

---

# Uplatnění genetických vloh pro schizofrenii v premorbidní osobnosti

---

**Hosák L.**

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové,  
přednosta prof. MUDr. J. Libiger, CSc.

---

## Souhrn

V posledních letech bylo identifikováno několik genů, které mají význam v etiopatogenezi schizofrenie. Tyto geny mají vztah zejména k vývoji mozku, tvorbě synapsí a glutamatergnímu systému. Souhrnný článek se zabývá otázkou, nakolik se uvedený genetický podklad odráží v premorbidní osobnosti a psychosociální situaci postižených. Za premorbidní charakteristiky schizofrenie jsou považovány porucha intelektu, školní neprospěch, úzkost, deprese, obtíže při navazování sociálních kontaktů, agresivita a zneužívání návykových látek. Diskutován je vztah těchto příznaků k jednotlivým dosud poznaným genům. Nemocným s předpokládanými premorbidními příznaky schizofrenie je v běžné klinické praxi vhodné poskytnout dispenzarizaci, psychoedukaci a psychoterapii. Klíčová slova: schizofrenie, genetika, premorbidní osobnost, psychoedukace.

## Summary

**Hosák L.: Reflection of Schizophrenia Genetic Background in the Premorbid Personality**

Several genes important in the etiopathogenesis of schizophrenia have been recently discovered. These genes are related to the development of the brain, synaptogenesis, and the glutamatergic neurotransmitter system. This summary article deals with the question of a reflection of schizophrenia genetic background in the premorbid personality and psychosocial variables of the affected subjects. Cognitive abnormalities, poor academic performance, anxiety, depression, social withdrawal, violence and substance abuse are the most frequently described premorbid characteristics of schizophrenia. Relationship of these symptoms to individual genes detected so far is discussed. It is meaningful to offer long-term follow-up, psychoeducation and psychotherapy to persons with supposed premorbid symptoms of schizophrenia in a routine clinical practice.

**Key words:** schizophrenia, genetics, premorbid personality, psychoeducation.

*Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 6, pp. 323–326.*

---

## ÚVOD

V posledních letech byl učiněn zásadní průlom v poznání genetického podkladu schizofrenie. Je možno označit celou řadu konkrétních genů, podílejících se na etiopatogenezi této závažné duševní poruchy. Patří k nim například dysbindin (6p), neuregulin (8p), G72 (13q), DAAO (D-aminoacidoxidáza; 12q), RGS4 (regulátor signalizace spojené s G-proteiny 4; 1q), PRODH (prolin dehydrogenáza; 22q), DISC1 (Disrupted in Schizophrenia 1; 1q) a další. Uvedené geny a jejich polymorfismy mají vztah zejména k vývoji mozku, synaptogenezi a glutamatergním ionotropním a metabotropním receptorům, čímž je zdůrazněn význam glutamatergní teorie schizofrenie. Problematika genetických aspektů již rozvinuté schizofrenie

byla přehledně shrnuta jinde [10]. Tento článek se zabývá užší otázkou - nakolik se genetické predispozice pro schizofrenii u postiženého jedince odrážejí v jeho premorbidní osobnosti a psychosociálních charakteristikách? Použitá literatura byla vyhledána v počítačové databázi MEDLINE za použití klíčových slov "schizophrenia" AND "premorbid" AND "gene". Vybrány byly všechny práce, kde z abstraktu vyplýval vztah premorbidních rysů schizofrenie ke konkrétním genům. Za premorbidní rysy schizofrenie byly považovány charakteristiky neurokognitivní, psychologické, psychopatologické, sociální, morfologické a fyziologické. Tyto jednotlivé složky nejsou v článku popsány rovnoměrně, jelikož ani naše poznání v oblasti jejich genetiky není doposud ucelené. Jedná se o poznatky publikované v několika posledních letech.

---

*Obsah článku byl ve zkrácené verzi publikován ve formě přednášky na konferenci Komplexní terapie psychóz, Opava, 27. – 28. dubna 2006.*

---

## Neurokognitivní funkce

Reichenberg a spoluautoři [19] sledovali soubor 556 758 osob (muži 57 %) v Izraeli. Měřen byl inteligentní kvocient (IQ) ve věku 17 let a sledována byla hospitalizace pro schizofrenii do 18 let věku. Podprůměrné IQ bylo statisticky významně spojeno s následnou hospitalizací pro schizofrenii. Pokud například bylo IQ sníženo o více než 20 bodů ( $N = 33\ 495$ ), riziko rozvoje schizofrenie bylo zvýšeno 3,4krát (95 % CI 2,89 - 3,95) ve srovnání s IQ v pásmu normy. Oproti tomu jedinci s IQ o 20 bodů vyšším ( $N = 48\ 129$ ) než je norma, měli riziko propuknutí schizofrenie pouze 0,65 (95 % CI 0,51 - 0,83). Někteří jedinci se schizofrenií tedy premorbidně vykazují nižší intelektuální výkonnost. Tyto výsledky jsou v souladu s neurovývojovou hypotézou schizofrenie. Z genů, které již byly v etiopatogenezi schizofrenie odhaleny, mají při vývoji mozku z hlediska neurovývojové hypotézy největší význam neuregulin a dysbindin [9].

Norman a spol. [15] hodnotili premorbidní kognitivní, školní a sociální charakteristiky u souboru 113 pacientů (muži  $N = 88$ ) průměrného věku 25,7 let se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou v Kanadě. Neurokognitivní funkce měřené například pomocí škál a testů Wechsler Adult Intelligence Scale, Wechsler Memory Scale, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word Test, Trail Making Test - form B nebo Continuous Performance Task korelovaly spíše s akademickou výkonností, než společenským zařazením. Míra uvedených premorbidních postižení pozitivně korelovala s následnými negativními příznaky schizofrenie, nikoliv však s pozitivními symptomy. Premorbidní postižení je možno rozdělit na dvě samostatné oblasti - školní a sociální. Osoby se schizoafektivní poruchou byly premorbidně i následně postiženy méně, než nemocní se schizofrenií. Kognitivní funkce a školní dovednosti byly u mužů premorbidně poškozeny více, než u žen. Kromě polymorfismu genů pro neuregulin a dysbindin zde může přistupovat i vliv polymorfismu Val158Met genu pro katechol-O-metyltransferázu (COMT), který je jiný u mužů a žen v důsledku odlišné hormonální výbavy [21].

Burdick a spol. [4] vyšetřovali neurokognitivní funkce a pět jednonukleotidových polymorfismů (SNPs) genu pro bílkovinu DISC1 (Disrupted in Schizophrenia 1; 1q42) u 250 pacientů (muži 73,2 %) průměrného věku 37,4 let se schizofrenií v USA. Bílá a černá rasa byly v souboru zastoupeny rovnoměrně. Polymorfismus hCV1650649 genu DISC1 se ukázal být statisticky významně ( $p < 0,01$ ) asociovan s neurokognitivní výkonností nemocných pokud jde o rychlé vizuální vyhledávání (Trail Making Test - A) a slovní pracovní paměť (Digits Backward), kdy podmiňoval 3 - 4 % nalezeného rozmezí hodnot. Pokles exprese genu pro DISC1 během vývoje mozku poškozuje tvorbu mikrotubu-

lů, což má za následek poruchu migrace neuronů a růstu jejich axonů. Tento jev byl u schizofrenie prokázán v orbitofrontální kůře, která je propojena s dorsolaterální prefrontální kůrou. Předpokládá se, že porucha činnosti prefrontální oblasti mozku způsobuje narušení pracovní paměti [16].

Genetická vazba ( $p = 0,04$ ) mezi lokusem 1q41 a prostorovou pracovní pamětí u schizofrenie ( $N = 50$ ; Visual Span subtest of the Wechsler Memory Scale) byla nalezena již v roce 2003 ve Finsku [6]. Na základě tehdejších poznatků však nebyl označen gen DISC1, píše se pouze o „markeru D1S2833“, jehož funkce nebyla známa. Uvedený vliv úseku prvního chromozomu na pracovní paměť se potvrdil rovněž u jednovaječných ( $N = 20$ ) a dvouvaječných ( $N = 30$ ) dvojčat výše uvedených schizofreniků, která však byla duševně zdráva.

Soubor 100 pacientů (muži  $N = 65$ ) se schizofrenií narozených v roce 1966 v severním Finsku byl po dobu 31 let sledován Rialou a spol. [20]. Nemocní, kteří se později stali kuřáky cigaret, premorbidně vykazovali statisticky významně ( $p < 0,05$ ) horší školní prospěch zejména v intelektuálně náročných předmětech (matematika, fyzika, chemie) oproti schizofrenikům, kteří kouřit nezačali. Zde se předpokládá vliv dysfunkce nikotinových receptorů, která může být podmíněna například polymorfismem genu pro jejich alfa7 podjednotku (CHRNA7; 15q13-14). Kouření by poté bylo možno interpretovat jako pokus o „samoléčbu“ této vrozené indispozice.

## Osobnostní charakteristiky

Prinzie a spol. [17] srovnávali osobnostní profily 48 osob (chlapci  $N = 24$ ) průměrného věku 8,5 let postižených velo-kardio-faciálním syndromem (VKFS) se skupinou 240 jedinců srovnatelného věku a rozložení pohlaví vybranou z běžné školní populace bez přítomnosti VKFS v Belgii. Hodnoceno bylo osm osobnostních dimenzí pomocí dotazníku California Child Q-set (CCQ) – extravertze, ochota, svědomitost, emoční stabilita, otevřenost, motorická aktivita, dráždivost a závislost. Oproti duševně zdravým dětem u osob trpících VKFS byla nalezena významně ( $p < 0,05$ ) nižší svědomitost a emoční stabilita, naopak dráždivost a závislost byly zvýrazněny. Velo-kardio-faciální syndrom je vrozená porucha, spočívající v chromozomální delecii v oblasti 22q11 s následnými morfologickými abnormitami měkkého patra, srdce a tváře. Pacienti s VKFS trpí významně častěji schizofrenií oproti populaci bez výše uvedené delecce [3]. V uvedené oblasti 22q11 se nacházejí geny pro katechol-O-metyltransferázu a prolin dehydrogenázu [13]. Lze tedy předpokládat podíl genů COMT a PRODH na rozvoji zmíněných osobnostních charakteristik.

## Sociální funkce

Muratori a spoluautoři [14] retrospektivně srovná-

vali 23 adolescentů (muži 39,1 %) průměrného věku 16,4 let trpících schizofrenií s časným počátkem se stejně početnou skupinou duševně zdravých dobrovolníků (muži 39,1 %) průměrného věku 15 let v Itálii. Premorbidní sociální a behaviorální charakteristiky byly hodnoceny pomocí dotazníku CBCL (Child Behavior Checklist). Premorbidní vulnerabilita k následnému rozvoji schizofrenie byla statisticky významně ( $p < 0,05$ ) vyjádřena zejména v oblasti nižší sociability ve školním i mimoškolním prostředí a nejrůznější biopsychosociální patologie (tělesné obtíže, úzkost, deprese, poruchy myšlení, poruchy pozornosti, nepřiměřená plachost, agresivita, delinkvence). Tyto premorbidní charakteristiky potvrzují podíl neurovývojových faktorů v etiopatogenezi schizofrenie s možným vlivem polymorfismů některých genů, jak bylo uvedeno výše (neuregulin, dysbindin).

Gornick a spol. [7] vyšetřovali 14 různých SNPs genu pro dysbindin (6p22.3) u 102 dětí s počátkem schizofrenie před třináctým rokem věku ve Spojených státech v rámci genetické rodinné asociací studie typu TDT (Transmission Disequilibrium Test). Pomocí testu PAS (Premorbid Adjustment Scale) zjistili, že čtyři bodové mutace jsou významně ( $p = 0,003$ ) asociovány s endofenotypem narušených sociálních funkcí.

Addington a spol. [1] studovali 71 schizofreniků s nástupem této duševní choroby před dvanáctým rokem věku ve Spojených státech. Skupina bodových mutací navzájem přesahujících genů G72 a G30 (13q33.2) byla významně ( $p < 0,05$ ) asociována s premorbidními autistickými příznaky (Autism Screening Questionnaire).

---

## KOMPLEXNÍ ZPRACOVÁNÍ PROBLEMATIKY

---

Zřejmě nejrozsáhlejší přehled (97 citací) markerů vloh ke schizofrenii v poslední době publikovali Keshavan a spol. [11]. Co se týká osobnostních rysů a psychopatologie obecně, zmíněny jsou poruchy chování, pozornosti, prostorové pracovní paměti a exekutivních funkcí, nadměrná aktivita, schizotypie, sociální stažení, úzkost, deprese a zneužívání návykových látek. Z ostatních markerů autoři uvedli například snížení objemu amygdaly, hipokampu, thalamu, předního cingula a šedé hmoty v prefrontální oblasti mozku, „měkké“ neurologické příznaky, abnormní aktivaci prefrontálně při testování kognitivních funkcí, poruchu sledovacích očních pohybů nebo prodlouženou latenci a sníženou amplitudu N100, P300 a P50 komponent evokovaných EEG potenciálů. Zdůraznili glutamatergní model zvýšené náchylnosti ke schizofrenii, jmenovitě je uveden polymorfismus genu RGS4 (regulátor signalizace spojené s G-proteiny 4) jako možný etiologický faktor. Nepíše se však o případném specifickém vztahu genu RGS4 k některému z výše uvedených markerů.

## Neurovývojový model vzniku schizofrenie

Poznatky z genetiky podporují hypotézu, že alespoň z části je schizofrenie onemocněním neurovývojovým. Dispozice k uvedené duševní chorobě jsou přítomny od fetálních stádií vývoje. Její výše uvedené příznaky se projevují již od dětství, vlastní psychóza je potom následujícím stadiem onemocnění v kritickém životním období dospívání, spojeném se zvýšeným stresem. Jedním z předních zastánců neurovývojového pojetí schizofrenie je Weinberger [12]. V současné mezinárodní literatuře tuto problematiku shrnují například Rapoport a spol. [18]. Vliv vrozených faktorů v etiopatogenezi schizofrenie je zde uváděn ve výši 80 %. Nápadný je výrazný úbytek šedé mozkové kůry během dospívání, který byl zjištěn díky moderním zobrazovacím metodám. Zmíněn je možný vliv polymorfismu genu pro dysbindin a oblasti 22q11. Z negenetických faktorů se uvádí prenatální expozice infekčnímu onemocnění.

Genetický základ schizofrenie představuje pro svého nositele významnou reprodukční nevýhodu. Zejména postižení muži mají méně potomků, než duševně zdraví jedinci. Přesto je prevalence schizofrenie v populaci dlouhodobě konstantní – přibližně 1%. Předpokládán je selekční protitlak, který brání úplné eliminaci genetických polymorfismů, disponujících ke schizofrenii. Tuto problematiku přehledně zpracovala Almássyová [2]. Kompenzační výhodou, která se přenáší spolu s geny pro schizofrenii, by mohla být například vyšší odolnost vůči infekcím a bolesti, schopnost vést skupinu primitivních lovců do nových teritorií a tato území uhájit, nižší úmrtnost dětí schizofreniků nebo vyšší inteligence, kreativní potenciál a dosažené vzdělání u příbuzných pacientů.

---

## MOŽNOST PRAKTICKÉHO VYUŽITÍ SOUČASNÝCH POZNATKŮ

---

Podle Davidsona a spol. [5] dosavadní poznatky o premorbidních projevech schizofrenie, včetně případné role genetických faktorů, přinesly zatím spíše zklamání. Z výše uvedených psychopatologických, morfologických či neurofyziologických charakteristik není v současné době možno žádnou použít jako spolehlivého a klinicky využitelného markeru, predikujícího schizofrenii. Například drobné odchylky kognitivní výkonnosti od normy, občasné sociální stažení, smutná nálada či podivínské jednání jsou v populaci dospívajících relativně časté. Manifestní schizofrenií přitom trpí necelé jedno procento osob v tomto věku.

Zásady optimálního využití současných znalostí o premorbidní osobnosti u schizofrenie navrhli Haroun a spol. [8]. Především není možno diagnos-

tikovat schizofrenii, pokud nemocný nesplňuje diagnostická kritéria pro tuto duševní poruchu dle mezinárodní klasifikace nemocí. Diagnóza postavená pouze na subjektivním pocitu lékaře, byť v nejlépeším úmyslu, může pacienta spíše poškodit například stigmatizací nebo následným profesionálním omezením, vyplývajícím ze zdravotnických vyhlášek. Stejně tak není vhodné předčasně nasazovat antipsychotika, a to z mnoha důvodů – není dostatek vědeckých důkazů o jejich účinnosti při domnělých premorbidních příznacích schizofrenie, i moderní preparáty mohou mít závažné nežádoucí účinky a v neposlední řadě přinášejí zvýšené ekonomické náklady na zdravotní péči s nejistým terapeutickým výsledkem. Oproti tomu dlouhodobé sledování nemocného psychiatrem s vědomím možného

rizika rozvoje schizofrenie samo o sobě uškodit nemůže. Ještě větším přínosem je současně prováděná psychoedukace, zaměřená například na snižování emočního napětí v rodině, zásady hygieny duševního života s vyhýbáním se nadměrnému stresu a na prevenci zneužívání návykových látek, zejména kanabinoidů. Specifické poruchy chování je navíc možno ovlivnit psychoterapeuticky, například pomocí kognitivně behaviorální psychoterapie.

#### Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Janu Libigerovi, CSc., za kritické zhodnocení a podnětné návrhy k tomuto článku.

Práce byla podporována Výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR MZO 00179906.

#### LITERATURA

1. **Addington, A. M., Gornick, M., Sporn, A. L., Gogtay, N., Greenstein, D., Lenane, M. et al.:** Polymorphisms in the 13q33.2 gene G72/G30 are associated with childhood-onset schizophrenia and psychosis not otherwise specified. *Biol Psychiatry*, 55, 2004, pp. 976–980.
2. **Almássyová, G.:** Evolúcia a schizofrénia. *Psychiatrie*, 9, 2005, s. 298–302.
3. **van Amelsvoort, T., Henry, J., Morris, R., Owen, M., Linszen, D., Murphy, K. et al.:** Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Research*, 70, 2004, pp. 223–232.
4. **Burdick, K. E., Hodgkinson, C. A., Szeszko, P. R., Lencz, T., Ekholm, J. M., Kane, J. M. et al.:** DISC1 and neurocognitive function in schizophrenia. *NeuroReport*, 16, 2005, pp. 1399–1402.
5. **Davidson, M., Caspi, A., Noy, S.:** The treatment of schizophrenia: from premorbid manifestations to the first episode of psychosis. *Dialog Clin Neuroscience*, 7, 2005, pp. 7–16.
6. **Gasparoni, T. L., Ekelund, J., Huttunen, M., Palmer, C. G. S., Tuulio-Henriksson, A., Lönnqvist, J. et al.:** Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 116B, 2003, pp. 8–16.
7. **Gornick, M. C., Addington, A. M., Sporn, A., Gogtay, N., Greenstein, D., Lenane, M. et al.:** Dysbindin (DTNBP1, 6p22.3) is associated with childhood-onset psychosis and endophenotypes measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS). *J Autism Dev Disorders*, 35, 2005, pp. 831–838.
8. **Haroun, N., Dunn, L., Haroun, A., Cadenhead, K. S.:** Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr. Bulletin*, 32, 2006, pp. 166–178.
9. **Harrison, P. J., Weinberger, D. R.:** Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10, 2005, pp. 40–68.
10. **Hosák, L.:** Genetika schizofrenie. *Psychiatrie*, 10, 2006, (v tisku).
11. **Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Rajarethinam, R., Sweeney, J. A.:** Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. *Schizophr Research*, 79, 2005, pp. 45–57.
12. **Libiger, J.:** Schizofrenní poruchy. In Höschl, C., Libiger, J., Švestka, J.: *Psychiatrie*. Praha, Tigis, 2002, s. 341–401.
13. **Liu, H., Heath, S. C., Sobin, C., Roos, J. L., Galke, B. L., Blundell, M. L. et al.:** Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 2002, pp. 3717–3722.
14. **Muratori, F., Salvadori, F., Arcangelo, G. D., Vigliano, V., Picchi, L.:** Childhood psychopathological antecedents in early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 20, 2005, pp. 309–314.
15. **Norman, R. M. G., Malla, A. K., Manchanda, R., Townsend, L.:** Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders: a comparison of social and academic domains. *Acta Psychiatr Scand*, 112, 2005, pp. 30–39.
16. **Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., Cohen, J. D.:** Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 158, 2001, pp. 1105–1113.
17. **Prinzie, P., Swillen, A., Vogels, A., Kockuyt, V., Curfs, L., Haselager, G. et al.:** Personality profiles of youngsters with velo-cardio-facial syndrome. *Genetic Counseling*, 13, 2002, pp. 265–280.
18. **Rapoport, J. L., Addington, A. M., Frangou, S.:** The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*, 10, 2005, pp. 434–449.
19. **Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M. A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J. et al.:** Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 2005, pp. 1297–1303.
20. **Riala, K., Hakko, H., Isohanni, M., Jokelainen, J., Weiser, M., Räsänen, P.:** Poor premorbid school performance is associated with later cigarette smoking among schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 137, 2005, pp. 137–141.
21. **Xie, T., Ho, S. L., Ramsden, D.:** Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol Pharmacol*, 56, 1999, pp. 31–38.

Dodáno redakci: 29. 5. 2006

Po skončení recenzního řízení: 7. 6. 2006

Doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.  
Psychiatrická klinika LF UK a FN  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz