

# Neurobiologie schizofrenie

---

Prof. MUDr. Ivo Paclt, CSc.

---

# Souhrn

**Sdělení** představuje nejdůležitější teoretické údaje o současném pohledu na etiopatogenezu schizofrenie. Dále se zabývá vývojovými aspekty, schizofrenií dětského věku a možnostmi včasné diagnostiky v ordinaci praktického lékaře nebo praktického lékaře pro děti a dorost. Pro další léčbu a prognózu onemocnění je včasná identifikace velmi důležitá.

# Úvod

**129** pražských praktických lékařů odpovědělo v rámci multicentrického mezinárodního dotazníkového šetření z celkového počtu 2784 lékařů z různých center celého světa na otázky týkající se znalostí problematiky schizofrenního onemocnění se zvláštním zřetelem na identifikaci časných fází onemocnění. **Dotazníkový výzkum** proběhl v letech 2003 – 2005 v Austrálii (Melbourne), České republice (Praha), Kanadě (Ottawa, Toronto, Montreal), Norsku (Stavanger), na Novém Zélandě (Christchurch), Rakousku (Vídeň) a ve Velké Británii (Birmingham).

Čeští praktičtí lékaři podávali méně správné odpovědi v diagnosticky důležitých položkách, **vykazovali menší povědomí o plíživých příznacích časných psychóz** (funkční úpadek a sociální stažení). **Čeští praktici naopak mimořádně vysoko hodnotili depresivní a psychosomatické příznaky** (vliv edukačních kampaní o depresivních poruchách a jejich léčbě). (Holub a kol. 2007) Je tedy zřejmé, že právě problematice iniciálních fází schizofrenního onemocnění v ordinaci praktického lékaře je nutno věnovat zvýšenou pozornost.

# Základní charakteristika schizofrenního onemocnění

Schizofrenie je závažná psychická porucha, která postihuje 1 % populace rovnoměrně ve všech regionech. Onemocnění je zastoupeno ve stejné míře ve všech sociálních skupinách obyvatel. **Schizofrenie se může klinicky manifestovat kdykoliv ve věku 4-50 let.** Výskyt onemocnění v jednotlivých věkových obdobích se výrazně liší. **Nejčastější začátek onemocnění je mezi 17-23 lety,** spadá tedy do období adolescence, a časně dospělosti. Farmakoterapie zásadním způsobem zlepšuje prognózu pacienta a jeho sociální začlenění.

**Procento vyléčených pacientů při dlouhodobém sledování kolísá mezi 22-27 %,**

k sociální úzdravě došlo u 39-69 % nemocných. Ostatní pacienti se vyznačovali chronickými příznaky schizofrenního onemocnění (Libiger, 2001 in Raboch et al. 2001).

# Výzkumné přístupy k etiologii onemocnění a vývojové aspekty schizofrenní poruchy

Po desetiletích bádání v oblasti schizofrenie se nyní objevují nové naděje, spočívající především v **molekulární biologii, genetice a v odkryvání skrytého průběhu raných fází schizofrenie**. V etiologii poruchy jsou uváděny **jak genetické, tak i nedědičné faktory**. Sacchetti (1992) zjistil, že *schizofrenici se rodí podstatně častěji v zimních měsících*.

*Moderní genetika se snaží lokalizovat gen pro schizofrenii prostřednictvím studia vazby mezi **geneticky podmíněným markerem** a schizofrenním onemocněním. Genetickým markerem může být fragment DNK, mikrosatelit resp. polymorfismus opakujících se frekvencí DNK. Výsledky zatím nejsou jednoznačné, také vzhledem k tomu, že je onemocnění velmi pravděpodobně polygenně podmíněné (dědičná je patrně „vloha“ ke schizofrennímu onemocnění).*

**Empirická rizika opakování schizofrenie jsou pro potomky 13%, sourozence 9%, rodiče 6% a vnuky 5% (Zvolský, 2001 in Raboch et al., 2001).**

Na úrovni *molekulární biologie* je uváděno několik možných mechanismů při vysvětlení *dopaminergní* hyperaktivity: zvýšená produkce neurotransmiterů, zvýšené uvolňování, či *deficit reuptaku presynaptických neuronů* (Neale a Oltmanns, 1980).

Dále se uvažuje o zvýšené senzitivě postsynaptických receptorů a o zvýšení počtu dopaminergních receptorů. V mozku schizofreniků byla zjištěna zvýšená senzitivita dopaminergních receptorů (Owen et al., 1978) a zvýšení počtu dopaminergních receptorů u pacientů, kteří nebyli nikdy léčeni antipsychotiky.

Ve hře jsou však i další receptorové systémy. Swerdlow a Koob (1987) vyslovují hypotézu *komplexního vícetransmitterového modelu* (Beart, 1987, Carlsson a Carlsson, 1990a, 1990b). Významný je patrně i *glutamátový a serotoninový systém*.

Clozapin vykazuje serotoninové a muskarinové účinky a je účinný rovněž u pacientů s negativní schizofrenní symptomatikou. Výrazně pozitivní výsledky byly například zaznamenány u pacientů s negativními symptomy v adolescenci (Remschmidt a kol., 1994).

# Výzkumné přístupy k etiologii onemocnění a vývojové aspekty schizofrenní poruchy

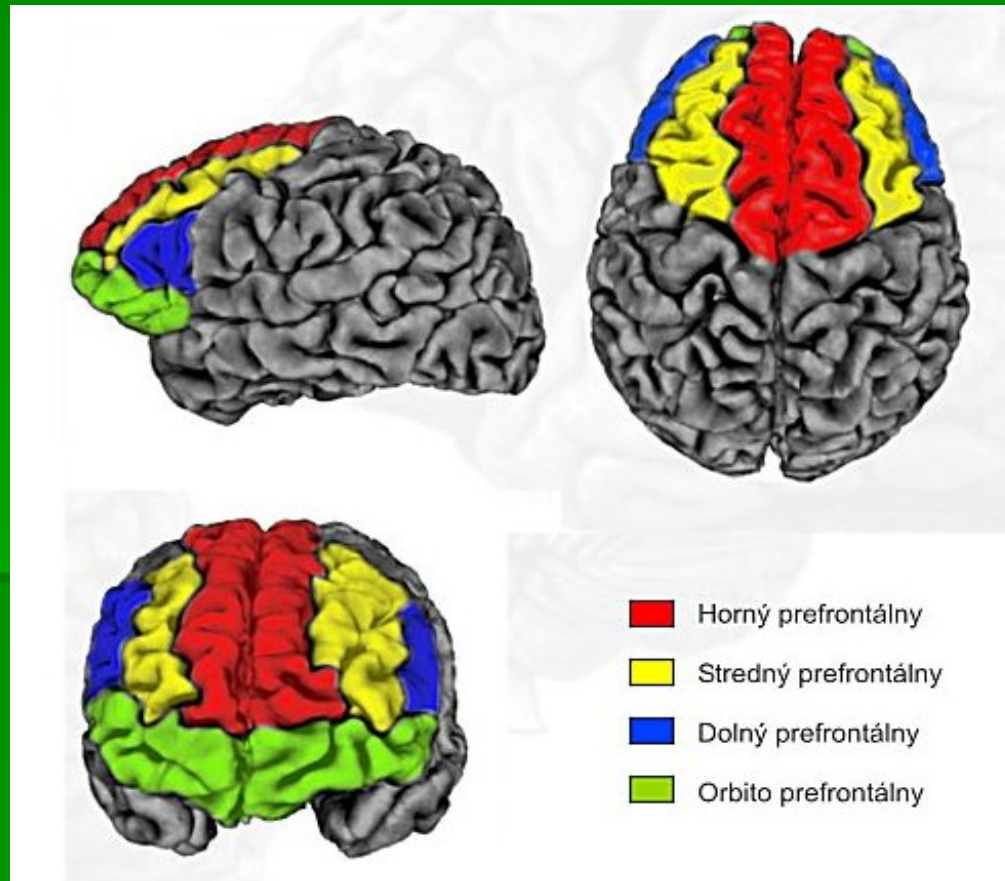
K etiologickým faktorům patří pravděpodobně také *virové infekce v graviditě*, které mohou navodit neurotoxické a neurodegenerativní procesy během časného vývoje mozku. Aktivace imunitního systému v tomto období souvisí s uvolňováním neurotoxických produktů (včetně kyseliny cholinové – QUIN). **Neurotoxicita QUIN je spojována s aktivací N-metyl-D aspartátového receptoru (NMDA-R), (Šťastný a kol. 2003).**

# Výzkumné přístupy k etiologii onemocnění a vývojové aspekty schizofrenní poruchy

- Mimořádnou důležitost má *neurovývojový model schizofrenie*, který vychází z epidemiologických dat, výzkumů z oblasti neonatologie, z dat získaných pomocí zobrazovacích metod a integruje také starší a novější klinická pozorování.
- Weinberger (1987) předpokládá, že schizofrenní porucha vzniká intrauterinně přerušením aferentace k dorsolaterálnímu a prefrontálnímu kortexu. Přerušlení vede k sekundární desinhibici dopaminergních aferentací k limbickým strukturám.
- Přerušlení aferentace by vedlo k poruchám biologických funkcí a k rozvoji negativní symptomatiky v časných vývojových stadiích.
- Zrání mesolimbického dopaminergního systému ve 2. deceniu by mohlo být v souvislosti s obdobím, kdy se klinicky manifestuje většina schizofrenních psychóz.

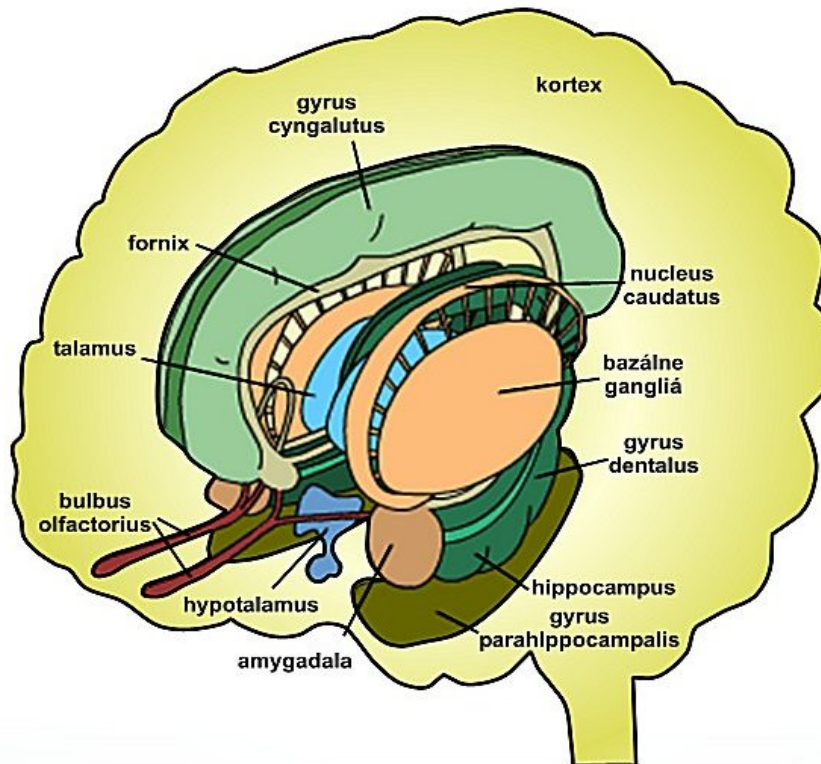


# Prefrontální syndrom



Další CT studie se zaměřují na *hippocampus* temporálního laloku obr.3 (Shenton a kol., 1992, Suddath a kol., 1989).

# Hippocampus



zdroj: [www.stanford.edu](http://www.stanford.edu), upravené

# Výzkumné přístupy k etiologii onemocnění a vývojové aspekty schizofrenní poruchy

- Před narozením dochází k aktivním vývojovým změnám v CNS ve 2. trimestru (Huttenlocher, 1994) a ve 3. trimestru těhotenství (Huttenlocher, 1979).
- Vývojově nejdůležitějším postnatálním obdobím je období od narození do 3 let věku (srov. graf č.1 a tab. č.1).
- Synaptická densita od narození do dospělosti klesá (mezi 2. - 10. rokem věku) o 50 %, a to prostřednictvím mechanismu neuronální axonové retrakce. Retrakce axonů je však spojená s postupem myelinizace (pruning) a porucha pruningu, který trvá až do 12-15 let je spojována v uvedených teoriích s rozvojem schizofrenního onemocnění (teorie v senzitivních period: srovnej Crow, 1986; Crow a kol. 1989, viz další snímek) Keshavan, 1997.

# Vývojové aspekty schizofrenního onemocnění

## Etiologie

## Patofyziologie

## Patologie

## Projevy

### Pre/perinatální

Geny časného vývoje  
Virová infekce  
Malnutrice  
Autoprotilátky  
Porodní komplikace

Aberantní neuronální migrace / diferenciace synaptogenese

Alterovaná cytoarchitektura  
Ztráta spojů neuronů  
Redukované neuropil.

Alterované neuronové spoje

Positivní symptomy

Negativní symptomy

### Postnatální

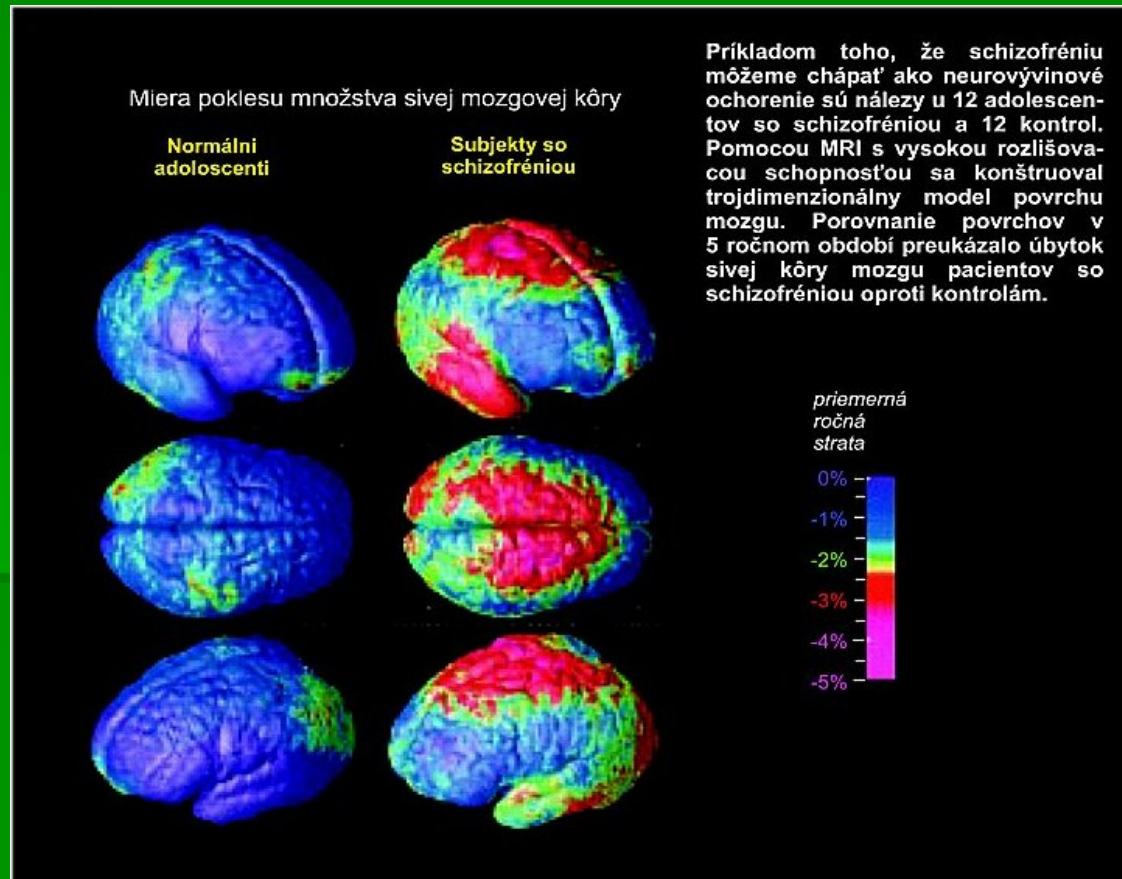
Hormony  
Pozdní vývoj. geny  
Psychosociální stres

Alterované neuronální spoje

# Neurovývojové modely u závažných duševních poruch

	Časný neurovývojový model (do 3 let věku)	Pozdní neurovývojový model časná adolescence	Časný a pozdní neurovývojový model
MRI studie	Snížení kraniálního volumu, ztráta šedé a bílé hmoty	Normální kraniální volum, redukce šedé hmoty	Snížení kraniálního volumu a ztráta šedé a bílé hmoty
Neuropatologické studie	Redukce všech buněk, alterace lokalizace, a cytoarchitektury	Redukce synaptické density, vzestup kortikální neuronové density, normální buněčná lokalizace a cytoarchitektura	Redukce neuronální a synaptické density, vzestup synaptické density v některých lokalizacích jako je temporolimbický kortex, alterovaná buněčná lokalizace a cytoarchitektura
Klinické studie	Mentální retardace, autismus, dětská schizofrenie	„Schizofrenie dospělého věku“	Schizofrenie u mentálně retardo vaných a/nebo autistů

# Pětileté období organických změn u juvenilní schizofrenie



Shenton (1992) lokalizuje tyto změny *do levé posteriorní temporální krajiny*. Rozšíření komor se někdy objevuje již při prvních atakách a je stabilní. Přesto zůstává řada otázek a model je zatím, zejména vodítkem pro chápání vývoje onemocnění a je také základem pro další výzkum.

# Prodromální stádia schizofrenie, první příznaky onemocnění

---

V 75 % případů schizofrenního onemocnění se objevuje nejprve víceméně skrytá prodromální fáze s méně vyjádřenými negativními příznaky a nespecifickými symptomy (*depresivní ladění, paranoidita, vznětlivost*), jež trvá v průměru několik let. Její začátek nelze většinou přesně určit. V *prodromálních stádiích dětské schizofrenie* se často objevuje **úzkostnost a agresivita**, a to jak vůči ostatním dětem, tak vůči dospělým. Tyto děti se často projevují neočekávaným a iracionálním způsobem. Tyto difference oproti zdravé populaci jsou ve věku kolem 7 let výraznější u chlapců (Watkins a kol., 1988).



# Deficity ve školních, sociálních a emočních reakcích

u dětí, u nichž se později objevila schizofrenie, byly již mnohokrát popsány. Britská prospektivní studie vývoje dítěte (*British Child Development Study*) prokázala u schizofreniků ve věku 7, 11 a 16 let výrazná zhoršení prospěchu a školní adaptace oproti běžné populaci dětí. **Zhoršení akademické výkonnosti** (včetně potíží s řečí a se čtením) ve věku 7, 11 a 16 let je v prodromálním stadiu schizofrenie vážnější než u jiných duševních poruch dětského věku. U těchto dětí se pomaleji rozvíjí **sebeovládání**. Ve věku 7 let mívají **nepřesnou pohybovou koordinaci** a také **sníženou představivost** a ve věku 16 let bývají hodnoceni jako **nápadně neohrabaní**.

# Výrazné rozdíly se zjišťují mezi chlapci a děvčaty

Chlapci již v 7 letech častěji však až v 11 letech vykazují „*hyper-reaktivní*“ *chování s hostilitou* vůči dospělým i dětem, *připomínající poruchy chování* a zároveň vyjadřují výraznou *úzkost ohledně přijetí své osoby* dětmi i dospělými, což u dětí s poruchami chování nevidíme. Často se objevuje rovněž *iracionální chování* a snížená potřeba odpočinku. Chlapci jsou sociálně „negativnější“ oproti adaptovanějším dívkám.

Jedenáctileté *dívky* jsou *hyporeaktivní*, nepřístupné, *sociálně odtažené*, *trpící depresí* a *opomíjející dospělé*.

*Poruchy chování* jsou obecně častější u chlapců, *citové poruchy* a *depresivní rozlady* zase u dívek.

# Shrnutí prodromálních příznaků schizofrenie u dětí

(dle Malé, 2004):

Neadaptivní osobnostní rysy, neúčast ve společných aktivitách (sport, zábava), agresivita v rodině, afektivní raptury, poruchy kognitivních funkcí se školním selháváním, snížená frustrační tolerance, zvýšená impulsivita, nápadná emoční a sociální nezralost, úzkost, deprese, nápadné obsese a fobie, poruchy chování, důležitý je zlom v životní linii, při srovnání s předchorobím.

# První příznaky u dospělých

U většiny **dospělých** pacientů, kteří byli přijati na oddělení s první schizofrenní epizodou ve věku *přes 20 let*, začala *prodromální fáze již před tímto věkem* a u 11% z nich se v tomto období objevily první psychotické příznaky.

U mladších pacientů, zvláště u mladých mužů, bývají nejčtenější neurotické symptomy, **emoční poruchy a poruchy chování s agresivitou**. Horší průběh této nemoci u mužů oproti ženám lze také vztahovat k ranějšímu věku začátku choroby a ke zhoršení či aspoň stagnaci sociálního vzestupu v ranějším stadiu sociálního a kognitivního rozvoje.

**Nápadná může být změna vývoje osobnosti, samotářství a také obsedantně kompulsivní projevy (Malá, 2007).**

***U mladších pacientů je rovněž větší míra sociálního postižení. (Paclt, 2003) Největší potíže mívají tito pacienti se sociálními kontakty. Časté jsou sebevraždy mladistvých schizofreniků.***

# Schizofrenie dětského věku

Podíl raných schizofrenií (začínajícím před 21. rokem věku) v celkovém výskytu této choroby je odhadován na 47%

Podíl dětských schizofrenií, začínajících před 15. rokem, na 4 %, před 10 rokem věku na 1%. Schizofrenie s plně vyjádřenými příznaky je u dětí vzácná.

Prognóza takového onemocnění je častěji nepříznivá. Chlapci bývají poprvé přijati na léčení o 4-5 let dříve než dívky. Dívky a mladé ženy, mezi 11-28 lety, bývají často přijaty na psychiatrii poprvé s diagnózou *jiné duševní nemoci*. *Podle Remschmidta (1993) není schizofrenie v dětském a adolescentním věku vždy podchycena.*

Poměr chlapců k dívkám je v mladším věku 2:1, v adolescenci 1:1.

# Stanovit diagnózu schizofrenie u dětí podle ICD 10 nebo DSM IV je dosti obtížné - obsah všech příznaků je výrazně modifikován vývojem.

Russel, a kol., (1989) tvrdí, že jen 40 % jejich dětských pacientů ve věku 4,7 - 13,1 let vykazovalo poruchy myšlení. Jiní autoři však právě tyto poruchy naopak zdůrazňují (Malá, 1986).

Při podrobnějším hodnocení symptomatiky dětských schizofrenních pacientů bývají zdůrazňovány drobné neurologické příznaky (*soft signs*), nespecifické EEG příznaky.

Poruchy sociální adaptace mohou předbíhat objevení se paranoidně-halucinatorního syndromu. Ve srovnání s dospělými jsou bludy méně často systemizovány (Russell a kol., 1989).

# Stanovit diagnózu schizofrenie u dětí podle ICD 10 nebo DSM IV je dosti obtížné - obsah všech příznaků je výrazně modifikován vývojem.

- Většina autorů dovozuje, že schizofrenie dětského věku je závažnou formou schizofrenie dospělých. Dětské schizofrenie se vyznačují často špatnou prognózou. V naší studii se u poloviny pacientů projevil chronický průběh onemocnění, časté rehospitalizace a špatná sociální, školní a pracovní adaptace (Paclt, 1993). Podobné výsledky (i když část jeho pacientů trpěla infantilním autismem) publikoval Watkins a kol. (1988).
- *U schizofrenních dětí pozorujeme vývojové opoždění a zhoršení jemné motoriky. Ukazuje se, že schizofrenici trpí deficitem v rozmístění zdrojů pozornosti, nezbytných pro přesné a účinné diskriminační procesní zpracování nových informací. Velká většina těchto dětí mívá navíc potíže v rychlém osvojování si nových výrazů v řeči.*

## Homburgerova učebnice z roku 1926

---

popisuje základní charakteristiku schizofrenie dětského věku: „Typická je *premorbidní izolovanost* těchto dětí, jejich *bizarní chování*. *Halucinace a bludy* jsou v období před adolescencí vzácné. K uvedeným charakteristikám přistupuje *syndrom obsedantní, fobický, anxiózní*, vždy v individuálně rozdílné míře. Poměrně častý je i deficit intelektu. I v dětství existují dva základní průběhy onemocnění, což je zvláště patrné zejména v adolescenci, a to *akutní a chronický*. *Při akutní atace se po 12. roce objevují halucinatorní a katatonní syndromy*. V adolescenci se objevují také *katatonní a hebefrenní* obrazy. Po 13. roce věku se často objevují i *depresivní syndromy* (Paclt, 1993). Výrazný je *podíl negativní symptomatiky*. Často se vyskytuje *afektivní oploštění*, chudost řeči, stereotypní myšlení, *paralogické myšlení*, *poruchy sociální adaptace*.



# Schizofrenie dětského a dorostového věku a schizofrenie dospělých

Schizofrenní onemocnění se vyskytuje velmi často v rodinách dětských schizofreniků (např. u rodičů).

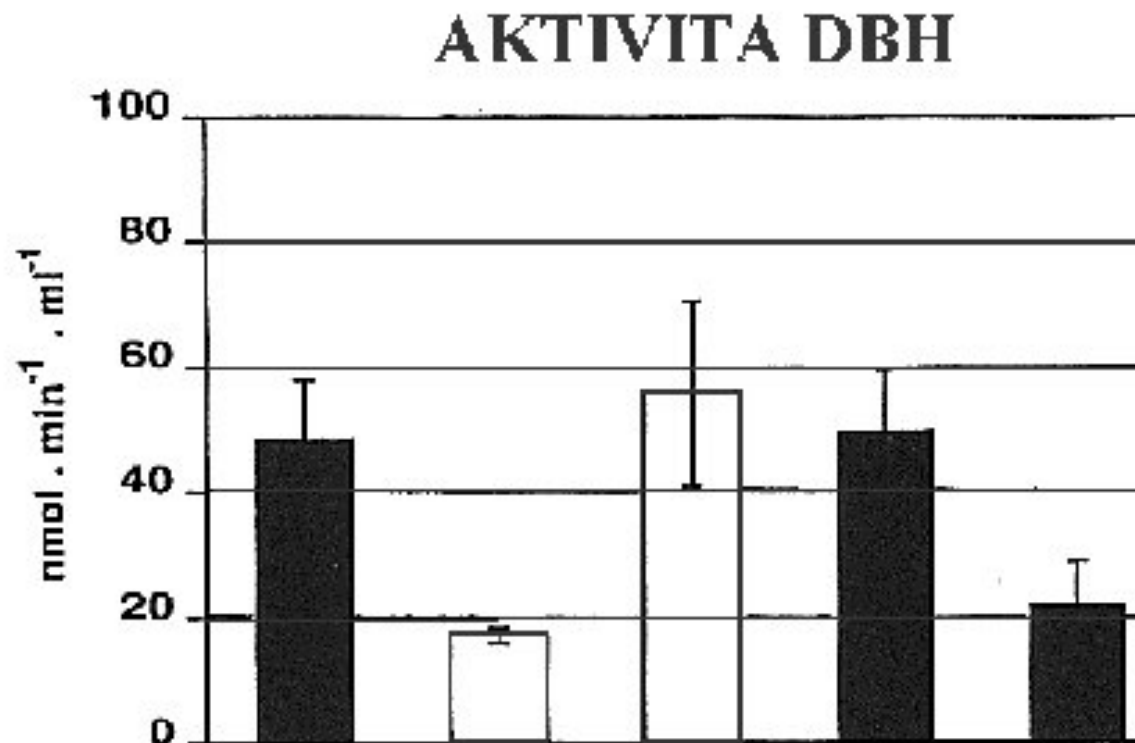
Psychologové a neuropsychologové testovali deficit pozornosti a kognitivní deficity a zjistili obdobné výsledky u starších dětí, adolescentů a dospělých (Schulz 1983). Postupný či náhlý vznik onemocnění a charakteristika premorbidní osobnosti mají rovněž obdobný charakter.

Podle Goldfarbera (1961) jsou *vývojová* psychopatologická kritéria schizofrenního onemocnění tato: 1. **Narušení vztahů a personální identity;** 2. **Rezistence vůči změnám;** 3. **Výrazná úzkost;** 4. **Percepční poruchy;** 5. **Komunikační defekty;** 6. **Bizarní pohyby;** 7. **Extrémní roztržitost;** 8.

# Otázka identifikace biologických markerů s výjimkou zobrazovacích metod

u dětí se schizofrenií a porovnání se schizofrenií dospělého věku je dosud pouze v počátcích. Naše vlastní studie srovnávala charakter změn **aktivity dopamin-beta-hydroxylázy** u dětí a dospívajících s diagnózou schizofrenie a porovnávala je se změnami v séru schizofreniků v dospělém věku. Jak u dospělých, tak u dětí byly zaznamenány signifikantní změny (*vzestup*) *aktivity dopamin-beta-hydroxylázy* oproti normám v příslušném věku. (Paclt a kol., 1990). **Oční pohyby se však u adolescentních (věk 11 - 18 let) a dospělých schizofreniků lišily** (Jenkins, 1989). To vysvětluje Levinova hypotéza, (1984), podle níž teprve pozdní adolescence umožňuje takové dozrání struktur frontálního kortexu, které umožní diferencovat mezi schizofrenními a neschizofrenními pacienty. V této souvislosti jsou zajímavé výsledky Caplana a kol. (1990), který zjistil, že **počet mrknutí u schizofrenních a schizoidních dětí byl nižší než u normálních dětí**. Pacienti nebyli pod vlivem psychofarmak a jejich věk byl 5,6 - 13 let. I tento parametr hovoří o možnosti změn, které jsou podmíněny vývojovým ovlivněním dopaminergních ostatních transmitterových funkcí.

# Aktivita DBH v pedopsychiatrii



■ kontrolní skupina (věk: 7 - 14 let)

□ akutní depresivní porucha

□ remise

■ akutní schizofrenie

■ hyperkinetický syndrom

# Závěr a prognóza onemocnění

**Různé údaje uvádějí horší prognózu raných schizofrenií. Proč tomu tak je?**

1. Vyvíjející se organismus je nezralý a zranitelnější. Nemoc na něm tudíž zanechává horší a hůře se hojící stopy.
2. U pacientů, kteří onemocněli již v dětství či v adolescenci, jsou velmi četné premorbidní abnormality a poruchy osobnosti nebo intelektu (Malá, 1986). To opět zvyšuje zranitelnost osobnosti.
3. Mnohé studie ukázaly v anamnéze porodní komplikace. A navíc pacienti, kteří prodělali komplikovaný porod, jsou náchylnější k redukci cerebrálního kortikálního volumu (Levis, 1997). S tím souvisí i malé zlepšení asi u polovin hospitalizovaných pacientů a nižší účinnost neuroleptik než u dospělých pacientů. (Paclt, 2003)
4. Nezralí dospívající jsou závislejší na rodičích. Rodinné konflikty proto prožívají výrazněji, což opět zhoršuje prognózu.
5. Schizofrenie přerušuje, pozastavuje, či aspoň negativně ovlivní rozvoj vzdělání a celkový rozvoj osobnosti.
6. S terapií je třeba začít tak brzy, jak je to jen možné. Do léčebného programu je zapotřebí zahrnout také výcvik sociálních dovedností.