



Změny v prokrvení mozku (PET/CT)

u pacientů léčených pro závislost na alkoholu

Luboš Janů

XVI. celostátní konference Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP
49. celostátní konference AT sekce Psychiatrické společnosti ČLS JEP

25. – 29. dubna 2010, Harmony Club Hotel ve Špindlerově Mlýně

O

B

- Proč nás zajímá neurobiologie?

S

- Jaké jsou hlavní nálezy?

A

- Metodika

H

- Výsledky

E

- Diskuze

M

- Závěr a výhled do budoucna

Závislost jako světový problém

jedna z nejčastějších nemocí: min 3% roční prevalence
8-14% celoživotní prevalence

vysoká komorbidita s ostatními nemocemi s následky:

6,1% úmrtí (12,3% ztrátu let díky předčasným úmrtím)

10,7% všech neschopností DALYs (disability-adjusted life years)

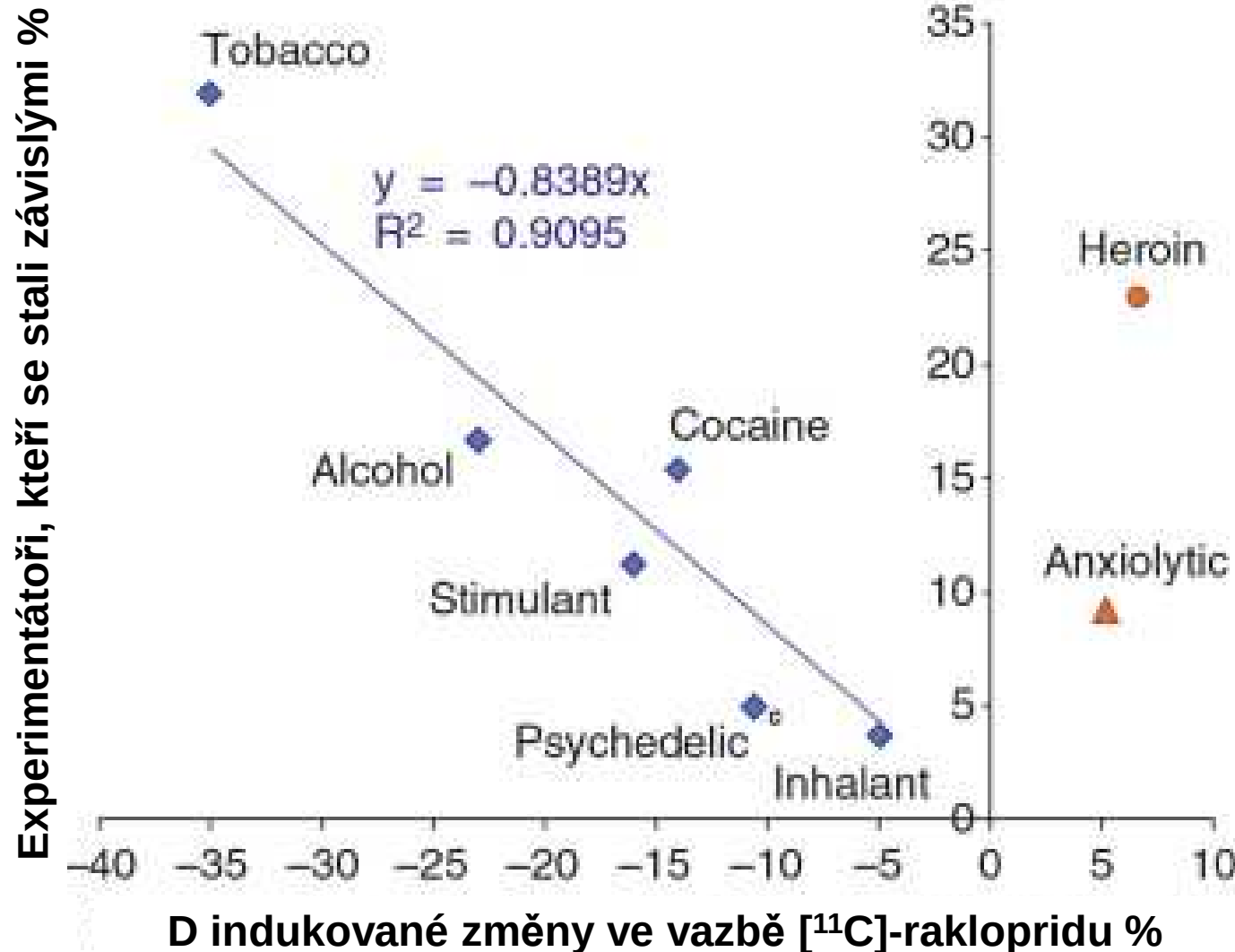
Neurobiologické koreláty (psychických, sociálních ... vlivů)
umožňují hodnotit i nevědomé procesy - craving.

Funkční vyšetření rychleji odráží změnu ve srovnání s
výpovědí pacienta – uvědomění, verbalizace, dlouhodobá
léčba není dostatečně účinná

LIMITY = INTERPRETACE!

Nové prostředky k individualizaci léčby (?) (Krampe et al 2007)

Potenciál závislosti a dopamin

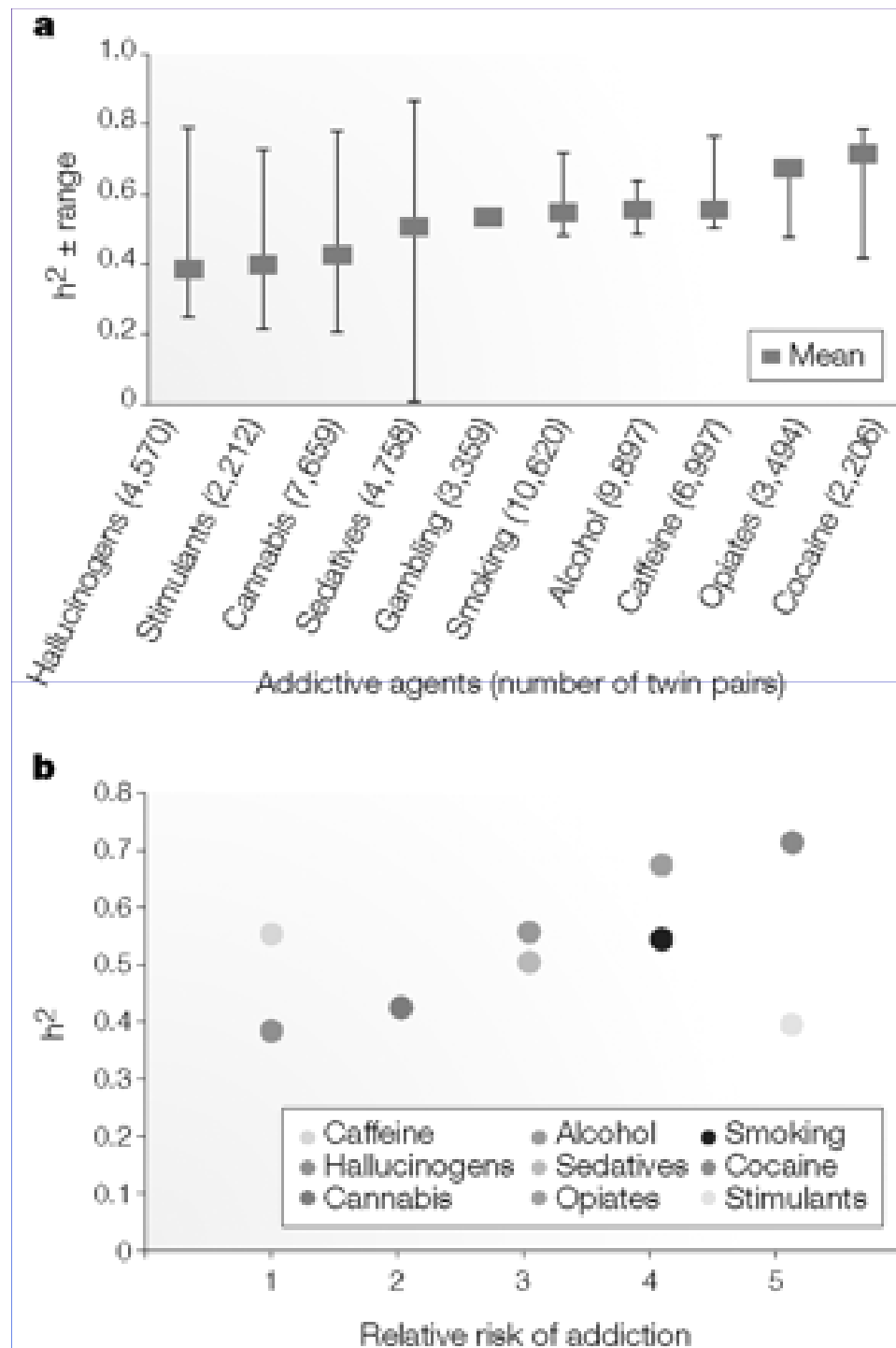


Potenciál závislosti může být závislý na schopnosti látky aktivovat systém odměn (nevytížený) díky společnému ovlivnění D vazby

Kam bychom položili následující aktivity:

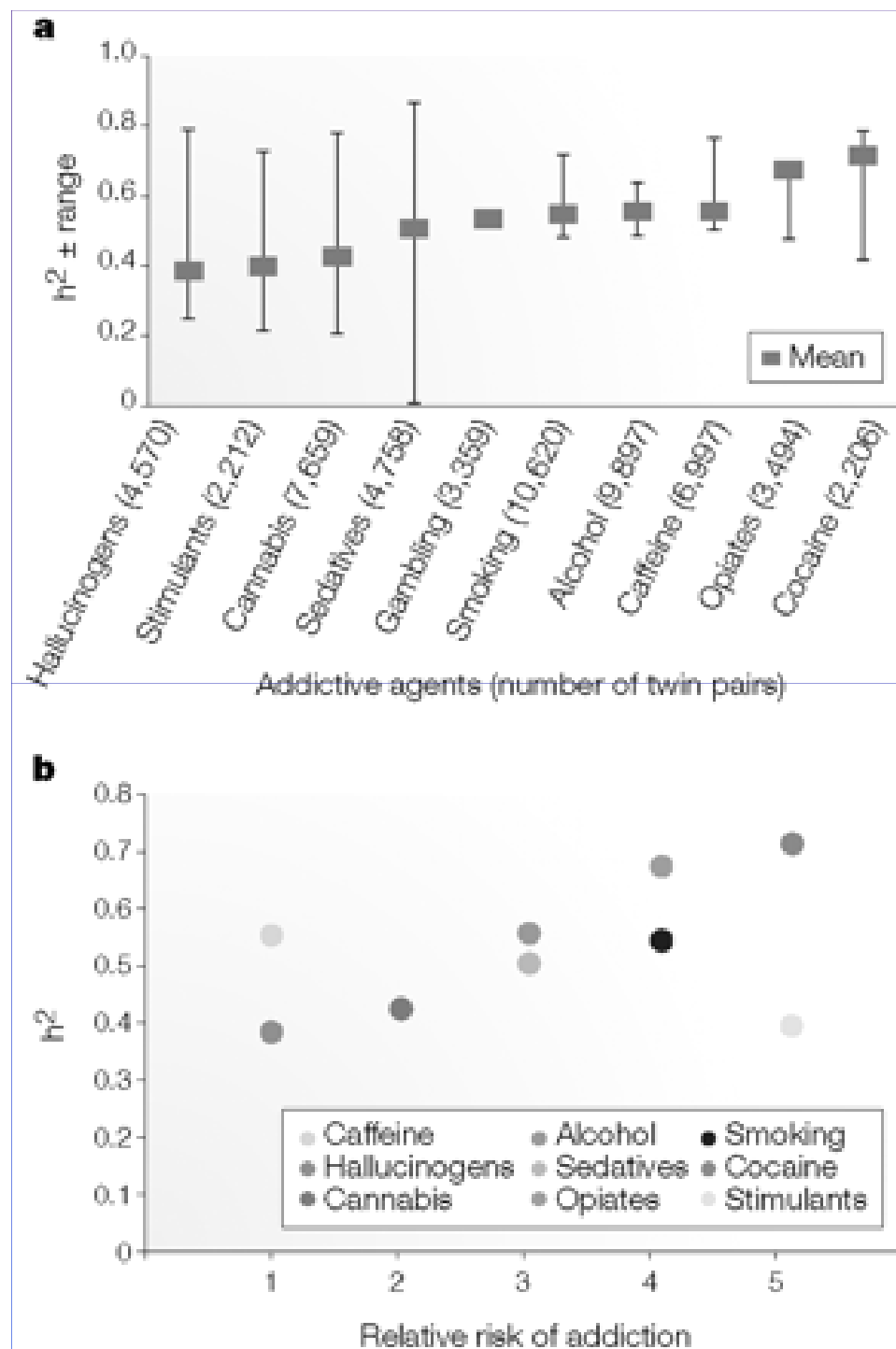
Jídlo
Sex
Pohyb (radostný)
Vyměšování

Nadužívání
x
spol. přijetí



Predispozice

- 40-75%
- Vliv prostředí
- Vliv zkušenosti s NL
- Vliv zahájení abuzu
- Mozek zapomíná



Predispozice

- 40-75%
- Vliv prostředí
- Vliv zkušenosti s NL
- Vliv zahájení abuzu
- Mozek zapomíná
- **ALE JENOM TROCHU !**

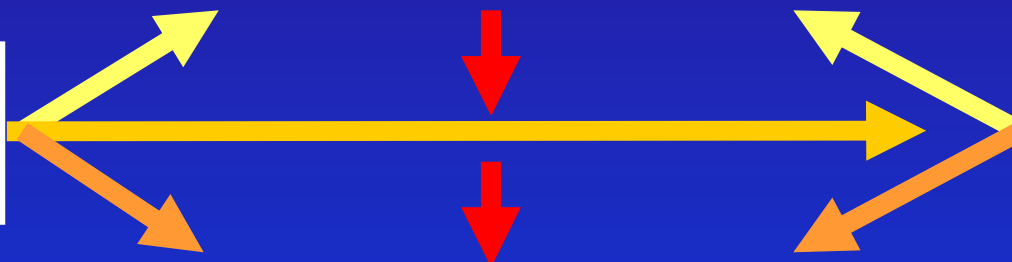
MODEL ZÁVISLOSTI

PSYCHOAKTIVNÍ LÁTKY



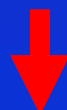
Synaptická struktura a funkce
Vzorce chování

genetická
predispozice



prostředí
psychika

Stabilní změny v synaptické struktuře a funkci
Vzorce chování

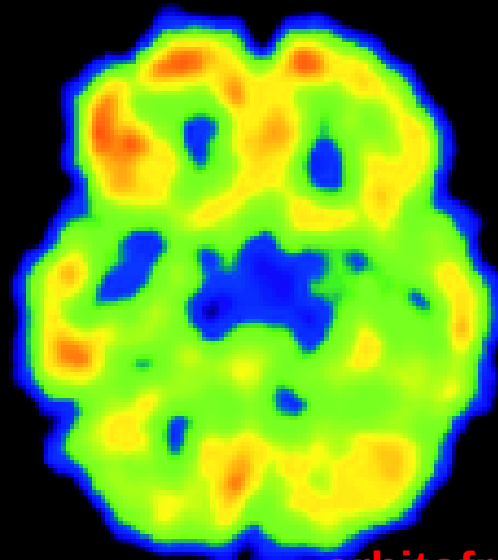
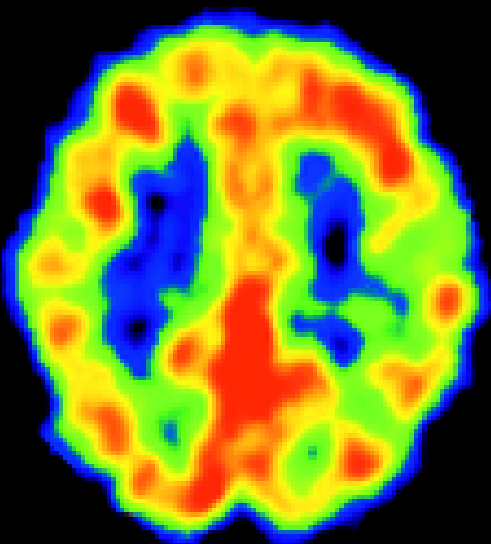


ZÁVISLOST

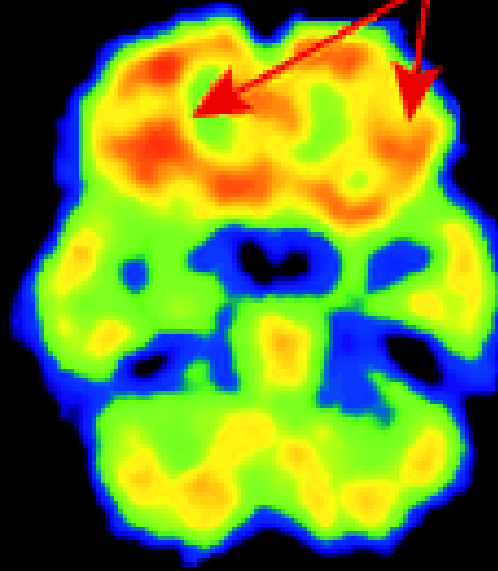
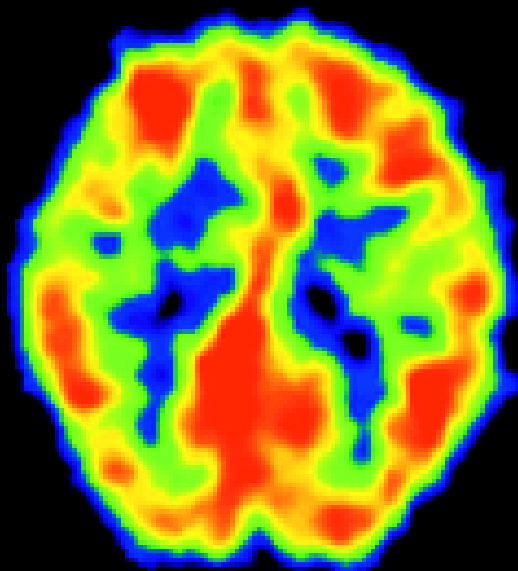
Posilování efektu látky (významná funkce), opakované intoxikace



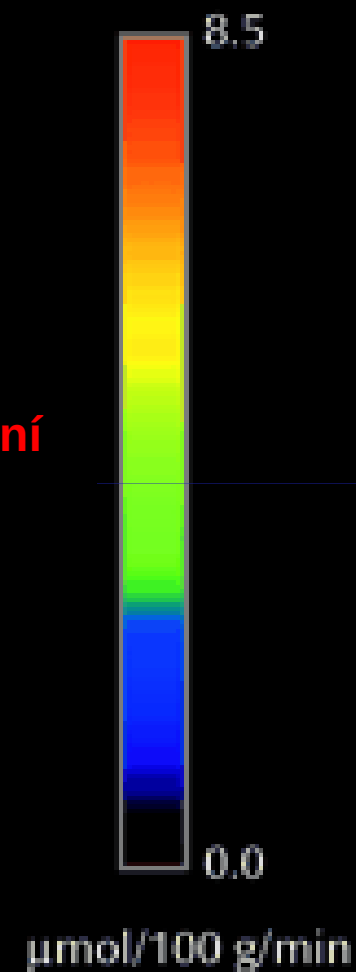
Rozhovor na neutrální téma



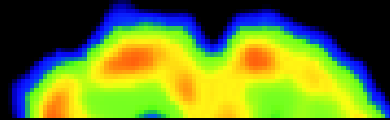
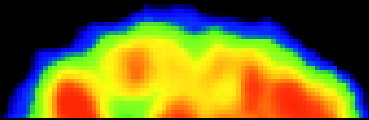
Rozhovor na téma kokain



orbitofrontální
kortikální
aktivace



Rozhovor na neutrální téma



Dysforie = aktivace inferiorní a orbitofrontální kůry
(fCBF u žen bilaterálně, u mužů vlevo, $p < 0,01$)

Pardo et al 1993, Daglish et al 2003

**Aktivace orbitofrontální kůry a př.cingula u závislých
při intoxikaci a během cravingu a deaktivovány
během odnětí**

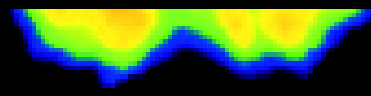
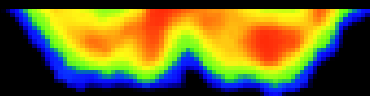
Gaglish et al 2001, Goldstein et Volkow 2002

**Relabující pacienti měli na počátku abstinence snížený
rCBF v mediálním frontálním laloku bilaterálně oproti
abstinujícím**

Noel et al 2002

**Přehled 52 zobraz.vyšetření: orbitofrontální kůra
hypoaktivní po detoxifikaci. Craving a hyperaktivita
nebo zvýšení po podnětu méně přesvědčivé**

Dom et al 2005



Goldstein et Volkow 2005

Základní východiska

Hypotéza:

Objem a metabolismus (18FDG PET/CT) frontálního kortexu u závislých na alkoholu negativně koreluje s délkou a mírou abuzu a pozitivně s perzistencí v léčbě

Změna aktivity prefrontálního kortexu koreluje s retencí v léčbě (ambulantní doléčování), klinickým stavem a délkou abstinence, cravingem, anhedonií

Změny nejsou ovlivněny pohlavím, depresí, úzkostí...

Základní východiska

Hypotéza:

Objem a metabolismus (18FDG PET/CT) frontálního kortexu u závislých na alkoholu negativně koreluje s délkou a mírou abuzu a pozitivně s perzistencí v léčbě

Změna aktivity prefrontálního kortexu koreluje s retencí v léčbě (ambulantní doléčování), klinickým stavem a délkou abstinence, cravingem, anhedonií

Změny nejsou ovlivněny pohlavím, depresí, úzkostí...

Základní východiska

koregistrovaný PET/CT scan:

1.týden = min. 5 dní detoxifikovaný hospitalizovaný pacient
(n = 28/19) se závislostí na alkoholu, bez dalších léků a nemocí

7. týden = min. 6 týdnů abstinence + intenzivní psth
(skupinová, strukturovaná, prvky KBT)

škály: Zung Self Rating Depression Scale, Brief Substance Craving Scale, Cornell Dysthymia Rating Scale, Clinical Global Impression

soubor: vylučující kritéria – bez informovaného souhlasu, mladší 18-ti let, ženy bez vhodné antikoncepce, těhotné, kojící, přecitlivělost na kontrastní látku, jiné zdravotní potíže, psychoaktivní medikace

Výsledky (korigované $p < 0,001$)

Snížení aktivity:

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
p	C	$p_{corrected}$	K	E	$p_{uncorrected}$	p_{FWE}	p_{FDR}	T	(Z)	$p_{uncorrected}$		
0.00028		0.220	158		0.742	0.013	0.051	6.00	4.22	0.000	46	-44 -50
		0.210	204		0.702	0.027	0.051	5.50	4.01	0.000	-8	-86 52
						0.030	0.051	5.40	3.95	0.000	-20	-90 42
		0.114	1003		0.359	0.029	0.051	5.43	3.98	0.000	-4	-4 70
		0.220	112		0.738	0.031	0.051	5.39	3.96	0.000	58	-76 10
		0.225	112		0.757	0.050	0.051	5.05	3.80	0.000	18	-70 68
						0.099	0.051	4.56	3.55	0.000	24	-82 54
		0.247	67		0.845	0.064	0.051	4.87	3.71	0.000	26	-86 -50
		0.220	110		0.740	0.087	0.051	4.65	3.60	0.000	-34	-30 38
		0.252	56		0.866	0.096	0.051	4.57	3.56	0.000	26	-100 18
						0.145	0.051	4.27	3.40	0.000	30	-96 24
						0.221	0.051	3.94	3.22	0.001	32	-92 32
		0.251	56		0.861	0.115	0.051	4.44	3.50	0.000	54	34 -2
						0.200	0.051	4.02	3.26	0.001	56	32 6
						0.227	0.051	3.92	3.20	0.001	64	22 0
		0.221	114		0.745	0.119	0.051	4.42	3.48	0.000	-34	-68 -28
		0.237	98		0.805	0.125	0.051	4.38	3.46	0.000	-54	-78 2
		0.263	29		0.908	0.164	0.051	4.18	3.35	0.000	-36	36 -20
		0.261	36		0.900	0.170	0.051	4.15	3.33	0.000	22	-12 -38
						0.245	0.051	3.86	3.17	0.001	24	-8 -48

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

mozeček vpravo

střední okcipitální gyrus vpravo

střední frontální gyrus a střední cingulum vlevo

horní okcipitální gyrus vlevo

horní parietální gyrus vpravo

Výsledky (korigované $p < 0,001$)

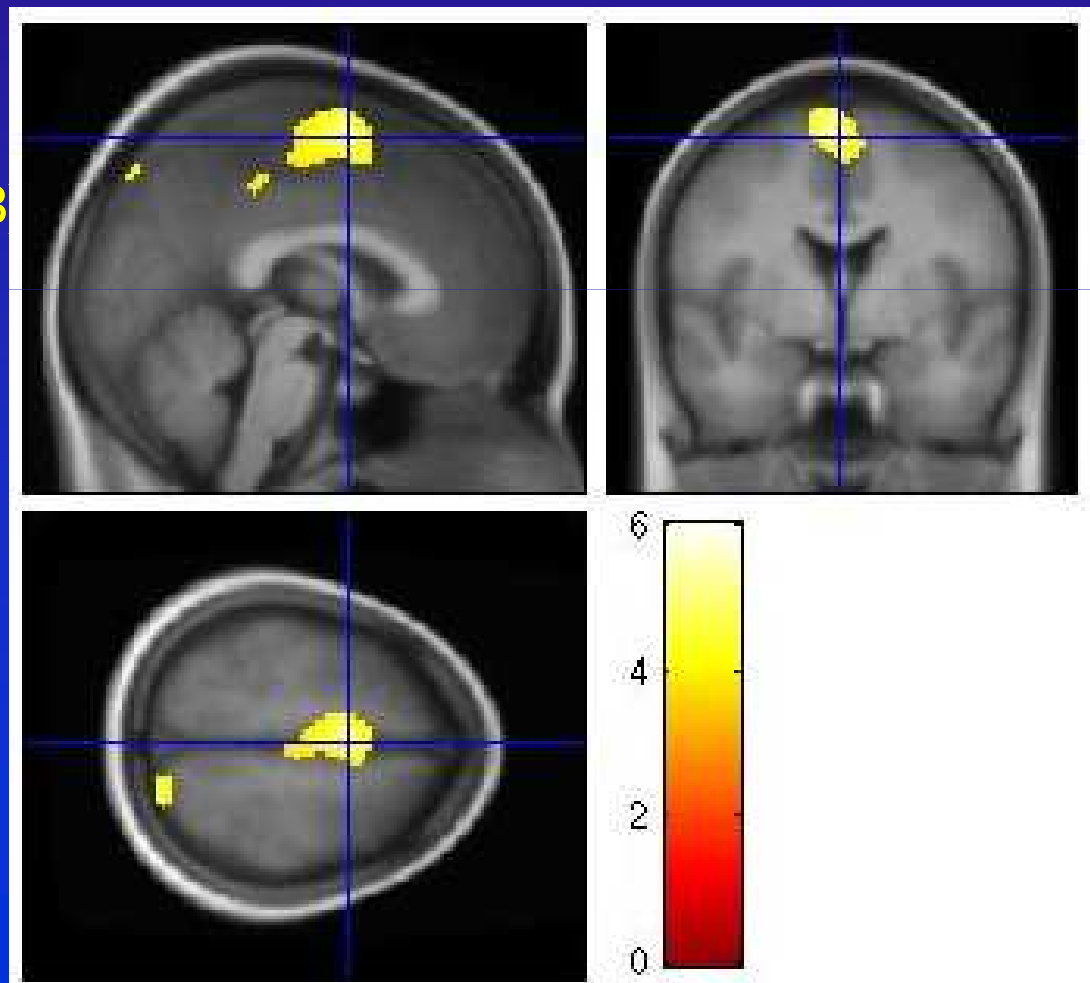
**střední frontální gyrus
a střední cingulum vlevo**

$p < 0,001$, 0,029 korigovaně (1003
koreluje s cravingem (BSCS)

**struktura frontálního laloku
včetně bílé hmoty**

integrální část limbických struktur:
formace cit, učení, paměť, exekuce
Přední = Papezův okruh (area 24)
Zadní = spoje z thalamu (area 23)

poruchy = amotivační syndrom



Interpretace aktivity cingula/mPFC

Nález typický (pokles aktivity)
pro abstinující alkoholiky

(Greck et al 2008)

pro korsakovský syndrom

(Pitel et al 2009)

Vyšší aktivace na podněty
u alkoholiků (méně D2r striata)

(Heinz et al 2004)

Zvýšená FA u PTSD

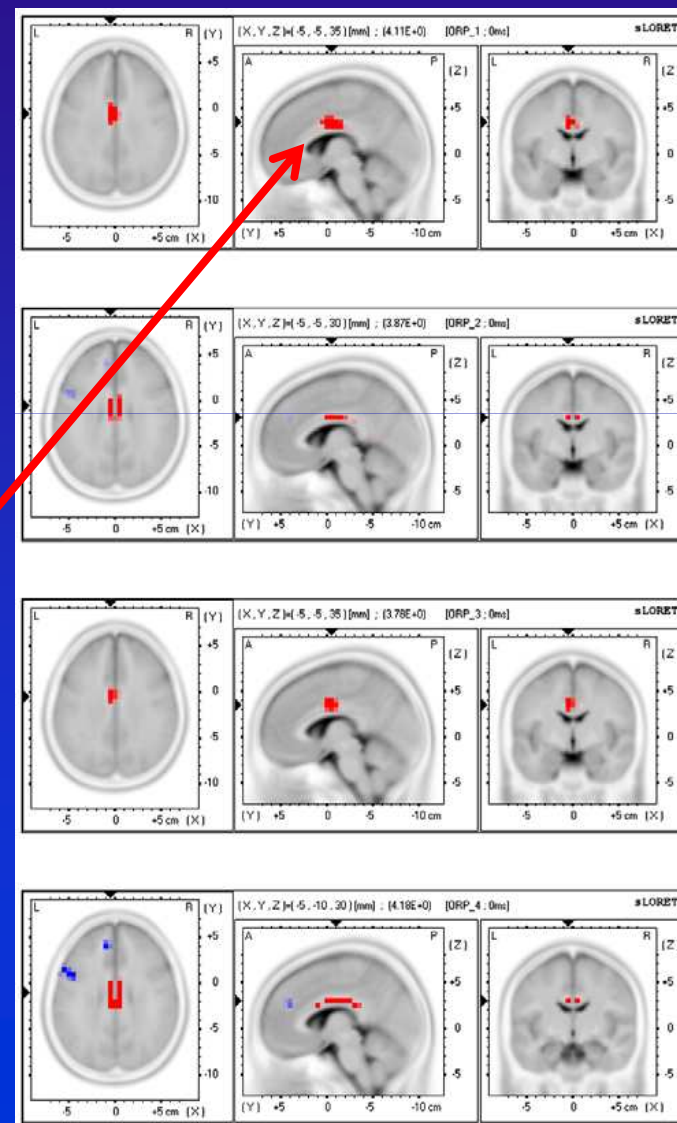
(Abbe et al 2006)

Pokles cravingu

Pokles arousal (excitace)

Pokles pozornosti

Snížená maxima
(evokované potenciály EEG)
v oblasti cingula
alkoholiků jako
známka **ochabnutí
okruhů odměn /
motivace** (Kamarajen et al
2009)



Interpretace aktivity cingula/mPFC

Nález typický (pokles aktivity)
pro abstinující alkoholiky

(Greck et al 2008)

pro korsakovský syndrom

(Pitel et al 2009)

Vyšší aktivace na podněty
u alkoholiků (méně D2r striata)

(Heinz et al 2004)

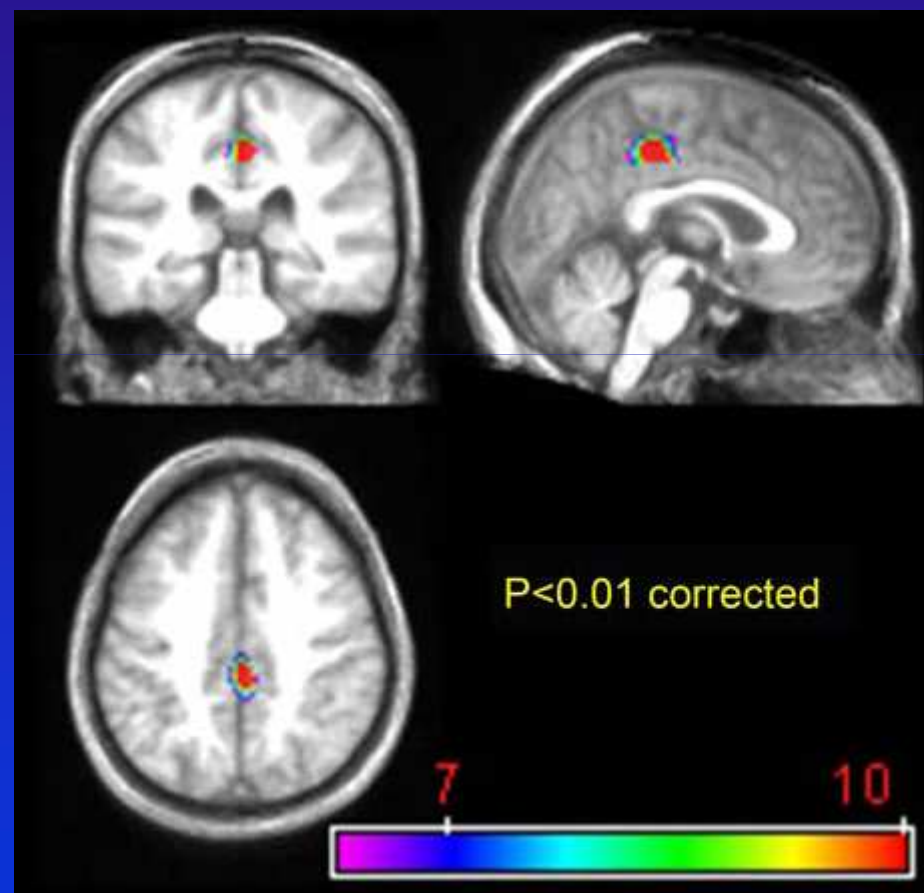
Zvýšená FA u PTSD

(Abbe et al 2006)

Pokles cravingu

Pokles arousal (excitace)

Pokles pozornosti



Vyšší aktivace na podněty u alkoholiků
(méně D2r striata)

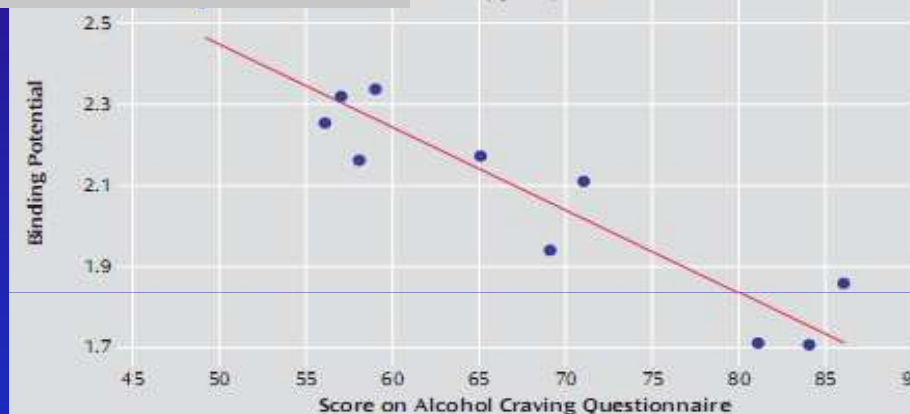
(Heinz et al 2004)

Interpretace aktivity cingula/mPFC

D2r dostupnost (striatum) vs craving

(Heinz et al 2004)

Correlation at
 $x=16, y=14, z=-6$



Nález typický (pokles aktivity)
pro abstinující alkoholiky

(Greck et al 2008)

pro korsakovský syndrom

(Pitel et al 2009)

Vyšší aktivace na podněty
u alkoholiků (méně D2r striata)

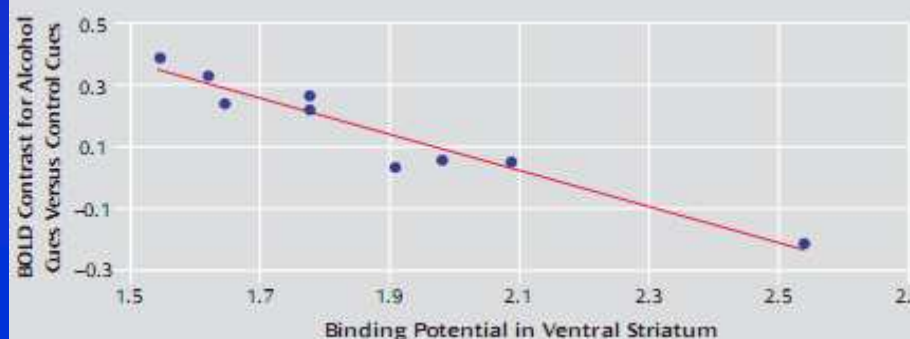
(Heinz et al 2004)

Zvýšená FA u PTSD

(Abbe et al 2006)

D2r negativně koreluje s aktivitou a s cravingem

D2r dostupnost (striatum) vs blood-oxygen-level-dependent (BOLD) odpověď (fMRI) (Heinz et al 2004)



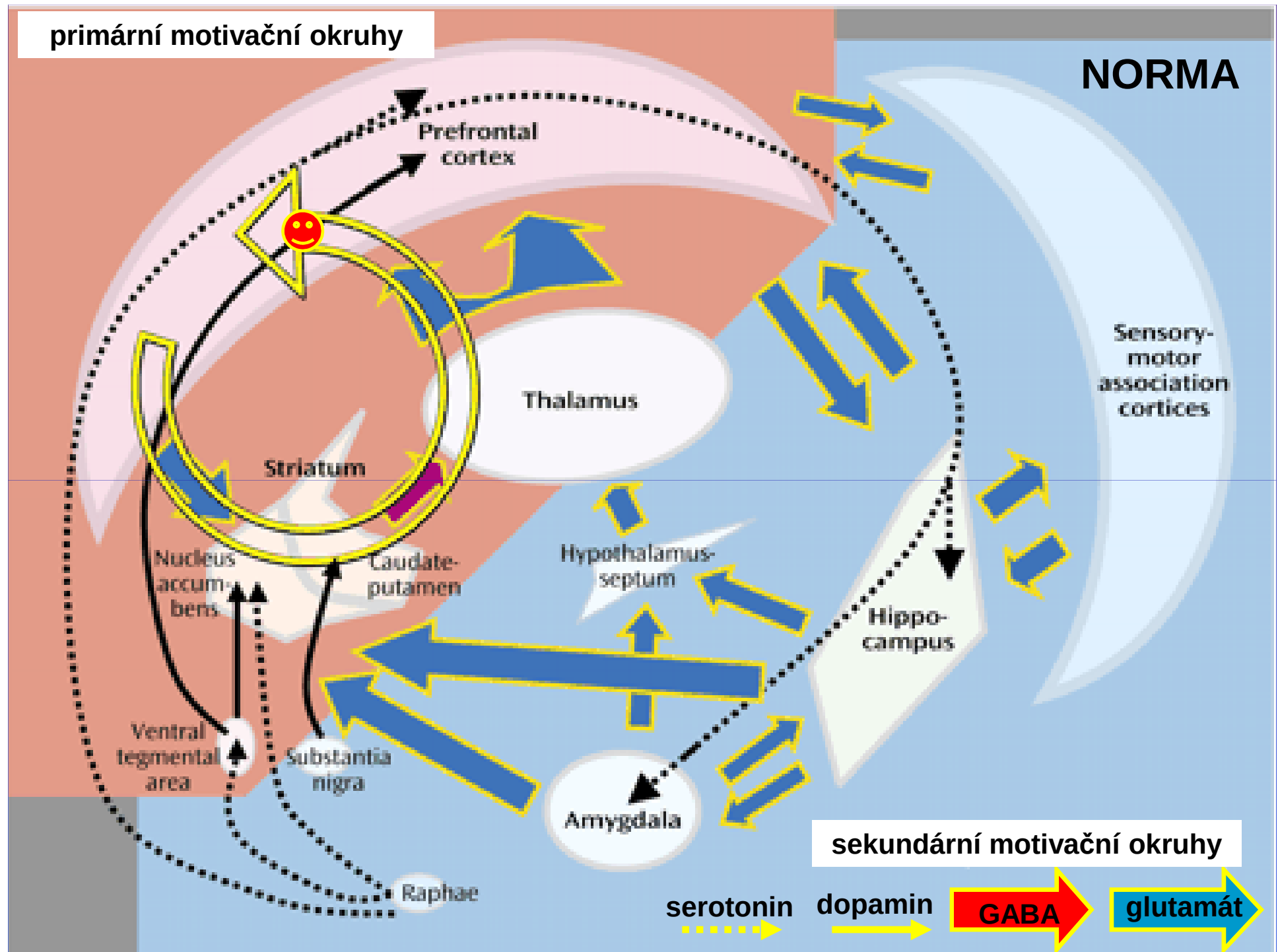
Pokles cravingu

Pokles arousal (excitace)

Pokles pozornosti

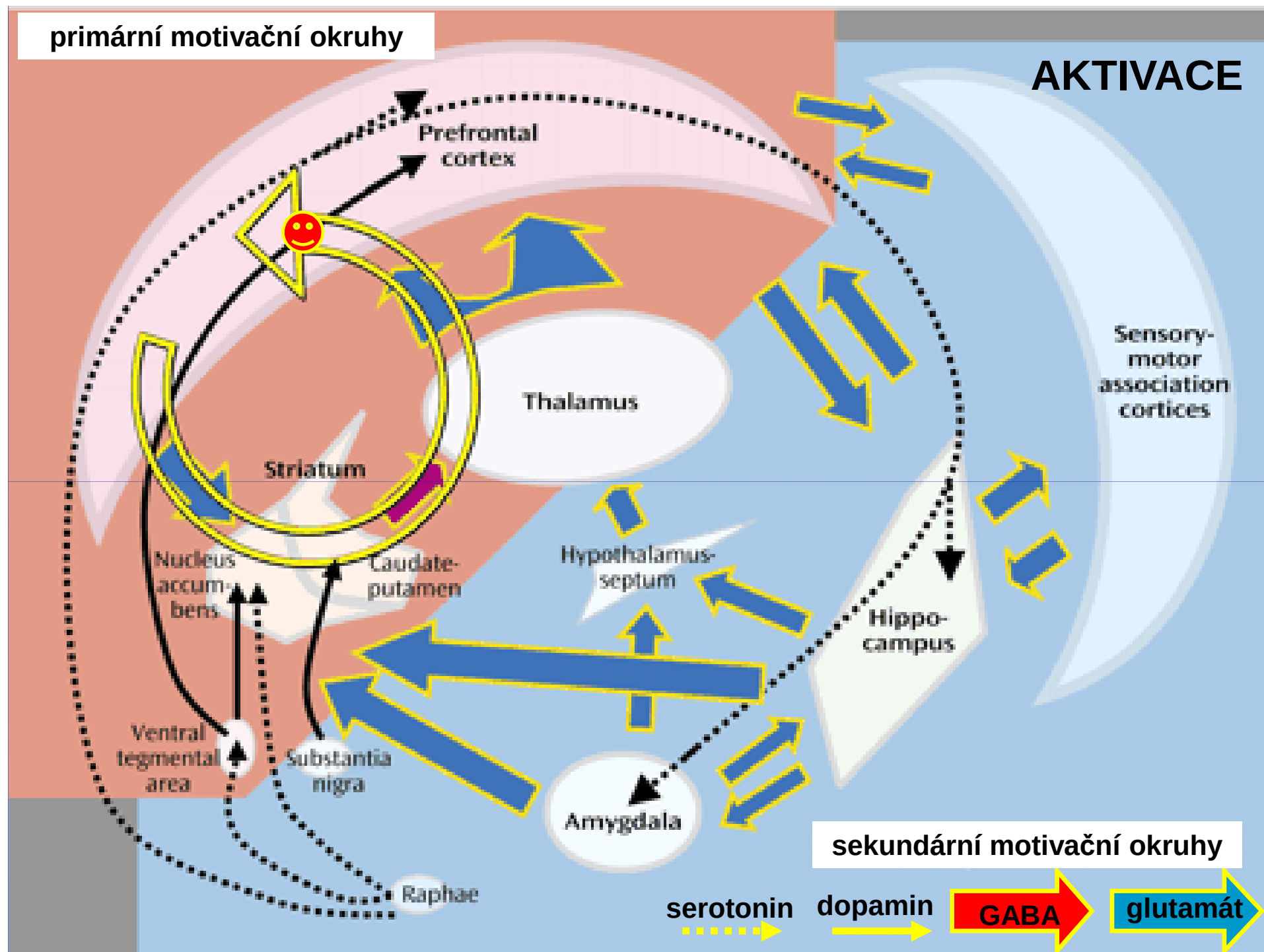
primární motivační okruhy

NORMA



primární motivační okruhy

AKTIVACE



primární motivační okruhy

ZÁVISLOST
ODNĚTÍ

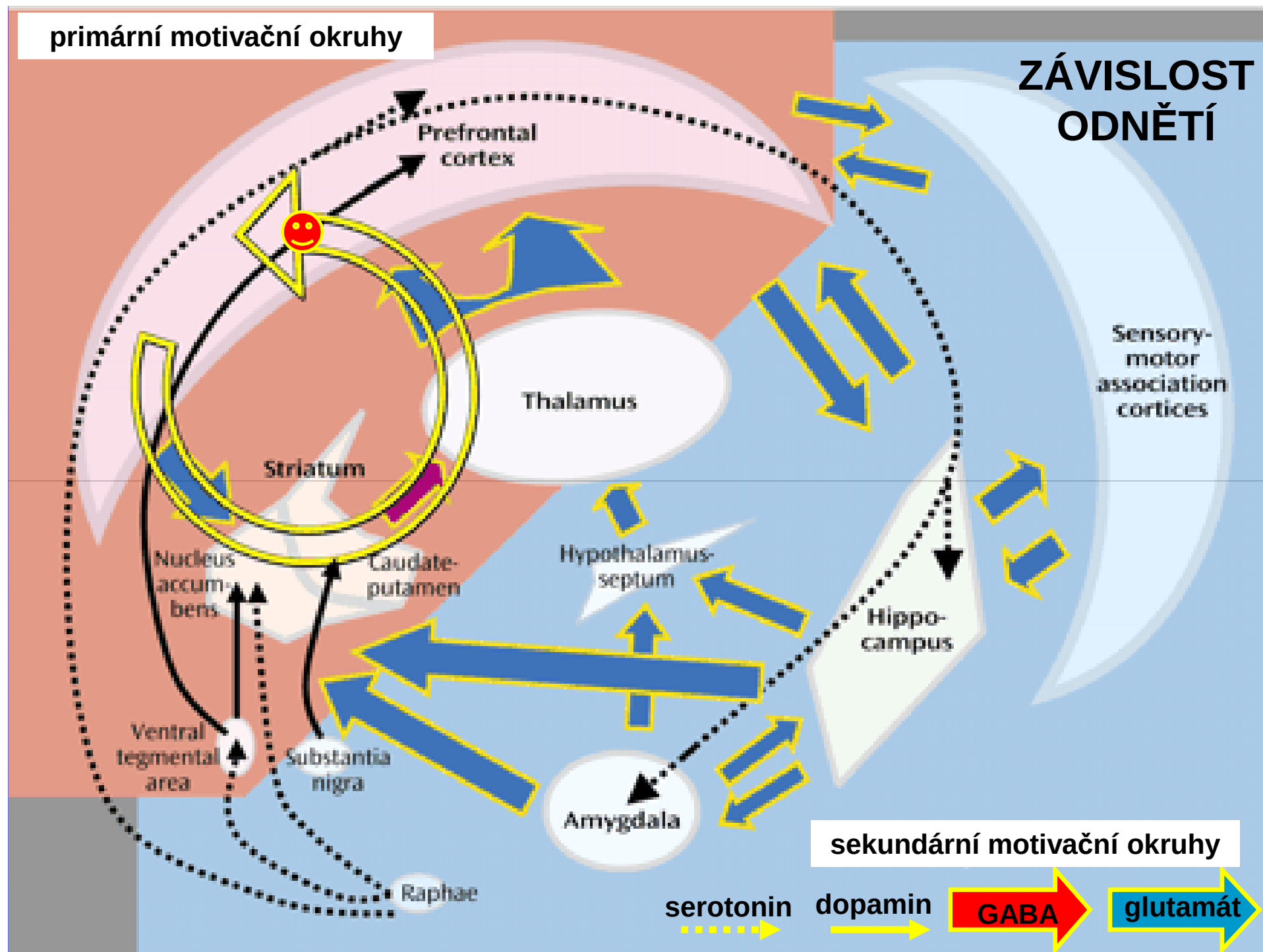
sekundární motivační okruhy

serotonin

dopamin

GABA

glutamát



Interpretace aktivity cingula/mPFC

Nález typický (pokles aktivity)
pro abstinující alkoholiky

(Greck et al 2008)

pro korsakovský syndrom

(Pitel et al 2009)

Vyšší aktivace na podněty
u alkoholiků (méně D2r striata)

(Heinz et al 2004)

Zvýšená FA u PTSD

(Abbe et al 2006)

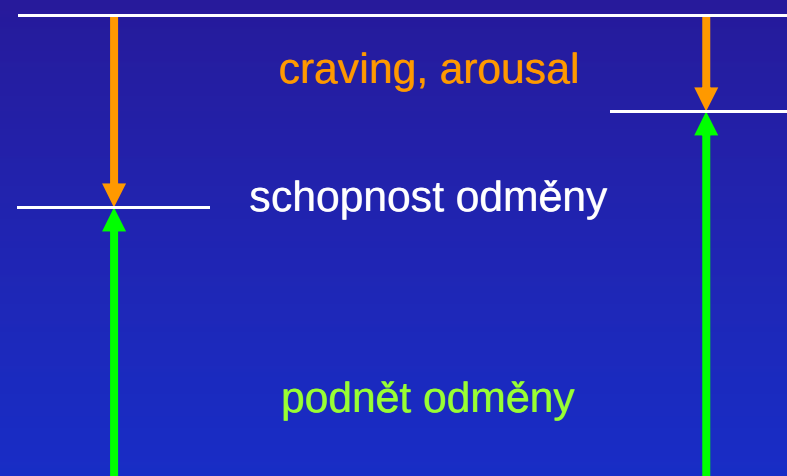
Pokles cravingu

Pokles arousal (excitace)

Pokles pozornosti

Vyšší aktivace na podněty
u alkoholiků (méně D2r striata)

(Heinz et al 2004)



Faktory prostředí: odnětí x délka abstinence,
relaxační techniky, podpora, společnost

vhodné časování, schopnosti léčby, jedince, věk...

Faktory léčby: nabídka „fyzilogických“ podnětů,
nacházení smyslu, nácvik, individualizace

Výhled do budoucna

- Snížení cen a zátěže zobrazovacích vyšetření
- Zvýšení přesnosti interpretace zobrazovacích vyšetření
- Klinické využití zobrazovacích vyšetření v predikci
- Individualizace léčby
- Kritické zhodnocení účelnosti léčebných technik
- Zobrazovací vyšetření budou pravděpodobně vždy pomocná technika
- Cílem není pouze abstinence, ale spokojenost



Změny v prokrvení mozku (PET/CT)

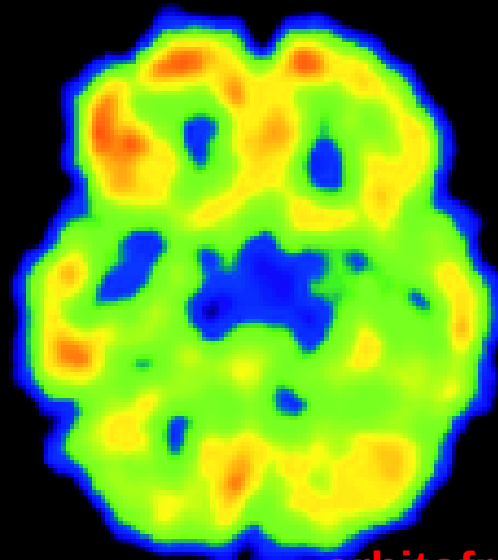
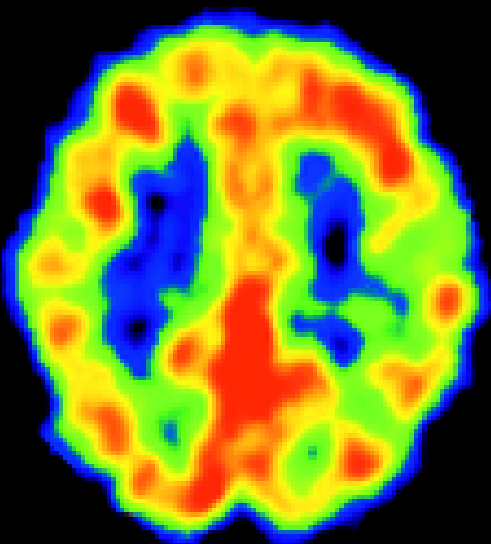
u pacientů léčených pro závislost na alkoholu

Luboš Janů

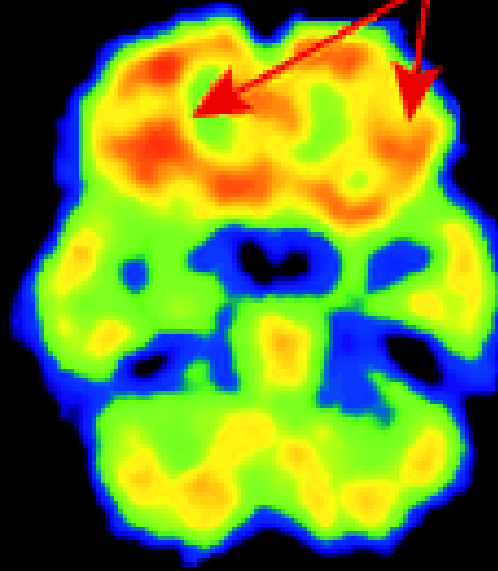
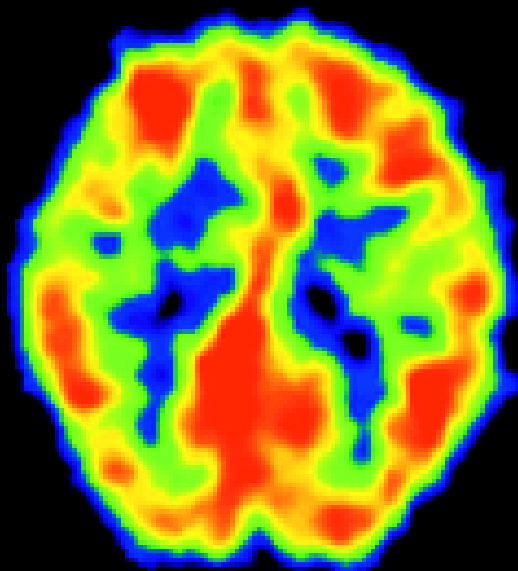
XVI. celostátní konference Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP
49. celostátní konference AT sekce Psychiatrické společnosti ČLS JEP

25. – 29. dubna 2010, Harmony Club Hotel ve Špindlerově Mlýně

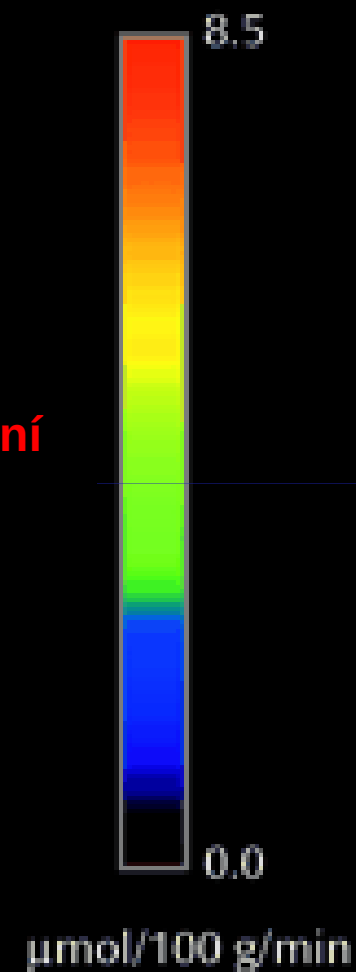
Rozhovor na neutrální téma



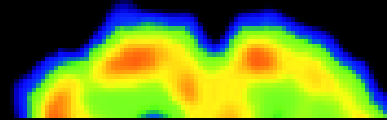
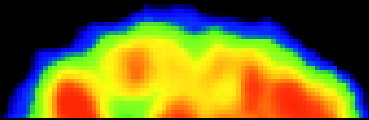
Rozhovor na téma kokain



orbitofrontální
kortikální
aktivace



Rozhovor na neutrální téma



Dysforie = aktivace inferiorní a orbitofrontální kůry
(fCBF u žen bilaterálně, u mužů vlevo, $p < 0,01$)

Pardo et al 1993, Daglish et al 2003

**Aktivace orbitofrontální kůry a př.cingula u závislých
při intoxikaci a během cravingu a deaktivovány
během odnětí**

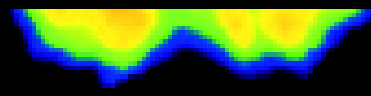
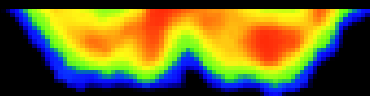
Gaglish et al 2001, Goldstein et Volkow 2002

**Relabující pacienti měli na počátku abstinence snížený
rCBF v mediálním frontálním laloku bilaterálně oproti
abstinujícím**

Noel et al 2002

**Přehled 52 zobraz.vyšetření: orbitofrontální kůra
hypoaktivní po detoxifikaci. Craving a hyperaktivita
nebo zvýšení po podnětu méně přesvědčivé**

Dom et al 2005



Goldstein et Volkow 2005

Neschopnost

hlavní příčiny v celosvětovém měřítku

poř	příčina	celkem mil.	%
1	unipolární deprese	50,8	10,7
2	sideropenická anémie	22,0	4,7
3	pády	22,0	4,6
4	alkohol	15,8	3,3
5	chron.obst.choroba	14,7	3,1
6	bipol.deprese	14,1	3,0
7	vrozené vady	13,5	2,9
8	osteoartritida	13,3	2,8
9	schizofrenie	12,1	2,6
10	obs.komp.porucha	10,2	2,2

Metodika PET

- *PET investigation and analysis*
- The patients were fasted for at least 6 hours before the investigation. In a dimly-lit and quiet room, 3 MBq/kg of ^{18}F FDG was administered via a peripheral vein catheter. The patients rested for 30 min. in a specified resting condition that was described as Random Episodic Silent Thinking (REST). The data were acquired using the ECAT EXACT 922 (CTI/Siemens, Knoxville, TN, ????????) PET scanner. The 2D “hot” transmission scans were immediately followed by 3D emission scanning which lasted 15 minutes. The data were reconstructed by an iterative OS-EM algorithm (matrix: 1282, brain mode, 47 slices, zoom: 2, subsets: 16, iterations: 6, Hann filter: 5 mm) and implemented using ECAT 7.2 software.
-
- The data analysis was performed using Statistical Parametric Mapping, SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) implemented in Matlab (Mathworks, USA). The PET scans were normalized into standard stereotactic space and smoothed with an isotropic Gaussian filter (full width at half maximum of 12 mm). The global intensity differences were corrected by proportional scaling (global mean to 50, analysis threshold 0.8) and global calculation was performed by the mean voxel value. The paired T-test was used to determine the influence of ???? on the regional brain metabolism. The p-values at voxel-level £0.001 with minimum 50 voxels per cluster (extent threshold) were

Years Lived With Disability (YLD)

svět, rok 2000 (odhad), populace ve věku 15 až 44 let

Pořadí	Nemoc nebo poranění
1	Unipolární deprese
2	Nemoci způsobené užíváním alkoholu
3	Schizofrenie
4	Anémie z nedostatku železa
5	Bipolární porucha
6	Ztráta sluchu začínající v dospělosti
7	HIV/AIDS
8	Chronická obstruktivní plicní nemoc
9	Osteoarthritis
10	Dopravní nehody

Úhel pohledu

Zjednodušující:

Léčím diagnózu (DG)

O jiných DG nechci vědět

Pokud mi jiná DG v léčbě
brání - neléčím

Současný:

Léčím diagnózu

Znám základy všech DG

Spolupracuji s kolegy

Budoucí:

Léčím člověka s potížemi

Znám souvislosti potíží (DG)

Léčbu přizpůsobuji stavu

„Cena za depresi“

Parametr	pacient/případ	Evropa/rok
přímé náklady:	28,5-71 tisíc	1066 bil (558+228+280)
nepřímé náklady:	57-105	1931
mortalita:	5,7-11,4	
Celkem (2004):		3000 na osobu/rok: 253 bil EUR = 33% všech nákladů za nemoc = 1% obratu EU

Porucha koncentrace jako časná známka deprese

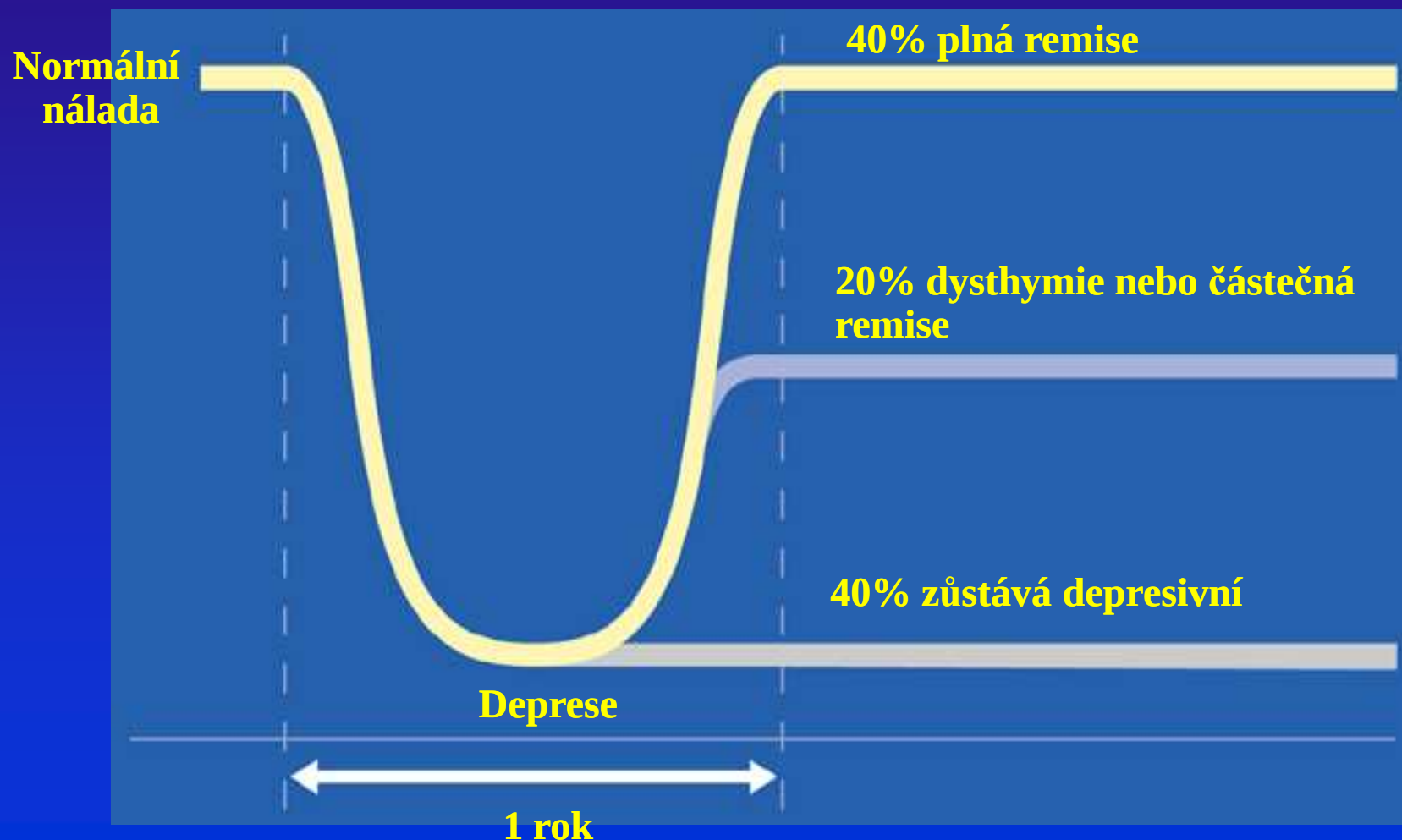
Suicidalita je v prvních týdnech vyšší

Rychlost léčby koreluje s šancí na úzdavu

Health Policy Econ. 2006 Jun;9(2):87-98.)

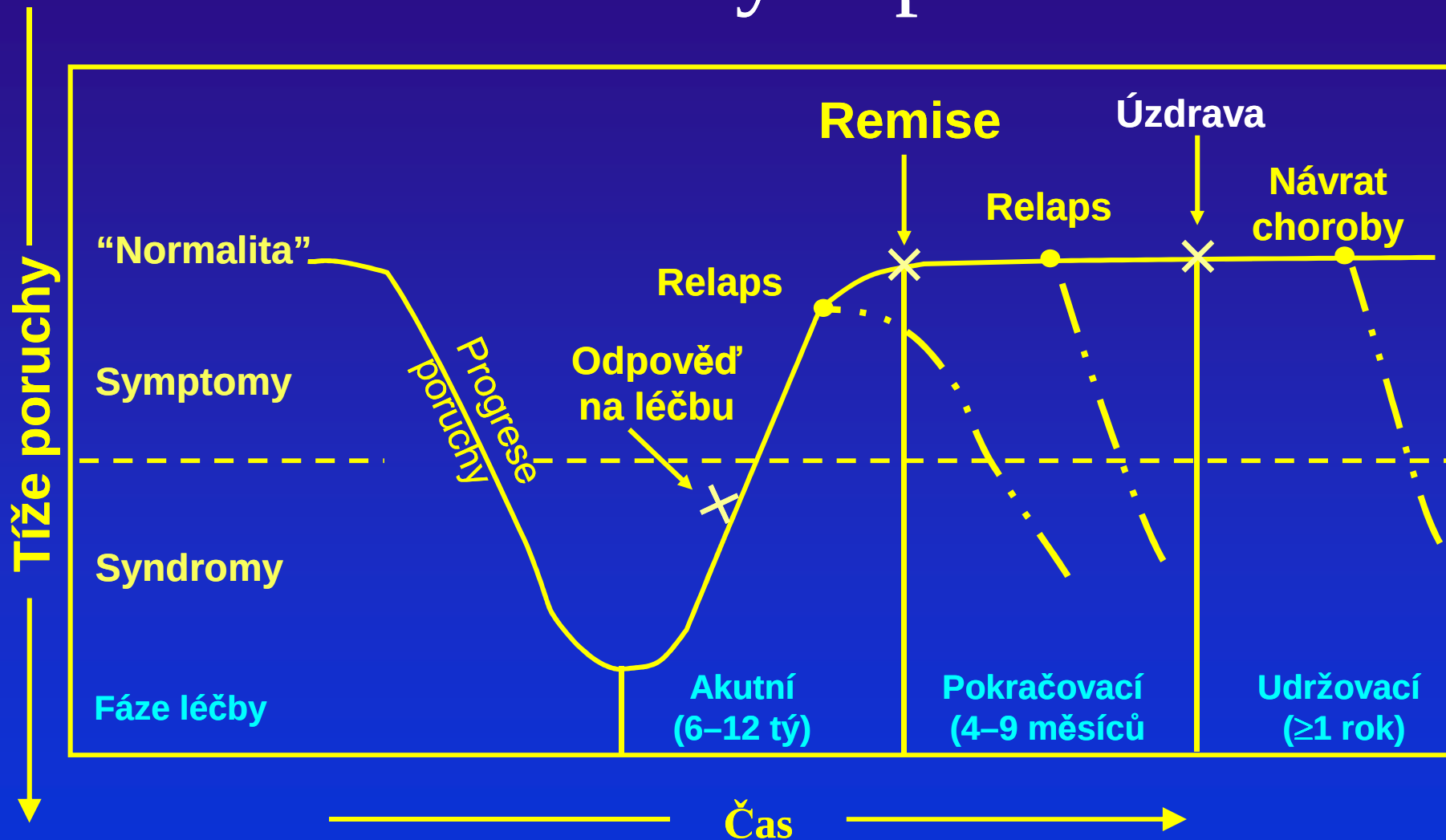
(Luppa et al 2007, Sobocki et al J Ment

Přirozený průběh neléčené epizody

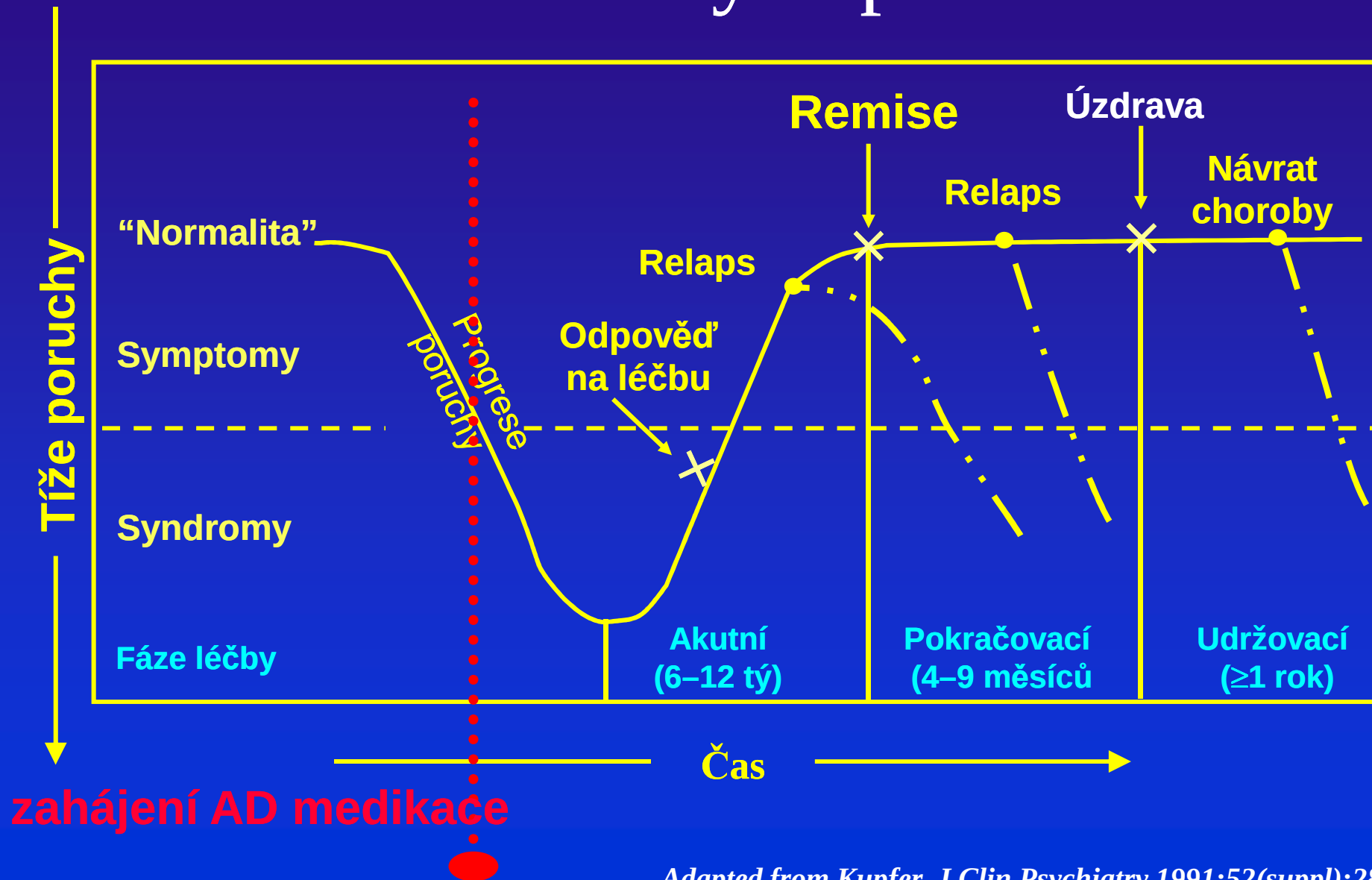


Upraveno podle: Stahl. *Essential Psychopharmacology*. 1996

Fáze léčby deprese

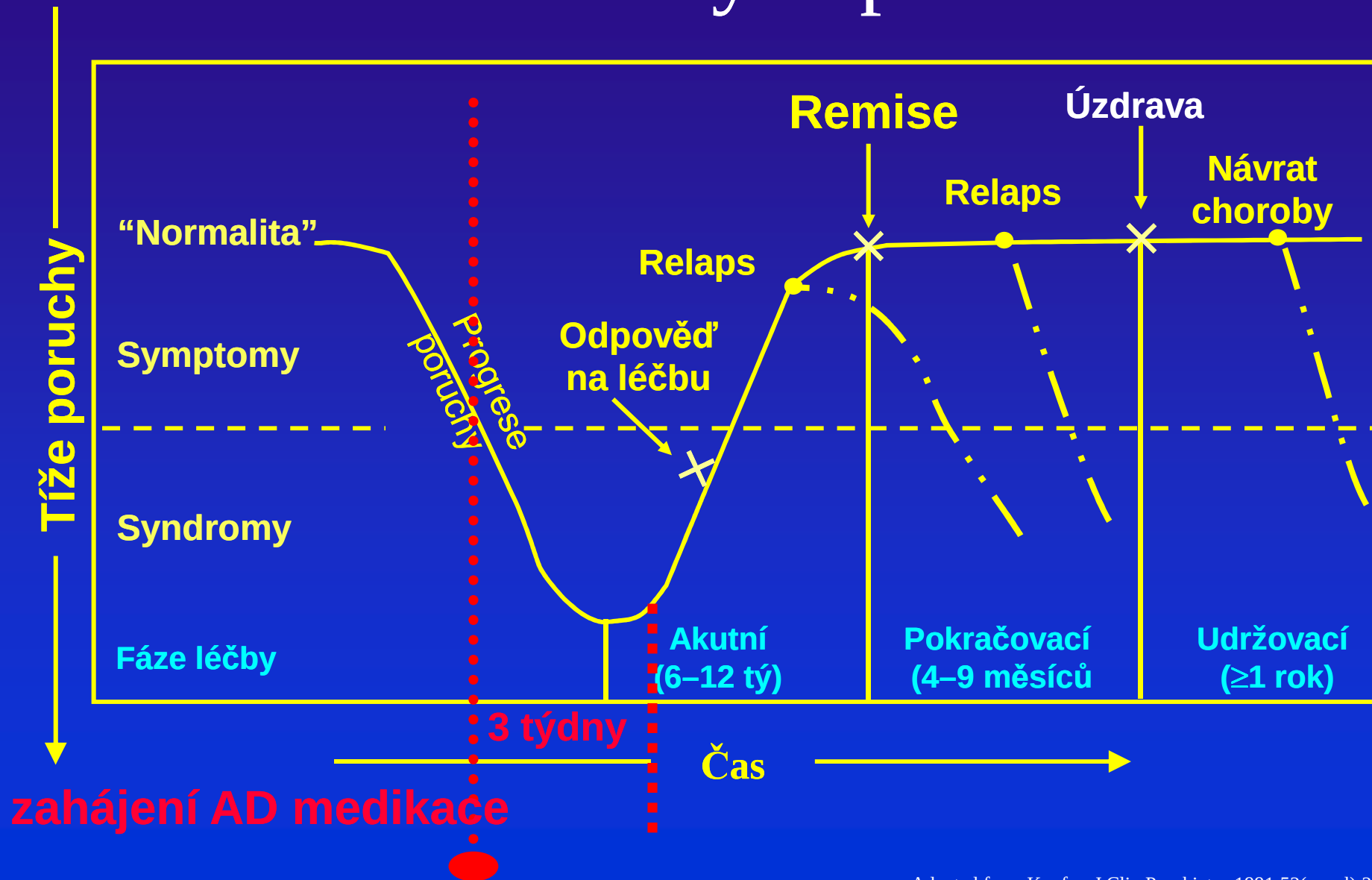


Fáze léčby deprese



Adapted from Kupfer. *J Clin Psychiatry* 1991;52(suppl):28

Fáze léčby deprese



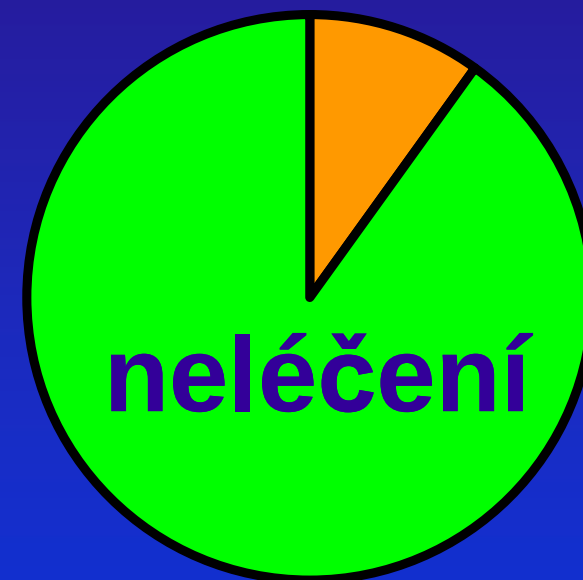
Psychické potíže u „nadměrných konzumentů zdravotní péče“

<u>duševní porucha</u>	<u>%</u>
velká deprese	68,1
dysthymie	31,9
panická porucha	21,8
GAD	40,3
somatizační porucha	20,2
nadužívání/závislost na alkoholu	24,3

Deprese ----- Úzkost

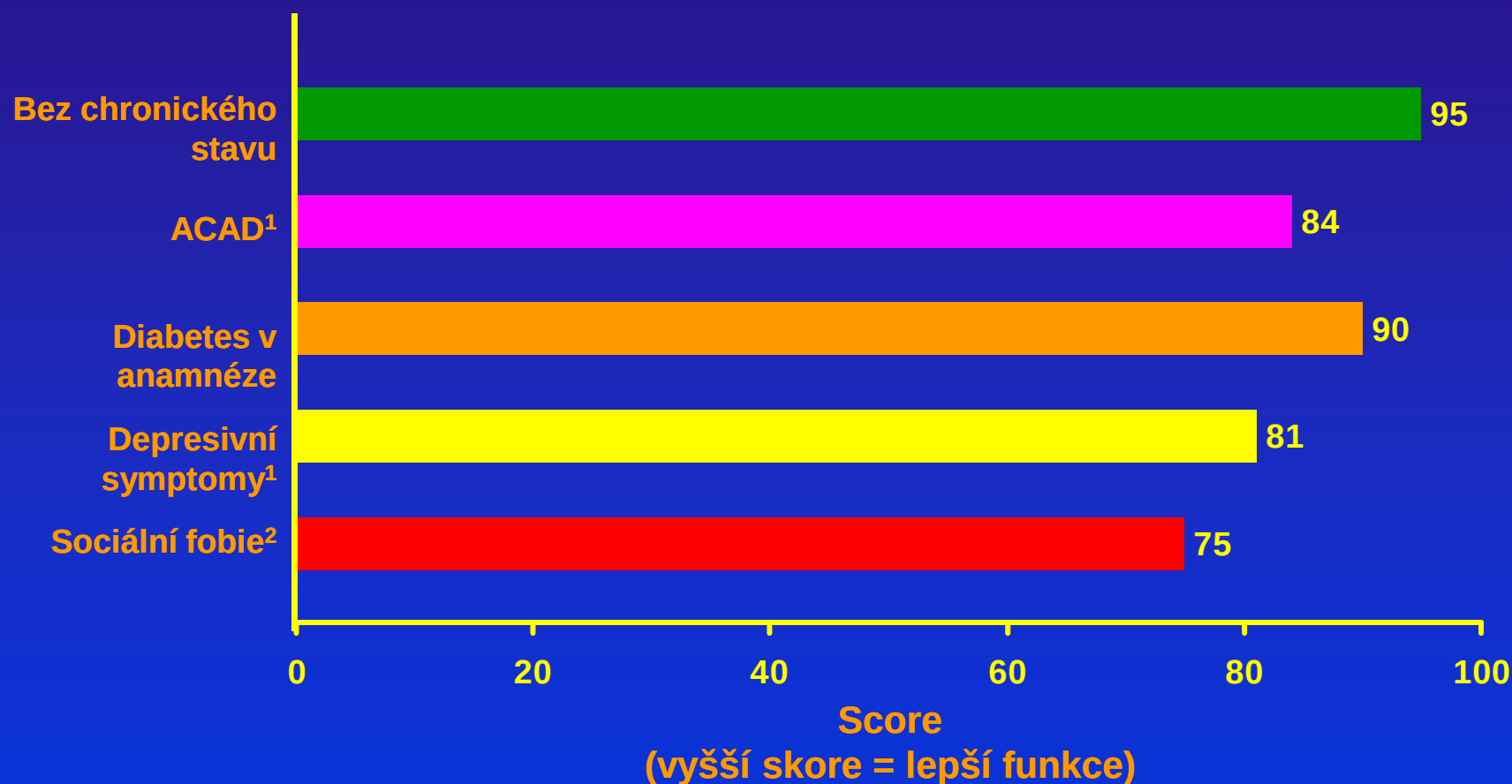
Jakákoli léčba:

8%	GAD (n=302)
14%	panické ataky (n=81)
19%	OCD (n=118)
11%	úzk-depres (n=752)
28%	depresivní (n=206)



*Pravděpodobnost léčení
se zvyšuje s tíží symptomů*
UK MKN-10 (n=10,108)

Sociální fungování – sociální fobie a ostatní chron.stavy

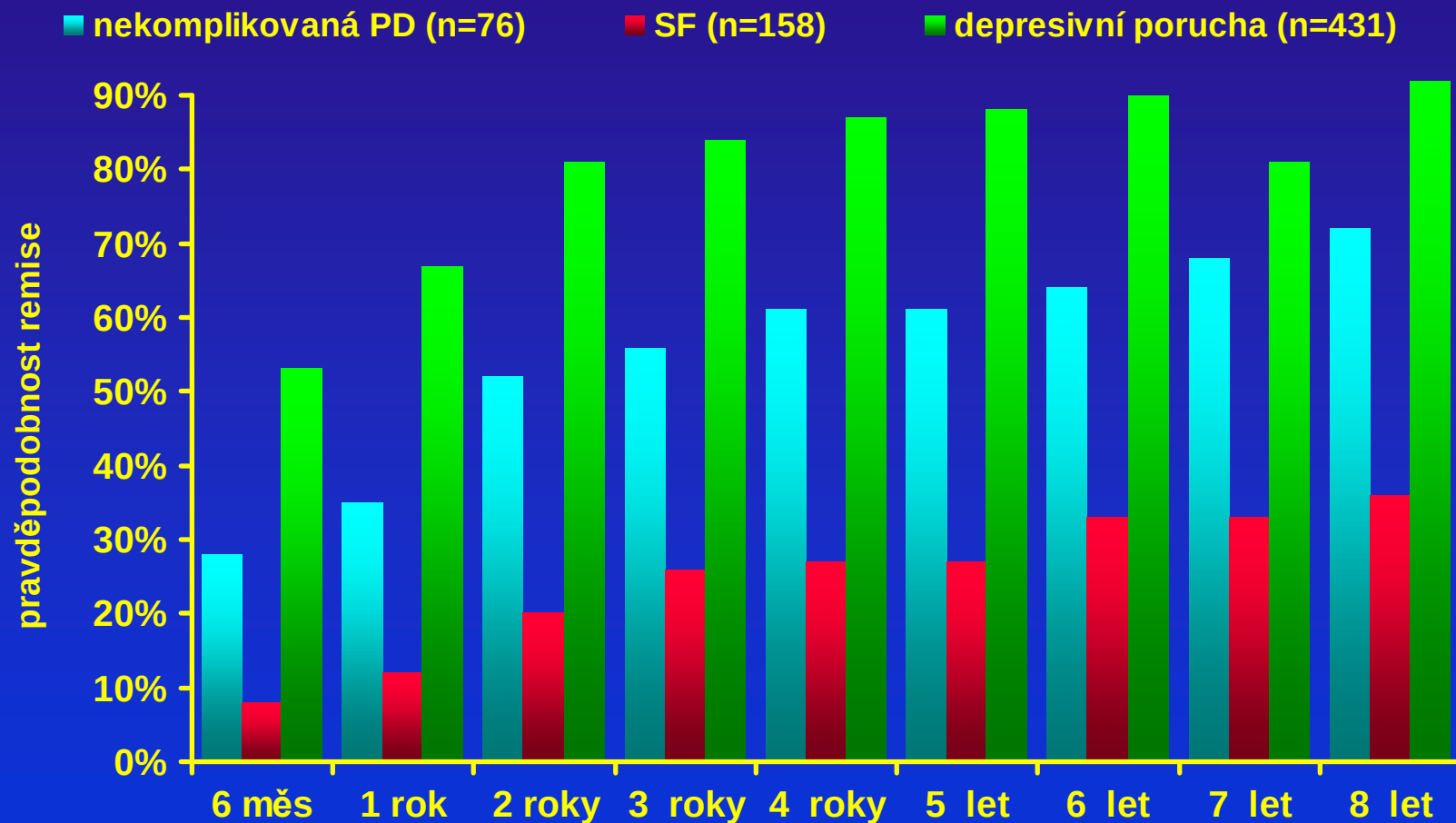


ACAD, advanced coronary artery disease

1) Wells et al. JAMA 1989; 262: 914-919.

2) Keller MB et al. Unpublished observations.

Chronifikace úzkostných poruch



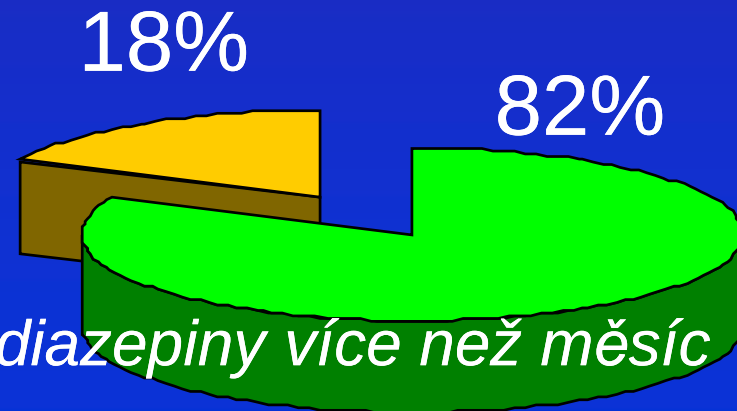
HARP data. Keller et al. unpublished observations.
Keller et al. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 809-816.

Úzkostné poruchy (FN Plzeň 10-12/2003)

Psychoterapie je náročná a špatně dostupná.

Praktičtí lékaři jsou v preskribci omezeni.

Častá komorbidita se závislostí (hl. na
benzodiazepinech).



Většina pacientů užívala benzodiazepiny více než měsíc

Deprese ----- Úzkost

Vliv komorbidity na efekt psychoterapie

komorbidní agorafobie, panická porucha, deprese-odpověď na IPT*

Ženy s depresí s vysokým skórem v Panic-Agoraphobic Spectrum Self-Report (≥ 35)

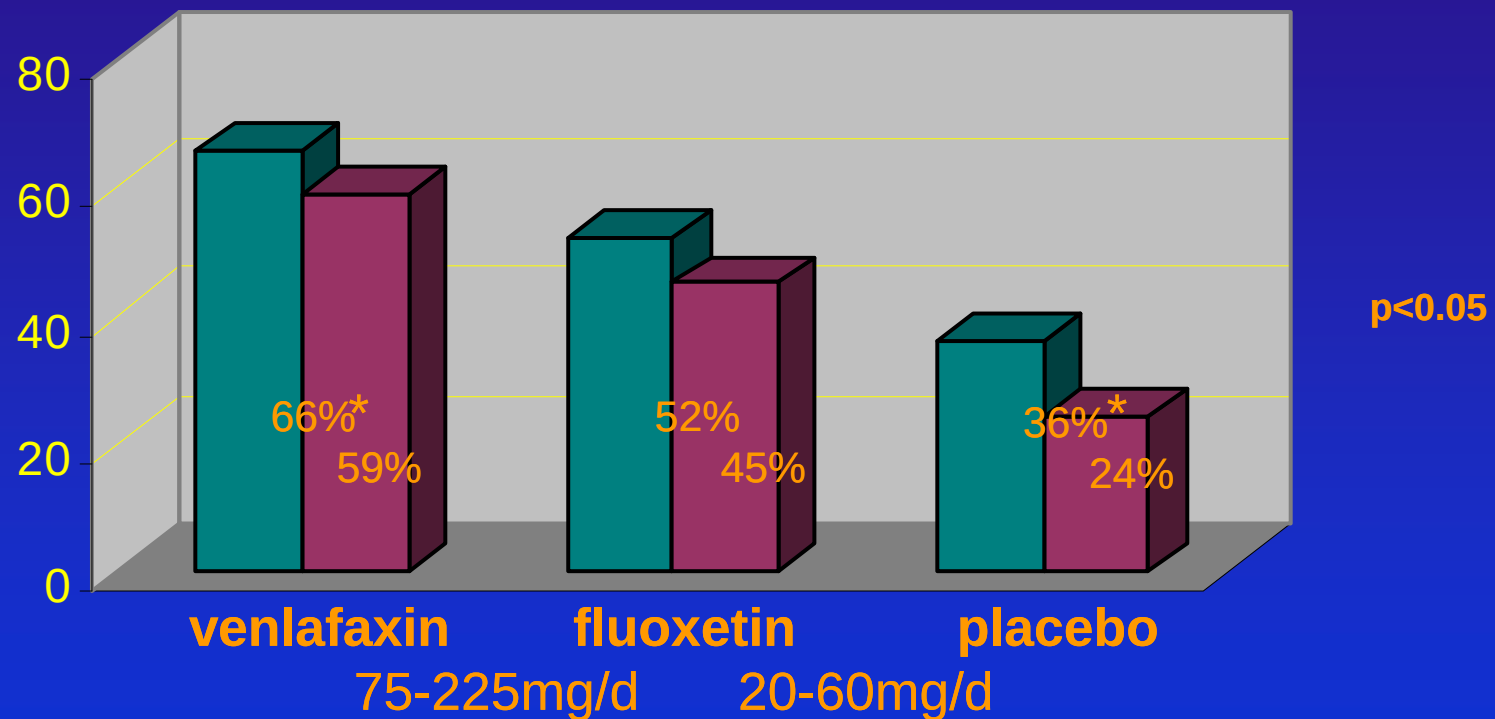
- Nižší počet respondérů
(43.5% vs 68.4%)
- Delší čas do odpovědi na ad. léčbu SSRI
(18.1 vs 10.3 týdnů)
- Na rozdíl od pacientů s nižším skórem

***IPT = interpersonální
psychoterapie**

Deprese ----- Úzkost

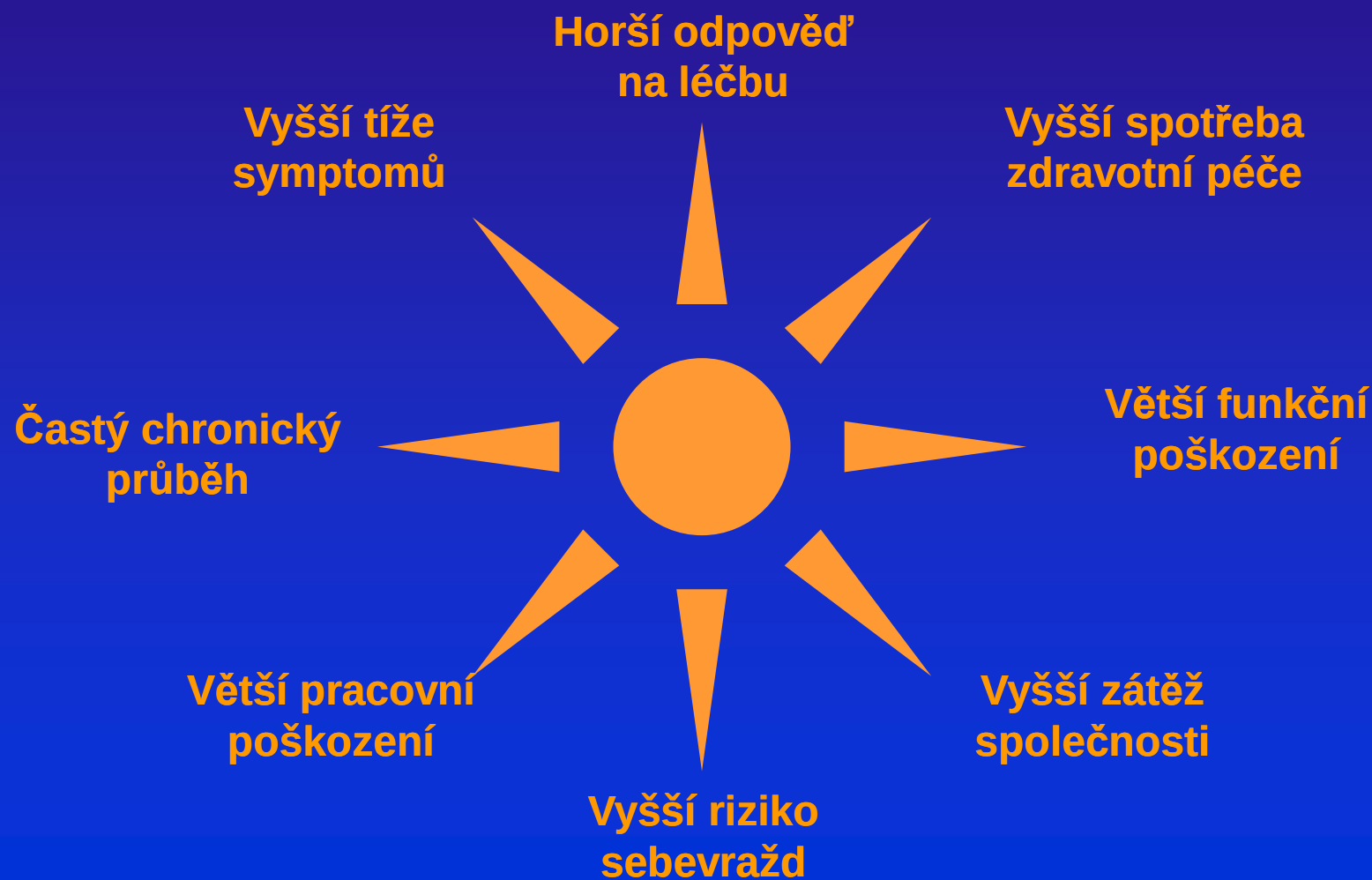
Vliv komorbidity na efekt farmakoterapie

12-tý dvojitě slepá, depresivní s/bez úzkostně depresivní poruchy (n368, 92/276)

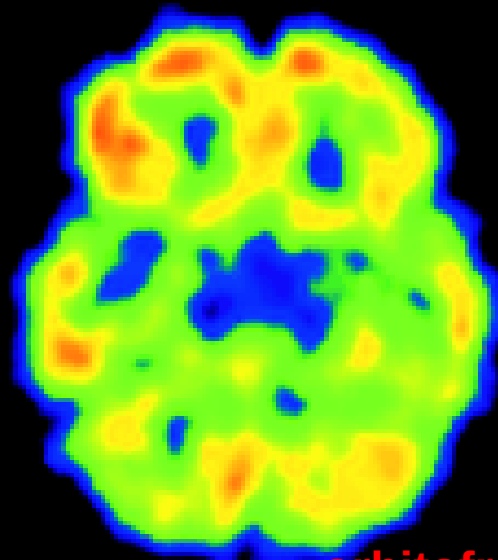
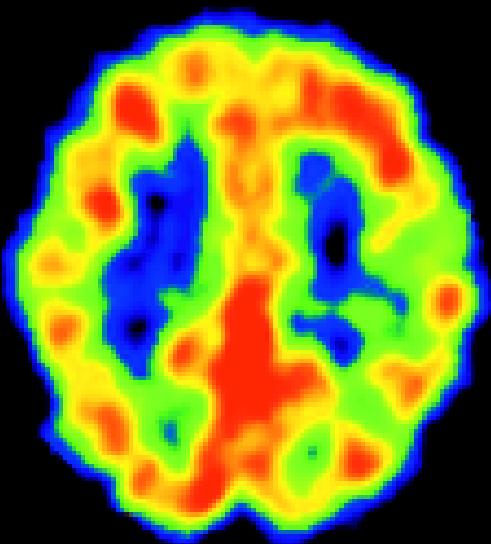


pacienti s komorbidní depresí a GAD mají horší prognózu
venlafaxin je v terapii pacientů s komorbiditou účinnější

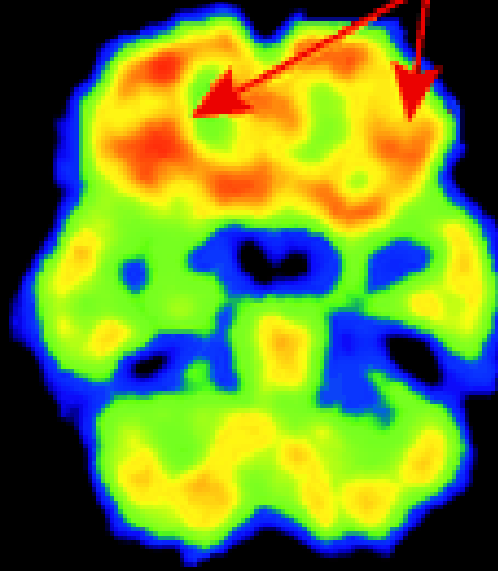
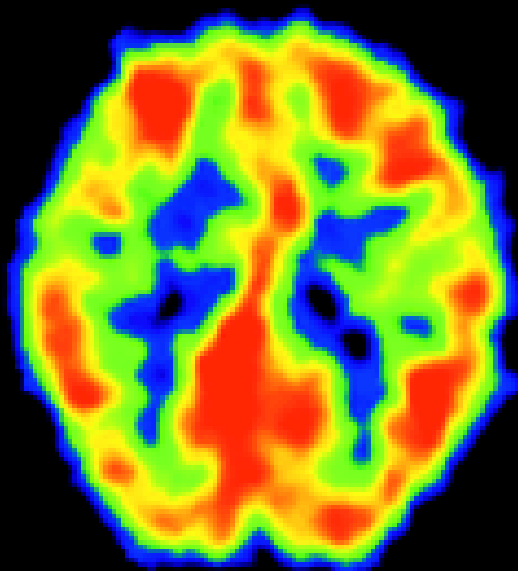
Význam komorbidity (úzkostných a depresivních poruch)



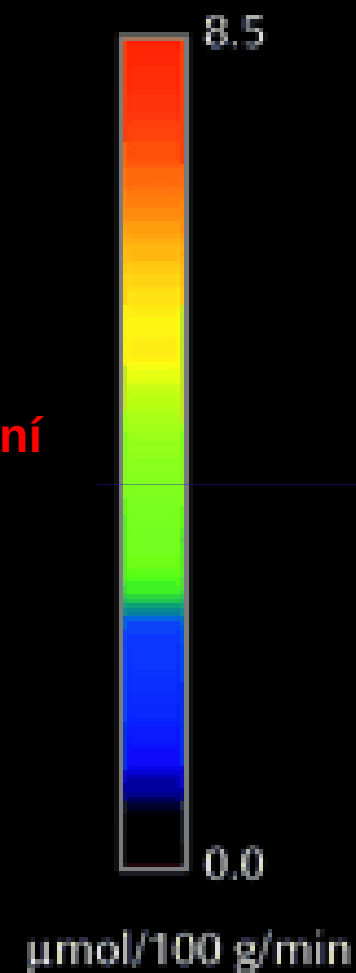
Rozhovor na neutrální téma



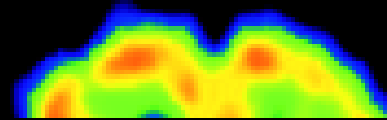
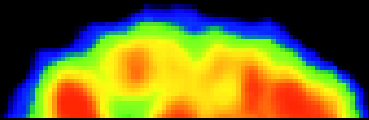
Rozhovor na téma kokain



orbitofrontální
kortikální
aktivace



Rozhovor na neutrální téma



Dysforie = aktivace inferiorní a orbitofrontální kůry
(fCBF u žen bilaterálně, u mužů vlevo, $p < 0,01$)

Pardo et al 1993, Daglish et al 2003

**Aktivace orbitofrontální kůry a př.cingula u závislých
při intoxikaci a během cravingu a deaktivovány
během odnětí**

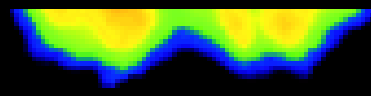
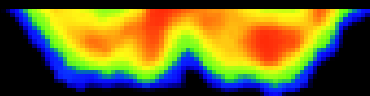
Gaglish et al 2001, Goldstein et Volkow 2002

**Relabující pacienti měli na počátku abstinence snížený
rCBF v mediálním frontálním laloku bilaterálně oproti
abstinujícím**

Noel et al 2002

**Přehled 52 zobraz.vyšetření: orbitofrontální kůra
hypoaktivní po detoxifikaci. Craving a hyperaktivita
nebo zvýšení po podnětu méně přesvědčivé**

Dom et al 2005



Goldstein et Volkow 2005

Schizofrenie a antipsychotika

Schizofrenie

“jádrové příznaky“

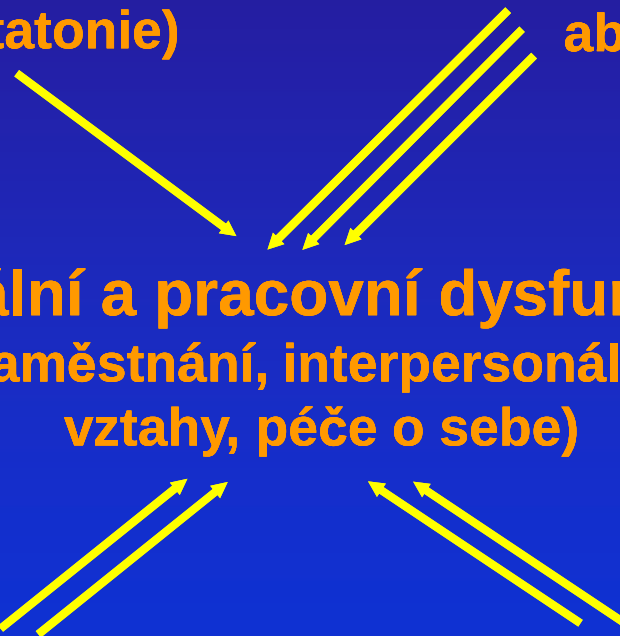
1) pozitivní symptomy
(bludy, halucinace,
desorg. myšlení, katatonie)

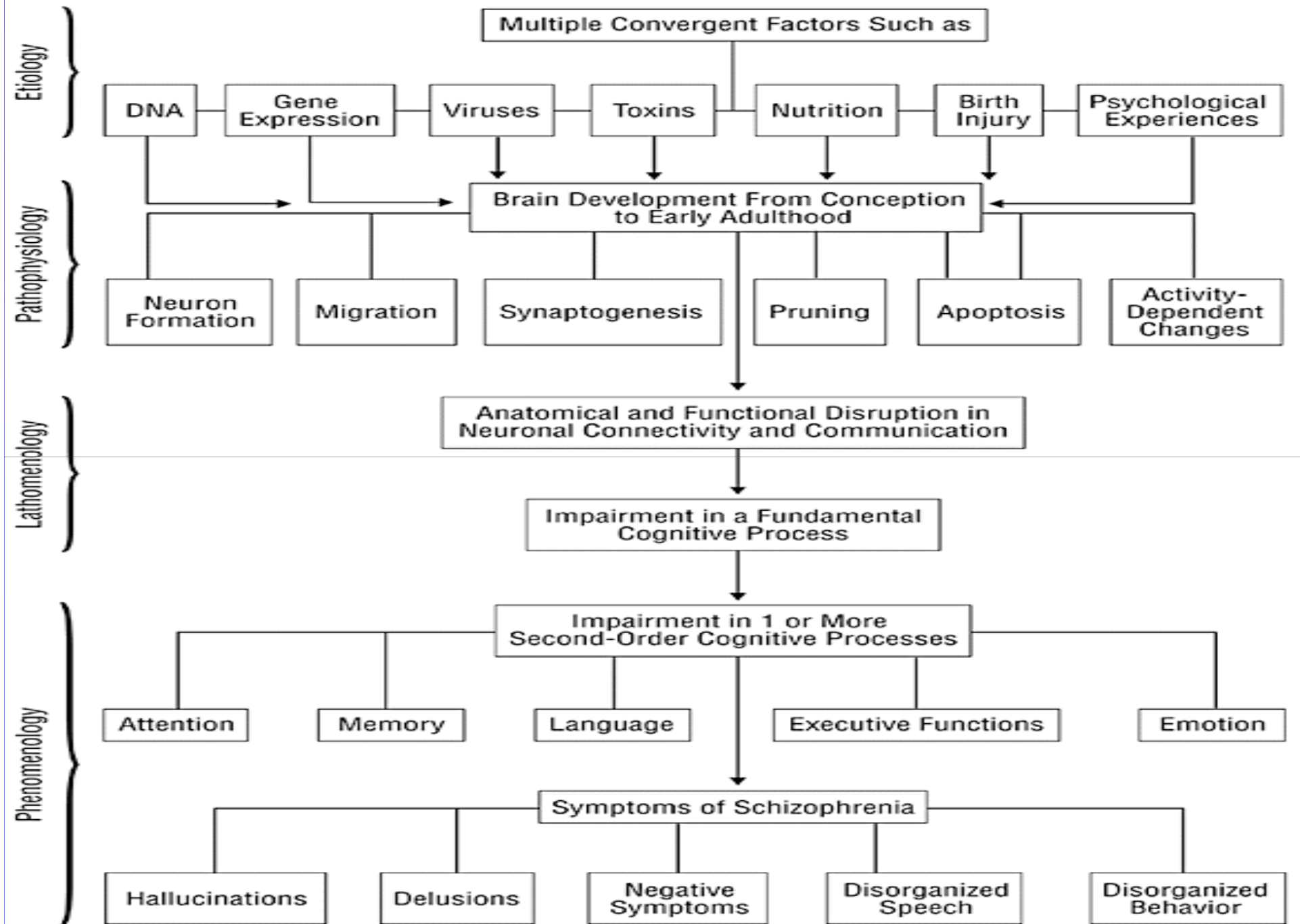
2) negativní symptomy
(afektivní oploštělost,
abulie, alogie, apatie)

sociální a pracovní dysfunkce
(zaměstnání, interpersonální
vztahy, péče o sebe)

3) kognitivní symptomy
(pozornost, paměť,
výkonné funkce-např. abstrakce)

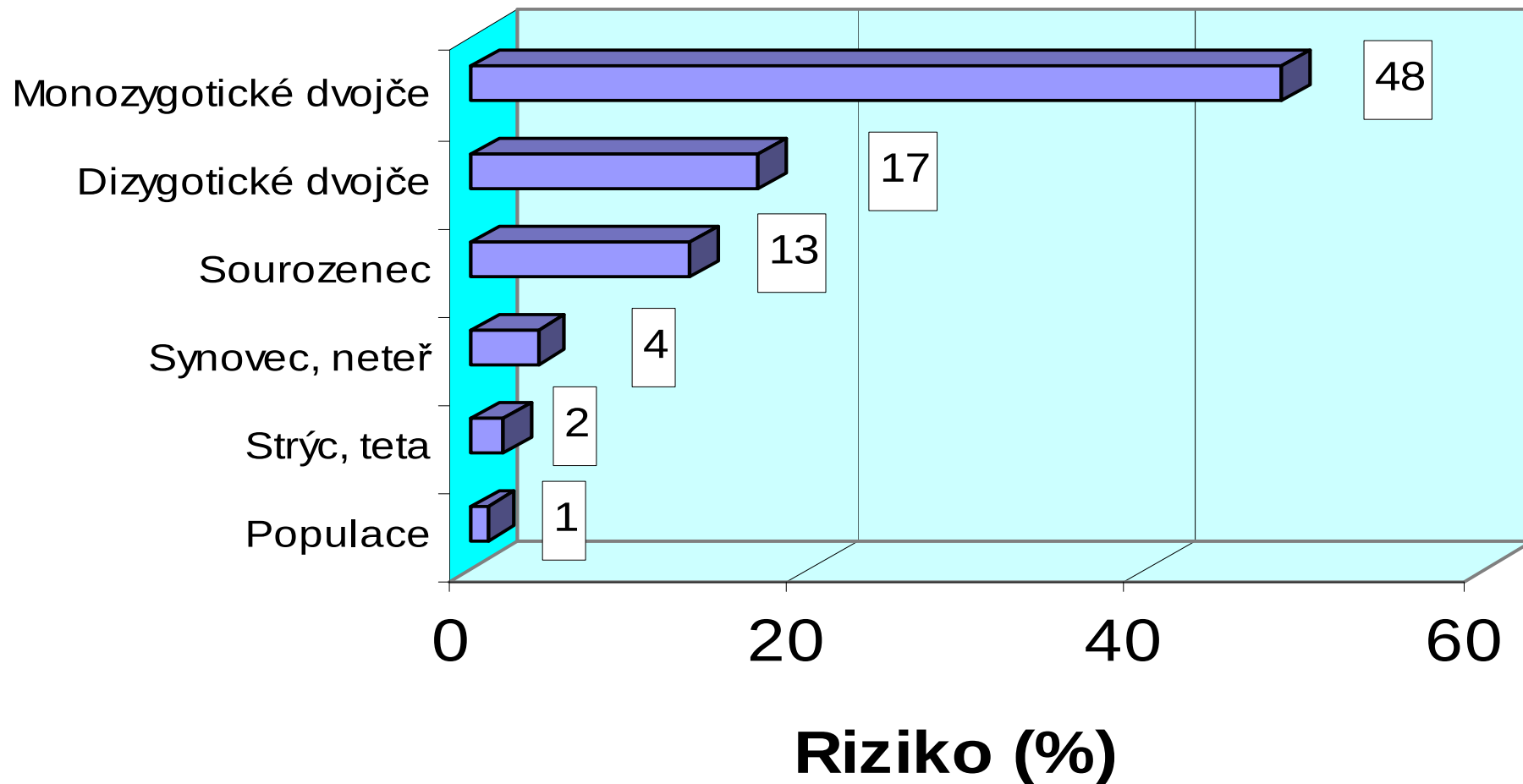
4) poruchy nálady
(deprese, beznaděj
anhedonie, suicidalita)





Genetika

Celoživotní riziko schizofrenie



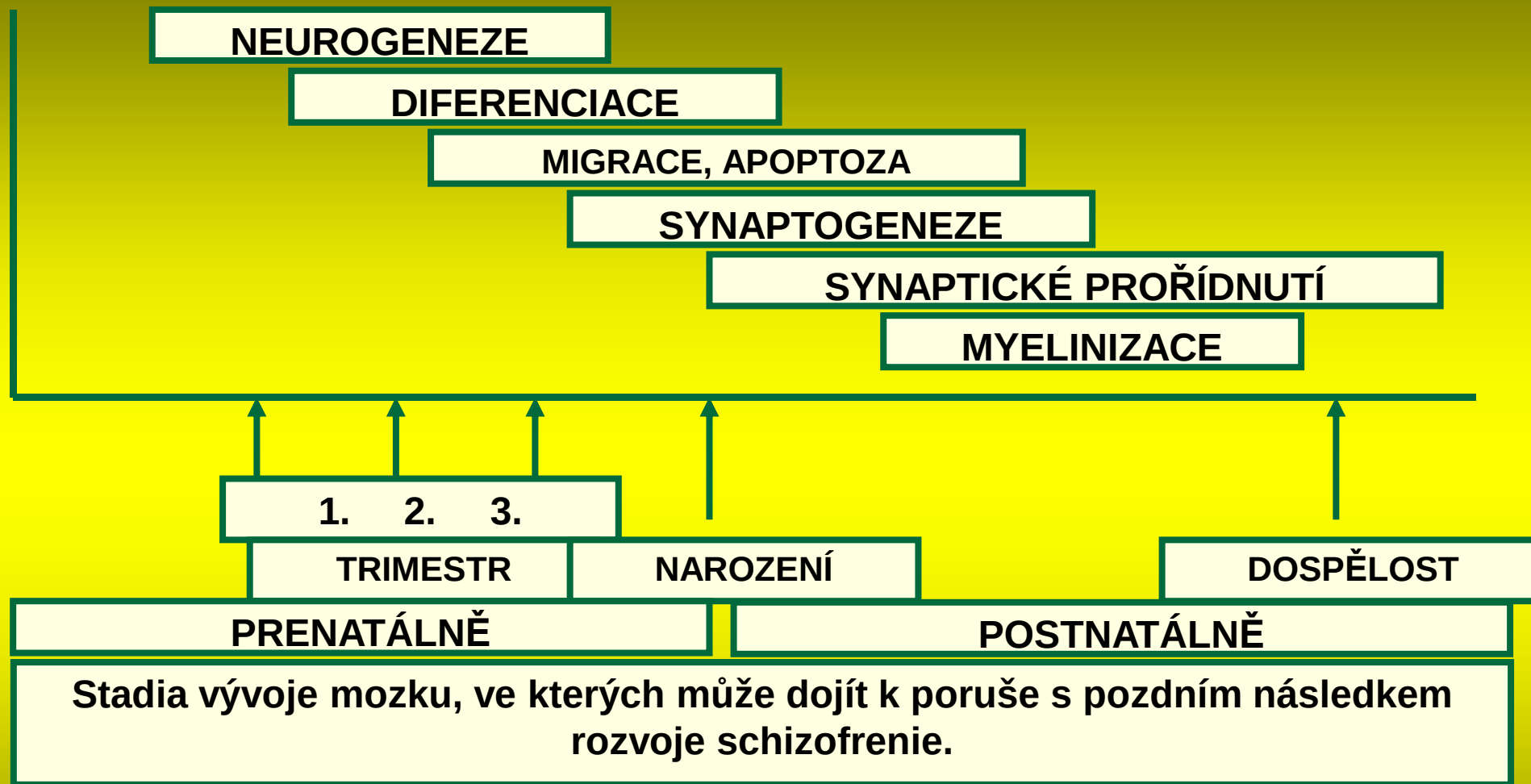


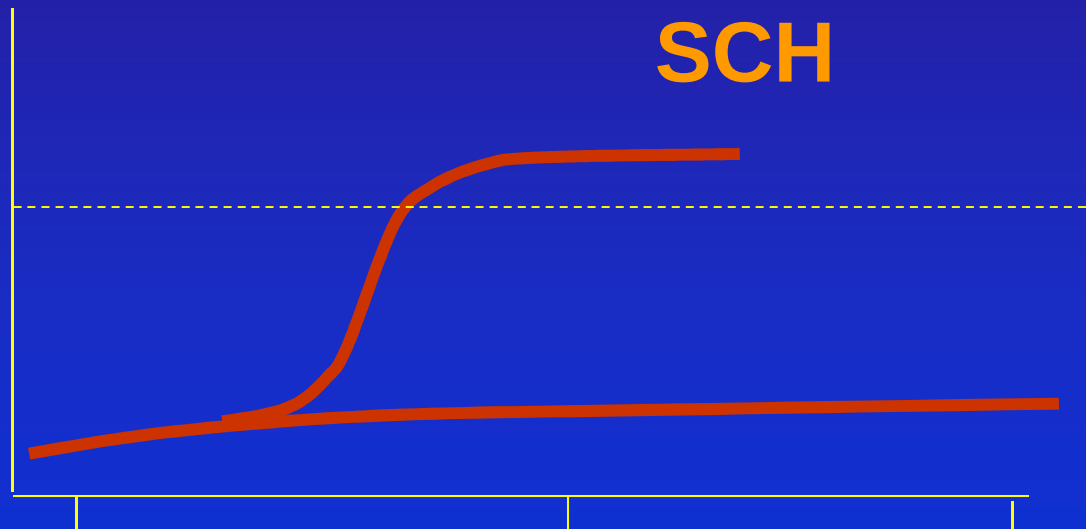
Schéma schizofrenogeneze

narušení

práh

SCH

čas



Morfologické abnormality u schizofrenie

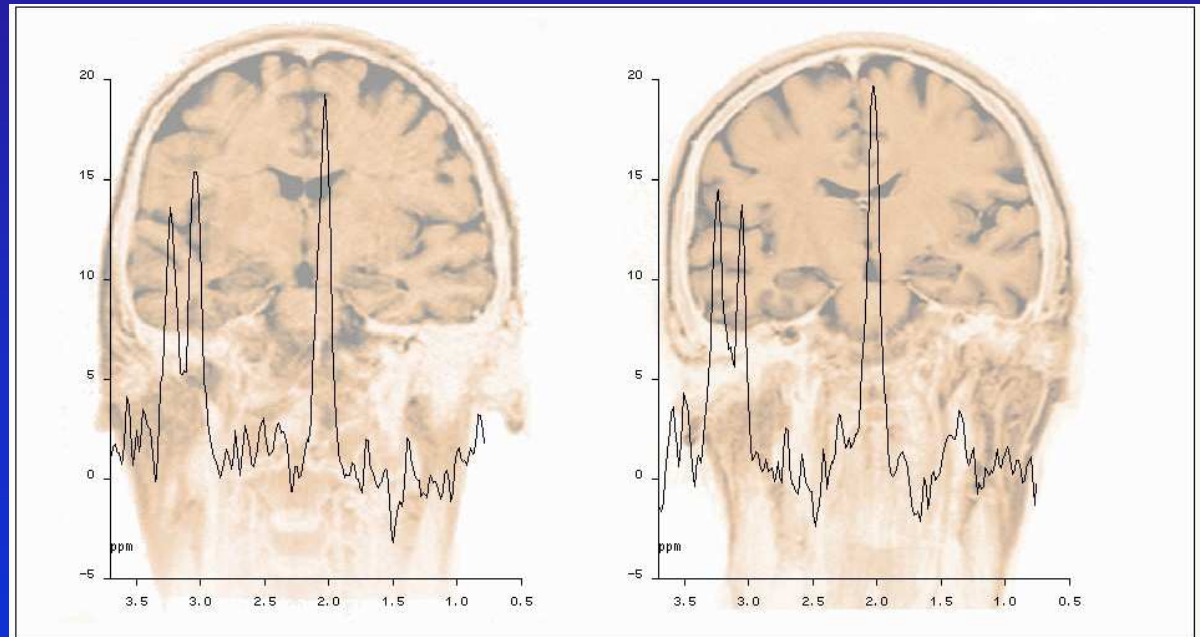
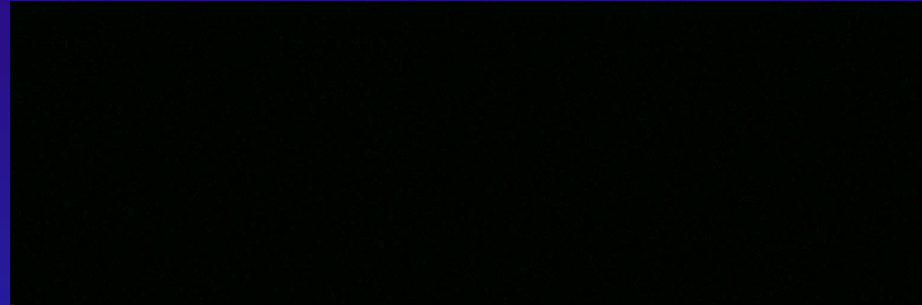
Rozšíření postranních komor (CT)

(Johnson a kol., 1976)

Zmenšení temporálního laloku (MR):

- amygdala
- hippocampus
- parahippokampus

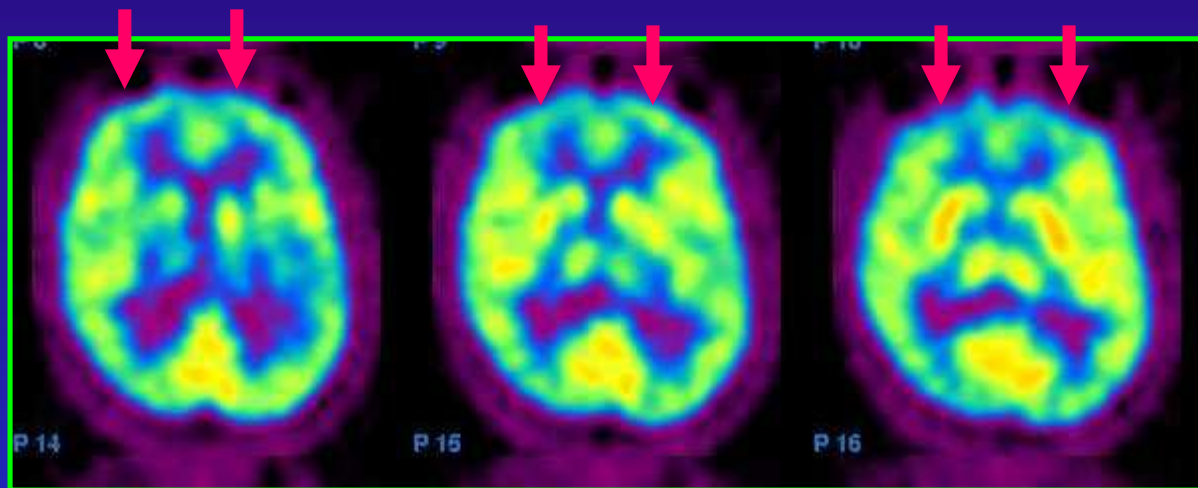
(Wright a kol., 2000, Suddath a kol., 1990)



*(Oddělení magnetické rezonance IKEM, Hájek M. a
Psychiatrické centrum Praha, Španiel F., Hájek T.)*

Regionální metabolismus a schizofrenie

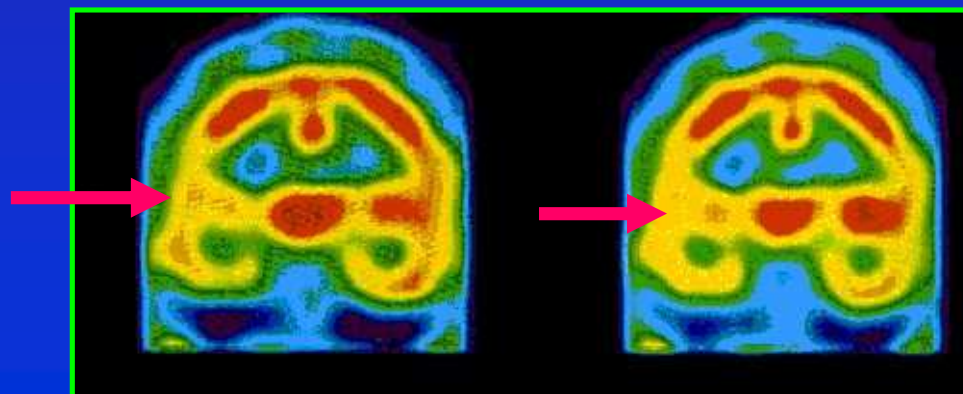
Dyskonekční hypotéza



Hypometabolismus
v prefrontálním ctx

(PET centrum Nemocnice Na Homolce a Psychiatrické centrum Praha)

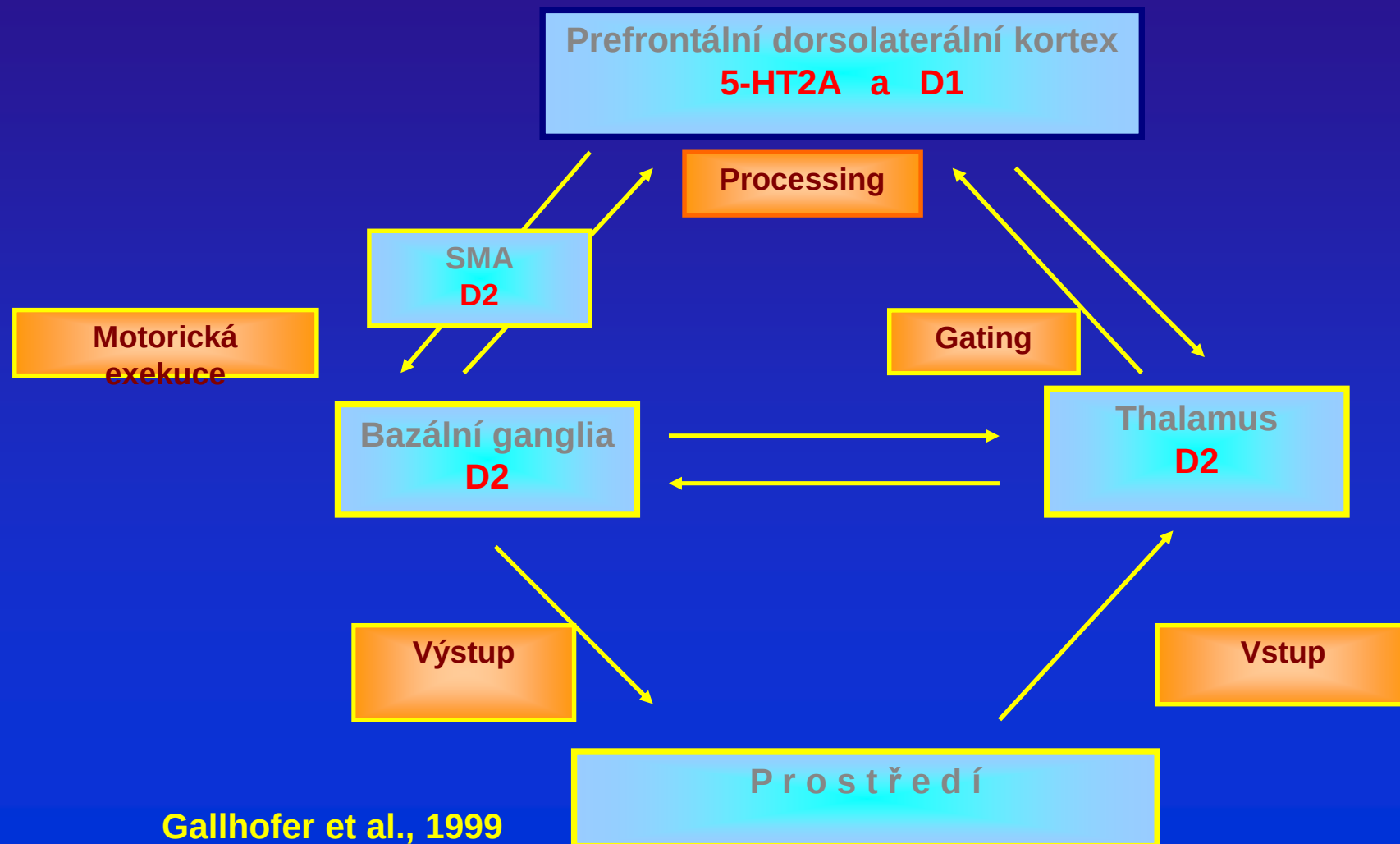
Hypermetabolismus v
mediotemporálním ctx



(Ústav nukleární medicíny VFN a 1. LF UK Praha a Psychiatrické centrum Praha).

Receptorová teorie schizofrenie

- vliv farmak



Gallhofer et al., 1999

Doporučení

Není lepší známka než klinický stav

Významná je anamnéza dávek a změn stejně tak
jako typu a frekvence symptomů

Klíčová pro další compliance je první dávka

účinné

subjektivní pohoda

elevace prolaktinu

EPS

> 60%

< 70%

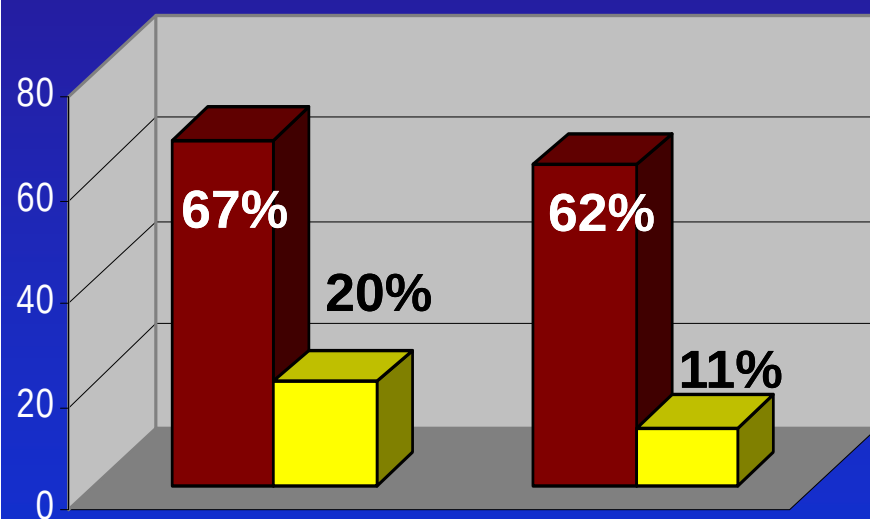
> 72%

> 78%

(Kapur et al 2000, 2003, De Haan et al 2003)

Afektivní symptomy

prevalence 7-75%

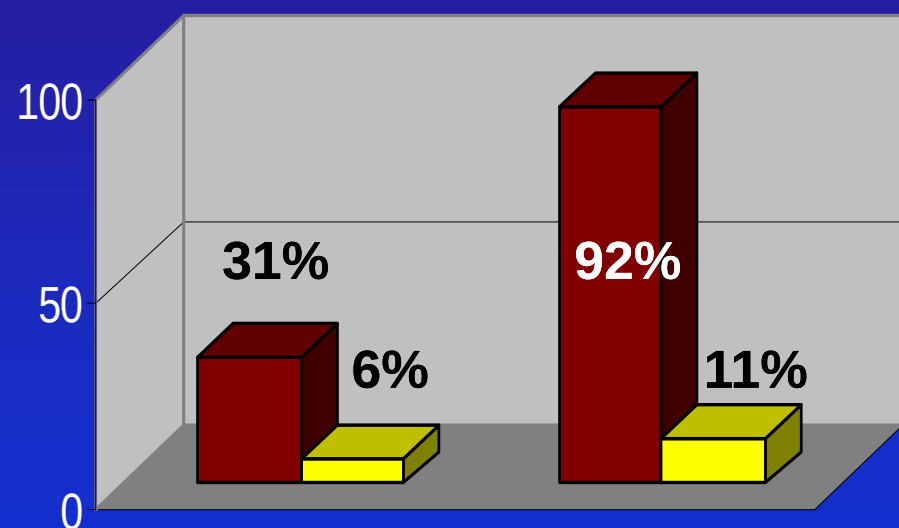


haloperidol

thiothixen

 s dysforií
 bez dysforie

% nespolupracujících



reverz
odmítání léčby

plán nespolupráce
po dimisi

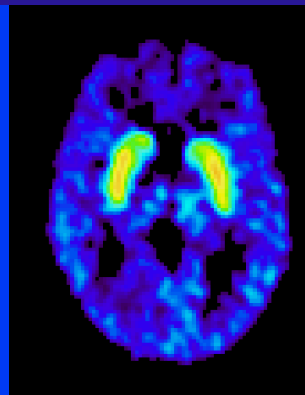
Weiden et al 1999, Van Puten et al 1984

Antipsychotika

časný x opožděný nástup účinku

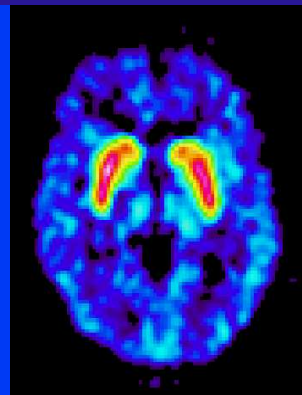
400mg
quetiapin

3 hodiny



57% D₂ obsazenost

9 hodiny



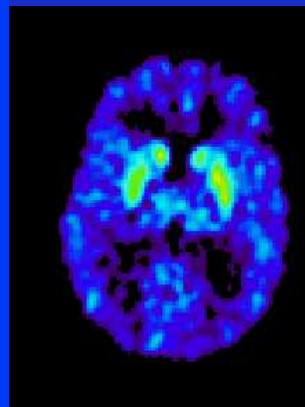
20% D₂
obsazenost

PRL 19ng/mL
zvýšená

PRL 4ng/mL
norma

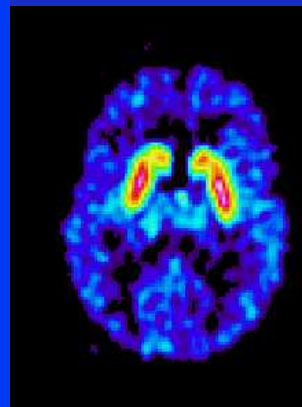
450mg
quetapin

2 hodiny



64% D₂
obsazenost

24 hodin

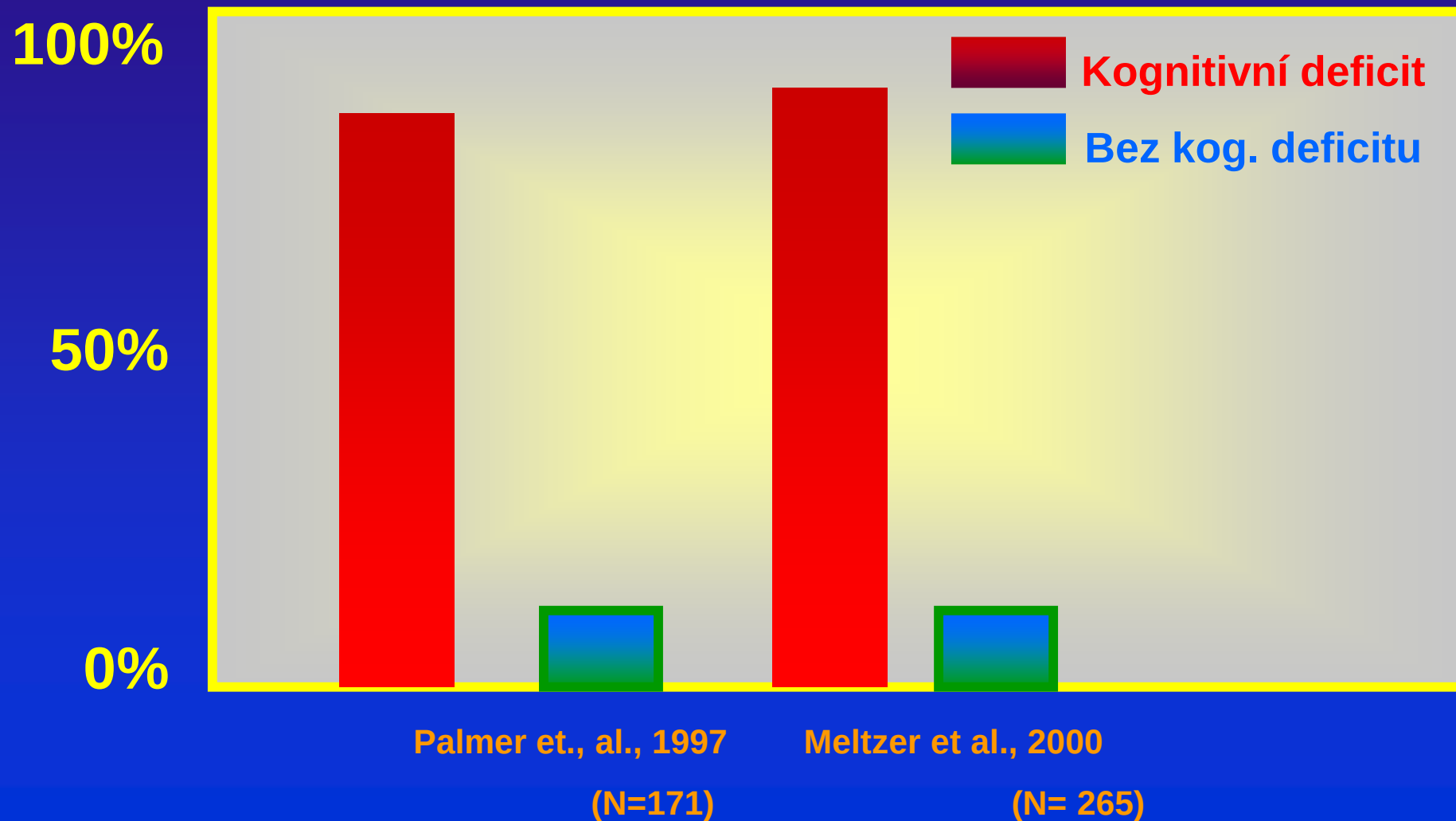


0% D₂ obsazenost

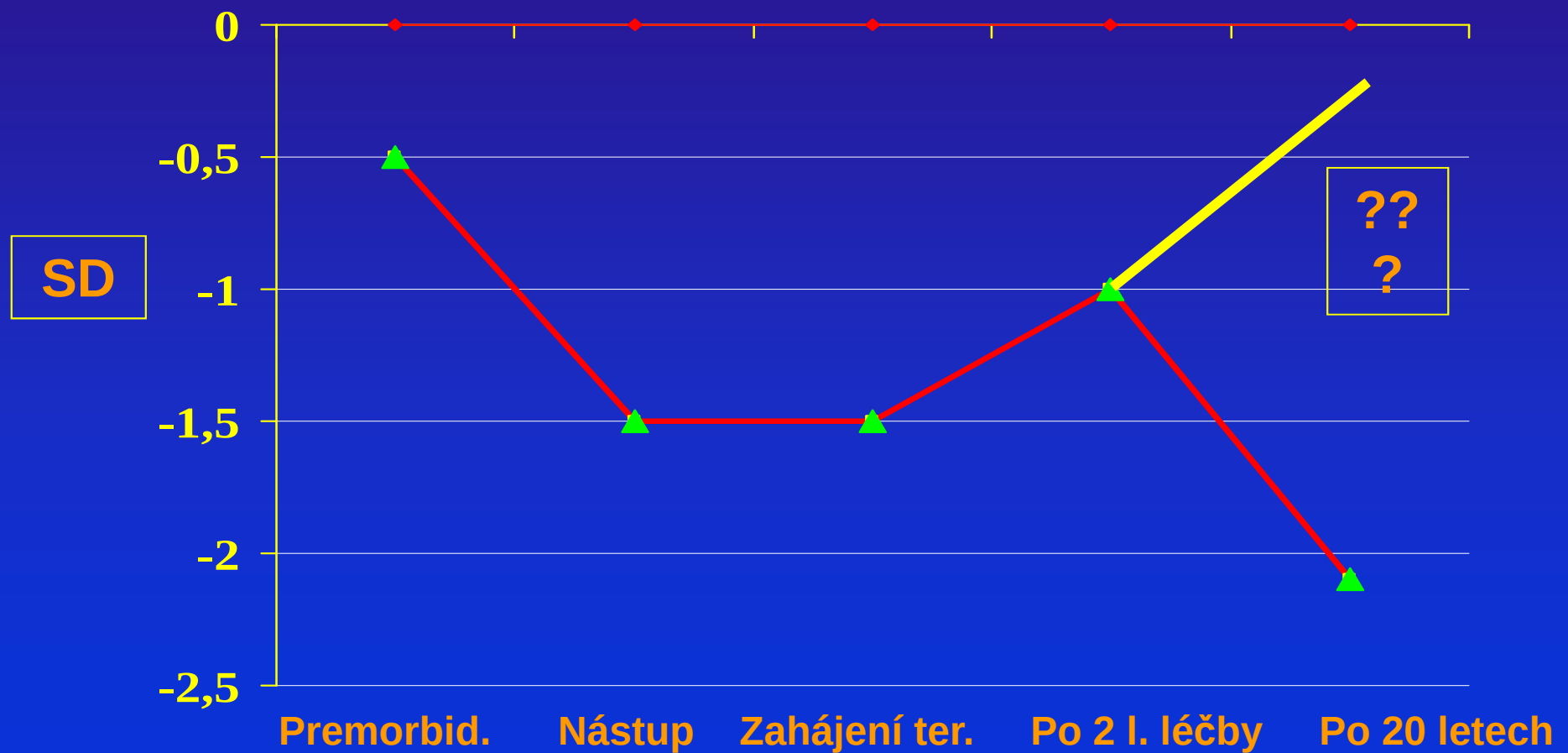
PRL 27ng/mL
zvýšená

PRL 2ng/mL
pod normu

Schizofrenie a kognitivní deficit



Kognitivní deficit při léčbě konvenčními antipsychotiky



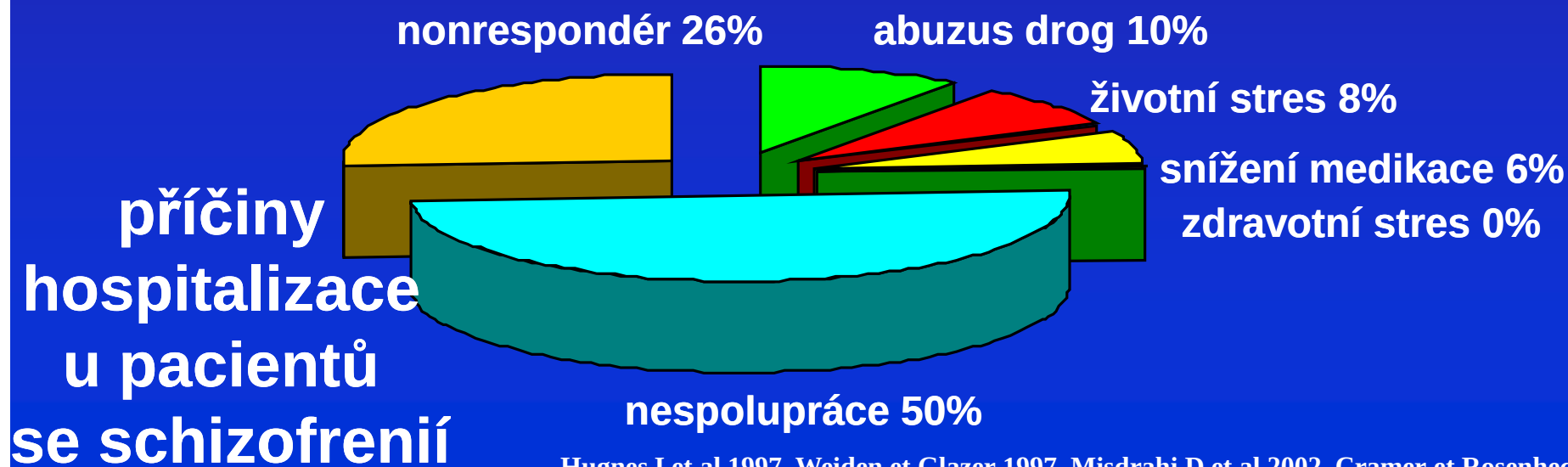
Keefe, 2000

Relaps schizofrenie - noncompliance

nonadherence - 50% (11-80%) preskribce

2/3 rehospitalizací z důvodu noncompliance

40% relapsů vyplývá z nonadherence k medikaci



Compliance

nonadherence - 50% (11-80%) preskribce

2/3 rehospitalizací z důvodu noncompliance

40% relapsů vyplývá z nonadherence k medikaci

možnosti měření terapeutické compliance:

Interview=self-report metody (DAI - Drug Attitude Inventory,
MARS - Medication Adherence Rating Scale)

celková spotřeba tablet (cca 58% dopor.dávky)

klinický stav, farmakologické indikátory

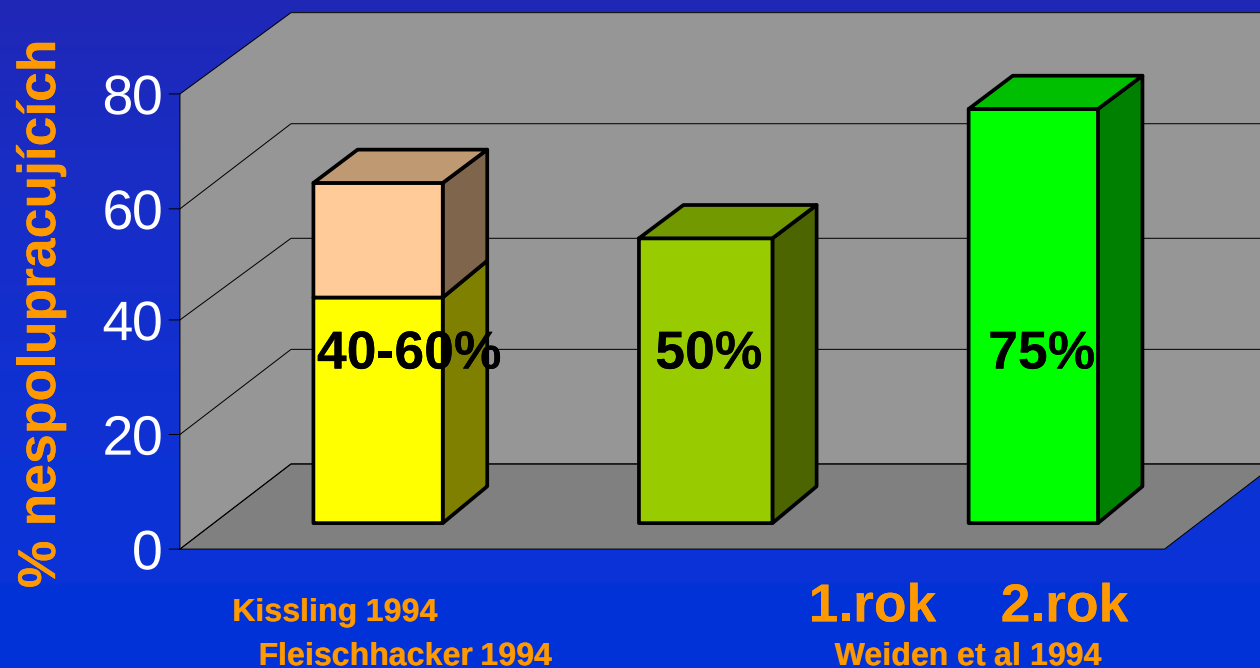
hladiny v plazmě, elektronický monitoring

Perorální medikace

Noncompliantních pacientů 48% v prvním roce, 74% za 2 roky

Corrigan et al 1990

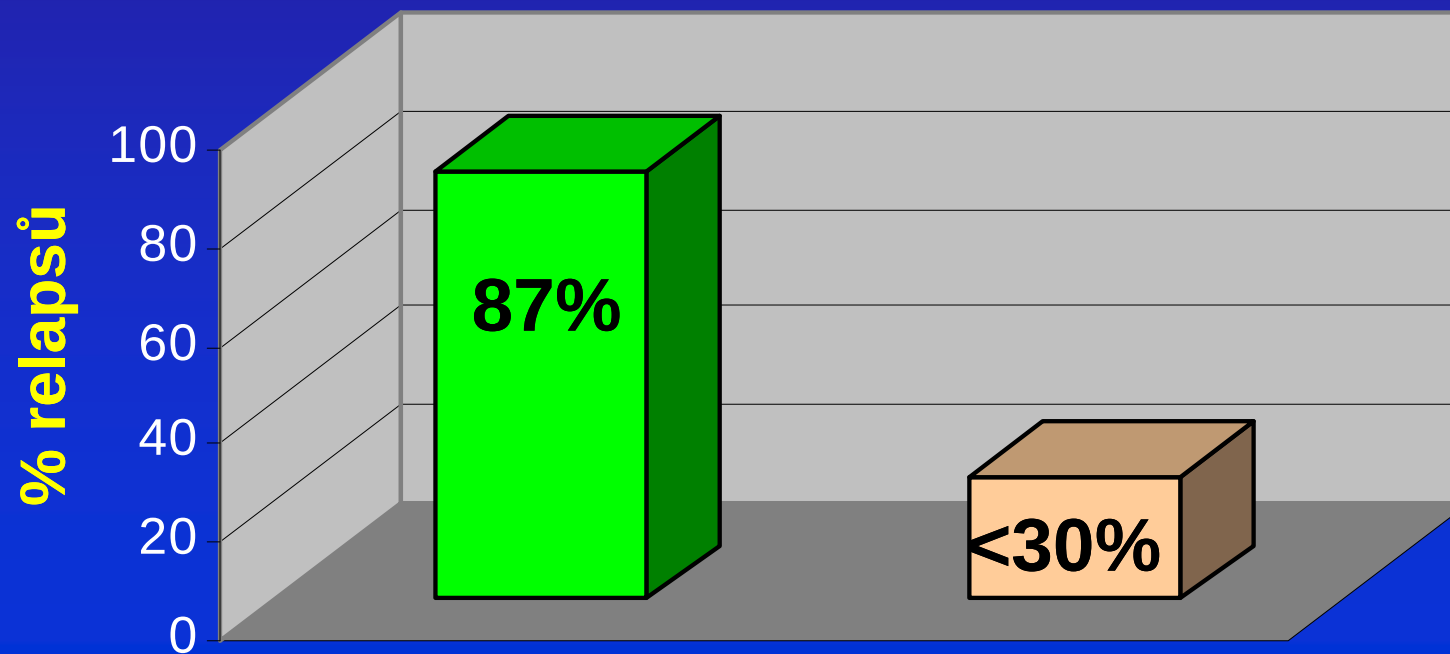
odhad nespolupráce při perorální léčbě



Rizika relapsu na AP1

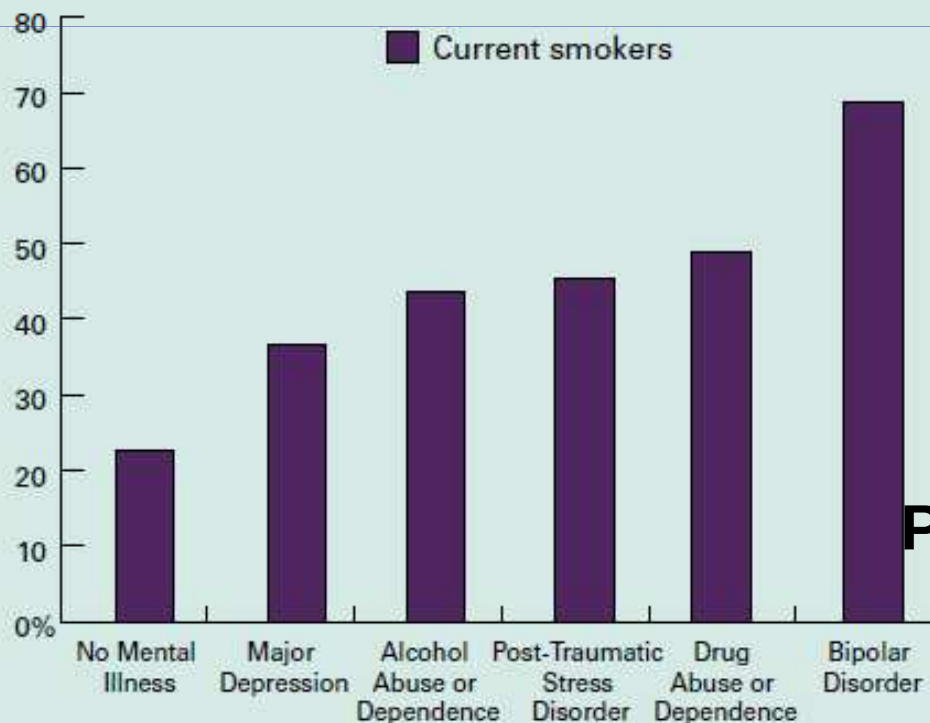
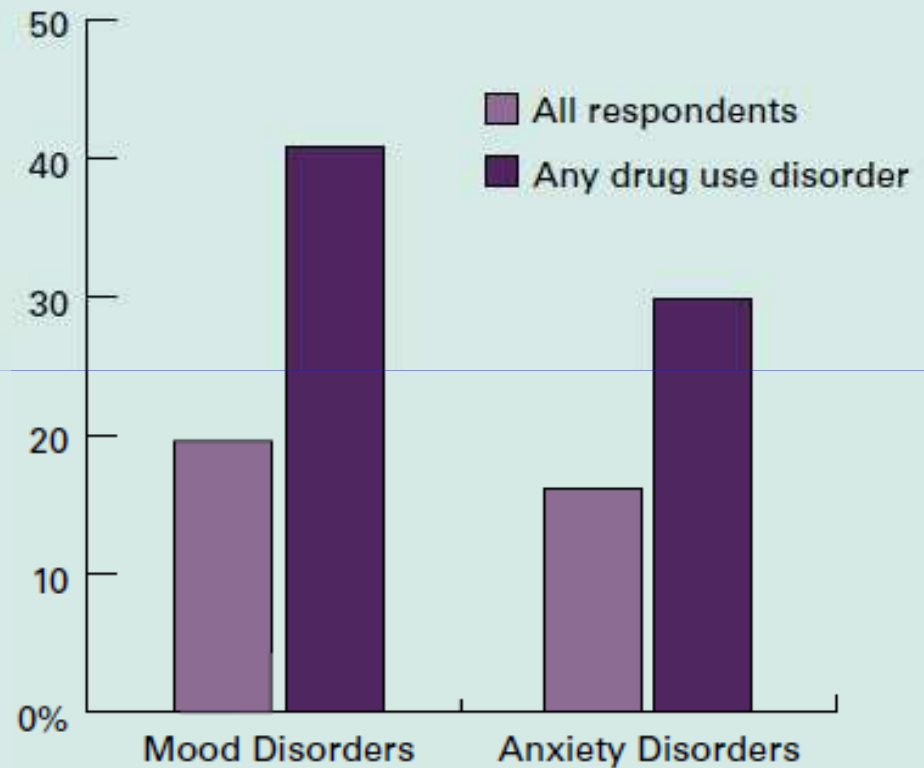
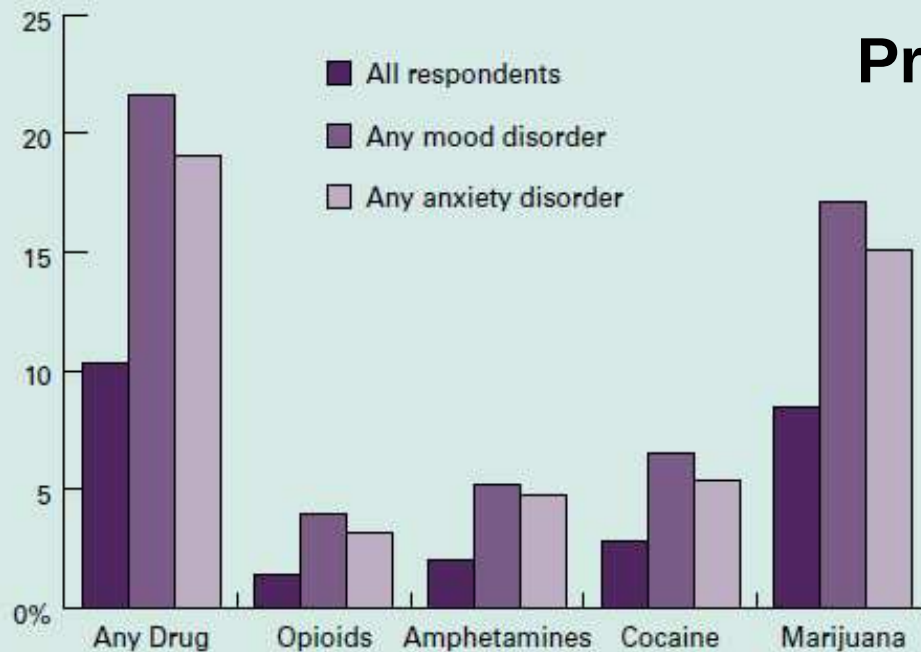
Roční incidence relapsu u pacientů po 1.epizodě
léčených AP1 tbl a AP 1 depotní formy

perorální medikace depotní medikace



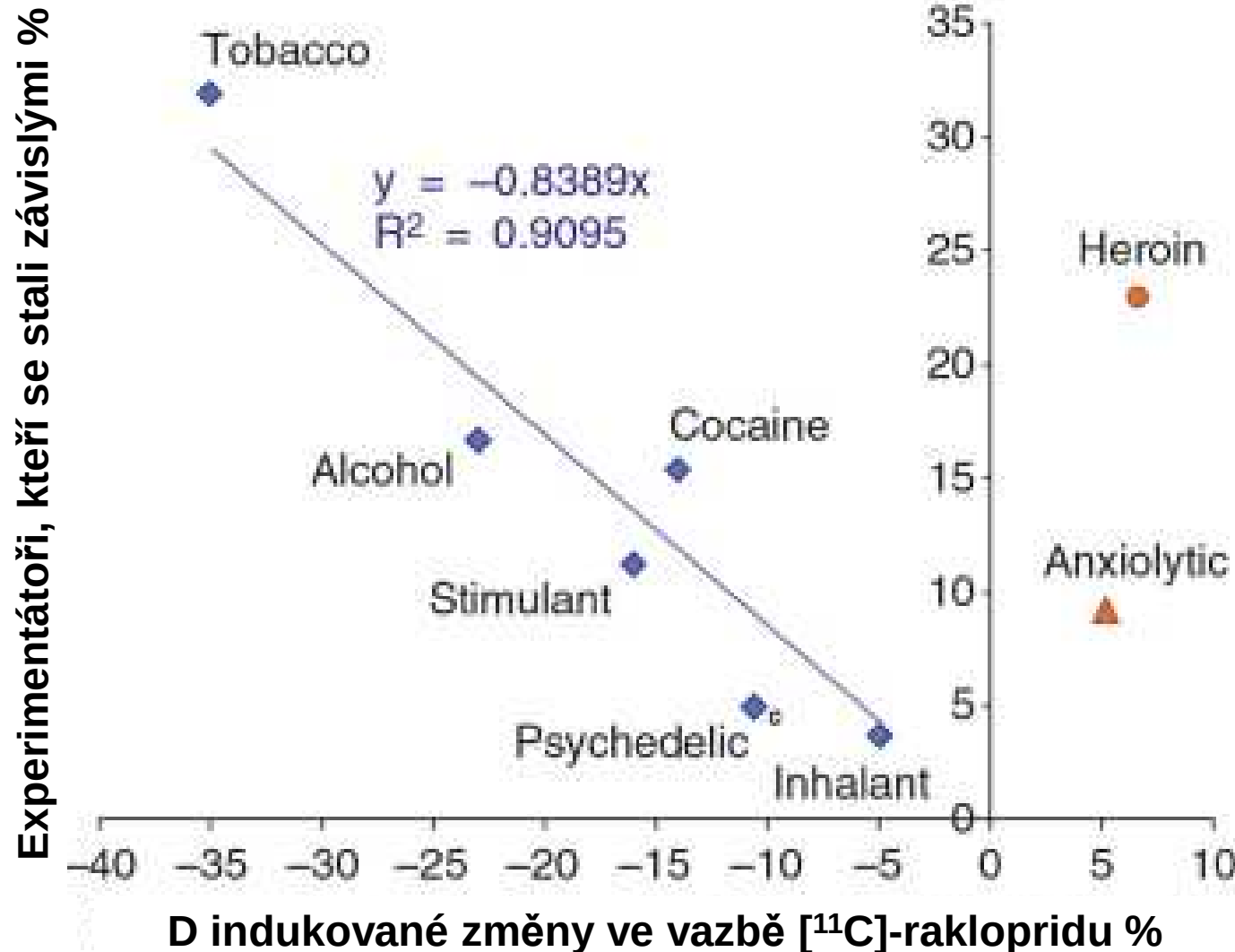
Závislost, vývoj a komorbidity

Prevalence nadužívání vzhledem k depresivní a úzkostným poruchám



Prevalence kouření vzhledem k psychickým poruchám

Potenciál závislosti a dopamin

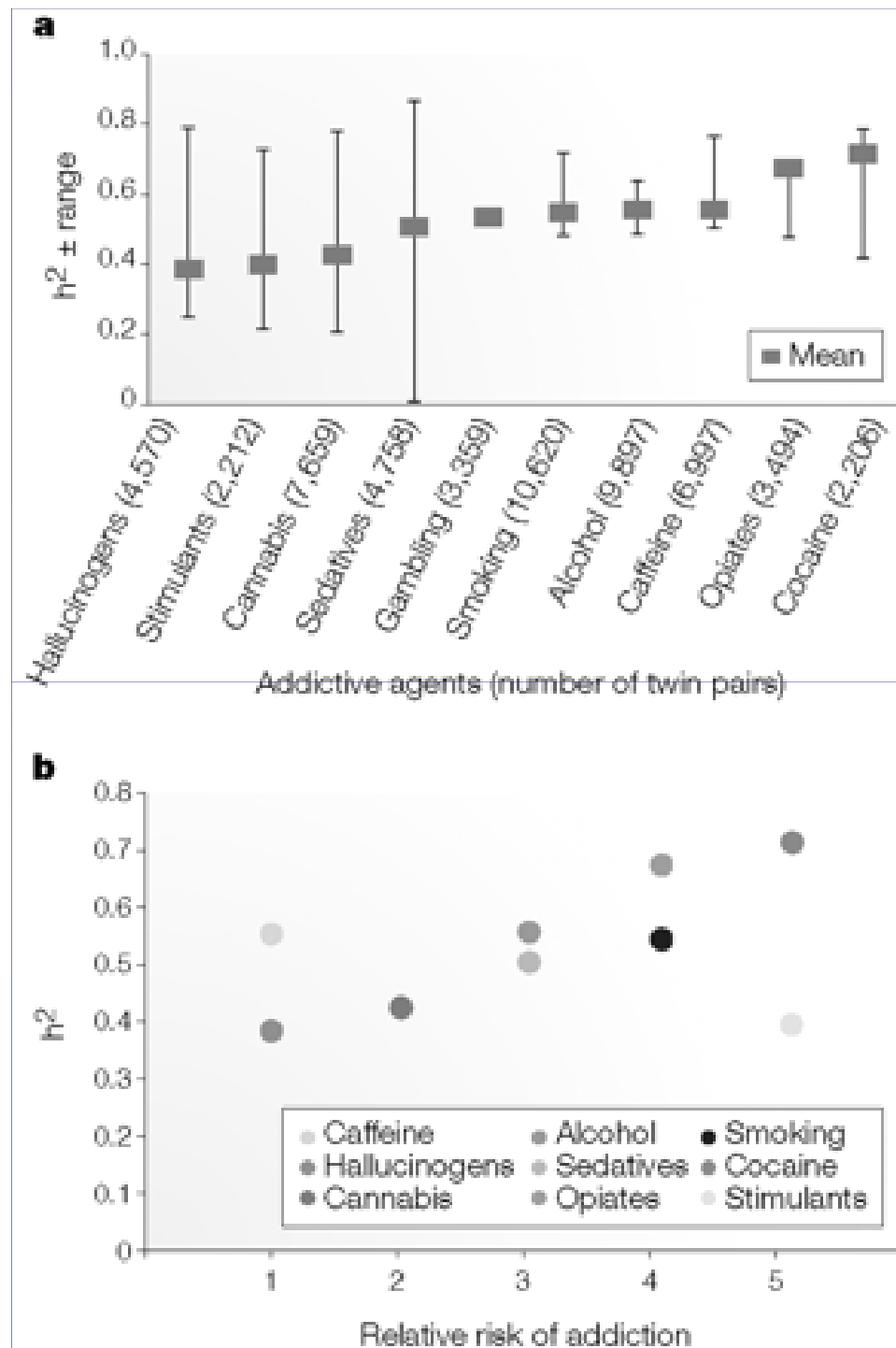


Potenciál závislosti může být závislý na schopnosti látky aktivovat systém odměn (nevytížený) díky společnému ovlivnění D vazby

Kam bychom položili následující aktivity:

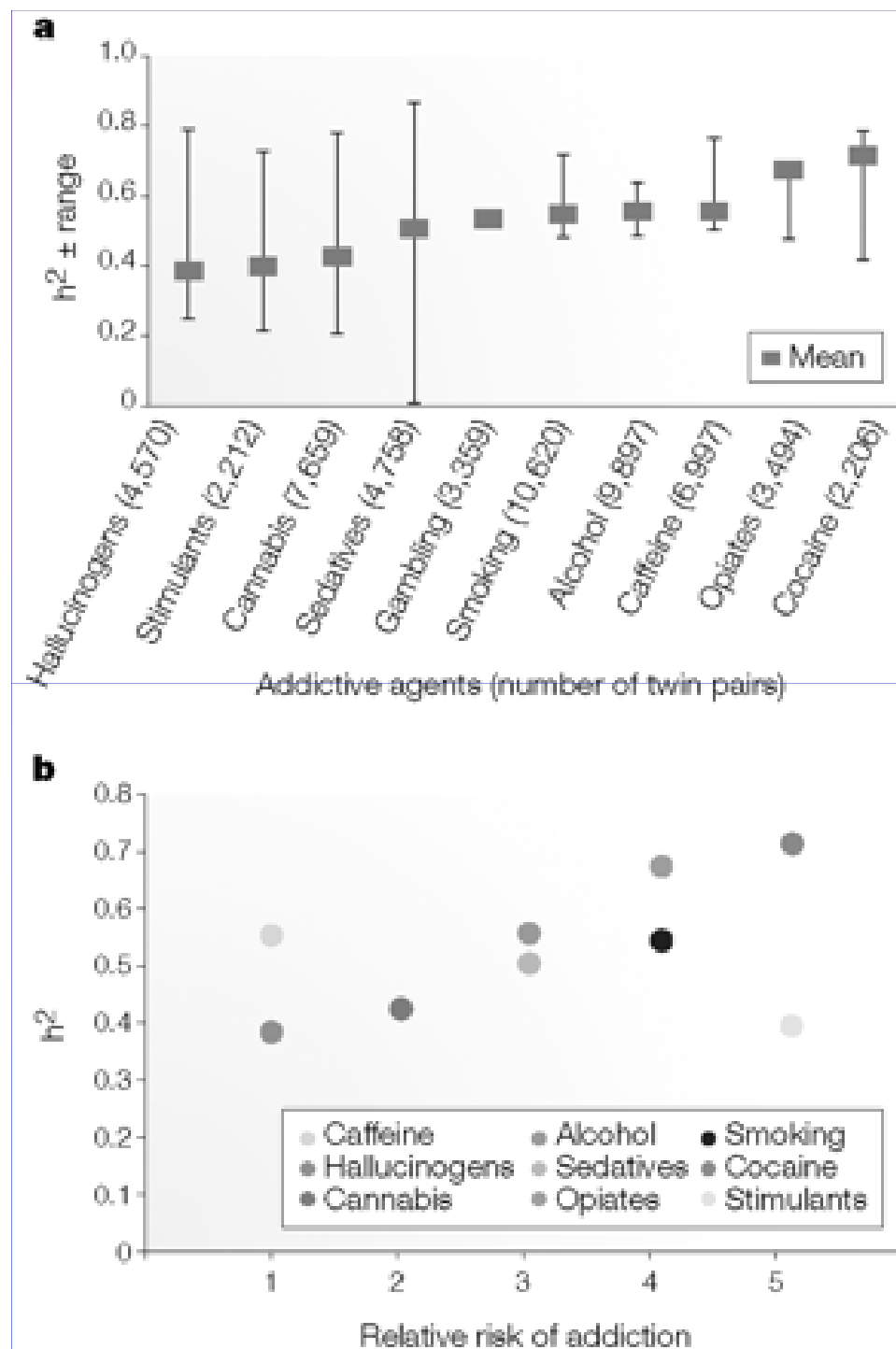
Jídlo
Sex
Pohyb (radostný)
Vyměšování

Nadužívání
x
spol. přijetí



Predispozice

- 40-75%
- Vliv prostředí
- Vliv zkušenosti s NL
- Vliv zahájení abuzu
- Mozek zapomíná



Predispozice

- 40-75%
- Vliv prostředí
- Vliv zkušenosti s NL
- Vliv zahájení abuzu
- Mozek zapomíná
- **ALE JENOM TROCHU !**

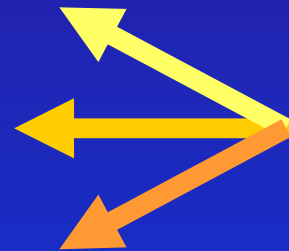
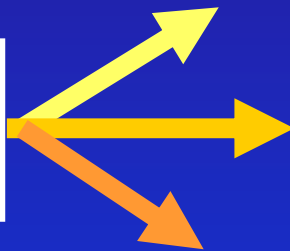
MODEL ZÁVISLOSTI

PSYCHOAKTIVNÍ LÁTKY



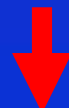
Synaptická struktura a funkce
Vzorce chování

genetická
predispozice



prostředí

Stabilní změny v synaptické struktuře a funkci
Vzorce chování



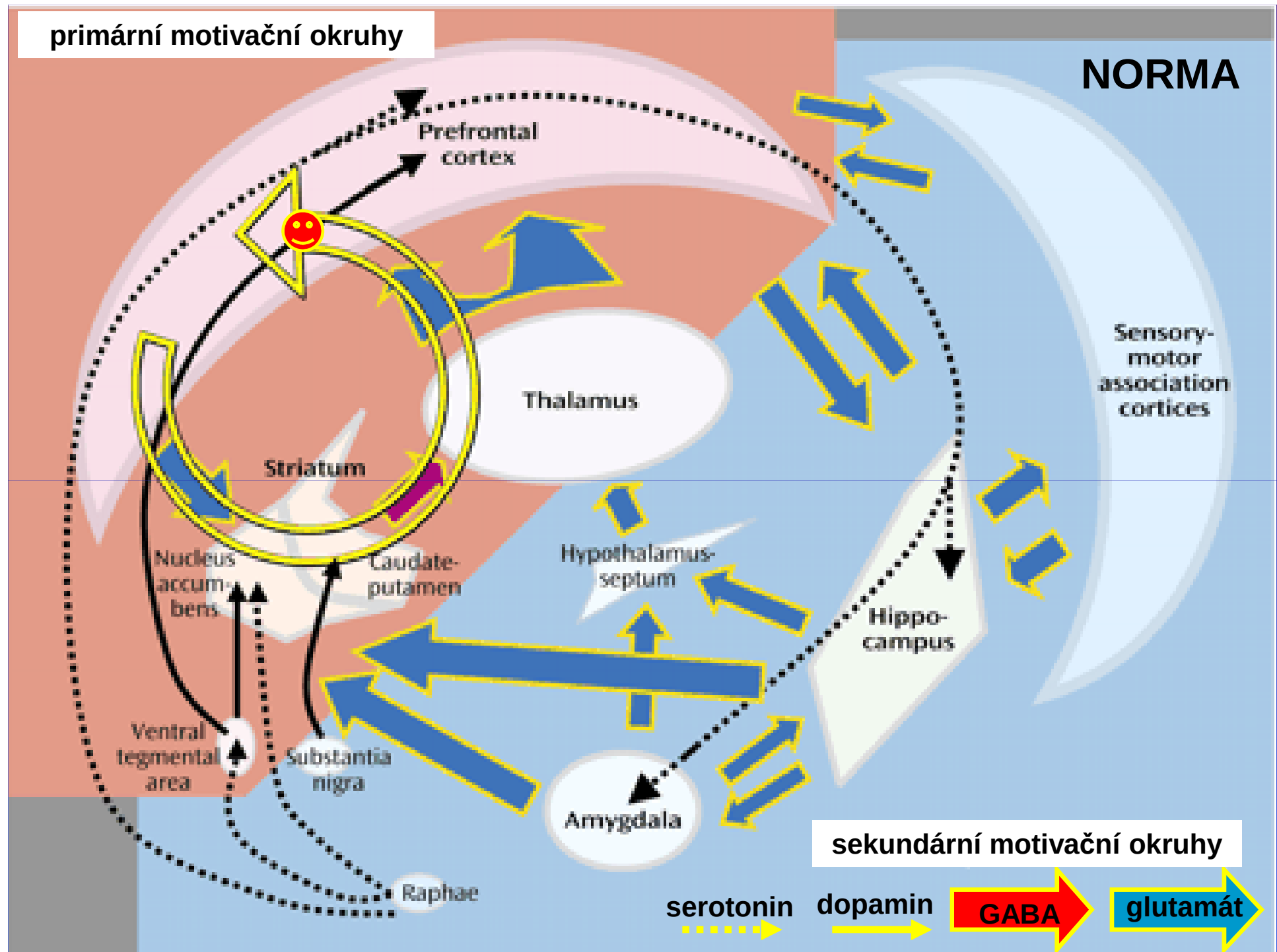
ZÁVISLOST

Posilování efektu látky (významná funkce), opakované intoxikace



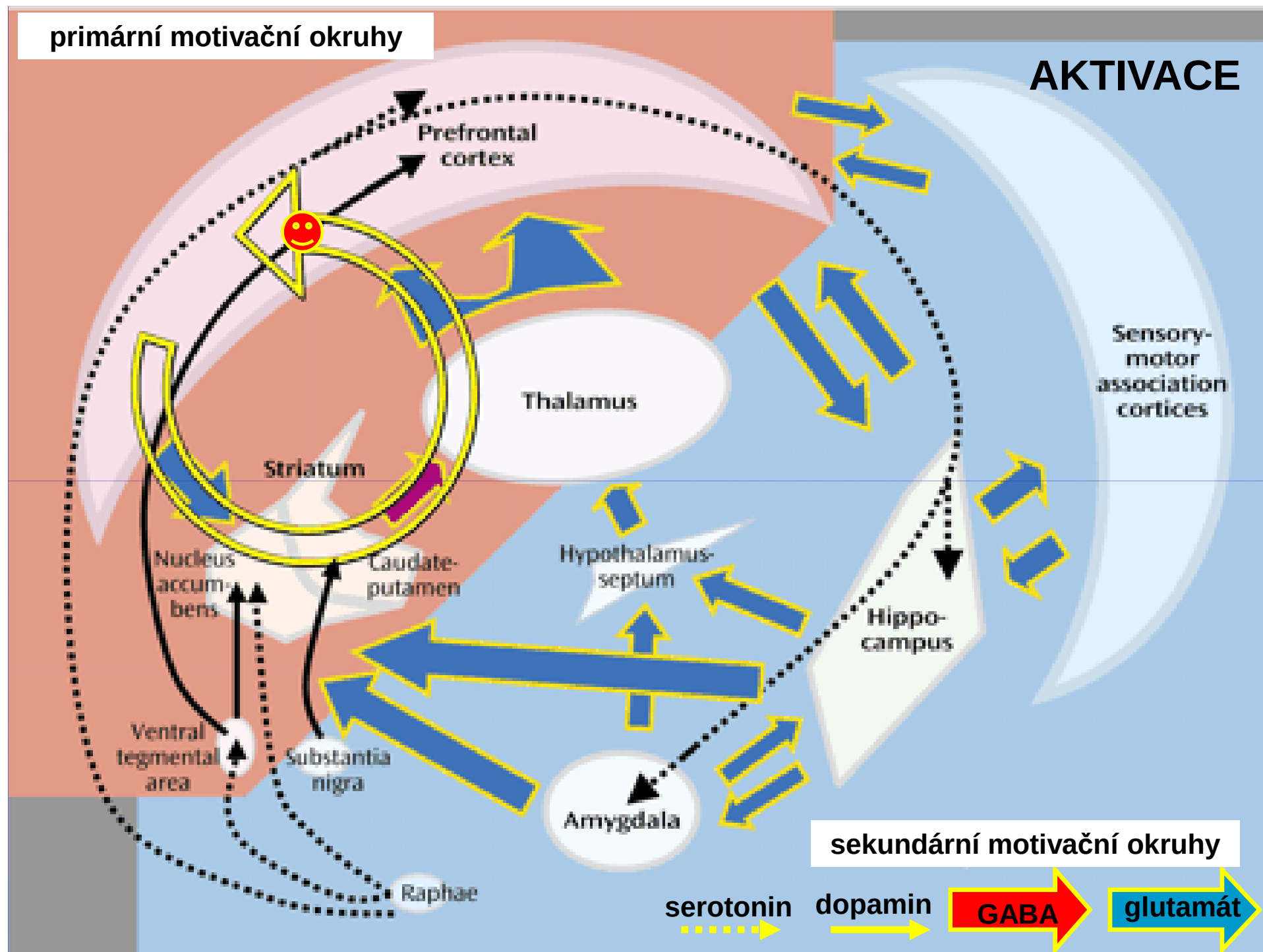
primární motivační okruhy

NORMA



primární motivační okruhy

AKTIVACE



primární motivační okruhy

ZÁVISLOST
ODNĚTÍ

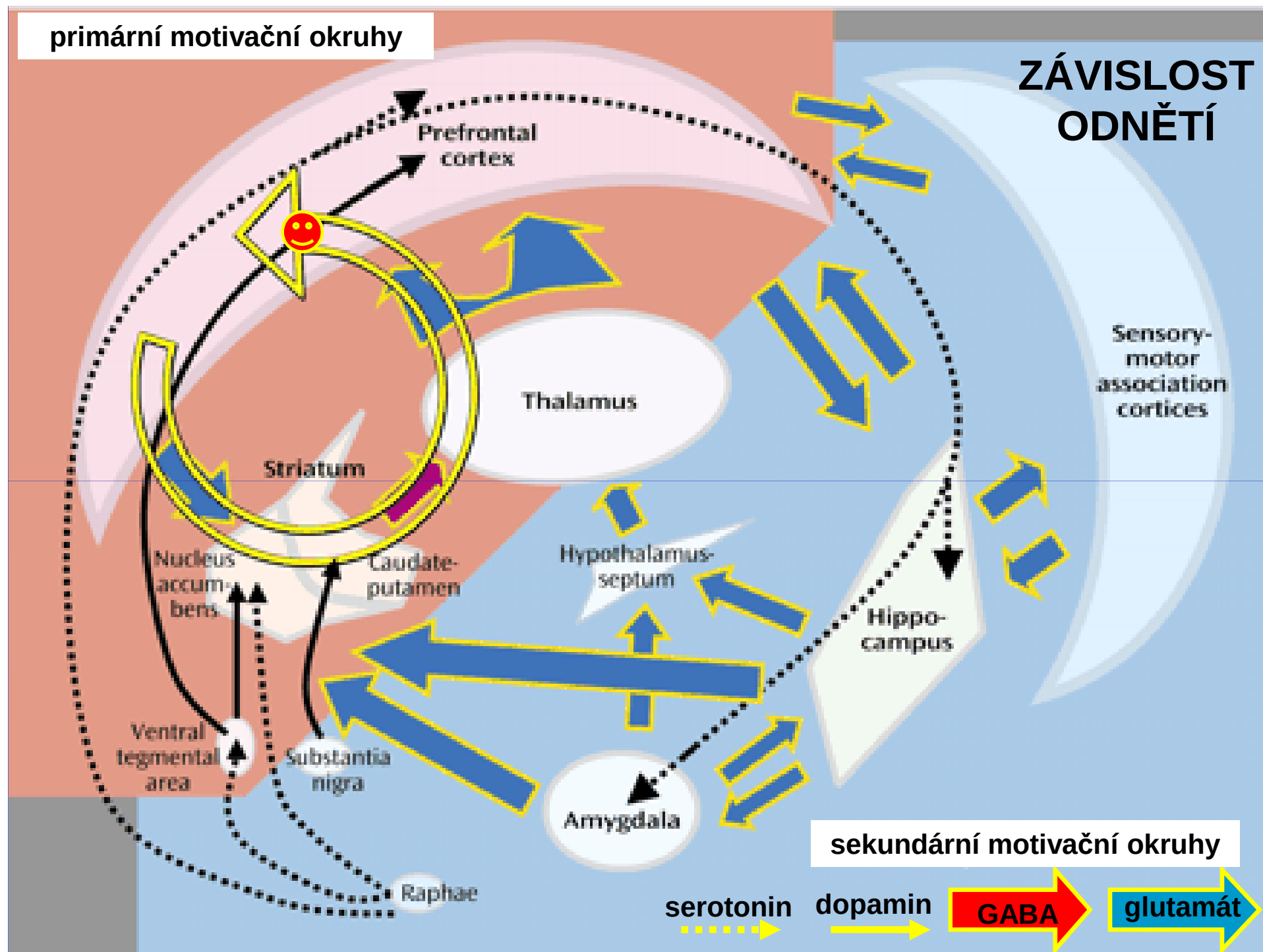
sekundární motivační okruhy

serotonin

dopamin

GABA

glutamát



neurobiologie závislosti

Prefrontální kortex

Nucleus accumbens

Amygdala

Nucleus arcuate

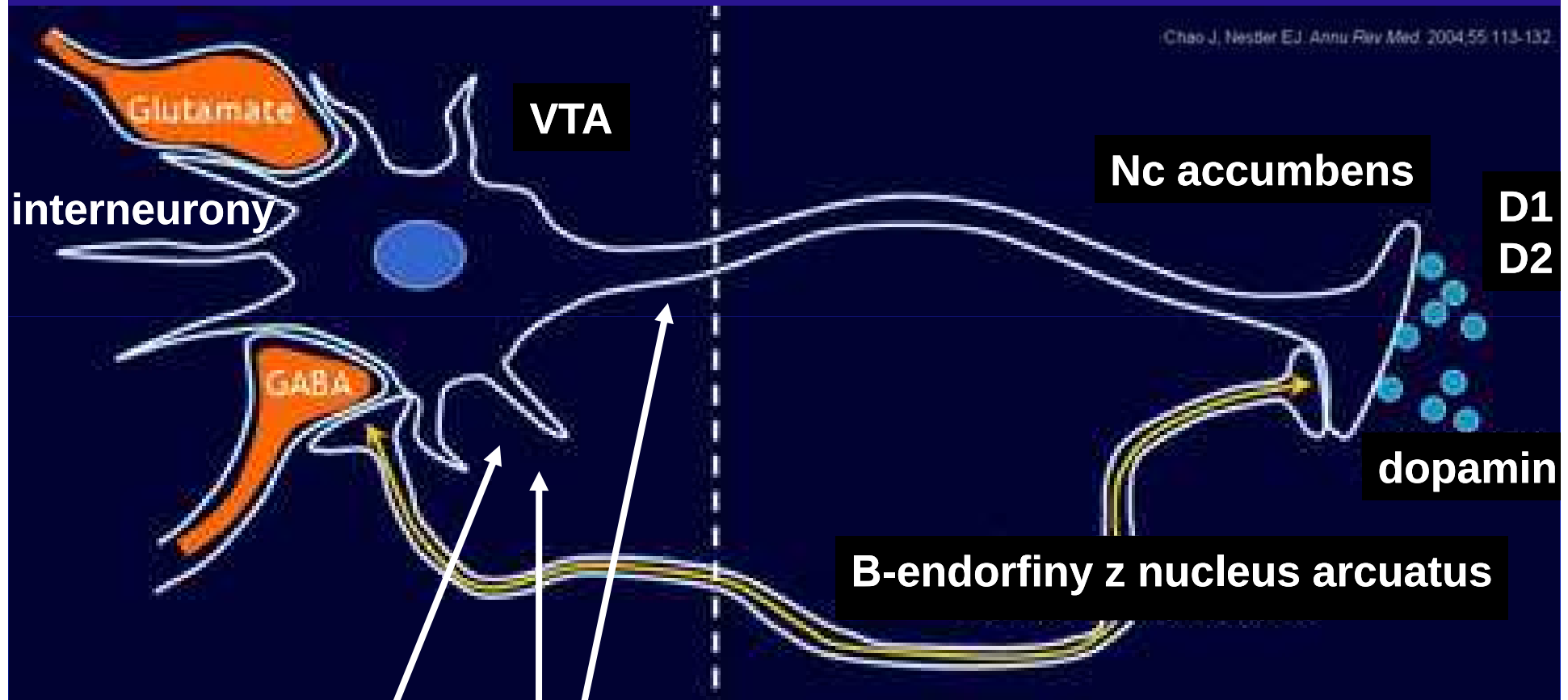
VTA Ventrální tegmentální area

Nestler EJ, Malenka RC. Sci Am. 2004;290:78-85

System (okruh) odměn ovlivňují spíše apetitivní stimuli než averzivní: sex, potrava, voda ... v to počítaje vl. všechny látky s potenciálem vývoje závislosti (= mimo halucinogenů).

neurobiologie závislosti

Chao J, Nestler EJ. Annu Rev Med. 2004;55:113-132.

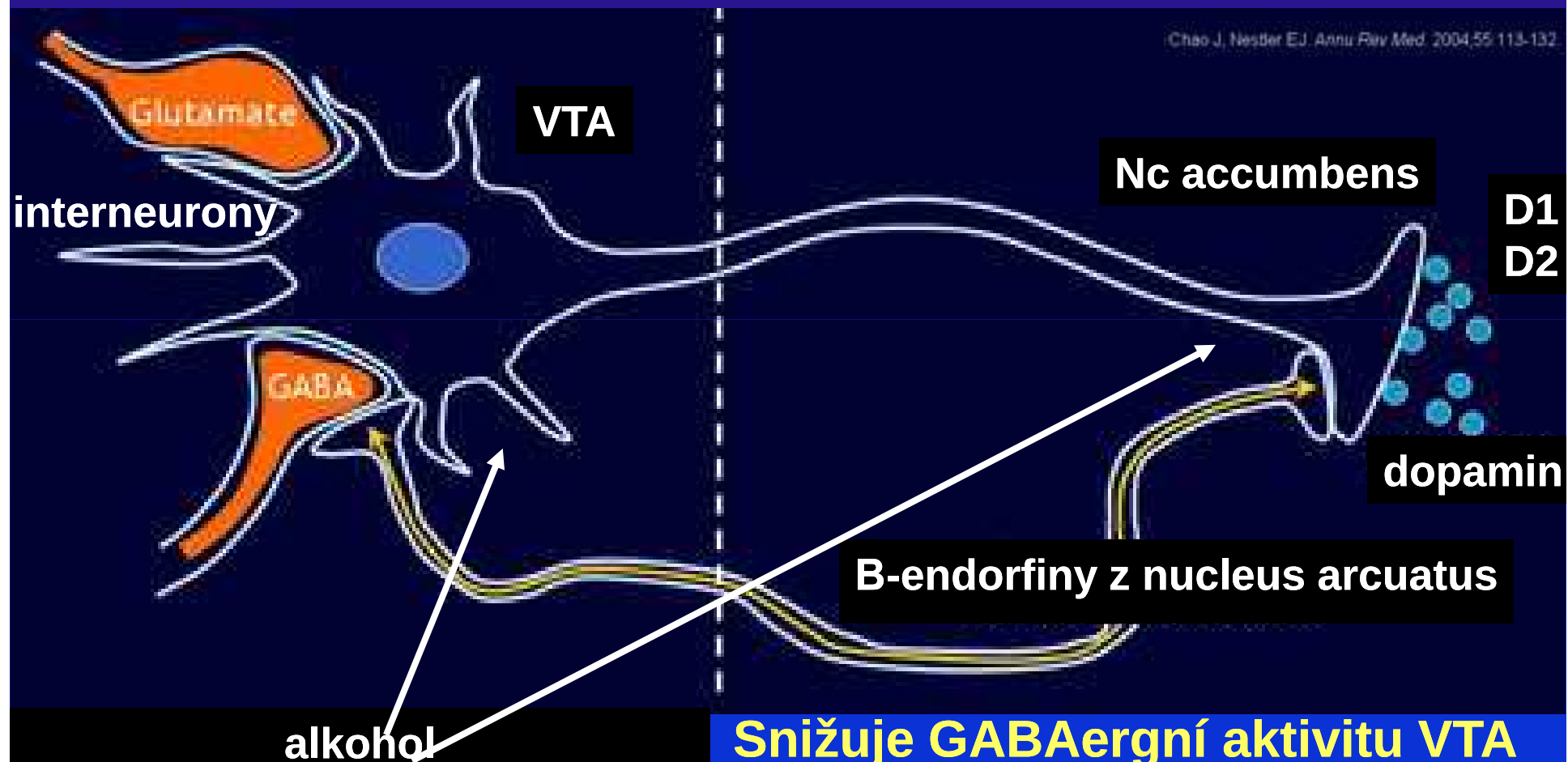


Jídlo, voda sex, sport...
(senzorické vstupy)
 μ -opiodní receptory

**Aktivace běžnými stimuly, opak.
jen jako novinka (= nenadálý čas,
intenzita vjemu, změna
prostředí...) (Spannagel a Weiss 1999)**

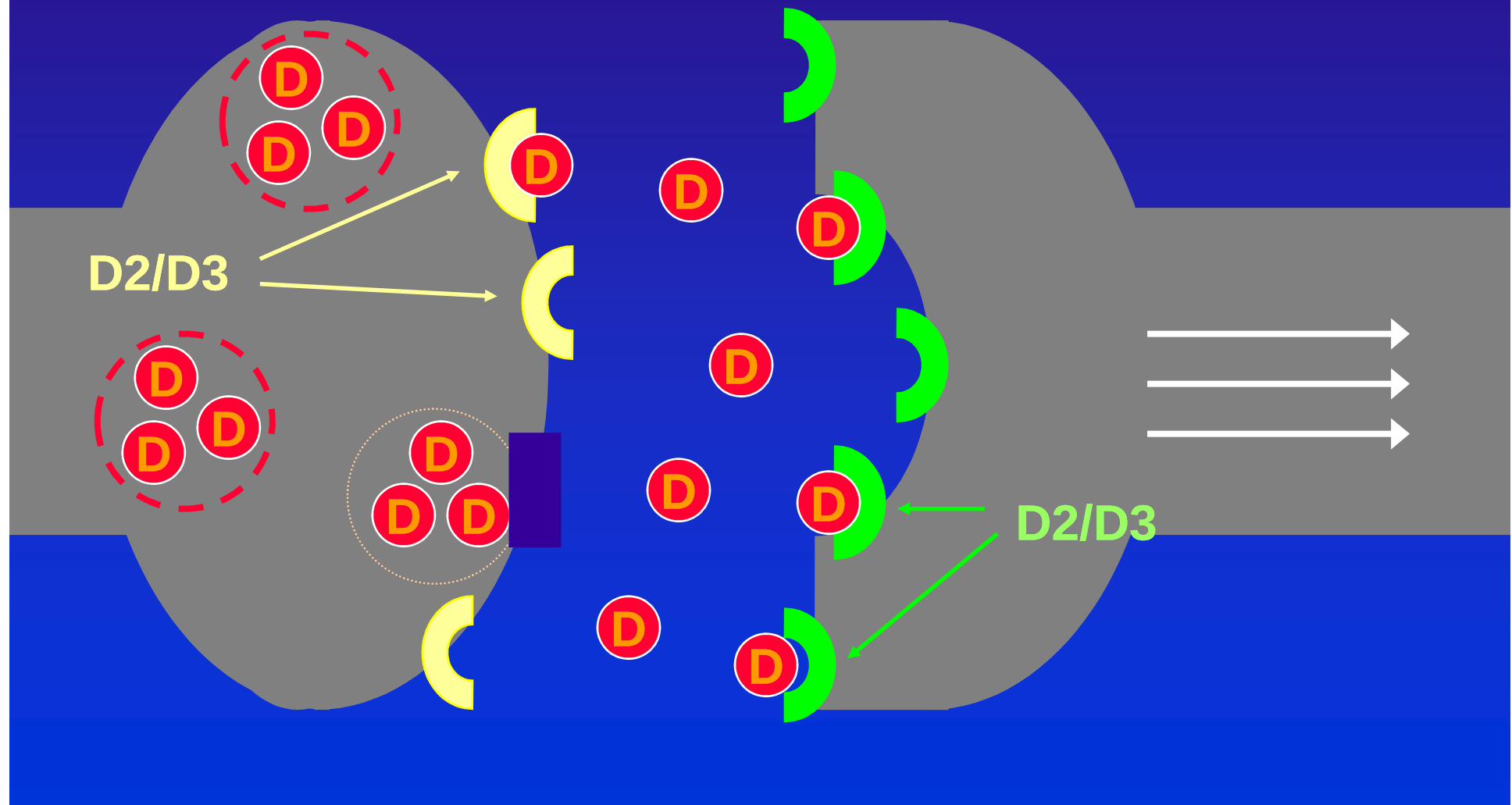
neurobiologie závislosti

Chao J, Nestler EJ. Annu Rev Med. 2004;55:113-132.

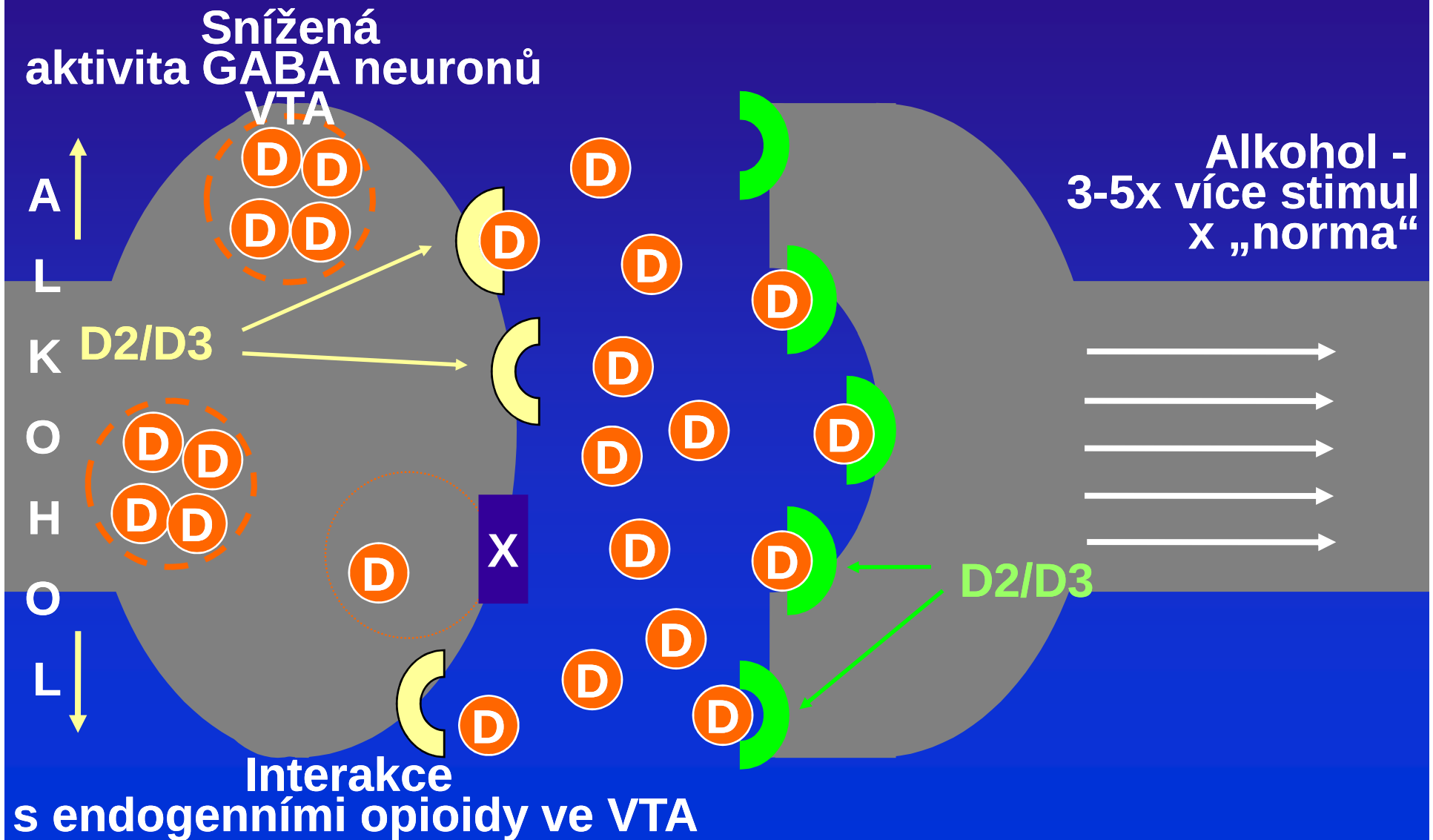


Snižuje GABAergní aktivitu VTA
Mají méně DAT v Nc Ac
Desinhibice s endog opiody
(Teoh et al 1990, Wu et al 1997, Heinz et al 1996)

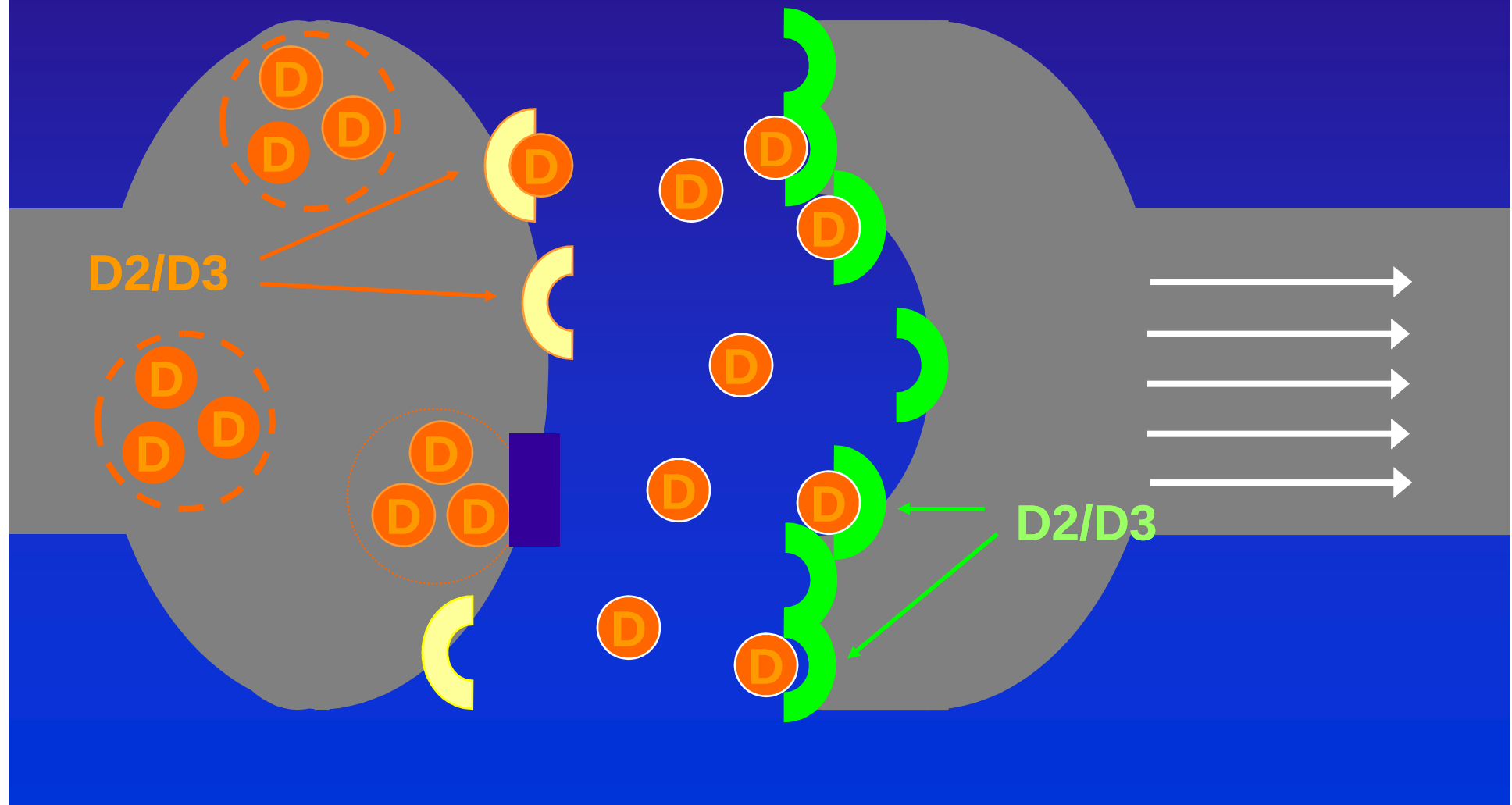
Limbecký systém



Intoxikace

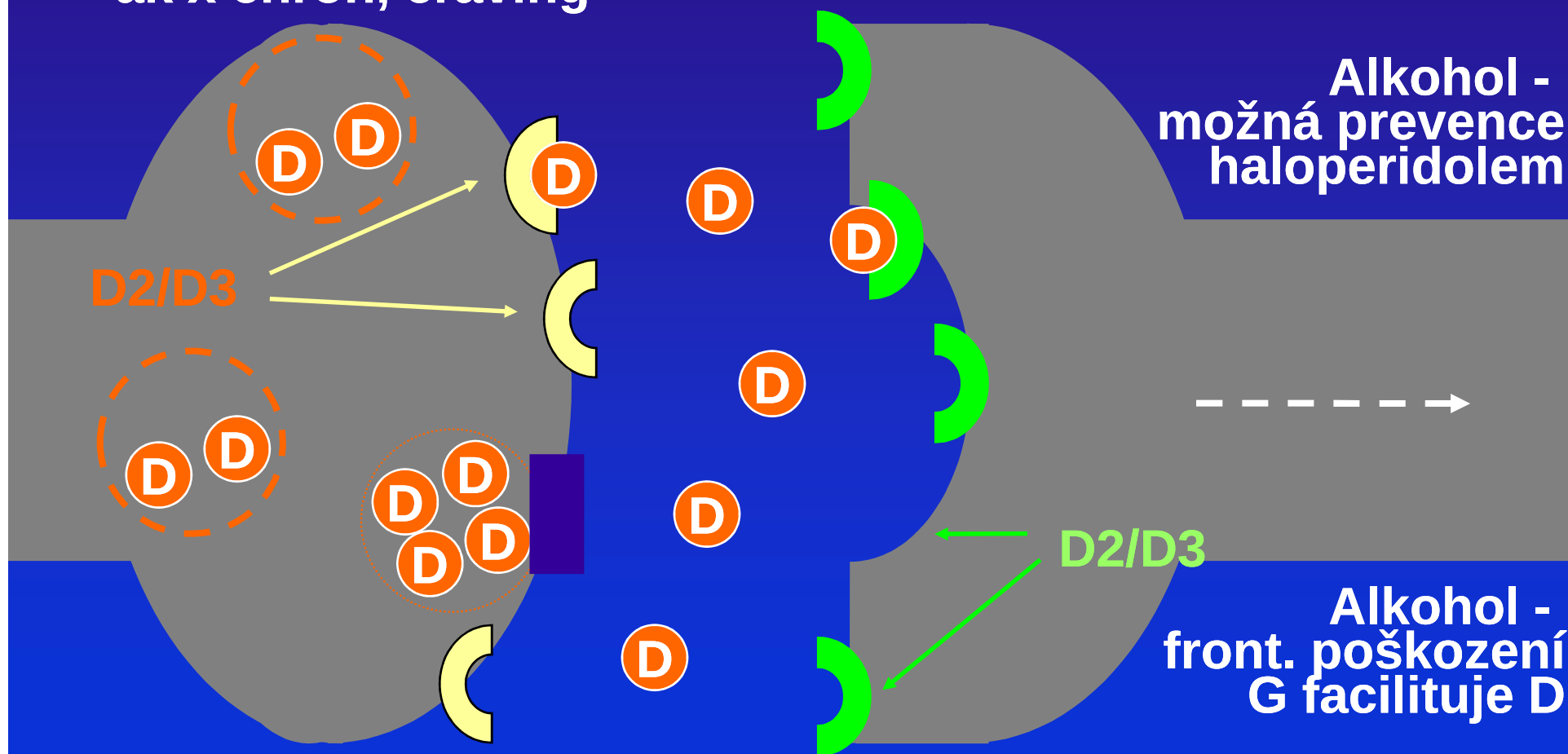


Senzitizace (stimulacia, opiáty)



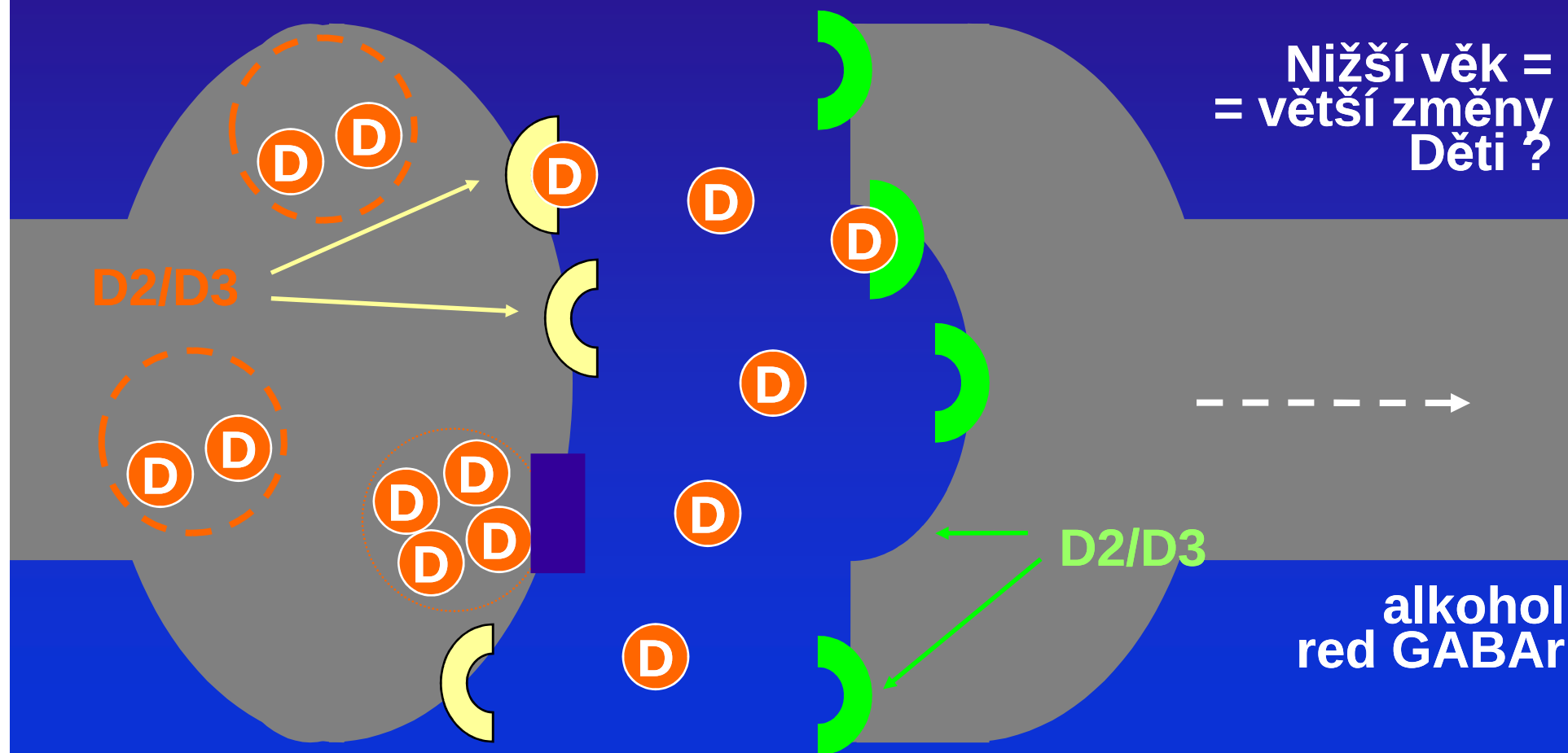
Závislost, odnětí

Serotonin – vliv na náladu
ak x chron, craving



Ochabnutí D tonu = více neurotox. glutamátu

Závislost, odnětí



Adaptace trvá nejméně několik měsíců

Genetická predispozice

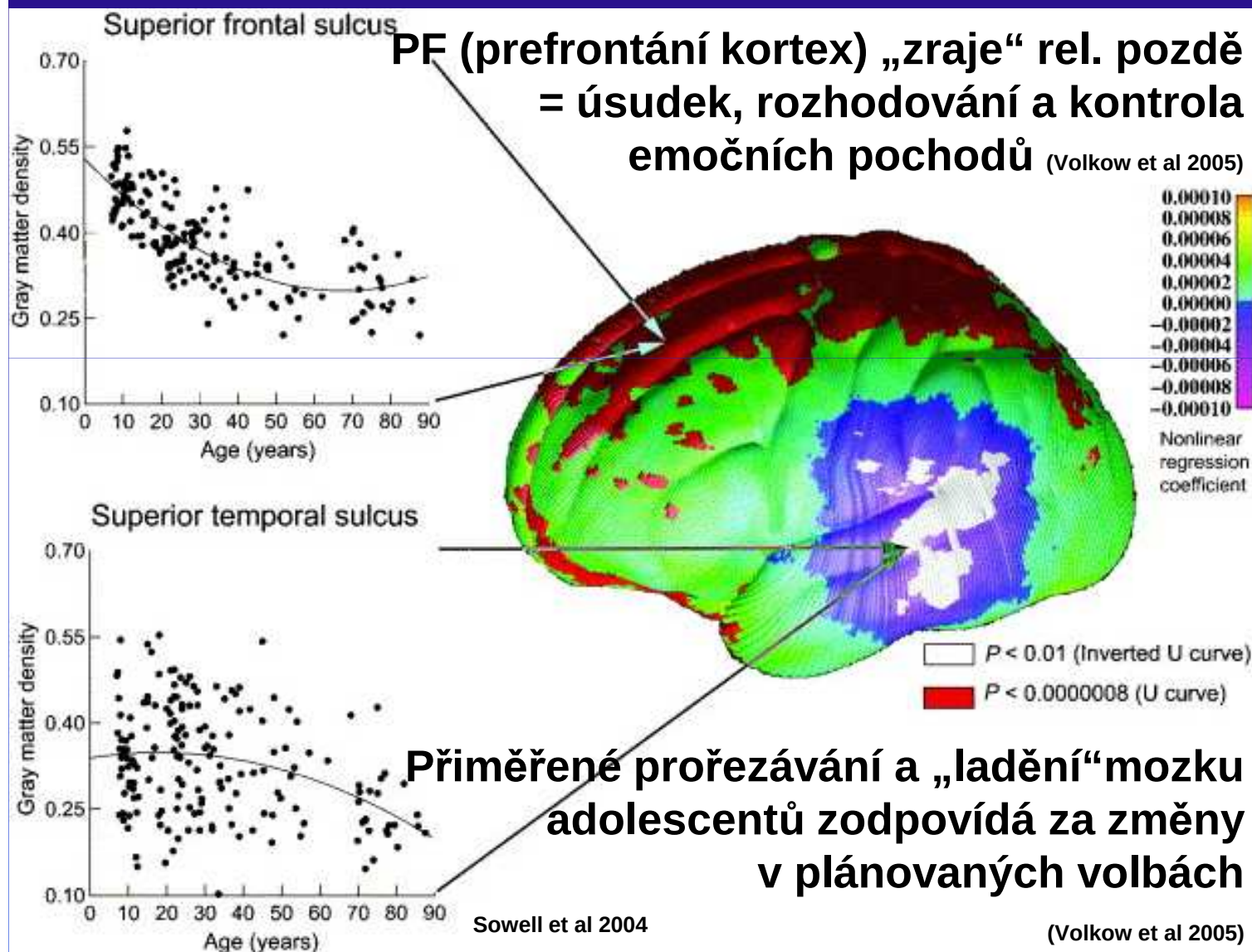
Alkohol snižuje úzkost, panické ataky, projevy úzkosti, ... očekávání efektu alkoholu zvyšuje jeho spotřebu (Baker et al 2004, Abrams et al 2001, Sloan et al 2003), **anxiolytika redukují spotřebu alkoholu (modulace dopaminergní aktivity striata)** (Sher et al 2003)

Stres, úzkost souvisí s presynapt. D2r (Noble et al 2000)

Alkoholici s pozdním nástupem mají nižší denzitu DAT (masivní možná i vyšší) a nízkou hustotu postsynaptických D2r (Hietata et al 1994, Volkow et al 1996, Repo et al 1999)

Výskyt: antisociální porucha osobnosti (+ emočně nestabilní), novelty seeking a související vlastnosti (Noble et al 1998, Gebhardt et al 2001, Johnson et al 2003)

Vývoj (nezralost) mozku a rizika závislosti



**adolescence:
vyšší ochota
k riziku,
novelty
seeking,
= zvýšená
morbidita
a mortalita**

(Resnick et al 1997,
Kelley et al 2004)

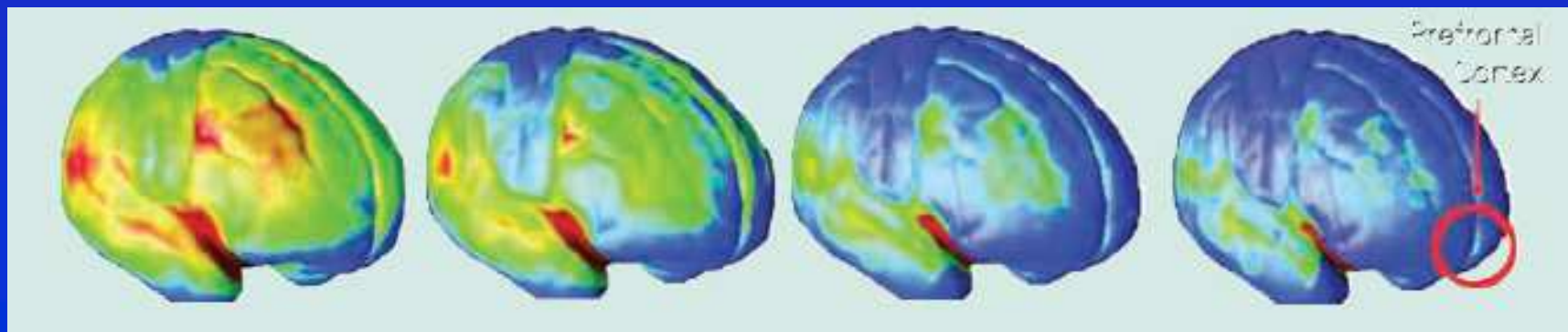
Neurobiologie vývoje závislostí

Věk nástupu abuzu: **nižší věk = nezralé struktury rozhodující pro schopnost rozhodování, emoční stabilitu, náladu, koncentraci**

Vliv abuzu: **struktury (viz výše) okruhu odměn (obecně motivační systém) jsou porušeny vlivem abuzu**

5 let

20 let



Léčba závislostí II.

- Problémy v léčbě vnější:
 - finanční (pracovníků, ale zejména pacientů, hrazení)
 - personální
 - prostorové
- Problémy v léčbě vnitřní:
 - nedostatečná individualizace, setrvávání odborníků na „osvědčených formách“ léčby
 - chabá data o efektu prevence a léčby v ČR
- Problémy výzkumu v ČR:
 - chabá podpora, nezkušené týmy
 - orientace na kvalitativní nemedicínský výzkum nebo preklinický ... chybí humánní studie

Léčba závislostí I.

Režimová: ochranné prostředí, pomoc s abstinencí, plánování, kontakty...psychiatrické léčebny

Psychoterapie: nejrozšířenější metoda, průkaz účinnosti u krátkých intervencí, posílení motivace, KBT, 12 kroků

Farmakoterapie: Anticravingové léky, farmakologická senzitivace (disulfiram)

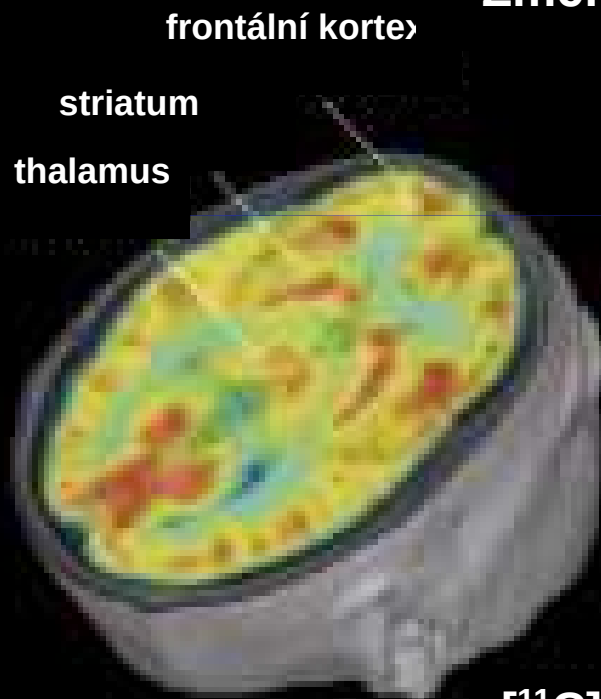
Další přístupy: léčba jasným světlem, radostný pohyb...

Klinické příznaky

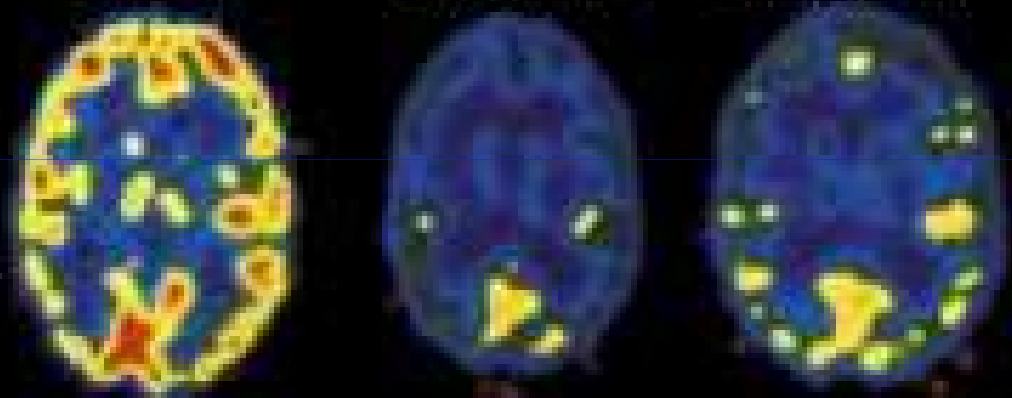
Chronický abuzus (zde kokainu) znamená protražovanou změnu v metabolických požadavcích a dopaminergní aktivitě

Změny po výrazném užívání mizí po létech

(Volkow et al 1997)



^{18}F FDG



kontrola

1 týden abstinence 3 měsíce

$^{[11]\text{C}}$ -rakloprid



distribuce ^{18}F FDG
1 řez lidským mozem