkami v krvi, či strukturami v mozku.

Od těch dob se neurovědci přidali k Meyerovu boji. V roce 2008 badatelé uveřejnili zjištění, která nám poskytují mnohem větší porozumění funkci dvou (ze zhruba tuctu známých) hormonů hrajících roli v regulaci chuti k jídlu, ghrelinu a leptinu. Výzkumníci také zjistili, že populární léky na hubnutí mohou poškodit nervové spoje a objevili možné spojení mezi obezitou, cukrovkou a Alzheimerovou chorobou.

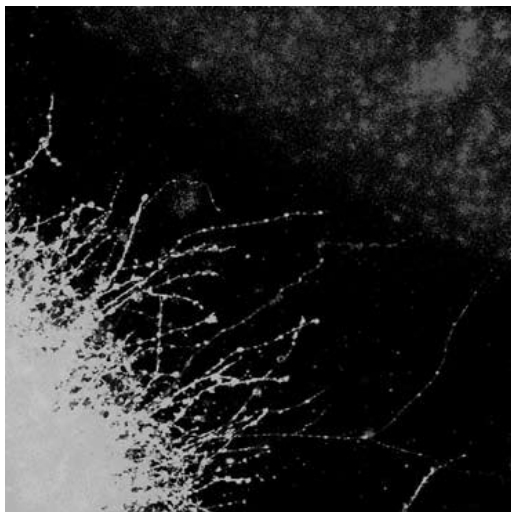
Základy znalostí o chuti k jídlu

Americké centrum pro prevenci a kontrolu nemocí ustanovilo termíny „obezita“ a „nadváha“ pro rozmezí tělesných hmotností vyšších než jsou hmotnosti obecně považované za zdravé vzhledem k dané tělesné výšce osoby. „Body mass index“ (BMI) stanovuje vzájemný poměr mezi tělesnou hmotností a výškou a jeho pomocí je určován stupeň obezity. Klinici považují hodnoty BMI mezi 25-29 za nadváhu, zatímco jakákoliv hodnota BMI nad 30 již značí obezitu.

Meyer také pomohl identifikovat hypotalamus jako regulátor chuti k jídlu. Tato mozková struktura ovšem ovlivňuje množství dalších tělesných funkcí včetně tělesné teploty, krevního tlaku a rovnováhy tekutin a elektrolytů. Seskupení neuronů v oblasti hypotalamu, které se nazývá nucleus arcuatus, koordinuje naši potřebu jíst podle nasycení našeho organismu. K této koordinaci dochází pomocí signálů přicházejících z gastrointestinálního traktu a tukové tkáně. Dvě specifické nervové dráhy uvnitř nucleus arcuatus podporují nebo potlačují chuť k jídlu, regulují nutriční stav našeho těla a pomáhají udržet naši tělesnou hmotnost v rovnováze.

Kromě hypotalamu jsou to také limbické struktury mozku a dráhy odměny, které ovlivňují naše preference při výběru jídla. Tyto preference jsou získávány během celého života a jsou založeny na takových faktorech jako je chuť či vůně daného jídla. Naše smyslové orgány posílají do mozku signály související s jídlem, na které mozek reaguje uvolňováním dopaminu, což je neuropřenašeč hrající důležitou roli v procesech motivace a odměny. Více než jídlo samotné jsou to však naše očekávání, která máme asociována s určitými chutěmi a vůněmi, a která vyvolávají sekreci dopaminu. Tudíž proces požívání jídla ve skutečnosti začíná v našem mozku ještě předtím, než si vložíme jídlo do úst.

Existuje několik faktorů přispívajících k celosvětovému rozšíření obezity. Narůstající počet lidí nedokáže vzdorovat své touze jíst více jídla, než je zdravé. I když mnozí z nás ví, že jídlo, které jíme, přidává centimetry k našemu obvodu pasu, někteří lidé se



Zobrazení nervových spojení mezi oblastmi mozku. Neurony z nucleus arcuatus (vlevo dole), které jsou spojené s kontrolou chuti k jídlu, prodlužují své axony směrem k paraventriculárnímu jádru (vpravo nahoře).

(Sebastien Bouret, Ph.D./ Univerzita Jižní Kalifornie)

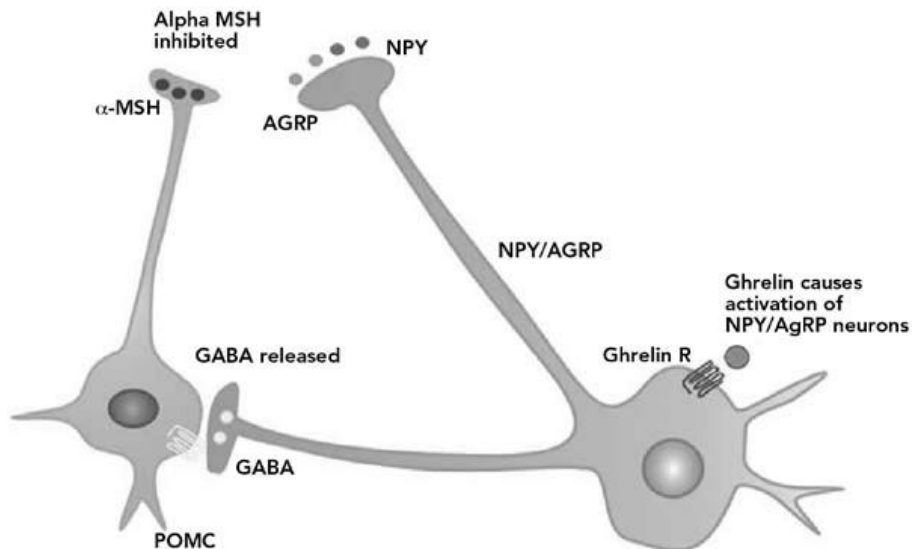
u jídelního stolu nedokáží kontrolovat. Navzdory milionům dolarů utracených za produkty na hubnutí a nespočtu hodin strávených cvičením, mnoho lidí sníží svoji váhu jen, aby následně znovu přibralo.

Leptin a ghrelin: dva noví hráči na velkém hřišti

V 70. a 80. letech minulého století byl výzkum zabývající se kontrolou chuti k jídlu zaměřen na dva neuroprénašeče – noradrenalin a serotonin. Oba dva jsou chemičtí poslové, kteří cestují mezi jednotlivými neurony pomocí synaptických spojení. Dříve lékaři předepisovali amfetaminy ke zvýšení uvolňování noradrenalinu, což potlačovalo chuť k jídlu, a zaměřovali se na serotonin a jeho roli v hypotalamických centrech hladu a příjmu potravy. Avšak až objevení dvou důležitých hormonů v 90. letech minulého století vedlo k lepšímu porozumění kontroly chuti k jídlu a také ke zjištění, jaké dysfunkce mohou zapříčinit obezitu.

V roce 1994 vědec z Rockefellerovy univerzity Jeffrey Friedman a jeho kolegové publikovali v časopise *Nature* zásadní článek, který identifikoval hormon zvaný leptin (pojmenovaný podle řeckého slova leptos – hubený) tvořený pomocí genu souvisejícího s obezitou (gen ob).¹ Leptin je tvořen tukovými buňkami, které pomáhají regulovat příjem jídla a výdej energie (množství kalorií, které spálíme). Friedman prokázal, že myši s chybějícím genem ob (ob-deficientní) neprodukují leptin a stávají se extrémně obézními. Poté, co byl normálním i ob-deficientním myším aplikován syntetický leptin, začaly obě skupiny myší vykazovat větší aktivitu a ztrácet svoji váhu.

Vysoké hladiny leptinu aktivují nervové buňky v mozku a způsobují pocit sytosti, zatímco nízké hladiny signalizují hlad. Friedman také ukázal, že lidé, kteří postrádají gen související s obezitou a hodně jí, nepocítují pocit sytosti a často končí extrémně obézní.



Schématické zobrazení neuronů v *nucleus arcuatus*. Chemický posel ghrelin, známý jako „hormon hladu“, aktivuje určité typy neuronů (označené na tomto obrázku jako NPY a AgRP). Tyto neurony uvolňují neuropřenašec GABA, který inhibuje uvolňování dalšího hormonu, alfa-MSH, jenž potlačuje chuť k jídlu. Ghrelin také zvyšuje chuť k jídlu dalším mechanismem: způsobuje uvolňování AgRP ze specifických neuronů, přičemž tato látka zamezuje hormonu alfa-MSH vázat se na své receptory.

(Diabesity/ www.diabesity.eu)

Pět let po Friedmanově objevu identifikovali japonští vědci další hormon, ghrelin, který nazvali „hormonem hladu“. Ghrelin je tvořen v žaludku a říká našemu mozku, kdy je čas jíst. Hladiny ghreluinu stoupají krátce před obvyklou dobou jídla a po každém jídle klesají.²

Během roku 2008 hrály tyto dva hormony klíčovou roli ve výzkumu zaměřeném na objevení mechanismu regulace příjmu jídla u obézních lidí a lidí s nadváhou.

V roce 2007 vypracovali vědci na Harvardské lékařské škole tzv. „pravou mozkovou hypotézu“ pro obezitu. Tato hypotéza říká, že část pravé hemisféry v oblasti prefrontálního kortexu (PFC) hraje kritickou roli v kognitivní kontrole příjmu jídla, což znamená, že ovlivňuje naši kapacitu zpracovávat informace a dělat rozhodnutí související s tím, co jíme. PFC ovládá mnoho komplexních vzorců chování, pomocí kterých se lidé odlišují od ostatních živočišných druhů.

Harvardští vědci tvrdí, že určitá část aktivity v pravé oblasti PFC je nutná pro kontrolu chuti k jídlu. Tato část PFC není u obézních lidí poškozená, ale aktivita v této oblasti je u těchto jedinců redukována. Mimoto je pravá oblast PFC zodpovědná za „morální kognici“, tedy naši schopnost porovnat a ohodnotit odlišná jídla, což ovlivňuje

naše rozhodnutí, které jídlo si vybereme. Porucha regulace aktivity v pravé oblasti PFC může podle harvardských vědců vést k nevhodným rozhodnutím ohledně výběru jídla, což může přispívat k obezitě.

Zatímco mnoho výzkumů podporuje hypotézu zdůrazňující vegetativní procesy jako důvody vedoucí k obezitě, někteří vědci se domnívají, že závislost může být potenciálním faktorem přispívajícím ke zvětšování našich obvodů pasů. Výzkumné studie zabývající se psychologickými a biologickými mechanismy ležícími v pozadí této hypotézy jsou momentálně v plném proudu. Některé z těchto studií se zaměřily na neuropřenašeč dopamin, který hraje roli v systému odměny. V roce 2001 zjistili vědečtí pracovníci z Brookhavenské národní laboratoře, že obézní lidé mají méně receptorů pro dopamin než lidé, kteří problémy s nadváhou nemají, což naznačuje, že obézní lidé musí sníst více jídla, aby dostatečně stimulovali dopaminergní dráhu v mozku, která je zodpovědná za pocity libosti, stejně jako v případě narkomanů a užívání drog.³ Avšak další vědecké skupiny věří, že daleko více než fyzická či psychická závislost k přejídání přispívají špatné stravovací návyky, nedostatek pohybu a cvičení a genetické faktory.

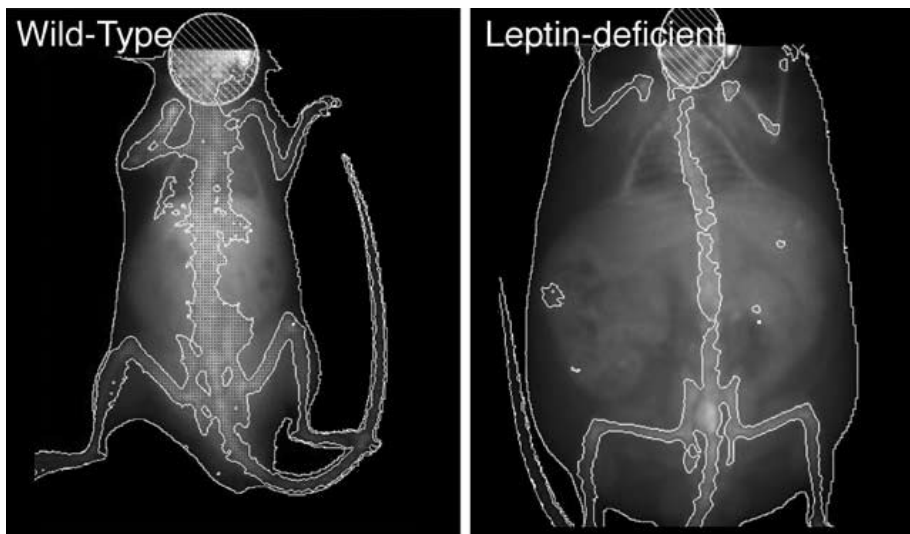
V roce 2008 objevili nezávisle na sobě výzkumníci farmaceutické společnosti Eli Lilly a vědci z Jihovýchodního lékařského centra Texaské univerzity enzym, který je zodpovědný za připojování mastné kyseliny ke ghrelinu, tedy k tzv. hormonu hladu.^{4,5} Bez této mastné kyseliny by ghrelin nemusel mít stejný účinek na chuť k jídlu. Identifikace tohoto enzymu zvaného GOAT (ghrelin O-acyl transferáza) je prvním krokem k vývoji medikamentů na léčbu obezity.

Od doby, kdy byl ghrelin objeven, se vědci snaží najít způsob vhodné manipulace s tímto hormonem, který by dokázal pomoci zkrátit pocity hladu. Po objevení enzymu GOAT je nyní výzkum zaměřen na testování sloučenin, které blokují vazbu tohoto enzymu ke ghrelinu. Jeden slibný přístup využívá vazby protilátek k enzymu a zabránění signalizace ghrelinu do mozku.

Naprogramování k obezitě?

V únoru roku 2008 poukázali výzkumníci z Univerzity Jižní Kalifornie na to, že predispozice k obezitě mohou být zakotveny v mozku již při narození.⁶ Tato vědecká skupina selektivně množila potkany, kteří měli sklon k obezitě a zjistila, že oblast mozku zodpovědná za kontrolu chuti k jídlu u nich vykazuje jisté abnormality. Nucleus arcuatus u obézních potkanů nebylo standardní a dokonalé, což snižovalo citlivost mozku těchto potkanů k leptinu, hormonu potlačujícímu pocit hladu. U pokusů na myších se tyto abnormality ukázaly již týden po jejich narození.

Výzkumní pracovníci z Univerzity Jižní Kalifornie pod vedením Sebastiena Boureta také objevili, že potkani se sklonem k obezitě mají méně nervových výběžků vedoucích z nucleus arcuatus, přičemž tento problém přetrvává i v dospělosti. Tyto výběžky umožňují leptinu vysílat signály z nucleus arcuatus do dalších částí hypotalamu. Bouretův tým prohlásil, že preference pro chuť k jídlu a obezitu jsou do mozku zabudová-



Snímky kostní hustoty poskytující obraz stavby těla u standardních („Wild-Type“ vlevo) a myši s deficitem leptinu („Leptin-deficient“ vpravo). Nedostatek leptinu je spojen s nárůstem tukové tkáně. (Sebastien Bouret, Ph.D./ Univerzita Jižní Kalifornie)

vány během vývoje a že sklony k nabírání váhy nemohou být úplně potlačeny. Vědci se pokoušejí zjistit, jak léčit tuto abnormalitu během časně a tedy i kritické fáze vývoje, aby mohly být leptinové signály přenášeny v dostatečném množství.

Výzkumníci začali s vývojem léčby, která by poskytovala dětem prevenci před tím, aby si odnesly nadbytečné kilogramy do dospělosti. Vědci na Massachusettském technologickém institutu (MIT) zjistili, že léky proti obezitě, které potlačují chuť k jídlu pomocí blokování tzv. kanabinoidních receptorů v mozku, mohou také negativně ovlivňovat tvorbu nervových spojení u dětí během jejich vývoje.⁷ Kanabinoidy tvořené v mozku jsou strukturálně podobné tetrahydrokanabinolu, což je psychoaktivní látka přítomná v marihuaně a je známá jako stimulant chuti k jídlu.

Mezi léky na hubnutí patří také rimonabant distribuovaný firmou Sanofi-Aventis pod obchodním názvem Acomplia, který byl již schválen k prodeji v Evropě a čeká se na povolení od amerického Úřadu pro léky a potraviny (FDA) pro použití ve Spojených státech.

Vědci z MIT použili známý experiment ke zkoumání mozkové plasticity (její schopnosti měnit se na základě zkušenosti). Během tohoto pokusu dočasně zakryli myším jedno oko brzy po jejich narození, což způsobilo ztrátu synapsí v zakrytém oku. Dokonce po jediném dnu této ztráty zraku na jednom oku se začaly synapse přesouvat do nezakrytého oka. Poté, co byl myším aplikován blokátor kanabinoidních receptorů, došlo k zastavení přesunu synapsí ze zakrytého do nezakrytého oka, což naznačuje, že kanabinoidní receptory hrají klíčovou roli v časných fázích synaptického vývoje.

Blokování kanabinoidních receptorů pomocí léků na hubnutí typu Acompliy může zamezit tomuto vývojovému procesu, což by vedlo k potlačení správného zapojení nervových spojení, které je nezbytné pro normální vývoj dětí.

Výzkumníci také varují, že psychiatrické problémy, včetně vážných depresí a sebevražedných myšlenek, mohou být potenciálně větším problémem spojeným s kanabinoidními antagonisty, než správný vývoj mozku v dětství. V roce 2007 porota odborníků doporučila, aby FDA nepovolila používání a prodej ribonabantu v USA z důvodu těchto možných nebezpečných vedlejších účinků.

Běžné diety mají jistá omezení. Zatímco někteří lidé se během svých hubnoucích plánů úspěšně zbavují nadbytečných kilogramů, jiní, obzvláště jedinci, kteří se obvykle přejídají, dostávají během diety hlad a zvyšují svůj příjem jídla, i když se pokoušejí hubnout. Vědci z Lékařského centra Kolumbijské univerzity a Presbyteriánského lékařského centra v New Yorku publikovali v časopise *Journal of Clinical Investigation* článek, ve kterém tvrdí, že nízké hladiny hormonu leptinu způsobují změny v příjmu jídla a výdeji energie, což vede k nabírání váhy během diety.⁸ Pomocí zobrazování vizuálních podnětů s motivy různých jídel ukázali, že změny související s leptinem v oblastech mozku, které jsou zodpovědné za emocionální a kognitivní aspekty jídla, vedou k přejídání po úbytku váhy. Vědci tvrdí, že toto podporuje teorii o ústřední roli leptinu v regulaci tělesné hmotnosti jako primárně „obraného hormonu“ proti ztrátě tělesného tuku následující po jinak úspěšné a vítané ztrátě váhy.

Další výzkum vědce mimořádně podněcuje ke snížení prevalence obezity. David Schubert z Laboratoře buněčné neurobiologie na Salkově institutu ukázal, jak spolu může souviset obezita, diabetes typu 2 a Alzheimerova choroba.⁹ I když Schubertův výzkum není přímo zaměřen na obezitu, jeho poznatky ukazují, že lidé trpící diabetem typu 2, což je prvořadá příčina nadbytku váhy, jsou téměř o 65 % častěji postiženi Alzheimerovou chorobou, než lidé bez diabetu.

Schubertův výzkum je postaven také na dalších studiích, které ukazují, že mezi obezitou a Alzheimerovou chorobou jsou jistá spojení. V květnu roku 2008 publikoval výzkumný tým ze Školy veřejného zdraví Johna Hopkinse Bloomberga (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health) v časopise *Obesity Reviews* článek, který se zaměřil na studie provedené během posledních 20ti let a souvislost mezi obezitou a vyšším rizikem Alzheimerovy a dalších forem demencí.¹⁰ Dle většiny studií, které analyzovali, zvyšuje obezita pravděpodobnost onemocnění Alzheimerovou chorobou až o 80 %. Prevence a léčba obezity v časném věku tedy může hrát důležitou roli ve snížení počtu pacientů trpících demencemi.

Celosvětová snaha o boj s epidemií

Jak ukazují výsledky výzkumů z roku 2008, k potlačení výskytu obezity bude potřeba něco navíc, než jen jednoduše méně jíst a více cvičit. Vědci pokračují ve své snaze hlouběji porozumět biochemii chutě k jídlu a farmaceutické firmy usilují o nové léky, které

by nám pomohly od nadbytečných kilogramů. Ve Spojených státech politici naléhají na lepší označování jídla a poskytování podrobných informací o výživných hodnotách na obalech jednotlivých produktů. Také zvyšující se počet školních jídelen mění svoji nabídku pokrmů ve prospěch zdravější stravy. Mnoho společností podněcuje své zaměstnance ke snížení váhy, čímž zároveň snižují vlastní náklady na zdravotní péči.

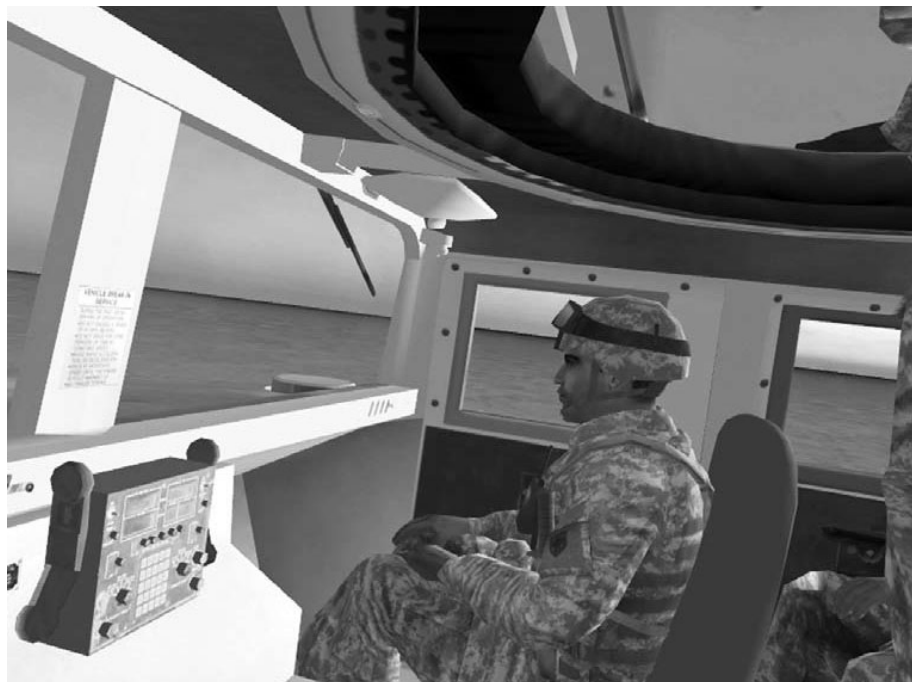
Země jako Brazílie, Austrálie a Singapur také začaly svůj boj s obezitou, která se stává neustále se zvětšujícím problémem. Avšak zabere mnoho času, než budou jejich strategie realizovány a dostaví se patřičné výsledky. Mezinárodní uskupení proti obezitě, které je součástí Mezinárodní asociace pro studium obezity, ustanovilo program zaměřený na prevenci a snahu o zvládnutí obezity prostřednictvím zvýšení povědomí o tomto problému mezi vládami jednotlivých států, odborníky na zdravotní péči a ve společnosti. Také Světová zdravotnická organizace pomocí své „Celosvětové strategie pro stravu, fyzickou aktivitu a zdraví“ pomáhá vytvořit veřejnou politiku, která podporuje dostupnost nízkotučné stravy a přístup k pokrmům s dostatkem vlákniny a také monitorování reakcí na problém obezity a doprovodné lékařské podmínky prostřednictvím klinických a tréninkových programů zabezpečujících účinnou pomoc lidem trpícím obezitou.

Z průzkumů vyplývá následující zjištění: v současnosti je na světě více než 1 miliarda lidí s nadváhou (přibližně jedna šestina populace), přičemž 300 milionů z těchto lidí je obézních.

POSTTRAUMATICKÁ STRESOVÁ PORUCHA A TRAUMATICKÉ PORANĚNÍ MOZKU

Hojení trýzněného mozku

Kayt Sukel



Obrázek z programu Virtuální Irák od Skipa Rizza, který umožňuje válečným veteránům opětovně se dostat do situace, která jim během služby způsobila trauma.

(Skip Rizzo, Ph.D. / USC Institute for Creative Technologies)

Již celá desetiletí vědci doufají, že objeví mechanismy, které stojí v pozadí posttraumatické stresové poruchy (post-traumatic stress disorder – PTSD) a traumatického poranění mozku (traumatic brain injury – TBI). Rok 2008 přinesl zvýšení zájmu o tato dvě onemocnění a také snahu hledat cesty, které umožní nové způsoby prevence a léčby.

K významným objevům patří zjištění, že poškození určitých oblastí mozku může ve skutečnosti ochránit před rozvojem PTSD. Když k tomu přidáme výsledky dalších zobrazovacích studií, dostaneme obrázek o pravděpodobném neuronálním okruhu této nemoci, což může vést jednak k lepšímu porozumění, kdo je k ní náchylnější, jednak k účinnějšímu cílení léčby. Při zkoumání vyhasínání strachu na buněčné úrovni se dvě nové látky ukazují jako nadějně při prevenci a léčbě PTSD. A v neposlední řadě vědci prokázali, že progesteron není pouze pohlavní hormon. Pilotní studie naznačují, že tento pohlavní steroid může uchránit mozek před „cytotoxickou kaskádou“ během traumatického poranění mozku.

Posttraumatická stresová porucha

Badatelé, kteří zkoumají neuronální mechanismy PTSD, by rádi přišli na to, proč se u některého vojáka toto onemocnění rozvine, zatímco u jeho spolubojovníka nikoliv, a proč určitý druh léčby u někoho funguje a u jiného ne.

Steve Centor byl vedoucím týmu z Department of Energy Hazardous Materials Response, když poprvé po útocích 11. září 2001 vkročil na newyorské Ground Zero. Hledal v troskách a ve vzduchu znečišťující látky, které by mohly být nebezpečné pro lidi v okolí. Během testování měl tým na dohled „lidský řetěz“ záchranářů, kteří si podávali dvacetilitrové kýble plné suti ve snaze najít ještě někoho, kdo přežil. „Mohli jsme kolem nich chodit a provádět svá měření,“ řekl Centor. „Zatímco jste tak činili, mohli jste se podívat dolů. A ta zvláštní věc, která upoutala váš zrak, a o níž jste si mysleli, že je gumová hadice, byl namísto toho kus ruky.“

Centor řekl, že při práci na Ground Zero nešlo tyto strašlivé artefakty nevidět. Pár let poté je Centor vidí stále. V roce 2005 mu byla diagnostikována PTSD poté, co záblesky vzpomínek a ataky paniky byly tak silné, že se bál opustit vlastní byt. Toto onemocnění, v minulosti často označované jako „nervový otřes po výbuchu“ („shell shock“) nebo „bojové vyčerpání“ („battle fatigue“) mu dramaticky změnilo život. Znemožnilo mu pracovat, v klidu usnout, beze strachu opustit dům.

Podle Diagnostického a statistického manuálu duševních poruch (DSM-IV) – příručky standardů pro odborníky v oboru duševního zdraví – PTSD znamená rozvoj typických příznaků po prožití extrémně traumatizující události, která hrozí smrtí nebo poškozením těla. K příznakům patří znovuprožívání této události (tzv. flashbaky), vytrvalé vyhýbání se podnětům, které některou část události připomínají, chorobná ostražitost, velmi ztížená možnost ovládat emoce, poruchy spánku a vyhýbání se společenskému kontaktu. Onemocnění může být vysilující a může se zhoubně projevit i na společenském životě a zaměstnání.

PTSD není nový fenomén. Starořecký historik Hérodotos zmínil příznaky, které se objevily po bitvě u Marathonu roku 490 př.n.l. Avšak až do Vietnamské války mnoho lidí považovalo „otřes z bombardování“ („shell shock“) spíše za pouhý příznak zbabělosti než za opravdové duševní onemocnění.

Vojáci, kteří si prošli konflikty jako byla První či Druhá světová válka nebo Americká občanská válka, byli často stíženi „válečnou únavou“ (battle fatigue). Když pak byli soucitně vyšetřeni, dostalo se jim klidu na lůžku, izolace, či prvních pokusů terapie rozhovorem. Válka ve Vietnamu znamenala obrat. Pod vlivem vracejících se veteránů, z nichž se mnoho jen těžko přizpůsobovalo civilnímu životu, získal „otřes z bombardování“ nově respekt jako opravdové duševní onemocnění (tentokrát pod novým označením – PTSD). Protože lékaři neznali neuropatologii spojenou s tímto onemocněním, nejčastěji léčili pacienty rozhovory, expoziční terapií a léky proti úzkosti.

Pohledem do minulosti k vidění budoucnosti

Judith Pizarro Andersenová spolu s kolegy z Kalifornské univerzity ve městě Irvine zvolili nový přístup ke studiu PTSD. Namísto genetických studií nebo zobrazování mozku se podívali do starých lékařských záznamů. Analýza složek z Americké občanské války umožnila vědcům poznat dlouhodobý efekt traumatizující válečné zkušenosti na zdraví tisíce veteránů občanské války. Jejich výzkum, publikovaný v únoru roku 2006 v časopise *Archives of General Psychiatry*, odhalil skutečnost, že u osob, které byly válečnými zajatci, byly zraněny, nebo byly svědkem smrti většího množství svých kamarádů vojáků, došlo během života k vyšší incidenci srdečních, gastrointestinálních a nervových chorob.¹

Andersenová uvedla, že nejpřekvapivější bylo zjištění, že náchylnější k následným zdravotním problémům byli ti veteráni, kterým bylo při vstupu do služby méně než dvacet let. „Věk vojáka dokázal do značné míry předpovědět, jestli během života onemocní chronickou chorobou dříve,“ řekla. „Což rovněž znamenalo, zda dříve zemře – tedy jeho šanci na přežití.“



Roxane Cohen Silverová (vlevo), Judith Pizarro Andersenová (vpravo) a jejich kolegyně shromáždili informace o účincích traumatizujících válečných zkušeností na vojáky během civilní války.

(Roxane Cohen Silverová, Ph.D., Judith Andersenová, Ph.D. / Kalifornská univerzita, Irvine)

Stejně číslo časopisu přineslo přehledový článek od Rogera Pitmana. Komentuje v něm fakt, že dráhy, které zpracovávají strach a strachové vyhasínání (což je proces inhibičního učení, který umožňuje, aby vzpomínka na děsivou událost časem vbledla), se možná plně nezformují dříve než po dvacátém roku života.² „Musíme se vážně zamyslet nad tím, co věk v neurobiologickém kontextu znamená,“ řekla Andersenová. „Myšlenka, že některé tyto neurobiologické dráhy ještě nejsou vyvinuty natolik, aby zvládly tyto události, má jistě svou logiku. Ale musíme jí ještě lépe porozumět.“

Odlíšnosti v mozku při PTSD

Ačkoliv je PTSD klasifikována jako psychiatrické onemocnění již téměř celé století, až v posledních letech nám výzkum poodhalil neurobiologickou podstatu této choroby. Lisa Shinová, výzkumnice z Tufts University, studuje odlíšnosti v aktivitě mozku při PTSD již více než deset let. Za pomoci techniky pozitronové emisní tomografie a funkční magnetické resonance (fMRI) zjistila u pacientů s PTSD velké rozdíly v mozkových oblastech spojených s pamětí a emocemi.³

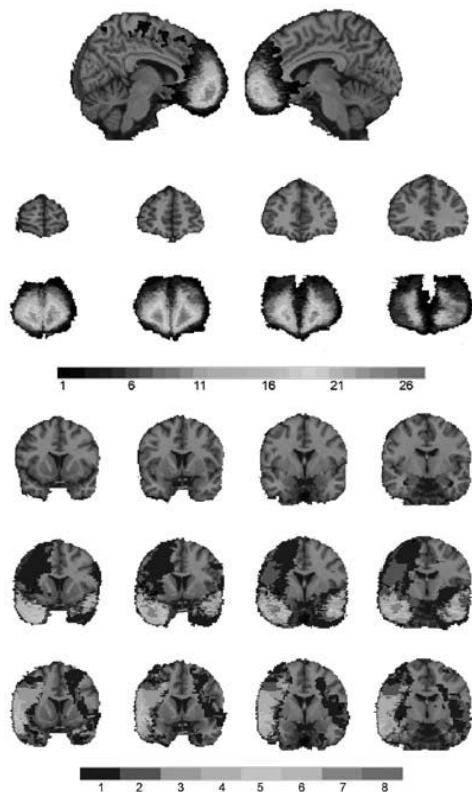
Jednou z takových oblastí je amygdala, část limbického systému, která se účastní tvorby paměti a zpracování strachových podnětů. „Při PTSD je amygdala přesměřiči aktivovaná,“ řekla Shinová. „Když snímáte mozek lidí, kteří si vybavují traumatické události, nebo se dívají na obličej plný strachu, amygdala reaguje. A přílišná reakce na tento druh podnětů se objevila v mnoha studiích s PTSD pacienty.“

„Stejně tak je důležité, že mediální prefrontální kůra (PFC) na podněty vzbuzující strach nereaguje,“ podotkla Shinová. „Nejspíš mediální prefrontální kůra nemůže inhibovat amygdalu. Je to na pohled hezký mozkový okruh, když uvážíme, že je tentýž okruh důležitý pro strachové podmiňování a vyhasínání.“ Laborať dr. Shinové nyní sleduje, jak by obraz mozkové aktivity mohl předpovídat, jakým způsobem pacienti zareagují na léčbu.

Výsledky výzkumu vedeného Jordanem Grafmanem, starším vědeckým pracovníkem z Institute of Neurological Disorders and Stroke a jeho kolegy naznačuje, že drobná poranění mozku v oblasti amygdaly a ventromediální prefrontální kůry mohou ve skutečnosti ochránit mozek před PTSD. V lednu 2008 v časopise *Nature Neuroscience* vydal Grafman se spolupracovníky studii o vietnamských veteránech, kteří utrpěli poranění mozku a zároveň byli vystaveni válečnému traumatu.⁴

„Když mají lidé poranění mozku, obvykle neočekáváme, že to bude k užítku,“ řekl Grafman. „Ale v tomto případě, kdy poranění zasáhlo amygdalu nebo ventromediální prefrontální kůru, ochránilo před konstelací poškození, která končí PTSD.“ Jak Grafman dále tvrdí, z tohoto nálezu vyplývá, že zmiňované mozkové struktury hrají klíčovou roli při rozvoji PTSD a nabízejí nám směr, kterým by se měl budoucí výzkum vydat.

Při výzkumu PTSD se nezapomíná ani na thalamus. Keith Young, vědec z Center of Excellence for Research on Returning War Veterans, patřící pod Centrální texaský systém zdravotní péče o válečné veterány ve městě Waco, se zaměřuje na změny v anatomii mozku, které mohou způsobit, že se u člověka snáze rozvine stresové onemocnění.



Studie zkoumala vietnamské veterány, kteří utrpěli jak poranění mozku, tak válečné trauma. Osoby byly rozděleny do skupin podle místa poranění. Skupina ventromediální prefrontální kůry (nahore), skupina amygdaly a kontrolní skupina temporálního laloku (dole). Stupně šedi zakreslené na obrázcích mozku odpovídají škále pod nimi, která udává počet veteránů s takto poškozenou mozkovou oblastí. (Jordan Grafman, Ph.D. / National Institute of Neurological Disorders and Stroke)

„Mnoho studií se věnuje frontální kůře, kde se traumatizující vzpomínky formují a odkud ovlivňují emoce,” řekl Young. „Thalamus představuje vstupní bránu do těchto mozkových oblastí. Zraková i sluchová informace míří přes thalamus a pak, znovu „zabalena“, do frontální kůry a limbického systému.

V článku publikovaném v červnu roku 2008 v *British Journal of Psychiatry* dává Young a jeho kolegové rozvoj PTSD do souvislosti s určitým lidským genotypem – tím, který stojí za transportem serotoninu. Tento konkrétní genotyp má za následek zvýšený počet neuronů v thalamu, což následně činí tyto osoby náchylnějšími k rozvoji deprese a PTSD.⁵ Young se domnívá, že zvětšený thalamus může traumatizující vzpomínky zesilovat, a proto se lidé stávají náchylnější k těmto onemocněním. „Když mají lidé takto zvětšený thalamus, mohou poslat více sensorické informace do limbického systému,” uvedl. „Tudíž jsou v podstatě schopni prožívat strach silněji a častěji, což může vést k PTSD.”

Young věří, že rozpoznání nositelů tohoto genotypu může pomoci lékařům identifikovat osoby, které jsou náchylnější k PTSD, ještě předtím než traumatickou událost prožijí. Stejně tak věří, že jeho objev povede k novým způsobům léčby.

Podmiňování a vyhasínání strachu

Mnoho lidí zažívá traumatické situace, aniž by se u nich rozvinulo nějaké vážné psychiatrické onemocnění. Michael Davis, neurobiolog z Emory University, se zabývá buněčnými mechanismy, které stojí za vyhasínáním strachové reakce. Tvrdí, že příznaky onemocnění jako PTSD (zvláště živé záblesky vzpomínek – „flashbacky“), jsou účinným druhem strachového podmiňování, které mohou cvičit mozek, aby zůstal v napětí i v době, kdy nebezpečí již pominulo.

„Vzpomínky se z myslí těžko vytěsňují,” řekl Davis. „Flashbacky může spustit signál z prostředí, který lidem trauma připomene. Třeba vietnamským veteránům stačí, aby ucítili asijské jídlo, prožili teplou, dusnou noc, nebo ucítili síru.” Flashbacky pak strachovou reakci ještě zesílí. Avšak mnoho pacientů s PTSD může být úspěšně léčeno metodou, která napomáhá tomu, aby strachové vzpomínky tzv. vyhasly. „Když dokážete vyvolat u pacientů s PTSD vzpomínku na to špatné, co se jim stalo, vysvětlíte jim, že už se to nikdy nestane, a děláte to neustále dokola tak, aby se naučili, že při vzpomínce se jim nic špatného nepřihodí, nakonec se strachu zbaví,” řekl Davis. Třebaže dnes víme do detailu, jak se zvířata strachovou reakcí učí, vědci se zas musí ještě mnoho naučit o tom, jak se jí zbavit.⁶

U některých osob s PTSD však strach nezmizí nebo zmizí jen dočasně. „Stojíme před velkou otázkou. Proč někteří pacienti nepřestanou pociťovat velký strach či úzkost, i když vědí, že už nehrozí žádné nebezpečí?” ptá se Mohammed Milad, vědec z Massachusetts General Hospital. Ve studii publikované v červnu roku 2008 v *Journal of Psychiatric Research* zkoumal Milad se spolupracovníky 14 párů jednovaječných dvojčat, z nichž vždy jedno trpělo PTSD. Hodnotili naučení se vyhasínání a zjistili, že u osob s PTSD bylo zhoršené uchování vyhasnutí. Rovněž bylo důležité, že tento deficit ve vyhasínání, jak vyplývá z logiky genetiky dvojčat, vznikl až po prožití traumatu, tj. nebyl dán genetickou predispozicí.⁷

Milad se domnívá, že je to špatně fungující ventromediální kůra, která lidem zneumožňuje vybavení si předchozího inhibičního učení. „Pokud máte ventromediální prefrontální kůru zdravou, zvládnete zapsat inhibiční učení do dlouhodobé paměti. Pokud zdravá není, nejspíš se naučíte potlačit strach na krátkou dobu, ale v dlouhodobější perspektivě se vrátí. Taková je naše představa.“ Milad nyní pokračuje ve studiu patologického fungování prefrontální kůry, které může vést k úzkostným poruchám.

Jak vyhasínání strachu podpořit

Davisova poslední práce ukázala, že „okruh strachu“ v lidském mozku, do něhož je zapojena například amygdala, musí aktivně fungovat, aby došlo k vymizení traumatických vzpomínek. Pro část tohoto procesu je důležitá aktivace NMDA receptorů (z angl. názvu pro N-metyl D-aspartátovou kyselinu) v zapojených oblastech. Na mo-

delovém zvířeti – potkanovi – Davis se spolupracovníky objevil, že látka zvaná D-cykloserin usnadňuje fungování NMDA receptoru, a tudíž i vyhasínání strachu. Nyní testují využití D-cykloserinu na lidech.

„Látka se naváže na receptory v amygdale a změní jejich tvar,“ řekl Davis. „Jak se zdá, tato změna pomůže tvorbě inhibiční paměťové stopy, tedy pomůže vyhasínání.“ Zároveň ale dodává, že mnohé z toho, jak se proces vyhasínání iniciuje a jak probíhá, zůstává stále zahaleno tajemstvím.⁸

Další látka, která může usnadnit vyhasínání strachu, je propranolol, který byl v minulosti užíván při léčbě hypertenze a migrény. Karim Nader s kolegy z McGillovy univerzity objevili, že tato látka u lidí zabraňuje rekonsolidaci vzpomínky vzbuzující strach. Ve chvíli, kdy se něco učíme, musí v mozku dojít k tzv. konsolidaci paměťové stopy, abychom k ní měli přístup i později. Postupem času se však některé vzpomínky mohou stát nestabilní a je potřeba je rekonsolidovat.

„Rekonsolidace je proces nový. Používá však některé mechanismy jako konsolidace,“ tvrdí Nader. „A vzpomínky, které vzbuzují strach, dokonce těch velmi starých, se v podstatě zbavíte tím, že rekonsolidační proces zablokujete.“

Ve studii publikované v květnu roku 2008 v časopise *Journal of Psychiatric Research* podali vědci z Naderovy skupiny propranolol pacientům s PTSD a pak je požádali, aby si znovu vybavili svou traumatickou vzpomínku.⁹ „Předpoklad je takový, že když pacienty požádáte, aby si na traumatizující situaci vzpomněli, mohla by se dostat do méně stabilního stavu,“ sdělil Nader. „Což nám poskytuje časové okénko, kdy můžeme použít propranolol k oslabení paměťové stopy.“

Když o své traumatické události mluvili, měli účastníci studie po ošetření propranololem podle měření tepové frekvence a elektrického odporu kůže menší stresovou reakci. Vědci se domnívají, že propranolol nějakým způsobem zasahuje do emoční rekonsolidace paměťové stopy, zatímco detaily ohledně události nechává netknuté. „Když jim dáte propranolol, informace o události si pamatují, ale už v nich vzpomínka nevyvolává takové záchvaty emocí jako předtím.“ řekl Nader.

Úleva od traumatických vzpomínek

Klinické a neuropsychologické studie dosud naznačovaly, že cesta k vyhasínání traumatických vzpomínek vede přes přímou konfrontaci s nimi. Avšak stačí si jenom vybavit vzpomínku? Nemohlo by být vyhasínání rychlejší nebo fungovat delší dobu, kdyby pacient potlačoval své trauma nějakým hmatatelnějším způsobem?

Skip Rizzo, spoluedoucí Laboratoře virtuální reality, psychologie, rehabilitace a sociálních neurověd z Ústavu pro inovativní technologie při Univerzitě v Jižní Karolině (Laboratory for Virtual Reality, Psychology, Rehabilitation, and Social Neuroscience at the University of Southern California's Institute for Creative Technologies), pomáhá vyvíjet aplikace virtuální reality (VR), které umožňují lékařům, aby se pacienti vrátili do situace, která je traumatizovala.



Program virtuálního zobrazení Iráckého konfliktu od Skipa Rizza umožňuje pacientům čelit svým traumatickým vzpomínkám, například vzpomínce útoku na konvoj. (Skip Rizzo, Ph.D. / USC Institute for Creative Technologies)

„V posledních dvaceti, dvaceti pěti letech jsme si ověřili, že expoziční terapie patří při léčbě PTSD k nejefektivnějším. Ale nevíme, co se děje ve skrytém světě představitivosti,“ řekl Rizzo. „VR je nástroj, kterým při expoziční terapii můžeme prostředí lépe ovládat. Pacienti jsou ponořeni do virtuálního světa, do kterého můžeme systematicky vkládat elementy, které v nich mohou vyvolávat strach.“

Rizzova skupina již navrhla aplikace pro strach z létání a strach z výšek. Avšak vědci teď zaměřili pozornost na virtuální systém konfliktu v Iráku, který umožňuje veteránům z operace „Irácká svoboda“ trpícím PTSD, aby se virtuálně vrátili do situace svého emočního traumatu.¹⁰

„Pacientovým nejhorším zážitkem může být konvoj vyhozený do vzduchu podomácku vyrobenou výbušninou,“ řekl Rizzo. „S tímto VR systémem může terapeut začít tak, že pacienta nejdříve usadí do vojenského vozidla a nechá ho rozhlížet se kolem sebe. Jakmile se pacient bude cítit bezpečně, může terapeut postupně přidávat další elementy, až se dostane k těm, které jsou pro pacienta klíčové.“

Rizzo řekl, že prostředí virtuální reality umožňuje, aby pacient traumatizující vzpomínky zpracovával a nakonec si na ně přivyknul. Jak Rizzo uvedl, při jedné sérii terapií pokročilo 18 pacientů tak daleko, že po třech měsících terapie přestali splňovat kritéria definice PTSD. Rizzo do budoucna plánuje, že se detailněji podívá na to, co se děje v mozku během terapie pomocí VR.

Hormon léčí traumatické mozkové poranění

Dalším důsledkem války je nárůst počtu tupých poranění hlavy a traumatických poranění mozku (traumatic brain injury – TBI). Následky TBI mohou být mírné i těžké. Ale úder do hlavy způsobí ve všech případech poškození mozku. To pak může spustit proces, který rozšíří poranění dál, za hranice původního úderu.

„Zranění spustí to, čemu říkáme cytotoxická kaskáda událostí,“ řekl David W. Wright, výzkumník z „Emergency Medicine Research Center“ při Emorské Univerzitě. V místě poranění mohou neurony uhynout jednoduše kvůli traumatu. A jak tyto neurony umírají, uvolňují látky toxické pro okolní buňky. Přirozenou odpovědí těla je edém (otok), který v uzavřené lebce může způsobit další buněčnou smrt.

„Tyto kaskády mohou probíhat dny, týdny, dokonce až roky,“ řekl Wright. „Je to cyklická cesta vedoucí k většímu množství buněčných smrtím napříč celým mozkem.“ A následky mohou být vážné. Pacienti s mírným poraněním se mohou projevat nesrozumitelnou řečí, ztrátou koordinace či pocitem slabosti v končetinách. Při vážnějším poranění mohou trpět trvalým neurologickým postižením. Pacienti s poraněním spojeným s TBI, které způsobila podomácku vyrobená výbušnina, tak běžná v Iráckém konfliktu, mohou mít poškození mozku ještě hrozivější. V roce 2008 americký „Department of Veteran Affairs“ navrhl, aby byla TBI způsobená výbuchem považována za samostatné neurologické onemocnění.

„Při výbuchu podomácku vyrobené výbušniny vám vlna projede břichem vzhůru až k mozku a stlačí krev,“ řekl Joseph Coyle, vědec z Harvard Medical School. „To způsobí jednak poničení struktur v hloubi mozku a jednak zborcení hmoty, které naruší nervové mozkové spoje.“ Někteří vědci se domnívají, že poškození těchto evolučně starých mozkových struktur může způsobit vyšší náchylnost k PTSD, stejně tak jako pomalejší nástup neurologických příznaků.¹¹ Nicméně je ještě potřeba provést důkladnou studii k ověření těchto hypotéz.

Celá desetiletí si vědci mysleli, že neexistuje způsob, jak mozku pomoci při poškození, k nimž dochází po TBI. Wrightovy první výsledky naznačují, že progesteron, který je obecně vnímán jako „samičí“ hormon, může zabíjení buněk omezit, když ho do mozku po poranění hlavy uměle aplikujeme. Ve studii publikované v únoru 2008 v časopise *Brain Injury* Wright s kolegy ukázal, že aplikace progesteronu zmenšila mozkový otok a pomohla laboratorním potkanům během zotavování se z modelového traumatického poškození mozku.¹²

Wright také úspěšně použil progesteron u lidských pacientů. Malá pilotní studie na stovce pacientů měla za výsledek snížení úmrtnosti o 50% ve srovnání s kontrolní skupinou, která dostávala placebo, a po 30ti dnech došlo i ke zlepšení neurologických funkcí u pacientů s mírným TBI.¹³ Wrightova výzkumná skupina brzy zahájí čtyřletou studii s více než tisícovkou pacientů v sedmnácti traumacentrech po celé zemi.

Wrightova práce směřuje k metodě minimalizace poškození. Gary Strangman, jiný výzkumník z Massachusetts General Hospital, používá snímky z funkční magnetické rezonance, aby se pokusil předpovědět, zda pacienti s TBI budou reagovat na metodu jazykové rehabilitace.

Ačkoliv mohou být určití dva pacienti klasifikováni jako mírné případy, jejich poranění může být způsobeno jinak a projevat se odlišně. Stragman a kolegové zjistili, že navzdory takovému rozdílnému druhu poškození může obraz aktivity v levé laterální prefrontální kůře předpovědět, jak budou pacienti odpovídat na sémanticky založenou strategii učení se seznamu. To je metoda zapamatování si seznamu slov založená

na jejich rozřídění do smysluplných kategorií, což pomáhá při jejich vybavování. Výsledky byly uveřejněny v roce 2008 v květnovém čísle časopisu „*Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*“.¹⁴

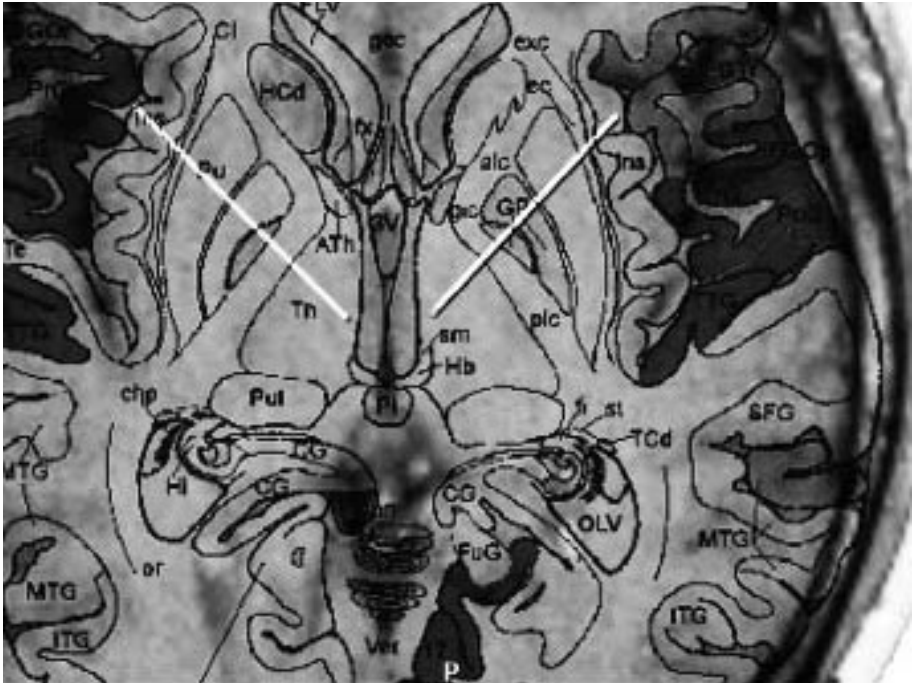
„Naším cílem bylo zjistit, zda můžeme použít informaci z fMRI k předpovězení výsledků,“ řekl Strangman. „Tento typ strategie by nám mohl, řekněme, během pěti až deseti let pomoci sestavit na míru rehabilitační postupy pro jednotlivé pacienty.“

Stragmanova skupina má v plánu další studie, aby zjistila, jestli fMRI aktivace v mozku může pomoci předpovědět reagování na jiné rehabilitační postupy.

SOUHRN

Další zajímavé nálezy v roce 2008

John Timmer



Nákres mozku pacienta, který podstoupil chirurgický zásah (hloubkovou mozkovou stimulaci pomocí trvale zavedených sond). Tmavé oblasti označují postižené oblasti mozku a bílé čáry umístění zařízení, sondy.

(Marco Sassi, M.D./ Galeazzi Orthopedic Institut, Milano, Italy)

Předcházející kapitoly se pokoušely do hloubky představit šest oblastí výzkumu mozku, které v roce 2008 zaznamenaly důležité výsledky. Nicméně tento rok je slibný i pro rozvoj jiných vědeckých směrů zaměřených na výzkum mozku. Jedná se především o vědecké studie z oblasti obsesivně-kompulzivní poruchy, bolesti, autismu, syndromu fragilního X chromozomu, spánku, hloubkové stimulace mozku a neuroetiky, které budou krátce zmíněny v této kapitole.

Pochopení strachu by mohlo pomoci v léčbě obsesivně-kompulzivní poruchy

Lidé trpící obsesivně-kompulzivní poruchou (Obsessive-compulsive disorder – OCD) mají tradičně na výběr dvě možnosti léčby: behaviorální terapii zaměřenou na chování, nebo léčiva pro ovlivnění symptomů. Nyní si mohou vybrat i třetí možnost ve formě léků, které zvyšují efektivitu behaviorální terapie.

Chování připomínající OCD bylo popsáno již v 16. století. První klinický popis tohoto stavu se objevil ve francouzském psychiatrickém textu, který byl publikován v roce 1837. Lidé trpící OCD často zažívají vracející se nepříjemné, provokující myšlenky (obsese) a opakované nebo ritualizované nutkání něco udělat (kompulze). Někteří prožívají iracionální úzkost nebo nesnesitelný pocit strachu. Domnělou úlevou od takových potíží a pocitů jim přináší sada určitých pravidel, tzv. ritualizované chování. Projevy OCD se objevují obecně na konci dětství.

OCD postihuje přibližně 2,2 milionů jedinců v dospělé populaci v USA. Zdá se, že lidé trpící OCD jsou také náchylnější k jiným úzkostným poruchám a depresi. Tak jako pacienti s depresí, lidé s OCD můžou být léčeni za pomoci selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRI). Bylo také prokázáno, že mutace genu pro serotoninový transportér jsou asociovány s rostoucím rizikem rozvoje OCD.



Sabine Wilhelm (vpravo) předvádí terapii založenou na přímém vystavení negativním podnětům s asistentkou, která předstírá, že je pacientem trpícím strachem z nožů. Podobná terapeutická sezení se ukázala být účinná v redukci úzkosti spojené s OCD. (Sabine Wilhelm, PhD. / Všeobecná nemocnice Massachusetts)

Výzkum na zvířatech ukázal, že mohou zdolat strach za pomoci procesu, který zapojuje neurony s receptory pro chemickou sloučeninu N-metyl-D-aspartát (NMDA). Tyto nálezy vedou k předpokladu, že zvýšená NMDA signalizace může urychlit proces učení při překonávání strachu a úzkosti.

Tým výzkumníků z několika nemocnic v Nové Anglii se rozhodl otestovat, jestli je možné tento poznatek o chování zvířat využít pro zdokonalení léčby úzkostných poruch u lidí. Výsledek jejich práce byl publikován v březnu 2008 v časopise *American Journal of Psychiatry*.¹ Výzkumníci zapsali pacienty s OCD do programu dvoutýdenní behaviorální terapie. Tato poradenská technika může pacientům pomoci redukovat úzkost spojenou s OCD, míra úspěchu prokázaná u této terapie však byla nízká. Polovina pacientů v této studii dostala jen placebo, zatímco druhá polovina obdržela lék cykloserin, který zvyšuje aktivitu NMDA receptorů. I když obě skupiny vykazovaly zlepšení, u těch pacientů, kteří dostali cykloserin, byla prokázána větší redukce symptomů OCD. Tento rozdíl přetrvával minimálně po dobu jednoho následujícího měsíce po ukončení léčby. Ještě lepší je zjištění, že u těchto pacientů došlo i ke zlepšení symptomů deprese, která OCD často doprovází.

Tato studie navazuje na dřívější práci, která popisovala výhody využití cykloserinu v kombinaci s terapií jiných úzkostných poruch, včetně sociální fobie a strachu z výšek. Výzkumníci požadují rozsáhlejší zkoušku této procedury, která by poskytla jasnější obraz o tom, jak signifikantní tyto výhody ve skutečnosti jsou. Protože byl cykloserin schválen pro užití v humánní medicíně jako lék na tuberkulózu už před více než třiceti lety, měly by být tyto zkoušky poměrně jednoduše proveditelné.

Zaměřeno na léky utišující bolest

Léčba bolesti představuje výzvu v mnoha odlišných oblastech. Většina prodávaných léků na bolest má mnoho nedostatků, včetně návykových vlastností, redukce účinku po určité době a nežádoucích vedlejších účinků. Prohloubení poznání funkce nervového systému však umožňuje vědcům vytvářet léky zaměřené na specifické typy bolesti.

Iontové kanály jsou vstupními branami, které regulují tok molekul dovnitř a ven z buňky. Tzv. TRP-kanály (Transient Receptor Potential), které patří do rodiny iontových kanálů závislých na přechodném receptorovém potenciálu, jsou základem pro vnímání bolesti. Různí členové této rodiny reagují na různé typy podnětů, jako je chlad, teplo a fyzikální napětí. Všechny známé chemické látky, které blokují bolest, od kapsaicinu v chilli papričkách až po lidokaín – lokální anestetikum přinášející úlevu od pálení a svědění, jsou zacíleny na TRP proteiny nebo sodné kanály.

Migrény mohou způsobovat vysilující bolest a někteří lidé trpící takovými bolestmi hlavy reagují na používané léky jen chabě. Během posledního desetiletí spojovali výzkumníci migrénu se zvýšeným krevním průtokem v mozku, přičemž jde o proces, který je pod kontrolou nervového systému. Hlavové nervy (hlavně V. nervus trige-

minus) produkuje protein sražený s genem pro kalcitonin, tzv. CGRP (Calcitonin gene-related peptide), který způsobuje roztahování cév v mozku a tím zvyšuje i průtok krve. Proto léky, které blokují funkci CGRP vedou ke zmírňování symptomů migrény.

První takový lék by se měl postupně dostat na trh. Na setkání „Americké společnosti pro bolesti hlavy“ (American Headache Society) v roce 2008 prezentovali klinici výsledky 3. fáze klinické studie CGRP antagonistu MK-0974. Tento typ léčiva blokuje vazbu CGRP k receptoru ve snaze snížit dilataci (roztahování) krevních cév.² Tato látka sice léčí projevy migrény stejně efektivně jako jiné terapie, má však výrazně menší počet vedlejších účinků.

Výzkumníci také udělali pokrok v hledání nových technik léčby bolesti po úrazech a popáleninách. Identifikovali mutace v specifických sodných kanálech NaV1.7, které u lidí mění vnímání bolesti. Ztráta NaV1.7 kanálů způsobuje tzv. necitlivost vůči bolesti, což naznačuje, že jde o potenciální cíl pro léky utišující bolest.

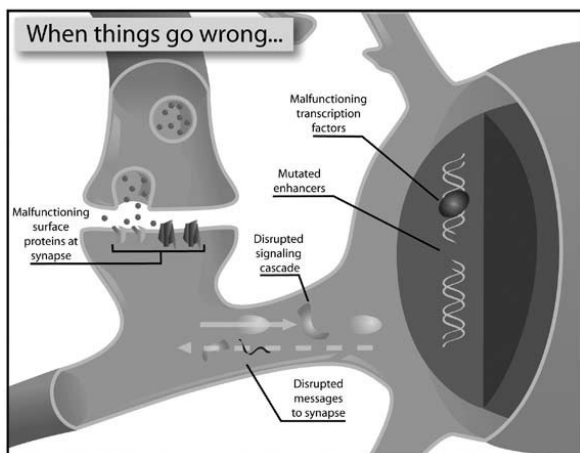
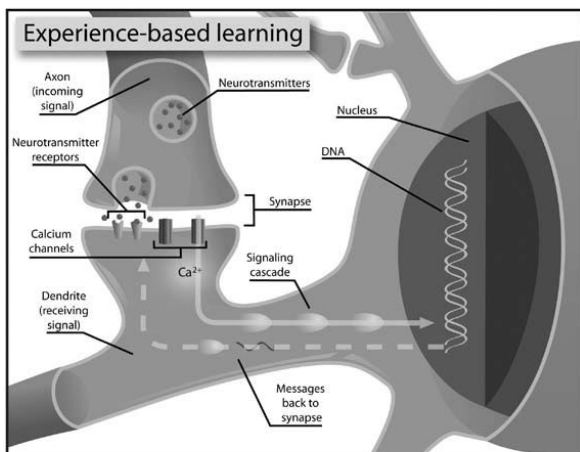
Výzkumníci z americké farmaceutické společnosti Merck zjistili, že protein v jedu produkovaném pavoukem tarantúlí, specificky váže NaV1.7 a blokuje tím jeho funkci. Také identifikovali část kanálu, která je klíčová pro tuto vazbu.³ Ačkoli protein z jedu tarantule není vhodný pro využití v podobě léku, jeho interakce s NaV1.7 bude sloužit jako model pro návrh terapií zacílených na bolest.

Genetika odhaluje mnoho příčin autismu

Sociální odstup typický pro autistické děti byl kdysi pokládán za výsledek chabých rodičovských schopností. Avšak jak stoupala incidence (výskyt) této poruchy, bok po boku s tím rostla i intenzita výzkumu této poruchy a také veřejný zájem o ni. Díky tomu začalo být postupně jasné, že autismus má biologický podklad. Důkazy dnes naznačují, že i sporadické (nedědičné) formy autismu mají svou genetickou komponentu, a že diagnóza může být zkomplikována výskytem jiných poruch. Dvě studie osvětlují naše nové chápání původu tzv. autistického spektra chorob (Autism Spectrum Disorders – ASDs).

Studie prováděná u dvojčat naznačuje, že dědičnost je jednou z dominantních příčin autismu. Výzkum z roku 2007 vedl ke zjištění, že u sporadických případů autismu se vyskytuje vysoká frekvence genetických abnormalit. Jde konkrétně o tzv. variabilitu v počtu kopií genů (Copy number variations – CNVs). CNVs se objevuje, když nějaký velký segment chromozomu buďto chybí nebo je zdvojen. Tyto abnormality se u lidí objevují poměrně často bez nějakých významných projevů. Studie publikovaná v roce 2008 v časopise *New England Journal of Medicine*, která byla provedena pod vedením Asociace autistů, zjistila, že CNVs je spojená i s dědičnými formami autismu.⁴

A neuro-genetic model of autism



Genová mutace může vést k různým buněčným „nehodám“ vedoucím k autismu, které ohrožují schopnost mozku formovat na základě zkušenosti vhodná neuronální spojení. Horní obrázek ukazuje, jak se učení založené na zkušenosti objevuje v mozku spolu s elektrickým signálem putujícím dolů po axonu, kde dosáhne synapse, a kde se vyloučí poslové, tzv. neurotransmitery, které pak způsobí otevření speciálních kanálů na povrchu dalšího přijímajícího neuronu. Kaskáda signálů pak putuje k jádru neuronu, kde spouští „program“ zahrnující různorodé geny, které pak komunikují zpátky tak, že neuronu umožňují posilovat, oslabovat, vytvářet nebo ničit synapse, nebo z již existující synapse vytvořit jiný typ. Některé buněčné poruchy jsou popsány ve spodním obrázku.

(Graham Paterson / Dětská nemocnice v Bostonu)

Tým spolupracovníků identifikoval specifické oblasti lidského chromozomu 16 (16p11.2), které byly často pozměněné u pacientů s ASDs. V některých případech tato oblast a v ní obsažené geny prostě chybí, jiní pacienti mají naopak kopie této oblasti 16p11.2 navíc. Výsledky naznačují, že počet kopií genu(ů) v této oblasti mají větší význam pro vznik autismu nežli pouhá přítomnost nebo absence této části chromozomu.

Mezinárodní tým vědců studoval soubor rodin, který zahrnoval i autistické děti narozené v manželstvích mezi blízkými příbuznými (bratřenci a sestřenicemi), v důsledku čehož vzrostla pravděpodobnost, že budou nositeli dvou kopií identické oblasti DNA.⁵ Studie vedla k identifikaci šesti nových genů asociovaných s autismem. Také byly označeny další oblasti lidského genomu, které jsou odstraněny u lidí s au-

tismem. Jeden z genů, NHE9, byl identifikován nejen u pacientů s autismem, ale také u těch s epilepsií. Autoři zjistili, že tento NHE9 byl poškozen také u relativně zdravých jedinců s projevy podobnými autismu.

Identifikované geny vykonávají různé funkce, například umožňují nervovým buňkám přenos signálů a regulaci lokalizace a stability proteinů v nervovém systému. Různorodé funkce těchto genů a častý společný výskyt ASD a jiných poruch nervového systému vedly autory k závěru, že symptomy autismu jsou způsobené různými poruchami, které se vyskytující na pozadí klinického obrazu. Podle autorů se „architektura autistického genomu podobá genetické struktuře chromozomů u mentální retardace a epilepsie, s mnohými syndromy často unikátními pro každého jedince.“

Teorie fragilního X chromozomu ukazuje cestu k možným terapiím

Experimenty využívající myši pro model fragilního X chromozomu podporují teorii týkající se příčin tohoto dědičného onemocnění u lidí a směřují tak potenciální terapeutickou intervenci.

Syndrom fragilního X chromozomu je jednou z nejčastějších vrozených forem mentální retardace. Vyvolává přitom i další symptomy včetně autistického spektra poruch, záchvatových stavů a různých tělesných abnormalit. Toto onemocnění bylo poprvé spojováno s X chromozomem v roce 1943. V roce 1969 ho výzkumníci spojovali se změnou v struktuře postiženého X chromozomu. Až v roce 1991 vědci identifikovali molekulární základy této změny v důsledku mutace, ve které je malý, repetitivní (opakující se) úsek DNA zesílen, což vede k vzniku mnohonásobného počtu kopií určité sekvence. S rostoucím počtem těchto opakování, produkce proteinu FMRP, kódovaného fragilním X chromozomem, klesá.

FMRP kontroluje produkci mnohých proteinů v nervových buňkách, ale výsledky naznačují, že cílovým místem tohoto proteinu je receptor pro neurotransmitter glutamát s názvem mGluR5. Když v organizmu FMRP chybí, jako je to u pacientů s fragilním X chromozomem, stává se signalizace přes mGluR5 abnormálně aktivní. Článek publikovaný na konci roku 2007 testoval tento předpoklad přímo genetickou redukcí mGluR5 u myši.⁶

Myši s mutací, která eliminovala FMRP gen, vykazovaly projevy podobné těm, které jsou pozorovatelné u pacientů s fragilním X. Když ale těmto myším chyběla jedna kopie genu pro mGluR5, byla většina defektních projevů potlačena. Výzkumníci také zjistili, že u myši byla obnovena normální exprese proteinů v nervových buňkách, což korespondovalo s návratem k normální buněčné struktuře. Behaviorální testy také ukázaly, že taková redukce mGluR5 vedla k obnově normálního chování a paměťových funkcí u myši.

Existuje mnoho léků, které redukuje aktivitu mGluR5 receptorů, další takové „antagonisté“ jsou momentálně ve vývoji, ačkoli v současnosti ani jeden z nich nebyl schválen pro terapeutické použití v léčbě syndromu fragilního X chromozomu u lidí.

Mark Bear a jeho kolegové publikovali v roce 2008 souhrnný článek o fragilním X chromozomu, ve kterém se zastávají stále silnější podpory lidských klinických studií s antagonisty mGluR5.⁷ Na základě těchto a jiných pokusů na zvířatech, bylo v roce 2008 zahájeno několik málo studií i u lidí se syndromem fragilního X chromozomu a jiných poruch.⁸

Tvorba jednotné teorie spánku

Funkce spánku u lidí zůstává předmětem debat, podobně jako otázka, zda se skutečně vyskytuje i u jiných živočichů. Dva souhrnné články z roku 2008 byly věnované spánkovému cyklu napříč různými druhy živočichů. Jiná studie z roku 2007 navrhovala model lidského spánku kontrolovaného převážně metabolickými potřebami.

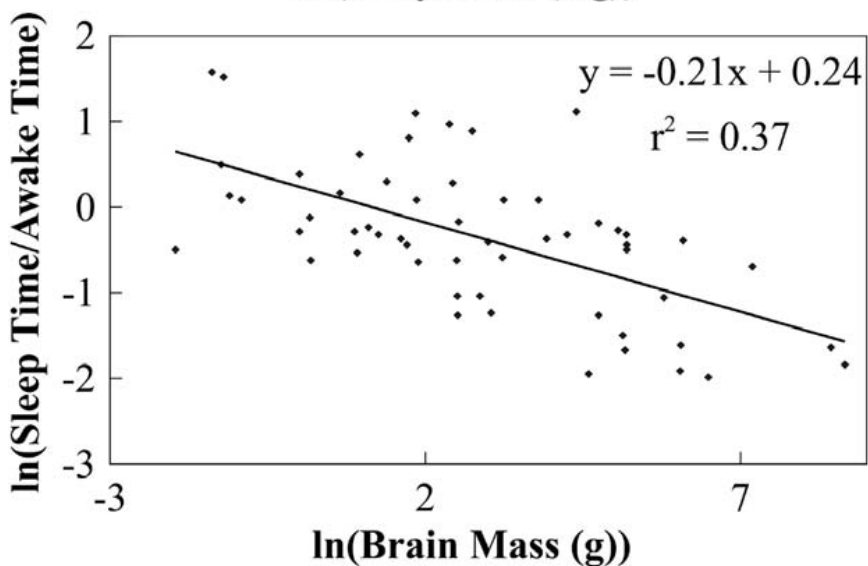
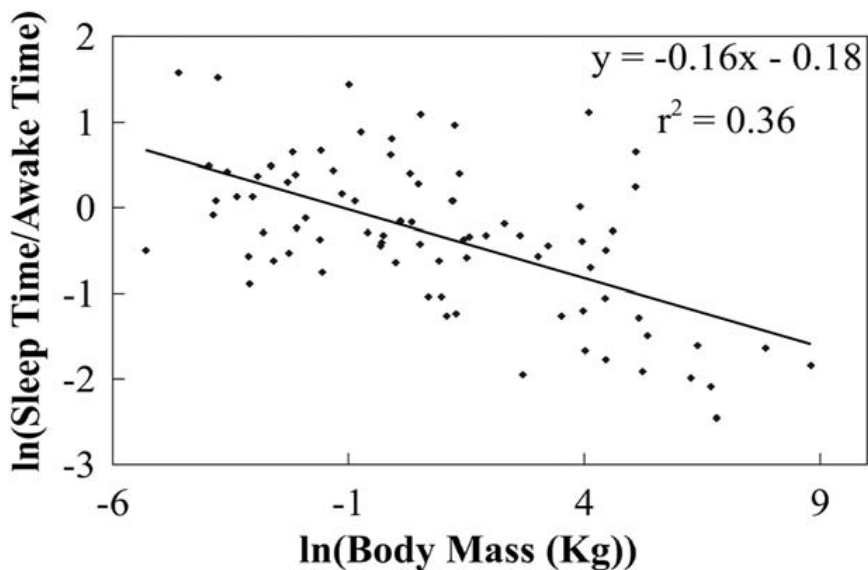
Na molekulární úrovni je mnoho proteinů kontrolujících cirkadiánní rytmus aktivity a spánku, které jsou konzervativní od mouchy až po člověka. Navzdory tomu Jerome Siegel ve svém souhrnném článku z roku 2008 oponuje běžně přijímanému tvrzení že „všechny zvířata spí“. Zjistil totiž, že taková domněnka není ověřitelná existujícími metodami výzkumu.⁹ Jenom 50 z asi 16000 druhů obratlovců bylo podrobeno testování na základě běžných kritérií spánku.

Ve skutečnosti se zdá, že aktivita, kterou považujeme za spánek se prudce mění od jednoho druhu k jinému. Jiný shrnující článek publikovaný Siegelem a Ravi Alladou v roce 2008 se zaměřil na vzorce mozkové aktivity u různých druhů živočichů během spánku.¹⁰ Spánkové studie u suchozemských savců (včetně člověka) typicky měří elektrickou aktivitu mozku pomocí elektroencefalogramu (EEG). Zmíněná studie však zjistila nepřítomnost identifikovatelných EEG znaků spánku u rozmanitého souboru zvířat. To naznačuje, že tyto „vzorce“ nerepresentují základní znak spánku u zvířat.

Některé spánkové aktivity mohou být jedinečné pro daný druh. Navzdory tomu se zdá, že některé molekulární aspekty spánku jsou společné pro všechny: od mouchy přes červy až k člověku. Studium hmyzích genetických modelů tak může pomoci při odhalování základních prvků spánku u mnohem komplexnějších organizmů, jako i u člověka.

Jiné současné výzkumy se zaměřily na dvě potenciaální funkce spánku. Tou první je podpora konsolidace (upevňování) naučených paměťových stop, které jsou shromažďovány během hodin aktivní fáze. Ta druhá zdůrazňuje úlohu spánku při opravách poškození způsobených zvláštními metabolickými nároky.¹¹

Každý z těchto dvou předpokladů je experimentálně podpořen. Úloha metabolismu je založena na faktu, že menší zvířata, která mají mnohem vyšší celkový metabolismus, spí signifikantně déle než větší zvířata. Například myš typicky prospí více než polovinu dne, zatímco slon spí méně než čtyři hodiny denně. Výsledky studie, publikované v březnu 2007 Vanem Savagem a jeho kolegy z Institutu Santa Fe, naznačují, že buněčný objem a jeho poměr vůči metabolismu se mění v závislosti na velikosti zvířete. To podporuje představu, že spánek může být reakcí na metabolické potřeby buněk organizmu.¹²



Vrchní graf s logaritickým vynesemím tělesné hmotnosti různých druhů zvířat vůči času stráveného spánkem ukazuje, že poměr trvání spánku (vůči času aktivní fáze) klesá s rostoucí hmotností těla. Dolní graf ukazuje podobnou závislost času tráveného spánkem, který klesá s rostoucí hmotností mozku.

(Van M. Sabate, PhD. A G Eoffrey B. West, PhD.)

Měřením za pomoci elektrod umístěných v mozku spících potkanů byly objeveny vzorce aktivity, které rekapitulovaly ty vzorce, které byly pozorované již předtím během aktivní fáze. Toto pozorování podporuje předpoklad, že spánek hraje důležitou úlohu v konsolidaci paměti.

Tyto dva předpoklady se však vůči sobě zdají být nekonzistentní. Když větší živočichové tráví většinu dne vzhůru, potom by jejich komplexní mozky měly vyžadovat více času pro upevňování vzpomínek. Také poměr velikosti mozku ke hmotnosti těla se výrazně mění napříč druhovým složením, z čeho vyplývá, že pro rozličné druhy živočichů může mozek tvořit odlišné procento celkové hmotnosti těla.

Teorie publikovaná Savagem vztahuje hmotnost těla a metabolismus vůči dvěma proměnným, vůči času tráveného spánkem a taky vůči podílu času stráveného v REM fázi spánku (normální fáze spánku, která se zdá být důležitou pro paměť, ale i pro jiné funkce aktivního organismu). Tento výzkumný model umožňuje přesně předvídat oba tyto aspekty a jako vstupní signál používá váhu těla a hodnotu bazálního metabolismu naměřenou u 96ti druhů savců, které se výrazně liší svou tělesnou velikostí.

Autoři článek uzavírají slovy: „Spánek je specifický stav mozku, který je primárně věnován rozhodujícím aktivitám oprav a reorganizace.“ Momentálně jejich teorie nedokáže určit, která z těchto akcí má zásadnější význam, ale předpokládají, že další biologické studie založené na jejich modelu mohou přinést lepší porozumění.

Hlubková stimulace mozku se rozvíjí díky novým cílům

U hlubkové mozkové stimulace (Deep Brain Stimulation – DBS) se do mozku pacienta trpícího poruchou hybnosti, například Parkinsonovou nemocí (Parkinson Disease – PD), implantují elektrody, které vedou elektrické impulzy. Tato technologie se osvědčila natolik, že celý úkon dnes hradí zdravotní pojišťovna (americká pojišťovací společnost Medicare). „Dnes už není pochyb o tom, že DBS může výrazně pomoci pacientům trpícím PD nebo jinými poruchami hybnosti,“ zhodnotil Jerrold Vitek z Kliniky v Clevelandu.¹³ Hranice používání DBS se v současnosti přesunuly i k jiným nemocem, jedná se např. o klinické deprese a Tourettův syndrom.

Vitek poznamenal, že dosud nebylo objasněno, jak DBS vlastně způsobuje dlouhodobé změny mozkové aktivity. Přesto však schopnost inhibovat aktivitu neuronů naznačuje, že by se DBS mohla stát efektivní terapií i jiných poruch, u kterých dochází k nadměrné aktivaci některých oblastí mozku.

V současnosti vznikají pilotní studie, které začaly s aplikací DBS v případech deprese, u kterých jiné tradiční formy terapie selhaly. Ve studii z roku 2008 s dvaceti pacienty trpícími závažnou depresí, došlo u 35 % osob k redukcí symptomů po měsíci od zavedení DBS elektrod. Šest měsíců po operaci zareagovala na terapii více než polovina pacientů, přičemž sedm z nich vykazovalo úplnou remisi (odeznění symptomů) deprese.¹⁴ DBS je také experimentálně používána jako terapie u malého počtu pacientů s Tourettovým syndromem, neuropsychiatrickou poruchou, mezi jejichž charakteristické rysy patří motorické a vokální tiky. Patologie Tourettova syndromu, která může v některých pří-

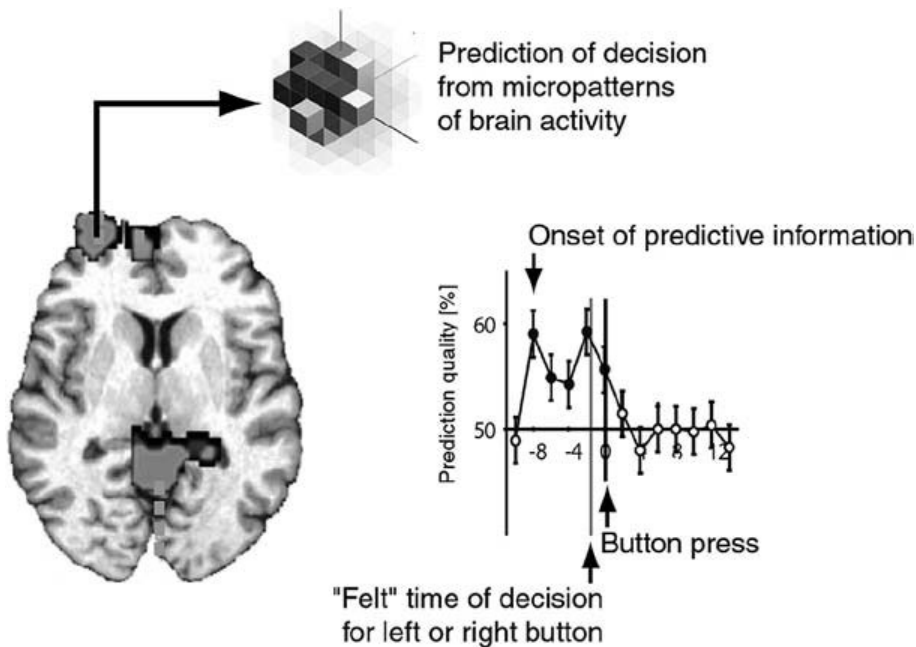
padech způsobit obsedantně kompulzivní a sebepoškozující chování, je dodnes otázkou debat. Od roku 1999 však byla DBS úspěšně aplikována na několik různých oblastí mozku u pacientů s Tourettovým syndromem, kteří nereagovali na jiné formy terapie.

Studie u osmnácti pacientů s těžkou formou Tourettova syndromu zjistila, že několik měsíců po operaci se symptomy u každého z pacientů snížily bez nepříznivých vedlejších účinků. Tento pokus byl zaměřen na některé specifické oblasti thalamu (části mezimozku), které jsou známy jako centromediální parafascikulární a ventrálně orální talamická jádra. Tato procedura byla následně doporučena jako užitečná a bezpečná léčba Tourettova syndromu.¹⁵ Ne všichni pacienti však reagovali stejně dobře. Proto budou nutné další studie, které by přezkoumaly faktory ovlivňující míru úspěšnosti této terapie.

Neuroetika: Očekávání spojená s technologiemi budoucnosti v medicíně

Vědci zabývající se otázkou neuroetiky hledají mimo jiné i způsob, jak změřit morální a právní dopady současného neurovědeckého výzkumu na veřejné mínění. Budoucí vývoj nových technik a jejich aplikace totiž mohou vyvolávat strach a nejistotu u veřejnosti.

Použití metody funkční zobrazovací magnetické rezonance (fMRI) v poslední době jako detektoru lži, politického kompasu, emočního sledování a všestranné „čtečky mysli“ si získalo pozornost médií, což rozhněvalo některé vědce obávající se zneužití této technologie. Naopak pro další vědce představuje tato metoda slibné a ještě neprobádané oblasti výzkumu. Výzkum v roce 2008 rozvířil debatu, zda je možné předvídat určitá rozhodnutí ještě předtím než jsou vědomě učiněna. Technika funkční MRI využívá MRI zařízení, které umožňuje neinvazivní (neagresivní) sledování změn v průtoku krve mozky, a které tak poskytuje informace o neurální aktivitě v jednotlivých oblastech mozku. Neurovědci využívají tuto techniku k označení oblastí, které jsou zapojené v normálních mentálních procesech a rozdíly v získaných fMRI signálech pak mohou být připsány některým poruchám nervového systému. V roce 2008 John Dylan Haynes a jeho kolegové z Max Planck Institutu pro kognitivní neurovědy měřili mozkovou aktivitu subjektů, jejichž úkolem bylo mačkat páčku levou nebo pravou rukou. Pokusné osoby si mohly pokaždé zvolit, kterou ruku použijí, byly však instruovány, aby si zapamatovaly přesný okamžik, kdy učinily vědomé rozhodnutí. Za pomoci identifikace příslušných vzorů mozkové aktivity a jejich následného rozpoznání u dalších pokusných subjektů využitím počítačové analýzy, jsou vědci schopni předvídat, kterou ruku použije daný jedinec při stisknutí tlačítka ještě sedm sekund předtím, než sám zaznamenal toto vědomé rozhodnutí. V některých případech pomáhá mozková aktivita předvídat pohyb plných deset sekund před vědomým úmyslem ho uskutečnit.¹⁶



Aktivita v určitých oblastech mozku (zobrazená v podobě tmavě šedých skvrn) může předvídat výsledek rozhodnutí jedince více než sedm minut před tím, než ho vědomě udělá. Ve vrchní části obrázku je trojdimenzionální struktura zobrazující vzor získaný počítačovou analýzou mozkové aktivity v jedné z oblastí mozku. Graf zobrazuje informace získané za pomoci počítačového klasifikátoru vzorů mozkové aktivity, který se „učí“ rozpoznávat předvídatelnou aktivitu.

(John-Dylan Haynes, PhD.)

Zdravý rozum nám napovídá, že by lidé měli mít možnost vybírat si mezi možnými činnostmi na základě své vlastní vůle, ale zdá se, že studie J. D. Haynese naznačuje opak. Autoři se domnívají, že zpoždění mezi signálem mozkové aktivity a samotným oznámením volby „pravděpodobně odráží výkon oblastí vyšší nervové činnosti, které začínají připravovat nadcházející rozhodnutí daleko předtím, než se dostane do vědomé pozornosti.“

Vzhledem ke své délce nemůže být toto zpoždění uspokojivě vysvětleno jako výpočetní chyba na straně subjektu, pokud jde o to, kdy udělal rozhodnutí, což byl důvod, proč byly kritizovány dřívější práce v této oblasti. Autoři se zdržují diskuze o morálních aspektech jejich výzkumu a taky nezmiňují potenciální klinické nebo komerční využití.

POZNÁMKY

Návykové látky a závislosti: Hledání cest, kterými vzniká závislost

1. Pert CB and Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in human tissue. *Science* 1973 179(77):1011–1014.
2. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Moran BA, and Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975 258(5536):577–579.
3. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelertner J, Volpicelli JR, and O'Brien CP. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003 28(8):1546–1552.
4. Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, and Goldman D. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 2008 65(2):135–144.
5. Ehlers CL, Lind PA, and Wilhelmsen KC. Association between single nucleotide polymorphisms in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and self-reported response to alcohol in American Indians. *BMC Medical Genetics* 2008 9:35.
6. Nielsen DA, Yuferov V, Hamon S, Jackson C, Ho A, Ott J, and Kreek MJ. Increased OPRM1 DNA methylation in lymphocytes of methadone-maintained former heroin addicts. *Neuropsychopharmacology* 2008, online publication July 23, 2008; doi:10.1038/npp.2008.108.
7. Vale W., Speiss J, Rivier C, and Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981 213(4514):1394–1397.
8. Sommer WH, Rimondini R, Hansson AC, Hipskind PA, Gehlert DR, Barr CS, and Heilig MA. Upregulation of voluntary alcohol intake, behavioral sensitivity to stress, and amygdala Crhr1 expression following a history of dependence. *Biological Psychiatry* 2008 63(2):139–145.
9. Blomeyer D, Treutlein J, Esser G, Schmidt MH, Schumann G, and Laucht M. Interaction between Crhr1 gene and stressful life events predicts adolescent heavy alcohol use. *Biological Psychiatry* 2008 63(2):146–151.

10. George DT, Gilman J, Hersh J, Thorsell A, Herion D, Geyer C, Peng X, Kielbasa W, Rawlings R, Brandt JE, Gehlert DR, Tauscher J, Hunt SP, Hommer D, and Heilig M. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. *Science* 2008 319(5869):1536–1539.

Nové směrování ve výzkumu Alzheimerovy nemoci : Úspěchy a nezdary

11. Tanzi RE and Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective. *Cell* 2005 120(4):545–555.
12. St. George-Hyslop PJ, Tanzi RE, Polinsky RJ, Haines JL, Nee L, Watkins PC, Myers RH, Feldman RG, Pollen D, Drachman D, Growdon J, Bruni A, Foncin J, Salmon D, Frommelt P, Amaducci L, Sorbi S, Piacentini S, Stewart GD, Hobbs WJ, Conneally PM, Gusella JF. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987 235(4791):885–890.
13. Hu N, Smith IM, Walsh DM, and Rowan MJ. Soluble amyloid- β peptides potently disrupt hippocampal synaptic plasticity in the absence of cerebrovascular dysfunction in vivo. *Brain* 2008, 131(9):2414–2424.
14. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, and Selkoe DJ. Amyloid- β dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine* 2008 14:837–842.
15. St. George-Hyslop PJ and Morris JC. Will anti-amyloid therapies work for Alzheimer's disease? *Lancet* 2008 372(9634):180–182.
16. Green RC, Schneider LS, Hendrix SB, Zavitz KH, and Swabb E. Safety and efficacy of tarenflurbil in subjects with mild Alzheimer's disease: Results from an 18-month multi-center phase 3 trial. Presentation at ICAD, July 29, 2008. Also, press briefing by Robert C. Green, Co-Director, Alzheimer's Disease Clinical and Research Program, Professor of Neurology, Genetics, and Epidemiology at Boston
17. University School of Medicine and a lead investigator on the Phase III trial of Flurizan, at ICAD, July 29, 2008.
18. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal J, Zotova E, and Nicholl JAR. Long-term effects of A- β 42 immunization in Alzheimer's disease: Follow-up of a randomized, placebo-controlled Phase 1 trial. *Lancet* 2008 372(9634):216–223.

19. Whitehouse, PJ. *The Myth of Alzheimer's*. St. Martin's Press, 2008.
20. West MJ, Coleman PD, Flood DG, and Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease. *Lancet* 1994 344:769–772.
21. den Dunnen WFA, Brouwer WH, Bijlard E, Kamphuis J, van Linschoten K, Eggens-Meijer E, and Holstege G. No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiology of Aging* 2008 29(8):1127–1132. Also, Del Tredici K. and Braak H. Neurofibrillary changes of the Alzheimer type in very elderly individuals: Neither inevitable nor benign. *Neurobiology of Aging* 2008 29(8):1133–1136.
22. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, and Schacter DL. The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008 1124:1–38.
23. King ME, Kan HM, Baas PW, Erisir A, Glabe CG, and Bloom GS. Tau-dependent microtubule disassembly initiated by prefibrillar beta-amyloid. *Journal of Cell Biology* 2006 175(4):541–546.
24. Nixon RA, Yang D, and Lee J. Neurodegenerative lysosomal disorders. *Autophagy* 2008 4(5):1–10. Also, <http://www.landesbioscience.com/journals/autophagy/article/6259>.
25. Lee J-A and Gao F-B. Regulation of A-beta pathology by beclin 1: A protective role for autophagy? *Journal of Clinical Investigation* 2008 118(6):2015–2018.
26. Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA, Small S, Spencer B, Rockenstein E, Levine B, and Wyss-Coray T. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid-beta accumulation in mice. *Journal of Clinical Investigation* 2008 118(6):2190–2199. Also, Wyss-Coray, T. The autophagy protein beclin 1 is reduced in early Alzheimer's disease and regulates A-beta accumulation *in vivo*. Presentation at ICAD, July 31, 2008.
27. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, Seely L, and Hung D. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008 372(9634):207–215.
28. Wischik CM, Bentham P, Wischik DJ, and Kwang Meng Seng. Tau aggregation inhibitor (TAI) therapy with rember arrests disease progression in mild and moderate Alzheimer's disease over 50 weeks. Presentation at ICAD, July 29, 2008.

29. Masters CL. Rational therapeutic strategies for modifying Alzheimer's disease: A-beta oligomers as the validated target. Presentation at ICAD, July 28, 2008.
30. Relkin NR. Natural human antibodies targeting amyloid aggregates in intravenous immunoglobulin. Presentation at ICAD, July 27, 2008. Also, interview with Relkin.

Pátrání po lepších způsobech léčby schizofrenie: Šťěstí a věda

31. 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.
32. Behrens MM, Ali SS, Dao DN, Lucero J, Shekhtman G, Quick KL, and Dugan LL. Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase. *Science* 2007 318(5856):1645–1647.
33. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, and Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database. *Nature Genetics* 2008 40(7):827–834.
34. Moghaddam B and Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 1998 281(5381):1349–1352.
35. Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Oishi K, Hookway C, Kong S, Wu D, Xue R, Andradé M, Tankou S, Mori S, Gallagher M, Ishizuka K, Pletnikov M, Kida S, and Sawa A. Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(36):14501–14506.
36. Zhang Y, Behrens MM, and Lisman JE. Prolonged exposure to NMDAR antagonist suppresses inhibitory synaptic transmission in prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology* 2008 100(2):959–965.

Spojení mozku a stroje: Sci-fi představa, která vstupuje do klinické praxe

37. Hochberg LR, Serruya MD, Friebs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, and Donoghue JD. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006 442(13):164–170.
38. Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, and Schwartz AB. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 2008 453(7198):1098–1101.
39. Carey B. Monkeys think, moving artificial arm as own. *New York Times*, May 29, 2008.
40. Kalaska JF. News and views: Brain control of a helping hand. *Nature* 2008 453:994–995.
41. Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov DF, Patil PG, Henriquez CS, and Nicolelis MA. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *Public Library of Science–Biology* 2003 1(2):E42.
42. Blakeslee S. Monkey's thoughts propel robot, a step that may help humans. *New York Times*, January 15, 2008.

Problém obezity: Když nás zrazují naše hormony

43. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, and Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 372(6505):425–432.
44. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, and Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999 402(6762):656–660.
45. Wang G, Volkow N, Logan J, Pappas N, Wong C, Zhu W, Netusil N, and Fowler J. Brain dopamine and obesity. *The Lancet* 2001 357(9253):354–357.
46. Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, Willency JA, Knierman MD, Jin Z, Witcher DR, Luo S, Oniya JE, and Hale JE. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008 105(17):6320–6325.
47. Yang J, Brown MS, Lian G, Grishin NV, and Goldstein JL. Identification of the acyl-transferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008 132(3):387–396.

48. Bouret SG, Gorski JN, Patterson CM, Chen S, Levin BE, and Simerly RB. Hypothalamic neural projections are permanently disrupted in diet-induced obese rats. *Cell Metabolism* 2008 7(2):179–185.
49. Liu CH, Heynen AJ, Hussain Shuler MG, and Bear MF. Cannabinoid receptor blockade reveals parallel plasticity mechanisms in different layers of mouse visual cortex. *Neuron* 2008 58(3):340–345.
50. Rosenbaum M, Sy M, Pavlovic K, Leibel RL, and Hirsh J. Leptin reverses weightloss induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *Journal of Clinical Investigation* 2008 118(7):2583–2591.
51. Burdo JR, Chen Q, Calcutt NA, and Schubert D. The pathological interaction between diabetes and presymptomatic Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2008 (March 27, 2008, online edition).
52. Beydoun MA, Beydoun HA, and Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: A systematic review and metaanalysis. *Obesity Reviews* 2008 9(3):204–218.

Posttraumatická stresová porucha a traumatické poranění mozku: Hojení trýzněného mozku

53. Pizarro J, Silver RC, and Prause J. Physical and mental health costs of traumatic war experiences among Civil War veterans. *Archives of General Psychiatry* 2006 63(2):193–200.
54. Pitman R. Combat effects on mental health: The more things change, the more they remain the same. *Archives of General Psychiatry* 2006 63(2):127–128.
55. Shin LM, Rauch SL, and Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006 1079:67–79.
56. Koenigs M, Huey ED, Raymond V, Cheon B, Solomon J, Wassermann EM, and Grafman J. Focal brain damage protects against post-traumatic stress disorder in combat veterans. *Nature Neuroscience* 2008 11(2):232–237.
57. Young KA, Bonkale WL, Holcomb LA, Hicks PB, and German DC. Major Depression, 5HTTLPR genotype, suicide, and antidepressant influences on thalamic volume. *British Journal of Psychiatry* 2008 192(4):285–289.

58. Myers KM and Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry* 2007 12(2):120–150.
59. Milad MR, Orr SP, Lasko NB, Chang Y, Rauch SL, and Pitman RK. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research* 2008 42(7):515–520.
60. Davis M, Barad M, Otto M, and Southwick S. Combining pharmacotherapy with cognitive behavioral therapy: Traditional and new approaches. *Journal of Traumatic Stress* 2006 19(5):571–581.
61. Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, and Pitman RK. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2008 42(6):503–506.
62. Gerardi M, Rothbaum BO, Ressler K, Heekin M, and Rizzo A. Virtual reality exposure therapy using a virtual Iraq: Case report. *Journal of Traumatic Stress* 2008 21(2):209–213.
63. Bhattacharjee Y. Shell shock revisited: Solving the puzzle of blast trauma. *Science* 2008 319(5862):406–408.
64. Wright DW, Hoffman SW, Virmani S, and Stein DG. Effects of medroxyprogesterone acetate on cerebral oedema and spatial learning performance after traumatic brain injury in rats. *Brain Injury* 2008 22(2):107–113.
65. Wright DW, Kellerman AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC, Salomone JP, Dent LL, Harris OA, Ander DS, Lowery DW, Patel MM, Denson DD, Gordon AB, Wald MM, Gupta S, Hoffman SW, and Stein DG. ProTECT: A randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Annals of Emergency Medicine* 2007 49(4):391–402.
66. Strangman GE, O’Neil-Pirozzi TM, Goldstein R, Kelkar K, Katz DI, Burke D, Rauch SL, Savage CR, and Glenn MB. Prediction of memory rehabilitation outcomes in traumatic brain injury by using functional magnetic resonance imaging. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2008 89(5):974–981.

Souhrn: Další zajímavé nálezy v roce 2008

67. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearlson GD, Reese HE, Cannistraro P, Jenike MA, and Rauch SL. Augmentation of behavioral therapy with d-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 2008 165(3):335–341.

68. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Koppen H, and Winner P. Acute antimigraine efficacy and tolerability of the novel oral CGRP receptor antagonist MK-0974: A phase III clinical trial versus placebo and zolmitriptan. Presented at American Headache Society Annual Scientific Meeting, June 2008, https://www.americanheadachesociety.org/assets/50th_abstracts.pdf (accessed October 22, 2008).
69. Schmalhofer W, Calhoun J, Burrows R, Bailey T, Kohler MG, Weinglass AB, Kaczorowski GJ, Garcia ML, Koltzenburg M, and Priest BT. ProTx-II, a selective inhibitor of NaV1.7 sodium channels, blocks action potential propagation in nociceptors. *Molecular Pharmacology Fast Forward* 2008 74(5):1476–1484.
70. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, Saemundsen E, Stefansson H, Ferreira MA, Green T, Platt OS, Ruderfer DM, Walsh CA, Altshuler D, Chakravarti A, Tanzi RE, Stefansson K, Santangelo SL, Gusella JF, Sklar P, Wu BL, and Daly MJ, for the Autism Consortium. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *New England Journal of Medicine* 2008 358(7):667–675.
71. Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, Kim TK, Lin Y, Hill RS, Mukaddes NM, Balkhy S, Gascon G, Hashmi A, Al-Saad S, Ware J, Joseph RM, Greenblatt R, Gleason D, Ertelt JA, Apse KA, Bodell A, Partlow JN, Barry B, Yao H, Markianos K, Ferland RJ, Greenberg ME, and Walsh CA. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science* 2008 321(5886):218–223.
72. Dölen G, Osterweil E, Rao BS, Smith GB, Auerbach BD, Chattarji S, and Bear MF. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron* 2007 56(6):955–962.
73. Bear MF, Dölen G, Osterweil E, and Nagarajan N. Fragile X: Translation in action. *Neuropsychopharmacology* 2008 33(1):84–87.
74. Hamilton J. Drugs hint at potential reversal of autism. *National Public Radio Morning Edition*, September 23, 2008.
75. Siegel JM. Do all animals sleep? *Trends in Neurosciences* 2008 31(4):208–213.
76. Allada R and Siegel JM. Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Current Biology* 2008 18(15):R670–R679.
77. Savage VM and Best GB. A quantitative, theoretical framework for understanding mammalian sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(3):1051–1056.

78. Savage VM, Allen AP, Brown JH, Gillooly JF, Herman AB, Woodruff WH, and West GB. Scaling of number, size, and metabolic rate of cells with body size in mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(11): 4718–4723.
79. Vitek J. Deep brain stimulation: How does it work? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008 75:S59–S65.
80. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamania C, Craddock RC, and Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2008 64(6):461–467.
81. Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, and Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: The surgery and stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008 79:136–142.
82. Soon CS, Brass M, Heinze H, and Haynes J. Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nature Neuroscience* 2008 11:543–545.



PŘEDSTAVTE SI SVĚT ...

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 elektronické 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 poraněních 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 pozmeněné, 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
Universtiy 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, P

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 Etti
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,
Germany

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,
Germany

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 Aca-
demy 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 Neu-
roscience 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,
Tbilisi, 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

OBSAH

Úvod	5
Carlos Belmonte, M.D., Ph.D. Prezident, International Brain Research Organization	
Perspektivy ve výzkumu zneužívání látek	9
Floyd E. Bloom, M.D.	
Návykové látky a závislosti: Hledání cest, kterými vzniká závislost	15
Elizabeth Norton Lasley	
Nové směrování ve výzkumu Alzheimerovy nemoci: Úspěchy a nezdary	25
Tom Valeo	
Pátrání po lepších způsobech léčby schizofrenie: Štěstí a věda	35
Hakon Heimer	
Spojení mozku a stroje: Sci-fi představa, která vstupuje do klinické praxe	43
Brenda Patoine	
Problém obezity: Když nás zrazují naše hormony	51
Scott Edwards	
Posttraumatická stresová porucha a traumatické poranění mozku: Hojení trýzněného mozku	59
Kayt Sukel	
Souhrn: Další zajímavé nálezy v roce 2008	69
John Timmer	
Poznámky	80
“Dana Alliance” a iniciativy pro výzkum mozku	89