

Souhrn přednášky prof. Cyrila Höschla Neurobiologie schizofrenie

Košice, 18.6.2013

Úvodem přednášky je nastíněno *psychofarmakologické schéma*, z něhož historicky vychází řada neurobiologických hypotéz patogeneze schizofrenie (dopaminová, glutamátergní) a které mapovalo vztah různých neurotransmiterových okruhů v mozku k jednotlivým okruhům psychopatologickým a diagnostickým na základě zejména *manipulace s prekursory* těchto přenašečů, *detekce jejich metabolitů* a na základě *studia mechanismu účinku psychofarmak*, jež se na tu kterou psychopatologii ukázala jako účinná. Terapeutické ovlivnění schizofrenie tedy souvisí především s neuropřenašeči *dopaminem*, *serotoninem* a *glutamátem* a jeho cílem je zejména *integrita myšlení*, *psychomotorika*, částečně *emotivita* a *kognitivní funkce*. Hlavní farmakologickou terapeutickou skupinou jsou **antipsychotika**, jež jsou ve své drtivé většině kompetitivními antagonisty dopaminu na D2 receptorech. Hlavní *dopaminergní dráhy* v mozku jsou 4 (mezokortikální, nigrostriatální, mezolimbická a tuberoinfundibulární). Jejich ovlivnění antagonisty D2 receptoru je zodpovědné jak za **terapeutický účinek** (odstranění pozitivních příznaků na úrovni mezolimbické dráhy), tak některé **účinky vedlejší a nežádoucí** (parkinsonský syndrom na úrovni dráhy nigrostriatální, negativní příznaky, abulie, afektivní příznaky a kognitivní deficit při nedostatečné dopaminergní transmisi na úrovni mezokortikální dráhy a hyperprolaktinémie vinou antidopaminergního působení na úrovni tuberoinfundibulární).

Dlouhodobé spory se vedou o to, zda schizofrenie je *jedno onemocnění* s různými projevy, *či několik poruch* nesprávně zařazených do stejné kategorie; a také to, zda jde o poruchu neurovývoje či neurodegenerativní a do jaké míry je geneticky podmíněná. Téměř exponenciální nárůst celoživotního rizika schizofrenie ruku v ruce se stoupající příbuzností (v obecné populaci je riziko 0,5 – 1%; u strýce, tety 2%, u sourozence 13%, u dizygotického dvojčete 17% a u monozygotického dvojčete 48 %) svědčí pro genetickou podmíněnost schizofrenního onemocnění. Více než poloviční diskordance výskytu onemocnění u monozygotických dvojčat však svědčí pro výrazné mimogenetické komponenty, protože v případě čistě genetické podmíněnosti by schizofrenií musela onemocnět vždy obě monozygotická dvojčata (sdílejí shodný genom). *Nancy Andreasen* v roce 1999 (*viz*) formulovala hypotézu o unitárním modelu schizofrenie, která ukazuje, že rozvoj choroby se dá mapovat na 4 úrovních: **etiologické**, **patofyziologické**, **lathomenologické** a **fenomenologické**, z nichž ta třetí je vlastně „úzkým hrdlem“, které je společným patogenetickým mechanismem schizofrenních projevů.

Na té první úrovni stojí za pozornost především četné mikrodelece na dlouhém raménku 22 chromozomu (22Q11), které se nacházejí v oblasti, jež kóduje mnohé neuropřenašečové systémy a enzymy v mozku. Ke kandidátním genům také patří ty, jež kódují různé články glutamátergního systému. Na etiologii onemocnění se mohou podílet též genové exprese a **kontakt s neuroinfekcí**, o čemž svědčí jak průkopnické práce *Sarnofa Mednicka (1988)*, tak z poslední doby významná práce o souvislosti s toxoplasmosou od *Jiřího Horáčka a spol. (2012)*. V etiologické rovině se uvažovalo také o toxinech, jež by mohly stát na pozadí jako jakési vnitřní či vnější halucinogeny (taraxein), avšak tato hypotéza se nepotvrdila. Svůj díl mohou mít také specifické poruchy výživy, porodní trauma a psychologické faktory jako nadměrně vyjádřené emoce v rodinách.

Tyto mnohočetné faktory nějakým způsobem interferují s vývojem mozku od početí až do rané dospělosti, a to zejména s jeho jednotlivými etapami od formace neuronů, přes jejich migraci a synaptogenezi až po prořezávání, angl. **pruning**. K patofyziologii může také přispívat přestřelená apoptóza a změny závislé na neuronální aktivitě. Na úrovni lathomenologické jde potom zřejmě o anatomické a funkční disrupce neuronální konektivity a komunikace, jež vedou k narušení základních kognitivních procesů. To potom na úrovni fenomeno-

logické vede k poruchám pozornosti, paměti, řeči, exekutivních funkcí a emocí (inkongruence), jež ve svých důsledcích, popř. v důsledcích obranných mechanismů vedou ke klinickým příznakům schizofrenie, jako jsou halucinace, bludy, negativní příznaky, desorganizovaná řeč a desorganizované chování. Předpokládá se, že na pozadí oné fundamentální kognitivní poruchy jsou různé **diskonekce**, např. v oblasti fronto-thalamo-cerebelární, které mohou vést nejenom k poruchám v synchronizaci pohybu, ale zejména v koordinaci motoricko-myšlenkových sekvencí, kterým říká Andreasenová **kognitivní dysmetrie**. Tím může být narušeno u nemocných se schizofrenií **exekutivní řízení**, které v obecné rovině znamená cirkulaci vzruchu v síti vykolíkované několika „uzly“: *vymezit řízení* (zodpovědná je kognitivní frontální oblast), *zmenšit konflikt* (zodpovědná je parietální a temporální oblast, jež produkuje podpůrné chování) a *sledovat a vyhodnotit konflikt* (afektivní funkce např. předního cingula). Mapování těchto možných diskonekci slouží neuropsychologické testy jako verbal fluency test, Stroopův test apod., jejichž principy budou v přednášce stručně předvedeny.

Na patofyziologické úrovni je velmi ilustrativním schématem potenciálních psychotogenních drah Carlssonova představa o nedostatečném filtrování podnětů přicházejících thalamicou cestou z vnějšího světa do kůry, jež je jimi zásluhou thalamu bombardována částečně selektivně. Tento systém je pod gabaerní kontrolou ze striata, jež je zase pod glutamatergí kontrolou, zprostředkovanou NMDA receptory, z mozkové kůry. Tento „vrátníkový systém“ (= *gating system*) je též pod noradrenergí inhibiční kontrolou z locus coeruleus a dopaminergní inhibicí z přední tegmentální oblasti a substantia nigra. Dalšími modulátory jsou cholinergní spoje striato-striatální, dále spoje kortikokortikální a v neposlední řadě serotonergní inervace z nc. raphe. V tomto schématu si můžeme představit celou řadu intervencí, jež vedou k odbrzdění a vyřazení filtračního mechanismu, např. poklesem aktivity či útlumem gabaerní striatotalamické inhibice, jež má za následek zaplavení kůry podněty, v podstatě „bílým šumem“, jež neuronální síť není schopna adekvátně zpracovat. K takovým manipulacím patří zejména **antagonismus na NMDA receptorech**, jak se děje u halucinogenů typu fencyklidinu (PCP) či jiných NMDA antagonistů včetně ketaminu a dizocilpinu. Podobný účinek má také dopaminergní hyperaktivita, která je vlastně ústředním tématem dopaminergní hypotézy schizofrenie a také hyperaktivita noradrenergí, jež spolu s předchozí vysvětluje tzv. amfetaminovou psychózu, jež patří k experimentálním psychózám podobným schizofrenii. Schéma také vysvětluje psychotické příznaky při otravě některými alkaloidy (rulíkem zlomocným) a halucinogenní prožitky po látkách typu LSD (dietylamid kyseliny lysergové).

K objasnění mechanismu účinku antipsychotik II. generace (AP2G, dříve označovaných jako atypická) přispěl také významně tým prof. Horáčka z Psychiatrického centra Praha, který ukázal, jak významnou úlohu v jejich účinku hraje blokáda serotoninových 5HT_{2C} a 5HT_{2A} receptorů, jež má za následek topograficky selektivní antidopaminergní působení AP2G s uvolněním dopaminu v prefrontální oblasti, což vede ke zmírnění negativních a afektivních příznaků schizofrenie (*Bubeníková et al. 2004*).

Ve druhé části přednášky jsou shrnuty práce, které přesvědčivě dokazují **zmenšení objemu mozku v průběhu času u schizofrenních nemocných** oproti kontrolám a příznivý účinek AP2G na tyto neurodegenerativní procesy. K nejlépe prostudovaným antipsychotikům z hlediska neuroprotektivního účinku a účinku na expresi nervového růstového faktoru (BDNF) patří olanzapin a clozapin. Po podávání olanzapinu se normalizuje u schizofrenií jinak snížená plazmatická hladina BDNF, což dokonce koreluje s pozitivními příznaky a s globálním fungováním hodnoceným podle stupnice GAF. Neuroprotektivní působení olanzapinu bylo také spolehlivě prokázáno v experimentech na laboratorních zvířatech, kde olanzapin bránil neurotoxické vyvolané kyselinou okadaiovou, a to jak v účinku na pracovní, tak i referenční paměť.

Negativní účinky na morfologii mozku má onemocnění zejména u pacientů neléčených a pak u těch, kteří léky vysazují, tj. mají nízkou adherenci k léčbě. Adherenci lze

jistit mj. podáváním depotních preparátů, což má významně pozitivní vliv na distribuci celkové doby hospitalizace, jak ukázal přehled prací publikovaných v monografii Haddada et al. (2011). Depotní preparáty také významně snižují riziko relapsu (Leucht C. et al. 2011). Lze tedy předpokládat, že podávání depotních antipsychotik může omezit progresi morfologických změn u schizofrenních nemocných.

Literatura:

Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Sep; 56 (9): 781-7.

Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Feb; 45(2): 189-92.

Horacek J, Flegr J, Tintera J, Verebova K, Spaniel F, Novak T, Brunovsky M, Bubenikova-Valesova V, Holub D, Palenicek T, Höschl C. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Oct; 13(7): 501-9.

Bubeníková V, Horáček J, Kožený J, Platilová V, Závěšická V, Höschl C. The effect of tryptophan depletion on the action of haloperidol in MK-801 treated rats. *European Journal of Pharmacology*, 2004, Vol. 502; 1-2: 109-116

Haddad P, Lambert T, Lauriello J. Antipsychotic long-acting injections. *Oxford Uni Press, NY, 2011*.

Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia — A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011 Apr;127(1-3):83-92.