

Schizofrenie

20.05.2007

Schizofrenie

Úvod

Schizofrenie postihuje 0,8 - 1,5% populace (= odhad celoživotního rizika onemocnění); vzniká obvykle mezi 20. a 40. rokem věku.

Schizofrenie má dědičné pozadí, které však není dosud dostatečně poznáno. Více než 60% nemocných má negativní rodinnou anamnézu co do výskytu schizofrenního onemocnění. Celoživotní riziko onemocnění je vyšší (7-9%) pro blízké příbuzné - děti a sourozence. Odhaduje se, že vlohky k onemocnění jsou ze 76% pod genetickou kontrolou. Souběžný výskyt onemocnění u obou dvojčat byl zjištěn u 46% jednovaječných a u 14% dvojvaječných dvojčat.

Mezi geneticky podmíněné biologické charakteristiky spojené se schizofrenií může patřit např. 1) nižší aktivita monoaminoxidasy v trombocytech (což je ale nespecifický marker); 2) porucha sledovacích očních pohybů, která se někdy bere jako pleiotropní manifestace genu pro schizofrenii (trhavý oční pohyb se vyskytuje u asi 8% celkové populace, ale u schizofreniků osmkrát častěji). Nebyl dosud určen jednoznačný biologický (tedy ani genetický) marker schizofrenie, i když -hydroxylasy,βbyla navržena řada kandidátů (aktivita MAO, aktivita dopamin- aktivita katechol-O-metyltransferasy, koncentrace 5-hydroxyindolctové kyseliny v mozkomíšním moku, hladina makroglobulinů v séru, sérová kreatin fosfokinasa a jiné - viz Tabulka).

Není jasné, zda je schizofrenie jedním onemocněním s různými příznaky, nebo zda se jedná o skupinu chorob.

Předpokládá se, že **pozitivní** psychotické příznaky vznikají nadměrnou činností určitých neuronálních soustav, zatímco **negativní** příznaky jsou zřejmě důsledkem snížené činnosti těchto systémů.

(podle Libiger J.: Schizofrenie. Praha, Psychiatrické centrum 1991. 134 s. - „Zprávy“ č. 109)

Anatomické změny

Až do poloviny 70. let nebyla shoda o existenci charakteristických anatomických změn v mozcích schizofreniků. Teprve díky počítačové tomografii, magnetické rezonanci a pozitronové emisní tomografii byly zjištěny **anatomické změny mozku jednoznačně doprovázející schizofrenii**: širší rýhy mezi závitů mozkové kůry, větší mozkové komory, zmenšené vnitřní části spánkových laloků, změny v částech mezimozku, bazálních ganglií a částech mozečku. Ve vnitřních částech spánkových laloků a v čelní mozkové kůře byly zjištěny skupiny neuronů, které sem zřejmě během vývoje špatně doputovaly.

U jednovaječných dvojčat, z nichž jedno bylo postiženo schizofrenií, byly zjištěny odchylky ve stavbě i činnosti mozku, hlavně ve vnitřních částech levého spánkového laloku a v prefrontální kůře.

Vývojová teorie schizofrenie

Vývoj mozkové kůry probíhá tak, že nervové buňky putují ze zárodečné vrstvy na místo určení. Pomáhají jim v tom vodící vlákna a dočasná ploténka nervových buněk. Zjistilo se, že v čelní mozkové kůře schizofreniků dochází k těmto odchylkám: 1) poruše putování jednoho druhu nervových buněk do mozkové kůry; 2) poruše „programového zániku“ nervových buněk dočasné ploténky.

Vývojová teorie schizofrenie: příčinou onemocnění jsou změny stavby a činnosti mozku způsobené poruchami ve vývoji mozku. Tj., změněná činnost odpovídajících genů vede k tvorbě odchýlných neuronů, jejich odchýlnému počtu i odchýlnému putování a zapojování. Vznikají tak neuronální mapy, které se při plném zatížení (konec puberty, raná dospělost, ...) mohou projevit schizofrenními příznaky.

Anatomické změny mozku provázející schizofrenii se objevují před vypuknutím klinických příznaků. V průběhu onemocnění se tyto změny většinou nezhoršují a léčba na ně nemá vliv.

Pozn.: Uvedené skutečnosti a teorie se vztahují jen na část schizofrenií.

(podle Koukolík F.: Mozek a jeho duše. Praha, Makropulos, 1995.)

Dopaminová hypotéza

Východiska dopaminových hypotéz:

1. psychózu lze aktivovat psychostimulancii, která jsou agonisty dopaminu (např. d-amfetamin, meskalin, LSD-25); jedná se zřejmě o látky vhodné pro vyvolání modelového psychotického stavu; objev antipsychotických léčiv reserpinu a chlorpromazinu ukázal, že schizofrenii lze léčit také chemickou cestou;
2. společným znakem látek účinných při terapii schizofrenie (neuroleptik) je jejich působení na dopaminergní systém; skoro všechny léky přitom ovlivňují pozitivní příznaky, pravděpodobně tím, že blokují účinky dopaminu v určitých oblastech mozku;
3. neuroleptika zvyšují obrat dopaminu; může se jednat o důsledek 1. blokady postsynaptických DA receptorů, 2. nedostatečného počtu či citlivosti inhibičních DA autoreceptorů na buněčných tělech;

4) nebyl prokázán zvýšený obrat DA u schizofreniků (nezměněné hladiny homovanilové kyseliny nebo dihydroxyfenyloctové kyseliny v likvoru; nezměněné hladiny DA a jeho metabolitů v mozcích zemřelých schizofreniků, ani v plasmě schizofrenních pacientů; nezměněná aktivita enzymů podílejících se na syntéze a degradaci DA).

Dopaminová hypotéza schizofrenie: psychotické symptomy u schizofrenie jsou vztaženy k dopaminergní hyperaktivitě v mozku. Hypotéza byla dále upřesněna na základě bodu 4. tak, že **hyperaktivita DA systémů spojená se schizofrenií je důsledkem zvýšení citlivosti a počtu D₂ receptorů**. Tato zvýšená aktivita se může týkat jen určité oblasti mozku.

Vzhledem k mnoha nejasnostem a rozporům dosaženým při ověřování dopaminové hypotézy, byly zkoumány i hypotetické vztahy dalších neuromediátorových systémů ke schizofrenii - noradrenergního (degenerace NA systému v důsledku nedostatečné

konverze DA na NA způsobené -hydroxylasy), serotoninergního (blokáda 5-HT β sníženou aktivitou dopamin- $_2$ receptorů, např. klozapinem) a některých peptidergických systémů. Ve vztahu k metabolismu monoaminových neuromediátorů jsou i změny v aktivitě monoaminoxidasy v trombocytech pozorované u určitých typů schizofrenie.