

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie  
Studijní obor: Biologie



Michaela Ledvinková

**Funkční změny a kognitivní deficit v modelu psychotických relapsů**  
**Cognitive, structural and functional brain changes in a model of psychotic relapses**

Bakalářská práce

Školitel:

PhDr. RNDr. Tereza Nekovářová, Ph.D.

Praha, 2023

#### Poděkování:

Ráda bych poděkovala své školitelce PhDr. RNDr. Tereze Nekovářové, Ph.D. za všechny odborné rady, konzultace a trpělivost při komunikaci. Dále bych chtěla poděkovat konzultantům RNDr. Karlu Valešovi, Ph.D. a Mgr. Kristýně Malenínské za revizi a podnětné rady. Děkuji své rodině za podporu a důvěru a svému příteli za to, jakou mi byl po celou dobu oporou.

#### Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne

Podpis

## **Abstrakt**

Schizofrenie je vážné neurodevelopmentální onemocnění s mnohými komplexními symptomy. Jedním z jeho charakteristických znaků jsou relapsy, o kterých v současnosti existuje konsenzus, že každý další relaps způsobuje další prohloubení onemocnění, a to prohlubováním strukturálních a funkčních deficitů, které mohou vést až k úbytku šedé hmoty mozku. V poslední době se do popředí dostal výzkum kognitivních deficitů, který přidal další metody, jimiž lze onemocnění studovat. Pro výzkum těchto procesů se používají animální modely, na kterých se dají pozorovat jednotlivé neurobiologické procesy a buněčný metabolismus a jejich výzkum je zásadní pro rozšiřování možností léčby a porozumění schizofrenie. Tato práce se zaměřuje zejména na relapsy a jejich vliv na progresi choroby.

**Klíčová slova:** schizofrenie, psychóza, relaps, neurobiologická progresie, energetický metabolismus, kognitivní deficit, animální modely

## **Abstract**

Schizophrenia is a serious neurodevelopmental disease with many sophisticated symptoms. One of its characteristics are relapses which are currently surrounded by consensus that each relapse causes further structural and functional deficits and can even lead to loss of grey matter. Recently, studies of cognitive deficit became prominent and increased the number of possible methods to study schizophrenia. Animal models are used for studying this phenomenon and focuses on neurobiological processes and cellular metabolism and its research is crucial to developing new ways of treatment and understanding schizophrenia. This review mainly focuses on relapses and how they affect progression of this disease.

**Key words:** schizophrenia, psychosis, relaps, neurobiological progression, energy metabolism, cognitive deficit, animal models

## Obsah

1	Úvod.....	6
2	Schizofrenie.....	7
2.1	Symptomatika.....	7
2.2	Kognice.....	7
2.3	Hypotézy narušení neurotransmiterových systémů.....	8
2.3.1	Dopamin.....	8
2.3.2	Glutamát.....	9
2.3.3	GABA.....	9
2.3.4	Serotonin.....	10
2.3.5	Acetylcolin.....	10
2.4	Neurovývojové faktory.....	11
2.4.1	Místo a čas narození.....	11
2.4.2	Prenatální vystavení infekci.....	12
2.4.3	Genetika.....	12
3	Neurobiologické mechanismy.....	13
3.1	Neurozánětlivé procesy.....	13
3.1.1	Role cytokinů.....	13
3.1.2	Dráha WNT/ $\beta$ -katenin.....	14
3.2	Energetický metabolismus.....	14
3.2.1	Metabolismus glukózy.....	14
3.2.2	Oxidační stres.....	15
4	Animální modely.....	16
4.1	„Double-hit“ hypotéza.....	17
5	Relapsy.....	18
5.1	Definice relapsu.....	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
5.2	Rizikové a protektivní faktory.....	19
5.2.1	Přerušeni léčby.....	19
5.2.2	Délka předchozí léčby.....	20
5.2.3	Užívání návykových látek.....	20
5.2.4	Věk rozvoje psychózy a premorbidní stav.....	21
5.2.5	Stres.....	22
5.3	Neurobiologické mechanismy.....	23
5.3.1	Vliv dysregulace NT systémů na relaps.....	23
5.3.2	Vliv neurozánětu a oxidativního stresu na relaps.....	24
5.4	Predikce relapsu.....	24
5.4.1	Časné varovné signály.....	25

5.4.2	Délka neléčené psychózy .....	26
5.4.3	Negativní symptomy .....	26
5.5	Následky relapsu .....	27
5.5.1	Hypotéza neurotoxické psychózy .....	27
5.5.2	Rezistence vůči léčbě .....	28
5.5.3	Psychosociální následky .....	28
6	Závěr.....	29
7	Seznam použité literatury .....	30

# 1 Úvod

Schizofrenie je chronická duševní porucha, která se začíná projevovat až v adolescenci a rané dospělosti, a to podle WHO <sup>1</sup> u přibližně 0,32% celkové populace, a 0,45 % mezi dospělými. Jejimi příznaky dle DSM-5 <sup>2</sup> jsou bludy, halucinace, dezorganizovanost myšlení, velmi neorganizované a abnormální motorické projevy (včetně katatonie) a negativní symptomy (potlačené projevy emocí, apatie, alogie, anhedonie, asocialita). Také se projevuje kognitivními deficity v pozornosti, paměti, učení i jemných motorických funkcích<sup>3</sup>. Kombinací těchto symptomů se stává častým důvodem i k invaliditě. Charakterizovaná je i tím, že je chronická a většina pacientů trpí jejími opakovanými relapsy <sup>4</sup>. Před diagnózou schizofrenie se kvůli heterogenitě a mnohým variantám symptomů musí vyloučit další psychotické a afektivní poruchy, jiná onemocnění, či drogami nebo léky navozené psychózy <sup>5</sup>.

Schizofrenie je považována za neurovývojovou poruchu vzhledem k tomu, že se obvykle rozvine až v pozdějším věku a zároveň se již v mladším věku dají detekovat jemné abnormality v kognici, sociálních interakcích a motorických schopnostech u jedinců, u kterých se později tato nemoc vyvine <sup>6</sup>. K rozvoji nemoci nejčastěji dochází kombinací více faktorů, mezi které patří vrozené predispozice genetické, prenatální a perinatální komplikace, enviromentálními faktory a pozdější události působící jako spouštěče. K tomuto pohledu přispívá i zjištění mírných fyzických abnormalit u jedinců již v prvním a na začátku druhého trimestru, kdy se vyvíjí mozek plodu, mezi které patří vyšší frekvence výskytu menšího obvodu lebky, opožděný vývoj mozku, a v dětství poté opoždění ve vývoji, sociálních schopnostech jedince a obecně nižší inteligence. U pacientů se schizofrenií byly také nalezeny i změny v některých molekulárních kaskádách neurovývoje, např. reelin, který se při neuronální migraci podílí na správné organizaci neuronů <sup>7</sup>.

Ve studiích používajících MRI bylo zjištěno, že je tato nemoc úzce spojena s úbytkem šedé kůry mozkové a v průběhu nemoci se tento úbytek zhoršuje <sup>8</sup>. Nejčastější ze strukturálních abnormalit podle dalších studií na fMRI a DTI je zvětšení laterálních komor a třetí komory mozkové, zmenšení objemu mediálního temporálního laloku a superiorního temporálního gyru <sup>6</sup>.

V současnosti panuje názor, že úbytek je následkem opakovaných psychotických relapsů. Ty jsou charakterizovány jako prohloubení akutních psychotických symptomů, které mohou mít dopady na zdravotní stav i osobní život pacienta. Mohou mít i biologická rizika, kvůli kterým již i úspěšná léčba nepovede k navrácení původního stavu před vypuknutím nemoci <sup>4</sup>. V této práci se budu zabývat otázkou, jaké dopady mají opakované relapsy na prohlubování strukturálních a degenerativních změn v mozkové tkáni.

## 2 Schizofrenie

O mechanismech a etiologii schizofrenie se stále diskutuje. Míra heterogenity přispívá k tomu, že schizofrenie není viděna jako jediný chorobný stav, a k současnému pojetí schizofrenie jako širší kategorie s mnoha typy, vyznačující se řadou možných příčin<sup>9</sup>.

### 2.1 Symptomatika

Pro zjednodušení klasifikace se často používá rozdělení na pozitivní a negativní symptomy. Mezi pozitivní symptomy se řadí bludy, halucinace, narušení reality, jejího vnímání a interpretace, dezorganizace myšlení a reakce na tyto podněty, abnormální motorické projevy. Zatímco mezi negativní symptomy patří ty, které se vyznačují ztrátou či potlačením funkcí, které jsou normálně přítomny u zdravých jedinců, zvláště omezení afektivity a projevů, včetně anhedonie, apatie, avolice, alogie, sníženému sociálnímu kontaktu<sup>10,11</sup>.

Pozitivní symptomy bývají oproti negativním snadněji odlišitelné. Do určité míry se i lidé bez psychického onemocnění mohou setkat s částí symptomů, jako jsou sluchové halucinace, bludná přesvědčení či dezorganizované myšlení, nicméně od psychiatrických pacientů se liší hlavně intenzitou, dobou trvání a stresovou zátěží. Také je třeba poznamenat, že u pozitivních symptomů hraje vysokou roli odlišení pojmů vjemy a přesvědčení a na které z těchto úrovní probíhá distorze reality, zda již u abnormálního vjemu (halucinací) či při zpracování informace a vyvození nesprávného závěru a přesvědčení (bludy). Tyto faktory spolu úzce souvisí a hranice mezi nimi je často nejasná<sup>12</sup>.

Negativní symptomy se dále rozdělují na primární a sekundární. Jako primární se označují ty, které jsou součástí projevu schizofrenie, mají dlouhé trvání v průběhu nemoci a nejsou způsobeny jinými faktory. Na rozdíl od sekundárních negativních symptomů, které jsou důsledkem symptomů pozitivních – např. sociální stažení v důsledku bludů, komorbidní deprese, vedlejší účinky antipsychotik a antidepresiv či psychoaktivních látek, nebo vyplývají ze ztížené životní situace, sociálního kontaktu či rodinného zázemí. Projevy primárních i sekundárních symptomů se mohou prolínat, např. deprese může být způsobena jak nemocí, tak předchozími pozitivními symptomy či jejich léčbou, a stejně tak je těžké odlišit negativní symptomy způsobené schizofrenií od dalších onemocnění<sup>13</sup>.

### 2.2 Kognice

Studie dokládají výrazný kognitivní deficit, jehož symptomy se projevují v poruchách paměti, pozornosti a exekutivních funkcích. U pacientů se schizofrenií se dysfunkce kognice projevuje v rychlosti zpracování informací, včetně psychomotorické a vizuomotorické rychlosti, a znatelná je také ve verbálním učení a paměti, které u většiny provází i narušená plynulost řeči. Často je deficit spojen také se zhoršenými vizuálně-prostorovými dovednostmi a s nimi souvisejí prostorovou orientací. Narušené kognitivní schopnosti jsou pozorovány v případech chronické schizofrenie i u pacientů s první epizodou psychózy<sup>14</sup>.

Mnohé z těchto symptomů se projevují již v dětství a rané dospělosti a k jejich zásadnímu prohloubení a často i projevu dalších poruch kognitivních funkcí dochází až s první psychotickou epizodou. U budoucích schizofrenních pacientů se již od dětství vyskytují kognitivní deficity ve verbálních schopnostech, dovednostech spojených s vnímáním prostoru, motorických funkcích, formulaci myšlenek a logickém uvažování. Na individuální rovině zůstává tento deficit relativně stabilní i v adolescenci, nicméně v porovnání se stejně starými jedinci bylo u pacientů pozorováno postupné opožďování<sup>15,16</sup>.

Zajímavé je, jak se schizofrenie projevuje i v sociální kognici. Afektivní oplošnění, asociální chování, snížená emocionalita, její projevy i vnímání, deficity v sociálním chování, rozpoznávání výrazů v obličejích jsou jedny z hlavních symptomů schizofrenie, nicméně u schizofrenních pacientů se často objevuje tzv. negativní bias, tedy sklon vnímat neutrální či pozitivní výrazy jako negativní<sup>17</sup>.

### **2.3 Hypotézy narušení neurotransmitterových systémů**

Z komplexity schizofrenie a široké škále symptomů vyplývá, že schizofrenie nemá jen jednu příčinu. Proto vznikla řada hypotéz, které se zabývají neurotransmitterovými mechanismy a jejich vlivem na onemocnění. V této kapitole se zabývám těmi nejvýznamnějšími a nejvíce prozkoumanými hypotézami, nicméně důležité je podotknout, že se mezi sebou jednotlivé hypotézy nevylučují.

#### **2.3.1 Dopamin**

Dopaminová hypotéza je jedna z nejstarších a byla založena na objevu antipsychotik a jejich účinků na zmírnění psychotických symptomů tím, že ovlivňují reuptake dopaminu (a ostatních katecholaminů), který je v synaptické šterbině odbourán, a že jejich efektivita je vázaná k jejich afinitě k dopaminovým receptorům. Dále ji významně podpořily studie o vlivu amfetaminu na zvýšení hladin monoaminů a navození psychotických symptomů<sup>18</sup>.

Hlavními argumenty pro tuto hypotézu je efektivita současných antipsychotik – znatelná většina v praxi používaných typů působí antagonisticky na D2 receptory, nicméně často i na D1, D3 i D4 receptory. Konkrétně atypická antipsychotika jsou efektivní, když obsazují 80 % D2 receptorů v mozku<sup>19</sup>. I když často působí na receptory ostatních monoaminů, nejvíce se zdůrazňuje účinek na serotoninergní systém (nejvíce na skupiny 5-HT receptorů).

Starší verze hypotézy předložila jako základ hypodopaminergií ve frontální kůře a hyperdopaminergií ve striatu. Opírala se o zvýšené hladiny dopaminu a jeho působení spolu s vyšší citlivostí D2 receptorů v kůře subkortikálních jader a jako vysvětlení navrhovala nízkou tonickou aktivitu vzestupných dopaminových neuronů, tím i nižší působení dopaminu v prefrontálním kortexu. Vysvětlovala pozitivní symptomy jako následek hyperstimulace striatálních D2 receptorů, zatímco negativní symptomy a omezené kognitivní schopnosti jako hypostimulaci prefrontálních D1 receptorů<sup>18,20</sup>.



Současná verze hypotézy stojí na klíčové roli striatální a subkortikální hyperdopaminergie na rozvoj psychotických symptomů. Na základě se studií, které pomocí PET zjistily zvýšenou dostupnost dopaminu v terminálních neuronech, dysregulaci dopaminového systému přikládá zvýšené presynaptické syntéze dopaminu a jeho vyššímu uvolňování ve striatu. Kognitivní a negativní symptomy by pak mohly být způsobeny narušením funkce D1 receptorů v prefrontálním kortexu. Naznačen je i vliv striatální hyperdopaminergie na změny v reakci na odměnu <sup>18,21</sup>.

### 2.3.2 Glutamát

Glutamát je hlavní excitační neurotransmitter a jeho receptory nalézáme v celém mozku. Váže se kromě NMDA receptorů na receptory AMPA a kainátové, které jsou primárními mediátory excitačních postsynaptických proudů <sup>22</sup>.

Hypotéza hypofunkce NMDA receptoru vznikla na základě vlivu látek působících antagonisticky na NMDA receptory, především studie zahrnující PCP a ketamin. U těchto látek bylo pozorováno, že indukují psychomimetické symptomy a narušení neurokognitivních funkcí podobné pozitivním, negativním a z části i kognitivním symptomům schizofrenie <sup>22,23</sup>. Dále studie ukázaly, že subanestetická dávka ketaminu také zvyšuje výlev dopaminu ve frontálním kortexu a ventrálním striatu, což potvrdily i studie zahrnující PET <sup>24,25</sup>. To dále podporuje i zjištění, že existuje interakce mezi funkcí D1 a NMDA receptorů, respektive že agonisté D1 receptorů dokáží zlepšit deficit v pracovní paměti navozený ketaminem <sup>26</sup>.

Kromě indukce psychotických symptomů u dospělých lidí se ukázalo, že navození hypofunkce NMDA receptoru u dospělých potkanů způsobuje degeneraci v některých cerebrokortikálních a limbických oblastech <sup>27</sup>. Důležitou roli také hraje v „mismatch negativity“, což je reakce spuštěná aberací ve vzorci vnímaném smysly a zachytitelná EEG či MEG, která je výrazně potlačena u pacientů se schizofrenií, a koreluje s funkcí NMDA receptorů <sup>28</sup>. Ve více review se zmiňuje, že projev psychotických symptomů po podání nekompetitivních antagonistů NMDA receptorů je závislý na věku jedince. Mladší jedinci téměř neprojevují psychotické symptomy a s vyšším věkem jsou k těmto projevům více náchylní, což je paralelní s propuknutím schizofrenie až v adolescenci či rané dospělosti <sup>25,29,30</sup>. Literatura se však neshoduje, zda jsou abnormální synaptické hladiny glutamátu, zda se jedná o aberaci receptorů, ani na možné lokalizaci změn v mozku <sup>31</sup>.

### 2.3.3 GABA

GABA je hlavní inhibiční neurotransmitter a GABA interneurony poskytují významný inhibiční efekt v limbických a kortikálních pyramidálních buňkách, což jsou oblasti spojované se schizofrenií, a dále modulují výstup z těchto neuronů do dalších mozkových struktur. Některé kognitivní procesy, zvláště pracovní paměť, závisí na koordinované a udržované funkci pyramidových neuronů v dorsolaterálním prefrontálním kortexu, kde inhibiční vliv GABA hraje zásadní roli <sup>32,33</sup>.

Hypotéza vlivu kyseliny gama-aminomáselné GABA vychází z toho, že mezi jedny z hlavních symptomů schizofrenie patří narušení kognitivních procesů jako jsou pracovní paměť, pozornost, exekutivní procesy, a to v průběhu nemoci již od premorbidního stadia až po ty pozdní<sup>34</sup>.

Dále je hypotéza založena na post mortem studiích, ve kterých byly nalezena snížená exprese GAD67 (izoforma glutamát-dekarboxylázy, enzym pro syntézu GABA) a také jeho sníženou expresi v parvalbumin-pozitivních buňkách, které mají vliv na produkci gamma oscilací. Uvádí se, že synchronizace neuronálních oscilací zvyšuje efektivitu komunikace mezi kortikálními oblastmi, je zapojená do mechanismů pracovní paměti a může ukládat a vyvolávat informace z dlouhodobé paměti. Inhibice zprostředkované GABA neurony je tedy nezbytná k synchronizaci neuronální aktivity v kortikálních mikroobvodech<sup>35</sup>.

Dalším vlivem jsou pak GABA interneurony mezi primárními a sekundárními kortikálními glutamátovými neurony. Je hypotetizováno, že jejich NMDA receptory nejsou dostatečně senzitivní, což vede k nižší inhibiční aktivitě interneuronu. Ten netlumí sekundární glutamátový neuron, který pak spouští větší množství dopaminergních neuronů v mezolimbické dráze, což vede k psychotickým příznakům<sup>36</sup>. Navíc GABAergní neurony exprimující parvalbumin mají synaptické kontakty soustředěné na pyramidové buňky, čímž je významně ovlivňují<sup>37</sup>.

#### **2.3.4 Serotonin**

Hypotéza působení 5-HT (5-hydroxytryptamin) byla navržena již při objevu strukturální podobnosti mezi 5-HT a LSD (diethylamid kyseliny lysergové), ale její moderní podoba vznikla až s objevením clozapinu a jeho antagonistického působení na 5-HT<sub>2</sub> receptory<sup>38</sup>. Hypotézu podporuje i efektivita atypických antipsychotik, která se váží jak na 5-HT, tak na D2 receptory, nicméně se schizofrenií se nejvíce asociuje podtyp 5-HT<sub>2</sub> (spolu s 5-HT<sub>3</sub>) receptorů. Ty jsou lokalizované postsynapticky hlavně ve frontálním kortexu a nucleu caudatu<sup>39</sup>.

Nejkonzistentnějšími abnormalitami serotonergního systému, které tuto hypotézu podporují, je snížená denzita kortikálních 5-HT transportérů a zvýšená vazba 5-HT<sub>1A</sub> receptorů<sup>38</sup>. Dále studie ukázaly spojitost mezi nízkou hladinou kyseliny 5-hydroxyindolooctové, hlavního metabolitu serotoninu, v cerebrospinální tekutině a zvýšeného poměru velikostí mezi mozkovými komorami a mozkem, který je spojený s prominentními negativními symptomy. Vliv serotonergního systému dále dokazují studie provedené post mortem, ukazují na zvýšení transmise serotoninu v subkortikálních oblastech, jako jsou putamen, nucleu accumbens, a pallidu, a naopak snížení v kortikálních oblastech. Studie se dále shodnou na snížené densitě 5-HT transportérů ve frontálním kortexu<sup>40</sup>.

#### **2.3.5 Acetylcholin**

Cholinergní systém je velmi komplexní a rozšířený v kortexu a striatu, má i mnoho interakcí pre a postsynaptického působení. Acetylcholin působí jak na nikotinové, tak na muskarinové receptory, a

může modulovat uvolňování dalších neurotransmiterů, včetně dopaminu, glutamátu či GABA, nebo také ovlivňovat neuronální aktivitu <sup>41</sup>.

ACh má dva hlavní zdroje projekcí – nucleus basalis, odkud má projekce do kortexu, amygdaly, nucleu caudatu, putamen a thalamu, a nucleus septalis medialis, které je hlavním zdrojem ACh pro hipokampus. První projekce má významný vliv pro paměť, neuroplasticitu, vnímání a vzrušení, zatímco druhá se podílí na řízení regulace hipokampálních theta oscilací, zpracování paměti a učení a tvorbu synapsí <sup>42</sup>. Hypotézu podporují studie, ve kterých se ukázalo, že spousta pacientů se schizofrenií jsou uživateli nikotinu, hlavně kvůli jeho sedativním efektům a pro kontrolu negativních symptomů schizofrenie <sup>43</sup>.

## **2.4 Neurovývojové faktory**

Přestože rozvoj schizofrenie nastává v období adolescence až mladé dospělosti, neurovývojová hypotéza se zakládá na výsledcích epidemiologických studií, které ukazují na zvýšené riziko tohoto onemocnění v souvislosti s působením prenatálních, perinatálních a enviromentálních faktorů. Naznačuje, že tyto faktory mohou problematicky působit na vývoj jedince a mít dlouhodobé škodlivé účinky na mozek <sup>44</sup>.

Hypotézu podporují i pozorované částečné projevy symptomů již od dětství, většinou narušení kognitivních funkcí a sociálních a motorických schopnostech, Také se vyskytuje tzv. prodromální fáze, tedy nástup mírných projevů symptomů před první psychotickou epizodou (FEP), která může trvat od pár dní po několik let, a může se vyznačovat jako změny nálad, cirkadiálního rytmu, myšlení, přesvědčení nebo vnímání sebe a okolí (Broussard & Compton, 2009).

Neurovývojové modely předpokládají, že k rozvoji symptomů schizofrenie vedou funkční a strukturální abnormality mozku vznikající v důsledku enviromentálních faktorů (např. prenatální infekce, obsterické komplikace...), které mají nejvýraznější vliv obzvláště při vývoji, tedy hlavně od prenatálního až po časnou dospělost, a příkládá i význam genetických predispozic <sup>7</sup>. Podpořené jsou pozorovaným úbytkem šedé hmoty v oblastech mozku spojených s psychotickými symptomy, kognitivní i sociální dysfunkcí u mladých pacientů již s rozvinutými psychotickými symptomy, ale u jedinců s genetickými predispozicemi pro rozvoj schizofrenie. Především v prefrontální a temporální kůře a limbických strukturách jako je hipokampus, parahipokampus a anteriorní cingulární kortex <sup>46</sup>.

### **2.4.1 Místo a čas narození**

Rozvoj schizofrenie je spojen i s obdobím narození, neboť bylo pozorováno, že výskyt nemoci je o 5-10 % vyšší u jedinců narozených v zimě až brzy na jaře. Bylo navrženo, že sezónní vliv může být spjat s výskytem infekce, hormonálními výkyvy matky, vystavením slunečnímu záření a hladinou vitamínu D a dalšími meteorologickými faktory <sup>47</sup>. Tento vliv byl opakovaně zjištěn ve studiích prováděných na severní polokouli, nicméně na jižní polokouli nebyl prokázán <sup>48</sup>.

Vliv na rozvoj schizofrenie je pozorován i u stupně urbanizace, protože městská zástavba ve srovnání s výchovou na venkově zvyšuje riziko onemocnění. Bylo zjištěno, že výskyt schizofrenie se zvyšuje téměř lineárně s nárůstem urbanizace<sup>49</sup>. Změna bydliště v dětství z venkovského do městského prostředí zdvojnásobuje riziko vzniku schizofrenie, a čím více let dítě stráví v městské oblasti, tím je toto riziko větší<sup>50</sup>. Nově byla naznačena i role bydlení v přírodní oblasti nebo v její blízkosti a souvislost mezi plochou přírodní oblasti v dětství a rizikem pozdějšího rozvoje psychiatrických onemocnění, včetně schizofrenie. Jako vysvětlení se navrhuje vliv sociálního stresu, vyššího vystavení infekci či sociálního zázemí, nicméně zatím nejsou studie, které by to prokázaly<sup>51</sup>.

#### **2.4.2 Prenatální vystavení infekci**

Prenatální vystavení infekci patří mezi významné enviromentální faktory ovlivňující riziko rozvoje psychotických poruch, do kterých patří i schizofrenie<sup>52</sup>.

Jednou z nejprozkoumanějších infekcí představující zvýšené riziko pro rozvoj psychotických poruch je chřipka. I když ekologické studie vlivu pandemie chřipky v roce 1957, ukazovala na zvýšené riziko schizofrenie při infekci hlavně ve druhém trimestru vývoje<sup>53</sup>, sérologická studie ukázala vliv prenatálního vystavení chřipce na až 3násobné riziko schizofrenie u plodů během první poloviny gestace<sup>54</sup>.

Vyšší náchylnost ke schizofrenii je prokázána u prenatálního vystavení i dalším infekcím. Při vystavení zarděnkám bylo pozorováno, že přibližně u 20 % potomků se později vyvine porucha s psychotickými příznaky<sup>55</sup>. Zvýšená hladina mateřských IgG protilátek proti toxoplasmóze byla spojena s 2,5násobným zvýšením rizika schizofrenie<sup>56</sup>. Pozorován je i vliv bakteriálních infekcí, u těch bylo naznačeno, že lokalizovaná infekce může 1,6x zvýšit riziko psychotické poruchy a multisystémová až 3x<sup>57</sup>.

#### **2.4.3 Genetika**

Genetická složka je neopomenutelná, neboť se u schizofrenie uvádí heritabilita až kolem 80 %. Nicméně i přesto udává, že se až kolem 90 % případů schizofrenie se vyskytuje sporadicky, tedy bez nemocných příbuzných prvního, druhého a třetího stupně<sup>58</sup>. Významný vliv genetiky podporují i studie dvojčat, kdy míra shody udává pravděpodobnost onemocnění dvojčete, když jeho sourozenec je schizofrenní. Nedávná studie zjistila míru shody v rozvoji schizofrenie a psychotických poruch u jednovaječných dvojčat 33 % a u dvojvaječných 7 %. Tento údaj zároveň ukazuje na to, že schizofrenie není pouze geneticky podmíněná choroba a na jejím rozvoji se podílí i více faktorů<sup>59</sup>.

Dědičnost byla nalezena i u jednotlivých fenotypů kognice, jako jsou kognitivní, verbální, vizuálně-prostorové schopnosti, pozornost a rychlost zpracování a exekutivní funkce. Nedávná metaanalýza zjistila vysokou heritabilitu kognitivních fenotypů, nicméně její hodnota se lišila u jednotlivých fenotypů. To by mohlo naznačovat, že znaky podobně ovlivněné genetickými faktory mohou mít různou dědičnost v závislosti na jiných enviromentálních faktorech. Ukázala i částečnou asociaci kognitivního

deficitu s náchylností ke schizofrenii, což by mohlo naznačovat část genů společných jak pro vývoj kognitivních funkcí, tak psychotických symptomů. Dalo by se pak uvažovat, jaké další účinky by tyto geny mohly vykazovat v rámci neurovývoje schizofrenie <sup>60</sup>.

### 3 Neurobiologické mechanismy

Existuje mnoho faktorů, které ovlivňují progresi schizofrenie, nicméně role neurozánětu a energetického metabolismu jsou jedny z nejčastěji zmiňovaných neurobiologických mechanismů.

#### 3.1 Neurozánětlivé procesy

Neurozánět je zánětlivá reakce v mozku nebo míše a je nezbytnou odpovědí na infekci, škodlivé chemické látky a poškození tkání. Zánět je zprostředkovan cytokiny, reaktivními formami kyslíku a sekundárními posly produkovanými mikroglie, astrocyty, endotelovými buňkami a leukocyty. Při nadměrné intenzitě nebo délce trvání se stává zánět škodlivým <sup>61</sup>. Hraje důležitou roli při vzniku a progresi neurodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba či roztroušená skleróza, a byl asociován také se schizofrenií <sup>62</sup>.

##### 3.1.1 Role cytokinů

Cytokiny jsou skupina malých signálních proteinů produkovaných buňkami vrozené i adaptivní složky imunitního systému, které indukují prozánětlivé a protizánětlivé reakce. Nejčastěji se ve spojení se schizofrenií vyskytují interleukiny (IL), interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) a transformující růstový faktor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) <sup>61</sup>.

Buněčná i humorální složka vrozené imunity působí nespecificky, rozpoznává patogeny a podporuje obranu, např. se podílí na produkci IL-6, který může mít jak prozánětlivý i protizánětlivý účinek. Pleiotropní efekt má většina cytokinů podle lokalizace působení a většina cytokinů je produkována více systémy. V rámci adaptivní imunity jsou výrazné cytokiny produkované T-lymfocyty v systémech T-helper 1 (Th1) a T-helper 2 (Th2). Systém Th1 produkuje převážně prozánětlivé aktivační cytokiny, jako jsou IL-1, IL-8, IL-12, INF- $\gamma$  a TNF $\alpha$ , zatímco systém Th2 podporuje tvorbu a udržování imunitních odpovědí zprostředkovaných protilátkami a také produkci protizánětlivých cytokinů, jako jsou IL-4, IL-10 a IL-13 <sup>63</sup>.

Ve výzkumu vlivu imunitního systému na rozvoj schizofrenie má významnou roli zjištění, že u psychiatrických pacientů jsou v séru detekovatelné zvýšené hladiny cytokinů IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 a TNF $\alpha$ , a to zvláště v období akutní psychózy <sup>64</sup>. Spolu s cytokininy se u pacientů se schizofrenií taktéž nachází zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), který je považován za jeden z markerů zánětu. Je možné, že souvisí s hladinou některých cytokinů a podílí se na vzniku psychotických epizod, existují teorie, které zahrnují zejména zapojení IL-6 a TGF- $\beta$ , nicméně mechanismus není zcela objasněn <sup>65</sup>. Kromě toho byl pozorován vliv neurozánětu na kognitivní schopnosti a nedávná studie naznačila i možnost

predikce dopadu psychózy na šanci budoucího zhoršení či zlepšení kognice podle hladiny CRP při akutní epizodě<sup>66</sup>.

### 3.1.2 Dráha WNT/ $\beta$ -katenin

Dráha Wingless-related integrationsite (WNT)/ $\beta$ -katenin se podílí především na kontrole vývoje a regenerace buněk a na homeostáze tkání a narušení této dráhy bylo spojeno s výskytem chronického neurozánětu u neurodegenerativních onemocnění, a implikace jsou i u schizofrenie<sup>67</sup>.

Bylo poukázáno na úzký vztah mezi dráhou WNT/ $\beta$ -katenin a dráhy nukleárního faktoru-kappa B (NF- $\kappa$ B). Dráha WNT/ $\beta$ -katenin snižuje aktivitu dráhy NF- $\kappa$ B, která se také významně podílí na řízení jak akutních, tak chronických zánětlivých procesů, včetně působení na cytokiny, růstové faktory, transkripční faktory aj. Dysregulace se zatím zdá ovlivňovat především u buňky CNS, jako jsou makrofágy, mikroglie, astrocyty a oligodendrocyty. Kromě toho bylo naznačeno, že dráha WNT/ $\beta$ -katenin může modulovat dopaminergní aktivitu a v ní zapojené neurony<sup>68</sup>.

Role dráhy WNT/ $\beta$ -kateninu u schizofrenie však nebyla zatím moc prozkoumána a informace týkající se dysregulace dráhy WNT/ $\beta$ -kateninu, zejména molekulárního mechanismu, jsou omezené<sup>68</sup>.

## 3.2 Energetický metabolismus

Energetické nároky mozku jsou velmi vysoké, přestože představuje pouze 2 % celkové tělesné hmotnosti, přibližně 20 % kyslíku a 25 % glukózy spotřebované lidským tělem jsou určeny pro mozkové funkce. Mozek je nejnáchylnějším orgánem na nedostatek glukózy i kyslíku, proto zde fungují přísné regulační mechanismy, které zajišťují odpovídající přísun energetických substrátů<sup>69</sup>. Vzhledem k významu energetického mechanismu jsou odchylky v regulaci těchto procesů spojovány s neurodegenerativními a závažnými psychiatrickými poruchami, včetně schizofrenie<sup>70</sup>.

Mitochondrie hrají zásadní roli v energetickém metabolismu, produkují přibližně 95 % energie potřebné v eukaryotických buňkách. Jsou vysoce koncentrované v mozku, protože tato tkáň má vysoké energetické nároky. Kromě toho jsou významné pro homeostázu vápníku, neutralizaci volných radikálů a jsou úzce zapojeny do metabolismu aminokyselin. Dysfunkce mitochondrií může vést k narušení neuronálních funkcí a mohla by působit jako klíčový faktor při iniciaci a progresi neurodegenerace<sup>71</sup>.

### 3.2.1 Metabolismus glukózy

Zpracování glukózy začíná glykolýzou, metabolickou drahou v cytosolu, při které je glukóza pomocí kaskády enzymatických reakcí přeměna na pyruvát, který následně může být přeměněn na acetyl-CoA a oxalacetát a využit v Krebsově cyklu. V mitochondrii se v Krebsově cyklu vytváří ATP a sekundární metabolity a redoxní koenzymy. Mitochondriální elektronový transportní řetězec je zodpovědný za oxidativní fosforylaci, tedy nejvýraznější zisk ATP, ale také za produkci ROS<sup>72</sup>.

Kvůli selektivní propustnosti glukózy hematoencefalitickou bariérou CNS je mozek závislý na výrobě energie z dostupné glukózy. Vysoce omezen je i vstup neuroaktivních sloučenin (např.

glutamátu, aspartátu, glycinu), které musí být syntetizovány z dostupné glukózy v mozku. Jakákoli změna v metabolismu glukózy by tedy mohla ovlivnit téměř všechny buněčné procesy v neuronech a gliích, a tím ovlivnit procesy včetně neurotransmise a buněčné smrti. Změny v metabolismu glukózy v CNS by navíc mohly ovlivnit zejména funkci neuronů. Glukózu jako zdroj energie nelze nahradit, ale lze ji doplnit ketolátkami, k čemuž dochází zejména při vysokém fyzickém zatížení nebo dlouhodobém hladovění. Ketolátky vznikají v játrech při zpracování mastných kyselin a mohou být alternativním zdrojem energie pro další tkáň. Dlouhodobý nedostatek energie z metabolismu glukózy může indukovat změnu exprese genů souvisejících s metabolismem mastných kyselin<sup>69,73</sup>.

Spojitost mezi rozvojem schizofrenie a glukózovým metabolismem dokládá zjištění, že zvýšená zásoba glukózy v krvi napomáhá k lepším výsledkům paměti u schizofrenních pacientů<sup>74</sup> a také u nich byly pozorována zvýšená glykémie, vyšší hladiny inzulínu a vyšší inzulínová rezistence<sup>75</sup>. Další výsledky ukázaly zvýšené hladiny metabolitů mastných kyselin a ketolátek v krevním séru i v moči u pacientů se schizofrenií, ty jsou spojené s nedostatkem energie v mozku, což naznačuje abnormality v metabolismu glukózy<sup>69</sup>.

Další studie se zaměřují na lokalizaci narušení metabolické dráhy glukózy. Proteomické analýzy našly u schizofrenních pacientů post mortem pozměněné hlavně proteiny, které jsou zapojeny v glykolýze a Krebsově cyklu. Ta samá studie shromáždila data, která naznačují, že z neuronů, oligodendrocytů a astrocytů největší změny enzymů vykazují oligodendrocyty při glykolýze<sup>70</sup>. Studie poukazují na souvislost zvýšených hladin laktátu a sníženého pH v mozku u pacientů se schizofrenií. Ta by mohla potencionálně dále propojovat poruchy v mechanismu glykolýzy spolu s dopadem zvýšených hladin laktátu a vyšší kyselosti mozku na snížení kognitivních funkcí a funkční kapacity<sup>76</sup>.

### 3.2.2 Oxidační stres

Oxidační stres je nerovnováha mezi produkcí a odbouráváním reaktivních forem neboli volných radikálů vedoucí k jejich hromadění. Volné radikály jsou součástí normálního metabolismu, a některé mají další role v organismu, např. jsou součástí vrozeného imunitního systému organismu pro boj s patogeny. Pokud je však zvýšena jejich produkce nebo narušeno odbourávání, např. když je tělo ve vysokém stresu nebo při nemoci, začnou negativně ovlivňovat důležité struktury v buňkách, jako jsou lipidy, bílkoviny, nukleové kyseliny, a mohou vést až k apoptóze<sup>77</sup>.

Reaktivní formy kyslíku (ROS), jako je superoxid ( $O_2^-$ ) nebo peroxid vodíku ( $H_2O_2$ ), vznikají jako vedlejší produkty mitochondriální produkce ATP, který je klíčovou molekulou pro buněčné děje. Enzymatickou aktivitou vznikají také reaktivní formy dusíku (RNS), které často působí společně s ROS. Proti nadměrné akumulaci ROS a RNS existují komplexní soubory enzymatických i neenzymatických antioxidačních obranných mechanismů<sup>78</sup>.

Studie prokázaly, že u schizofrenie dochází k oxidačnímu poškození. Celkový stav oxidačního stresu a hladiny markeru oxidačního poškození DNA (oxidovaný guanin) je u pacientů se schizofrenií

významně vyšší než u zdravých kontrol, vyšší je navíc u pacientů bez remise. U pacientů se schizofrenií byl také nalezena vyšší hladina oxidovaných proteinů. Nicméně oxidativní poškození DNA bylo nalezeno pouze u pacientů bez remise. Na základě toho bylo navrženo, že oxidativní stres může způsobit onemocnění prostřednictvím oxidativního poškození DNA <sup>79</sup>.

Spolu se zvýšenými hladinami reaktivních forem kyslíku byly pozorovány snížené hladiny antioxidantů, jako superoxiddismutáza (SOD) a glutathionperoxidáza (GPx). Studie post-mortem uvádějí snížené hladiny glutathionu (GSH) v mozku pacientů se schizofrenií, konkrétně v prefrontální kůře a caudatu nucleu, který může být důsledkem zvýšeného oxidačního stresu <sup>78</sup>. U neenzymatických antioxidantů byly pozorovány změny hladin antioxidantů v akutní a stabilní fázi schizofrenie, což naznačuje dynamiku redoxní regulace je dynamická a mění se během různých fází poruchy <sup>80</sup>.

Oxidační stres je spojen se sekrecí prozánětlivých cytokinů. Oxidační stres vyvolává zánět, který může vést také k produkci většího množství volných radikálů. V mozku zahrnuje aktivace mikroglíí, které za účelem zničení patogenů tvorbu reaktivních superoxidů, které mohou rovněž poškodit neurony, pokud nejsou vyváženy antioxidanty <sup>81</sup>.

#### **4 Animální modely**

Animální modely komplexních psychiatrických poruch, jakými jsou i psychotické poruchy, jsou velmi důležitou částí preklinických testů při vývoji léčiv. Vývoj spolehlivých prediktivních animálních modelů je nezbytný pro lepší pochopení neurobiologického mechanismu schizofrenie, tedy základu vývoje léčiv. Modely schizofrenie jsou založené na vyvolání poškození nebo změn v aktivitě oblastí mozku, které odpovídají lézím zjištěným u schizofrenních pacientů, avšak nikdy zcela nereflektují jejich stav <sup>82,83</sup>.

Využití animálních modelů má mnoho výhod. V kontrolovaném prostředí lze modely studovat v konzistentních laboratorních podmínkách, což umožňuje měřit specifické proměnné. Mnoho zvířat používaných jako modely, např. hlodavci a primáti, má podobné fyziologické a genetické vlastnosti jako člověk, což umožňuje studovat základní mechanismy nemoci a efekt vyvíjených léčiv, navíc vývoj nemoci probíhá v modelech rychleji. U zvířecích modelů jsou rozšířené možnosti invazivního sledování strukturálních a molekulárních změn, které jsou příčinou onemocnění a testování nových terapeutik. Zvláště u metod, které by byly u člověka neetické. Výhodou je i možnost standardizace, díky které jsou modely reprodukovatelné, což umožňuje porovnávat výsledky různých studií a laboratoří <sup>83</sup>.

Schizofrenie je velmi komplexní psychiatrické onemocnění, které se u zvířat nevyskytuje. Ovlivňuje řadu rysů, které jsou vlastní pouze člověku (jako jsou složité myšlenkové procesy a schopnost verbální komunikace) a jsou vysoce subjektivní i mezi jednotlivými pacienty (např. bludy a halucinace), nelze je tedy na zvířatech přímo měřit. Odlišnosti jsou důvodem, proč léčba navržená a fungující na zvířatech nemusí být účinná na lidech. Studie jsou limitovány i tím, že neexistuje žádný ideální model, který by



vykazoval všechny znaky schizofrenie, a zatím není vyvinut ani lék, který by efektivně ovlivňoval všechny příznaky. Při výzkumu se tedy používají testy navržené pro studium specifických symptomů, přičemž většina se zaměřuje na pozitivní příznaky<sup>83,84</sup>. Při vývoji léků se navíc standardně používají k výzkumu převážně samci, častým důvodem je předpokládaná stabilita oproti samicím s ovariálním cyklem, nicméně nová studie naznačuje, že tento stereotyp platit nemusí<sup>85</sup>.

Animální modely by měly splňovat hlavní tři kritéria: homologii symptomů (odrážet symptomy nemoci), konstruktivní validitu (replikovat patologické mechanismy) a prediktivní validitu (ukázat platnost výsledku). Modely by měly také vykazovat spolehlivost a být opakovatelné<sup>83</sup>. V rámci modelů pro výzkum schizofrenie bylo vyvinuto mnoho modelů, které se dají rozdělit na tři hlavní typy: farmakologické, neurovývojové a genetické.

Farmakologické modely odrážejí většinu poruch chování pozorovaných u lidí, jako jsou pozitivní a negativní příznaky a poruchy paměti a učení. Pracují hlavně s neurotransmiterovými hypotézami rozvoje schizofrenie a ovlivňují funkce těchto systémů. Velmi rozšířené jsou i proto, že jsou oproti dalším modelům relativně jednoduché, levné a časově nenáročné. Jejich hlavním nedostatkem je podobnost spíše s akutní psychotickou epizodou než s chronickým průběhem nemoci. Tyto modely zaměřují na jeden hlavní systém, což nereflektuje, že neurotransmiterové systémy spolu interagují a navzájem se ovlivňují<sup>86</sup>.

Genetické modely se zaměřují na vliv jednotlivých genů korelujících s příznaky schizofrenie. Jsou nástrojem při výzkumu úloh jednotlivých proteinů při vzniku tohoto onemocnění a behaviorálních příznaků schizofrenie. Genetická složka schizofrenie je komplexní a v průběhu vývoje schizofrenie se pravděpodobně mění více než pouze jedna. Důležité je podotknout, že genetika je ovlivňována prostředím a v některých studiích je tak rozdělena i na dva samostatné typy modelů, a to na genetické inženýrství a geneticko-environmentální interakce. Hlavními nevýhodami genetických modelů je komplikovanost, nákladnost a délka trvání<sup>82,86</sup>.

Neurovývojové modely schizofrenie zahrnují manipulaci s prostředím a podávání látek ovlivňujících CNS během fází perinatálního a časného postnatálního období, po kterém jsou potomci studováni v průběhu vývoje. Tyto modely umožňují pozorování širokého spektra změn od molekulárních po behaviorální a díky tomu, že projevy těchto změn odpovídají průběhu nemoci u lidí, jsou zásadní pro upřesnění, kdy se dané aberace začnou rozvíjet a jaký je jejich vývoj. Významnou rolí tedy hrají při studiu raných spouštěčů, navazujících procesů a mechanismů ovlivňujících vývoj mozku, a možností prevence. Nevýhodami neurovývojových modelů jsou projevy účinků až po dlouhé době, s tím spojené náklady na péči a rizika spojená s podáním léků v prenatálním období<sup>83,86</sup>.

#### **4.1 „Double-hit“ hypotéza**

Hypotéza „double hit“ („two hit“) spojuje více teorií a faktorů ovlivňujících rozvoj schizofrenie. Jako první předkládá genetický defekt, který vede k vývoji dysfunkční neuronální sítě, což může posílit

akumulace dalších mutací v genech souvisejících se schizofrenií. Druhým zásahem je rizikový enviromentální faktor, jako je virová infekce, stres či porodní komplikace, který může ovlivnit aktivitu genu s mutací a vést k rozvoji psychotického onemocnění <sup>87</sup>.

Genetická složka je neopomenutelná, u schizofrenie se uvádí heritabilita kolem 80 %. V rámci „double hit“ hypotézy jsou však hrají důležitou roli studie dvojčat, kdy míra shody udává pravděpodobnost onemocnění dvojčete, když jeho sourozenec je schizofrenní. Nedávná studie zjistila míra shody u jednovaječných dvojčat 33 % a u dvojvaječných 7 %, což vzhledem k nízkému procentu u jednovaječných dvojčat naznačuje vliv dalších faktorů na rozvoj schizofrenie <sup>59</sup>.

Výzkumy zaměřující se na neurovývojovou část hypotézy ukazují, že interakce mezi prostředím a genetikou nejsou tak přímočaré. „Druhý zásah“ nemusí být jedna zásadní událost, ale může se jednat o řadu „zranitelných faktorů“ se slabým samostatným vlivem (např. výživa, premorbidní kognitivní deficit, trauma z dětství...), nicméně jejich kombinace i spolu s obdobím vývoje, kdy k zásahu dojde, může u high-risk jedince vyvolat klinické symptomy (Davis et al., 2016). Zvláštní význam má adolescence jako kritický časový úsek pro rozvoj nebo prevenci schizofrenie. Recentní studie naznačuje, že problematický vývoj v adolescenci může interagovat s prenatalními rizikovými faktory a narušit reakce při zvládnání stresu <sup>89</sup>.

## 5 Relapsy

Stejně jako schizofrenie i relaps je komplexní fenomén, vyznačující se heterogenitou symptomů a biologických mechanismů, které ovlivňují průběh onemocnění.

### 5.1 Definice relapsu

Schizofrenie je chronické a invalidizující onemocnění, přičemž u většiny pacientů dochází v průběhu onemocnění k mnoha recidivám. Relaps je všeobecně charakterizovaný prohloubením či návratem psychotických symptomů poté, co na nějakou dobu aspoň částečně ustoupily <sup>90,91</sup>. Nicméně nemá stanovenou přesnou definici, ani metody k měření či určování relapsu <sup>92</sup>. Uvádí se, že přibližně u 80 % pacientů po první epizodě psychózy nastane relaps <sup>93</sup>, přičemž 31 % pacientů recidivuje po jednom roce od remise a 43 % po dvou letech <sup>94</sup>.

Relapsy vedou k progresivnímu kognitivnímu zhoršení, úpadku ve vlastním fungování, hospitalizacím, zvýšenému riziku sebevraždy a celkově ke zhoršení kvality života. Ke zvýšení rizika relapsu přispívá více faktorů. Nejčastěji se uvádí nedodržování medikace, trvalé užívání návykových látek a nevhodná péče o pacienta <sup>95</sup>.

Další studie poukazuje i na to, proč je prevence relapsu důležitá a jak relaps může ovlivnit další progresi choroby. Remise může být zpomalena a nekompletní, hospitalizace je častější, nemoc se může stát více rezistentní vůči léčbě. Také je náročnější získání předchozí úrovně fungování, často se

vyskytuje ztráta sebevědomí, zvyšuje se riziko sebepoškozování, narušuje se sociální a pracovní struktura, i se zvyšuje zátěž na rodinu a pečovatele <sup>96</sup>.

## **5.2 Rizikové a protektivní faktory**

Jak již bylo zmíněno, relaps je velmi rizikový a může výrazně ovlivnit léčbu, existuje ale spousta faktorů, které jeho výskyt mohou moderovat.

### **5.2.1 Přerušování léčby**

Jedním z nejvýznamnějších faktorů je přerušování léčby antipsychotiky. Antipsychotika jsou důležitou součástí léčby, vyvíjená jsou již od 50. let 20. století a nyní se nejčastěji používají antipsychotika druhé generace, tzv. atypická. Jejich vliv na léčbu onemocnění je signifikantní a jsou jejím základem <sup>97</sup> a udržovací léčba je jeden z nejvýraznějších faktorů pro prevenci relapsu (Leucht et al., 2011).. V prospektivních studiích pacientů s první epizodou psychózy bylo zjištěno, že jedním z nejvýznamnějších a nejčastějších rizikových faktorů bylo vysazení antipsychotické medikace <sup>93,99</sup>.

Z 51leté studie vyplývá, že riziko relapsu je až 5krát vyšší bez medikace <sup>93</sup>. Průměrně 77 % pacientům, kteří po remisi první epizody psychózy přerušili léčbu, se v prvních 12 měsících od vysazení medikace vrátí psychotické symptomy <sup>100</sup>, z dalších studií pak vyplývá četnost relapsu 79 % po 12 měsících, 94 % po 24 měsících a 97 % po 36 měsících <sup>101,102</sup>. U pacientů s více epizodami studie též uvádí četnost recidivy symptomů téměř 80 % po 12 měsících po vysazení léčby 96 % po 24 měsících a 98 % po 36 měsících <sup>103</sup>.

Vzhledem k souvisejícím rizikům byly jako klíčové složky léčby schizofrenie zdůrazněny kontinuita léčby a prevence relapsu <sup>104</sup>. Další studie ukazují, že i krátké intervaly přerušování mohou mít dopad na výsledek léčby. I pouze mírné nedodržení medikace (50-75 % dávky léku) po dobu 2 týdnů je spojováno se zhoršením psychotických symptomů a s vysokým rizikem relapsu <sup>105</sup>. Riziko relapsu představuje i snížení dávky antipsychotik, nicméně toto riziko je nižší, pokud se dávka snižuje postupně po delší dobu <sup>106</sup>.

Přestože přerušování léčby je uznáváno jako hlavní riziko, stále se stává, že od ní pacient odstoupí nebo přechází na jinou. Jedním z důvodů je, že po remisi první epizody psychózy přibližně 20 % pacientů nezažije další psychotickou epizodu. Dalšími důvody jsou vedlejší efekty, které taktéž mají negativní dopad na život pacienta např. ovlivnění metabolismu glukózy a lipidů vedoucí k až obezitě a kardiovaskulárním obtížím, inzulinová resistance, sexuální dysfunkce, ztráta motivace, tarditivní dyskineze <sup>107,108</sup>.

Navzdory skutečnosti, že několik studií hodnotilo riziko relapsu po vysazení antipsychotické medikace, neexistuje shoda ohledně doporučené délky léčby. Minimální doba užívání antipsychotik pro pacienty s první epizodou psychózy se většinou udává 1-2 roky od remise psychotických symptomů <sup>109,110</sup>, ale také může být doporučena udržovací medikace i na aspoň 2-5 let <sup>111</sup>. U pacientů

s opakovanými akutními epizodami se pak doporučuje udržovací léčba, dokud nedojde k plné remisi<sup>112</sup>. Při určování nejvhodnějšího plánu léčby onemocnění je třeba zvážit rizika a benefity zvolené léčby<sup>113</sup>.

### 5.2.2 Délka předchozí léčby

Přestože prevence relapsu je jedním z nejvýznamnějších faktorů, většina pacientů si projde několika relapsy v prvních pár letech onemocnění, což může mít zásadní vliv na progresi onemocnění. Délka trvání nemoci je tedy zmiňována jako jeden z hlavních determinantů relapsu<sup>114,115</sup>.

Existuje vztah mezi počtem relapsů pacienta a jeho zdravotním stavem, přičemž každý relaps predisponuje jedince k další psychotické epizodě v kratším časovém období<sup>116</sup>. Už dříve bylo pozorováno, že stav 80 % pacientů s chronickou schizofrenií se s časem horší, a to v korelaci s počtem relapsů s tím, že po dalších relapsech je mediánová doba do remise delší<sup>117</sup>.

Že má délka předchozí léčby vliv na pravděpodobnost dalších relapsů naznačují studie, které ukazují lepší odpověď na medikaci u pacientů s první epizodou psychózy. Ti reagují až v 80 %, oproti pacientům s více epizodami, už jen u druhé epizody toto procento klesá pod 20 %<sup>118,119</sup>. To potvrzují studie, které dokládají, že léčba po druhém relapsu trvá déle a reakce na ni může být slabší<sup>120</sup>. Bylo také zjištěno, že pacienti s první epizodou psychózy nebo pacienti, kteří jsou vůči antipsychotikům naivní, reagují i na nižší dávky antipsychotik, což naznačuje, že dlouhodobá léčba může vést k rezistenci<sup>121,122</sup>.

Jiné studie pak ukázaly, že po každém relapsu průměrně 16 % pacientů nedojde k remisi, bez ohledu na to, kolikátý relaps to je<sup>123,124</sup>. Jiné poukazují na to, že redukce relapsu se nemění ani u pacientů, kteří byli stabilní i 3-6 let<sup>125,126</sup>. Novější meta-analýzy zmiňují, že riziko relapsu nebylo ovlivněno délkou trvání léčby ve stabilní remisi před vstupem do studií, ani to, zda pacient byl v remisi nebo ne<sup>100,127</sup> a existuje až 30 % pacientů, u kterých dojde k relapsu, přestože dodržují léčbu<sup>128</sup>.

### 5.2.3 Užívání návykových látek

Vliv na progresi schizofrenie má i užívání návykových látek, které zvyšuje i riziko relapsu, neboť ho průměrně může zvýšit až 3x<sup>129</sup>. Přesto je prevalence komorbidních poruch způsobených užíváním návykových látek u pacientů se schizofrenií přibližně 40 %<sup>130</sup>. U pacientů s premorbidním užíváním návykových látek bylo pozorováno, že u pacientů, kteří po první psychotické epizodě pokračovali s užíváním, se vyskytují závažnější depresivní a pozitivní symptomy a vyšší riziko relapsu než u pacientů, kteří začali abstinovat. Zajímavé je, že nejsou zjištěny rozdíly ve výskytu relapsů mezi pacienty, kteří nikdy neužívali návykové látky, a těmi, kteří je přestali užívat až po začátku onemocnění<sup>131</sup>.

Nikotin je jednou z nejvíce užívaných látek, u pacientů se schizofrenií se odhaduje zhruba 70-80 % uživatelů<sup>132</sup>. U kuřáků je také vyšší pravděpodobnost dřívějšího nástupu schizofrenie, většího počtu hospitalizací, vyšší závažnosti schizofrenie a k léčbě bývají potřeba vyšší dávky antipsychotik.<sup>133</sup> Pacienti s první epizodou psychózy obvykle kouří několik let před nástupem psychózy a bývají

náchylnější k fyzické závislosti na nikotinu<sup>134</sup>. Poměrně často bývá zmiňována „self-medication“ teorie, která navrhuje, že nikotin má pozitivní efekt na kognici a pacienti jej využívají ke zmírnění kognitivních symptomů. O prokognitivním efektu nikotinu se však stále diskutuje, přestože bylo pozorováno zlepšení pozornosti po akutním podání a v krátkodobých studiích, v dlouhodobém měřítku nebyl tento efekt prokázán, a naopak se objevují závěry, že nikotin nemá na kognici podstatný vliv<sup>133,135</sup>.

Alkohol je nejčastěji užívanou látkou mezi schizofrenními pacienty hned po nikotinu, uvádí se u téměř 37 % pacientů, a riziko užívání alkoholu je až třikrát vyšší u jedinců s psychotickými poruchami než v běžné populaci<sup>136</sup>. Komorbidní užívání alkoholu má negativní vliv na výsledek léčby a je spojeno s větším počtem pozitivních příznaků, depresí, sebevražedným chováním, nedodržíváním medikace, chronickými fyzickými problémy, bezdomovectvím, agresivitou, násilím a dalšími rizikovými faktory pro relaps<sup>137</sup>. Pozorována byla i vyšší míra hospitalizací<sup>138</sup>.

THC je další z látek, které jsou velmi rozšířené, prevalence užívání se pohybuje kolem 30 % u pacientů se schizofrenií a je také vyšší než v běžné populaci<sup>136,139</sup>. Vzhledem k tomu, že se jedná o psychoaktivní látku, lidé s predispozicemi k rozvoji psychózy mohou být i v závislosti na dávce citlivější na účinky THC<sup>140</sup>. Psychotická onemocnění se vyskytují častěji u uživatelů konopí než u neuživatelů, uživatelé konopí mají dřívější nástup psychotického onemocnění než neuživatelé a užívání konopí je spojeno s vyšším rizikem relapsu a hospitalizace u pacientů s psychotickými onemocněními<sup>141</sup>. Vzhledem k tomu, že v současnosti není dostatečné množství důkazů kauzality, existují i hypotézy, že riziko propuknutí schizofrenie může být prediktorem pro užívání konopí<sup>142</sup>.

I u stimulantů (amfetaminy, kokain) platí, že prevalence jejich užívání je u jedinců s psychotickými symptomy vyšší než v průměrné populaci, nicméně užívání se odhaduje u asi 7 % pacientů<sup>130</sup>. Při období užívání se vyskytuje až pětinasobné riziko rozvinutí psychotických symptomů<sup>143</sup>. Stimulanty způsobují uvolňování dopaminu a blokují jeho zpětné vychytávání a mohou vyvolat paranoidní psychózu podobnou schizofrenii. Léky, které blokují dopaminové receptory D2 ve ventrálním striatu, byly základem léčby všech forem psychóz<sup>144</sup>. Vzhledem k souvislosti mezi zvýšenou dopaminovou signalizací ve striatu a psychózou jsou látky jako amfetamin a kokain, které přímo zvyšují dopaminovou aktivitu, pro pacienty se schizofrenií obzvláště nebezpečné<sup>145</sup>.

#### **5.2.4 Věk rozvoje psychózy a premorbidní stav**

Existuje statisticky významná souvislost mezi věkem při nástupu schizofrenie a výslednou progresí onemocnění. Nižší věk při nástupu je asociován s vyšším počtem hospitalizací a relapsů, závažnějšími negativními příznaky, horším sociálním a profesním fungováním a celkově horším průběhem nemoci a jejím dopadem na život pacientů<sup>146</sup>.

Většina pacientů onemocní během pozdní adolescence nebo v rané dospělosti, i když věk projevu schizofrenie nemusí být u všech pacientů stejný. Podle věku nástupu se schizofrenie rozlišuje na schizofrenii časným nástupem (EOS) s projevem onemocnění do 18 let pacienta a schizofrenii s

nástupem v dospívání (AOS) s projevem po 18 letech pacienta. Existuje i velmi vzácný (prevalence 0,4 %) výskyt schizofrenie s nástupem v dětství (COS), při kterém se onemocnění projeví u jedinců mladších 13 let <sup>147,148</sup>.

Pacienti s časným i pozdějším nástupem mají ve srovnání se zdravými kontrolami odpovídajícími jejich věku neurokognitivní deficity <sup>149</sup>. Bylo zjištěno, že pacienti s časným nástupem měli více narušenou senzoryckou integraci a motorickou koordinaci a mají více poruch v jazykových schopnostech než pacienti s nástupem v dospělosti. Pacienti s časným nástupem schizofrenie mají závažné kognitivní deficity, a to hlavně v exekutivních funkcích, psychomotorice, rychlosti zpracování, ve verbálním učení a paměti, zatímco jedinci s pozdním nástupem schizofrenie mají některé kognitivní funkce relativně zachované <sup>150,151</sup>.

Pacienti s raným i pozdějším nástupem vykazují řadu stejných neurobiologických abnormalit, nicméně časný začátek schizofrenie je spojen s vyšší mírou premorbidních abnormalit, horší kognitivní výkonností a horšími funkčními výsledky <sup>148,152</sup>. Rozhodování a kognitivní kontrola je spojena s funkcí dorsolaterální prefrontální kůry, která dozrává relativně pozdě, a exekutivní funkce se tak rozvíjejí po celou dobu rané dospělosti. Časný nástup schizofrenie může vývoj narušit, což spolu s rizikovými faktory převážně podporuje neurovývojovou hypotézou onemocnění <sup>153,154</sup>.

### 5.2.5 Stres

Důkazy z různých směrů zkoumání naznačují, že stresory v prenatální i rané fázi vývoje se mohou projevit fyziologickými změnami v CNS a způsobit vyšší zranitelnost vůči budoucím stresorům a psychiatrickým onemocněním <sup>155</sup>.

Stresující životní události a enviromentální faktory, jako události v raném věku, perinatální poškození a urbanizace, jsou u pacientů se schizofrenií spojeny s relapsem. Pacienti, kteří prožívají stresující životní události po delší dobu, mohou mít zvýšenou citlivost na stres <sup>156</sup>. Tyto enviromentální faktory interagují s řadou genů a mohou vyvolat i trvalou stresovou senzibilizaci <sup>157</sup> a bylo naznačeno, že riziko relapsu po zažitých stresových událostech může být až dvojnásobné <sup>158</sup>.

Účinky stresu jsou spojeny se zvýšeným uvolňováním steroidů, včetně kortizolu, prostřednictvím osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). Aktivace osy HPA vede k produkci kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH) hypotalamem a k uvolňování adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z adenohipofýzy. ACTH vyvolává uvolňování glukokortikoidních hormonů, což může při chronickém působení vést ke změnám ve strukturách úzce spojených s modulací osy HPA (např. hipokampus) <sup>159</sup>. Ačkoli krátkodobé zvýšení kortizolu podporuje adaptivní chování, a je tedy ochranné, dlouhodobě je považováno za škodlivé, protože ovlivňuje řadu procesů, např. imunitní, endokrinní, kardiovaskulární či energetický metabolismus, a tak může mít vliv na narušení neurogeneze <sup>160</sup>.

Další studie prokázaly, že vyšší četnost relapsu se vyskytuje u jedinců, kteří zažívají více stresujících životních událostí, nebo se v jejich zázemí vyskytuje více lidí se zvýšenými projevy emocí, zejména kritiky a konflikty v interpersonálních vztazích <sup>161</sup>.

U osob se zvýšeným rizikem psychózy dochází k neustálému kolísání intenzity mírných psychotických symptomů v reakci na menší stresory v rámci každodenního života. Tyto symptomy mohou být funkčními projevy abnormální reaktivity dopaminu u osob s rizikem vzniku psychózy <sup>162</sup>. Porucha osy HPA by se mohla podílet na progresi do psychózy tím, že zprostředkovává neschopnost zvládat stresové situace i zvyšuje uvolňování dopaminu v mezolimbických oblastech v reakci na stres, které je pozorováno u pacientů se schizofrenií <sup>163</sup>. Význam stresu na rozvoj relapsu dokládají i studie, které se zabývají schopností pacienta zvládat stresové situace a jeho přístupem. Pozitivní přístup všeobecně snižuje riziko relapsu, zatímco negativní jej zvyšuje <sup>164</sup>.

Ve animálních studiích se ukázalo, že u prenatalně stresovaných potkanů je snížena exprese neurotrofického faktoru (BDNF) v prefrontální kůře a striatu. Při vystavení chronickému stresu v dospělosti pak vykazují dysregulaci exprese BDNF v těchto mozkových strukturách. Dysregulace kortikostriální exprese BDNF tak může přispívat k trvalým změnám mozkových funkcí, které mohou vést ke snížení plasticity struktur a jejich vyšší zranitelnosti vůči náročnějším podmínkám <sup>165,166</sup>.

### **5.3 Neurobiologické mechanismy**

Neurobiologické mechanismy psychotického relapsu úzce souvisí s mechanismy, které hrají roli v rozvoji schizofrenie.

#### **5.3.1 Vliv dysregulace dopaminergního systému na relaps**

Dopaminová signalizace je jednou z nejméně prozkoumaných drah a v rámci dopaminové hypotézy je považována za společnou konečnou dráhu vedoucí k rozvoji psychózy. Hyperdopaminergní stav je spojen jak s první, tak i s recidivujícími akutními epizodami, byl spojen s výskytem časných varovných signálů relapsu a zároveň se podílí na zpracování odměny a motivaci <sup>18</sup>.

Vnímání odměny a motivace hraje roli při rychlosti zpracování podnětů a určování jejich významu, salience, a promítá se i do sociální kognice. U pacientů se schizofrenií může být toto vnímání narušeno v důsledku striatální hyperdopaminergie a způsobit tzv. aberantní salience <sup>167</sup>.

Hypotéza aberantní salience v souvislosti s relapsem předkládá, že psychóza představuje stav výrazné odchylky v důsledku hyperdopaminergního stavu <sup>168</sup>. Navrhuje, že antipsychotika příznaky neodstraňují, pouze tlumí, a po jejich vysazení se obnoví hyperdopaminergní stav s rychlým návratem předchozích symptomů. Tato hypotéza je podpořena velmi vysokým počtem relapsů hlášených po přerušení antipsychotické léčby <sup>100</sup>, neefektivitě delšího trvání léčby na snížení rizika relapsu při jejím přerušení <sup>127</sup> a nástupem relapsu brzy po přerušení léčby s rychlým návratem symptomů, které se vážností podobají předchozí epizodě <sup>169</sup>.

Chronické užívání antipsychotik, které blokují dopaminové receptory, může vést k supersenzitivitě na dopamin<sup>170</sup>. Ta se rozvine v důsledku upregulace dopaminových receptorů jako kompenzačního mechanismu, což má za následek zvýšenou citlivost na dopamin, když je léčba přerušena nebo snížena<sup>171</sup>. V dysregulaci dopaminu a rozvoji dopaminové supersenzitivity mohou hrát roli i další neurotransmitery, například glutamát<sup>172</sup>.

### 5.3.2 Vliv neurozánětu a oxidativního stresu na relaps

Na relaps může mít efekt i aktivace imunitního systému v CNS, což může vést k poškození a dysfunkci neuronů. Nicméně změny hladin cytokinů u schizofrenie se mohou lišit podle klinického stavu<sup>173</sup>. Celkově je schizofrenie spojena s abnormálními hladinami interleukinu-2 (IL-2), IL-6, IL-1, IL-10 a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)- $\alpha$  v krvi či cerebrospinální tekutině<sup>174</sup>.

Ze studií vyplývá, že IL-1 $\beta$ , IL-6 a TGF- $\beta$  jsou markery související s aktuálním stavem (akutní psychotická epizoda), protože bývají zvýšeny během akutní exacerbace a normalizovány při léčbě antipsychotiky. Naopak hladiny IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  a sIL-2R zůstávají zvýšené u akutních psychotických epizod i po antipsychotické léčbě, což by mohlo naznačovat jejich roli i jako markeru pro schizofrenii<sup>175</sup>. Stejně tak poměr CD4/CD8 jako marker aktuálního stavu, je významně zvýšen u první epizody psychózy a významně snížen po léčbě antipsychotiky při akutní psychóze, zatímco absolutní hladina CD56 může být spíše markerem pro schizofrenii, protože hladina se významně zvyšuje i po léčbě antipsychotiky<sup>176</sup>.

Dále bylo zjištěno, že hladiny IL-2 v cerebrospinální tekutině jsou prediktorem akutního psychotického relapsu u pacientů, kteří vysadili haloperidol. U pacientů náchylných k relapsu byly zjištěny významně vyšší hladiny IL-2 v cerebrospinální tekutině oproti pacientům, u nichž k relapsu nedošlo<sup>177</sup>.

Zánět a oxidační stres jsou v imunitní reakci neoddělitelně spjaty. Poškození tkání způsobené oxidačním stresem může vyvolat zánět a imunitní systém pak vytváří velká množství reaktivních forem kyslíku, aby zlikvidoval infekční onemocnění. Oxidační stres jako takový lze považovat za induktor i produkt zánětu<sup>178</sup>. Současná zjištění naznačují, že různé patologické procesy mohou být zapojeny do různých fází onemocnění. Oxidační stres může být také dynamickým procesem souvisejícím s různými fázemi schizofrenie<sup>80</sup>. Vliv oxidačního stresu na relaps také dokládá, že u pacientů se schizofrenií bez remise bylo zjištěno vyšší oxidační poškození DNA<sup>79</sup> a u pacientů s akutní psychózou byla prokázána vyšší úroveň oxidace proteinů než u pacientů v remisi u zdravých kontrol<sup>77</sup>.

## 5.4 Predikce relapsu

Vzhledem k rozšířenosti relapsu a jeho značným negativním důsledkům je zřejmé, že významnou roli hraje strategie prevence relapsu. Je tedy na místě se zabývat i tím, co může relapsu předcházet.



### 5.4.1 Časné varovné signály

Spolehlivé včasné varovné příznaky relapsu by měly v klinických podmínkách velkou hodnotu pro včasnou intervenci a prevenci relapsu. Je nutné podotknout, že příznaky epizody psychózy mohou být různé v závislosti na tom, zda se jedná o první nebo několikátou epizodu <sup>179</sup>.

Nástup první epizody psychózy může být pozvolný a je obvykle provázen prodromálním obdobím trvajícím měsíce až dokonce roky, jedná se pak o „prodromální symptomy“. U relapsu se pak jedná o „časné varovné příznaky“, ve většině případů se objevují nejčastěji 2-4 týdny před relapsem a projevují se např. jako halucinace, potíže se spánkem, deprese, nervozita, úzkosti, únava, bludy, iluze a sebevražedné sklony <sup>179,180</sup>.

Časnými známkami relapsu se zabývali již ve studii Herz & Melville (1980) <sup>181</sup>, ve které byli hodnoceni pacienti s chronickou schizofrenií a jejich rodinní příslušníci. Přibližně polovina pacientů a 68 % členů rodiny uvedlo, že interval mezi nástupem znatelných symptomů a relapsem byl alespoň 1 týden, podstatně méně byly uvedeny 1-3 dny a vzácně méně než 1 den. V další studii byly porovnány symptomy pacientů, u kterých došlo k recidivě do propuštění, s pacienty, u kterých k tomu nedošlo, a byl zjištěn významný nárůst depresivních symptomů a halucinací v jednom měsíci před relapsem u těch, kteří recidivovali. Zaznamenány byly i případy, ve kterých k relapsu došlo, přestože se u nich halucinace, ani deprese v prodromálním období neprojevily. Výsledky této studie ale nenaznačovaly podstatnou prediktivní hodnotu pro relaps u příznaků, jako úzkosti, bludy a negativní symptomy, což je v rozporu se současnými závěry výzkumů <sup>182</sup>.

Novější studie ale ukazuje, že časné varovné příznaky se mohou objevovat mnohem dříve. Jejich symptomy byly zaznamenány už 5 týdnů před relapsem, nicméně další analýza dat ukázala na velmi postupné začátky projevu již 10 týdnů před relapsem. Rozpoznání varovných signálů by tak mohlo dát příležitost včasné prevenci relapsu. Význam této studie spočívá v pozorování a zaznamenávání symptomů pacientem v rámci jeho běžného denního fungování. Z těchto záznamů vyplývá, že nejdříve se začínají projevovat narušení koncentrace, spánku a neklid, a to už 6-8 týdnů před relapsem <sup>183</sup>.

I přesto, že studie naznačují, že v klinické praxi může být obtížné identifikovat mnoho pacientů, kteří jsou ohroženi bezprostředním relapsem <sup>184,185</sup>, je důležité jim věnovat pozornost, a to především ze strany pacienta a jeho bezprostředního okolí. Rozpoznání takových symptomů může vést k časné intervenci, získání podpory okolí a rodiny, vyhledání pracovníků v organizacích pro podporu duševního zdraví či doktorů <sup>186</sup>. Zvláště v prvních 12 měsících po remisi mají rodinné intervence, edukace rodinných příslušníků a kognitivně-behaviorální terapie vliv na prevenci relapsu, ale v primárním výstupu jsou důležité také edukace pacienta, integrované intervence, programy na prevenci relapsu a psychosociální intervence jako asertivní komunikace, rehabilitace a pravidelné kontroly ve vlastním prostředí <sup>187</sup>.

#### 5.4.2 Délka neléčené psychózy

Délka neléčené psychózy („duration of untreated psychosis“, DUP) se používá jako termín pro označení období od prvních aktivních psychotických symptomů (halucinace, bludy, dezorganizace myšlení...) do začátku vhodné léčby, včetně antipsychotické medikace a hospitalizace<sup>188</sup>.

Delší DUP je spojena hlavně se závažnějšími projevy pozitivních, negativních a kognitivních symptomů, včetně zhoršených sociálních dovedností. Přesto, že tato asociace byla prokázána, není stále objasněno, jak tato interakce probíhá. Důkazy neposkytuje ani pozorování, že souvislost projevu symptomů s DUP je znatelnější až po delší době od první psychotické epizody a dle dostupných dat se nedá předpokládat, že zkrácení DUP by vedlo k mírnějšímu projevu symptomů<sup>189,190</sup>.

Bylo navrženo, že akutní psychóza má neurotoxické účinky, které stojí za progresí schizofrenie, a že čím déle probíhá, tím působí větší poškození, tedy závažnost symptomů<sup>191</sup>. Nicméně tato teorie nebyla dostatečně podložena<sup>192</sup>.

Přestože v literatuře nepanuje shoda, jak moc velký vliv má délka neléčené psychózy na neurodevelopmentální procesy, většina studií a rešerší se shodne na tom, že se jedná o prediktivní faktor šance pacienta na remisi – dlouhá délka neléčené psychózy je spojena s všeobecně horšími symptomy, sníženou šancí na remisi a že včasná intervence může mít pozitivní vliv v dlouhodobém průběhu nemoci<sup>193–195</sup>.

#### 5.4.3 Negativní symptomy

Bylo také opakovaně prokázáno, že negativní příznaky jsou u schizofrenie spojeny se špatným fungováním jedince ve svém životě. Negativní příznaky jsou spojeny s horším průběhem schizofrenie, vyšším počtem příznaků a vyšší mírou relapsu<sup>94, 119</sup>. Z další studie, vyplývá, že závažnost výchozích negativních symptomů je klíčovým prediktorem relapsu a úrovně sociálního a profesního fungování<sup>197</sup>.

To potvrzuje i zjištění, že remise pozitivních i negativních příznaků předpovídá funkční zotavení po 24 měsících léčby lépe než samostatná remise pozitivních příznaků<sup>198</sup>. Vzhledem k tomu, že se do značné míry překrývá sociální stažení a negativní příznaky, jako je avolice a asociálnost, je oboje spojeno se zhoršeným funkčním stavem, zvláště v oblasti práce a socializace<sup>198</sup>.

Studie navíc poukázaly na prediktivní hodnotu negativních příznaků na počátku nemoci a stav pacienta až o jeden či dva roky později<sup>199</sup>. Bylo zjištěno, že mezi klinické prediktory časně rehospitalizace pacientů se schizofrenií patří silné depresivní příznaky<sup>200</sup> a že u pacientů s depresí je výrazně vyšší pravděpodobnost, že využijí služeb duševního zdraví souvisejících s relapsem, než u pacientů bez deprese<sup>201</sup>.

Kromě toho je možná i souvislost s délkou neléčené psychózy, která je také spojena s horším výsledkem léčby, protože dlouhá neléčená psychóza je asociována s negativními symptomy<sup>102</sup>.

## 5.5 Následky relapsu

Aktivní psychóza může ovlivnit mozek zásadním způsobem. Relapsy představují epizody aktivní psychózy a mohou být také spojeny s progresí nemoci.

### 5.5.1 Hypotéza neurotoxické psychózy

Hypotéza vznikla na základě studie, která se zabývala účinkem antipsychotické léčby a jejím možným neuroprotektivním efektem. V ní bylo navrženo, že akutní psychotické epizody mohou představovat neurotoxický proces, který vede k progresi onemocnění a zhoršení odpovědi na léčbu<sup>191</sup>.

Tuto hypotézu naznačují již zmíněná zjištění: delší léčebná odezva do remise u následujících psychotických epizod oproti předchozím<sup>203</sup>, lepší odpověď na nižší dávky antipsychotik u pacientů s první epizodou oproti pacientům s opakovanou epizodou<sup>121</sup>, stupeň zhoršení korelující s počtem předchozích relapsů<sup>117</sup>, nedosažení remise u 1/6 pacientů po kterékoli epizodě<sup>124</sup>.

Starší studie pracovaly s teorií, že toxické účinky délky neléčené psychózy mohou být biologicky nebo psychologicky zprostředkované. Přes hyperfunkci NMDA receptorů může být způsobeno glutamátové excitotoxické poškození neuronů<sup>27</sup>. Také dlouhodobý stres z neléčené psychózy může aktivovat osu hypotalamus-hypofýza-nadledvinky, což vede k větší sekreci glukokortikoidů a následně může způsobit poškození neuronů<sup>204</sup>.

Jiné studie ukazují, že k progresi onemocnění nemusí docházet v důsledku relapsu. Argumentují tím, že vliv různých délek neléčené psychózy se liší pouze minimálně, degenerace neurokognitivní kapacity nastává už před začátkem psychózy, efekt relapsu nepůsobí pokaždé tu samou kumulativní újmu, nedostatkem důkazů o odumírání neuronů v post-mortem studiích<sup>205,206</sup>. Kognitivní deficit se během onemocnění neprohlubuje a může dojít i k jeho zlepšení<sup>207</sup>. Příznaky pacientů rychle ustupují při obnovení antipsychotické léčby krátce po relapsu a odpověď na brzkou léčbu ve většině případů je zlepšení stavu<sup>208,209</sup>. Zhoršující se stav může odrážet přístup pacienta k léčbě, její dodržování, doprovodná onemocnění či životní úroveň, a objem mozkové tkáně lze přičíst účinkům medikace, zneužívání návykových látek nebo chronickému stresu spojeným se zvýšenou hladinou glukokortikoidů<sup>8,210</sup>.

Důležitým faktorem pro platnost hypotézy je rozdělení délky neléčené psychózy od délky neléčené nemoci („duration of untreated illness“, DUI). Délka neléčené nemoci se počítá už od začátku jakýchkoli psychiatrických symptomů, spadá k ní tedy i tzv. prodromální fáze. Na základě toho rozdělení bylo zjištěno, že jen málokteré studie podporující neurotoxickou hypotézu ji skutečně dokládají<sup>211</sup>. Tomu odpovídá i nedávná studie, jejíž výsledky ukazují na nepodloženost pojetí psychózy jako strukturálně a funkčně neurotoxického jevu na celek, ale navrhuje, že některé specifické oblasti mozku mohou být citlivější na dopady délky neléčené psychózy<sup>194</sup>. I přes to ale stále tato hypotéza má zastání a dost podkladů na to, aby v současné době byla její dále validita přezkoumávána a znovu získávala pozornost spolu s neurodegenerativní hypotézou schizofrenie<sup>212</sup>.

### 5.5.2 Rezistence vůči léčbě

Uvádí se, že až třetina pacientů se schizofrenií je rezistentní vůči léčbě, ačkoli se v různých zdrojích může lišit dle použité definice rezistence k léčbě <sup>213</sup>.

Nedávné studie ukázaly, že existují 2 odlišné typy rezistence na léčbu. Časná rezistence je rezistence na léčbu od počátku nemoci a vyskytuje se u 70-80 % pacientů se schizofrenií rezistentní na léčbu. Pozdní rezistence je rezistence na léčbu, která se začne projevovat až v průběhu onemocnění <sup>214,215</sup>.

Ke spekulacím, že následné psychotické epizody se mohou podílet na procesu snížené antipsychotické léčby odpovědi na léčbu, vedou hlavně zjištění, že odpověď na antipsychotickou léčbu je větší u první epizody schizofrenie a optimální dávky antipsychotik jsou nižší než v pozdějším průběhu nemoci <sup>216</sup>. Dále k tomu přispěly studie, ve kterých část pacientů po relapsu již neodpovídala na tu samou léčbu antipsychotiky jako u první epizody <sup>123,217</sup>.

Jednou z možností je, že ztráta antipsychotické odpovědi může být v těchto případech způsobena vznikem supersenzitivity dopaminových receptorů v důsledku dlouhodobé up-regulace dopaminových receptorů <sup>218</sup>. Naopak předchozí studie zjistily, že v průběhu nemoci se přibližně u jednoho ze šesti případů objeví nedostatečná antipsychotická odpověď s následnými relapsy <sup>124</sup>.

Nedávná studie, která se zaměřila pouze na pacienty, kteří při první epizodě byli responzivní vůči léčbě, přerušili ji a recidivovali, potvrzuje sníženou a opožděnou reakci na léčbu při relapsu, ale také možnost obnovení odpovědi po jedné epizodě relapsu <sup>120</sup>.

### 5.5.3 Psychosociální následky

Deficity v psychosociálním fungování jsou jedním ze základních rysů schizofrenie, patří mezi ně špatná sociální interakce, potíže s udržováním vztahů s rodinou a přáteli či nedostatečná výkonnost na pracovišti <sup>219</sup>. Relapsy schizofrenie mohou negativně ovlivnit psychosociální výsledky, jako jsou osobní vztahy, vzdělání a zaměstnání, a v důsledku toho mohou také vést ke špatnému sebevědomí a pocitu beznaděje <sup>220</sup>.

Relaps schizofrenie je spojen se špatnými psychosociálními výsledky a sníženou kvalitou života. Výsledky jsou horší u pacientů s vyšším počtem a/nebo častějšími relapsy. Ve srovnání s pacienty bez relapsu byly horší psychosociální výsledky pozorovány i po jediném relapsu <sup>221</sup>.

Výzkum ukázal, že tyto pocity mohou mít vliv na riziko sebevraždy u pacientů se schizofrenií. Celkově se odhaduje, že takto zemře 4,9 % pacientů trpících schizofrenií, což je téměř 13krát více než v běžné populaci <sup>222,223</sup>. Udává se také, že až 30 % pacientů se schizofrenií se o sebevraždu pokusí <sup>224</sup>. Studie uvádí, že pacienti se schizofrenií a současnou depresí měli horší dlouhodobé funkční výsledky ve srovnání s se schizofrenními pacienty bez deprese <sup>225</sup>.

Navíc s přibývajícími relapsy pacienti častěji pociťovali problémy v běžných denních činnostech, jako jsou například potíže s ranní přípravou. Neschopnost vykonávat běžné denní úkony způsobuje těmto pacientům další utrpení, protože stabilní denní režim je v běžné populaci spojen s pocitem pohody <sup>226</sup>.

Výsledky také naznačují, že relapsy byly spojeny se sníženou zaměstnaností, zvýšenou absencí a snížením pracovního nasazení produktivitou. Kolem dvou třetin pacientů se dosáhne klinické remise po třech letech od psychotické epizody, ale pouze asi čtvrtina se dostane na úroveň funkční remise, tedy je schopná běžného fungování v soukromém i pracovním životě. To má za následek i ekonomické zatížení pacientů se schizofrenií, které samo o sobě může být rizikovým faktorem <sup>227</sup>.

## 6 Závěr

Vzhledem k vysoké heterogenitě symptomů schizofrenie existuje mnoho hypotéz o neurobiologických mechanismech vedoucích k rozvoji psychotických epizod a jejich vlivu na průběh a progresi onemocnění. Mezi nejlépe prozkoumané faktory patří neurotransmiterové mechanismy, imunitní systém a energetický metabolismus. Jednotlivé mechanismy spolu interagují, což demonstruje „double hit“ hypotéza, která stojí na souhře genetických predispozic, narušeném neurovývoji a enviromentálních faktorech.

Zvláštním symptomem schizofrenie je kognitivní deficit, vyskytuje se již před počátkem onemocnění a bylo předpokládáno, že s relapsy se prohlubuje. Studie však naznačují, že na kognitivní deficit mohou mít významný vliv i jiné faktory, jako premorbidní kognitivní schopnosti, stres, dlouhodobé užívání medikace či komorbidní užívání návykových látek. Navíc se ukazuje, že kognitivní deficit zůstává od adolescence u schizofrenie téměř stabilní.

V současné době není objasněno, zda či do jaké míry je progresi schizofrenie neurodegenerativní poruchou. V této práci byly představeny argumenty, které neurodegenerativní hypotézu potvrzují, jako zhoršení stavu po relapsech, rozdíly mezi léčbou první a opakovanou psychotickou epizodou, četnost relapsů či úbytky šedé hmoty mozkové, tak i ty, které ji vyvrací, např. věk rozvoje schizofrenie, vliv genetiky a enviromentálních faktorů, časné projevy symptomů, relativně stabilní kognitivní deficit, a podporuje neurovývojovou hypotézu. Ta je nyní považována za vedoucí teorii.

Psychotické relapsy jsou prokazatelně významným jevem schizofrenie, představují vysoké riziko pro progresi onemocnění a mají vážný dopad na život pacientů. Přestože je známo mnoho možných mechanismů a faktorů, které na ně mohou mít vliv, stále není odhaleno, jak do sebe všechny tyto části zapadají, kde a jak vznikají a jaké další procesy spouští, či modulují. Vzhledem ke stále novým výsledkům výzkumu je jisté, že do poznání podstaty relapsů chybí ještě hodně. Z toho, co jsme doposud zjistili, vyplývá, že další výzkum schizofrenie je potřeba, a to od vývoje farmak až po terapeutické možnosti pacientů.

## 7 Seznam použité literatury

1. World Health Organisation. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (2022).
2. American Psychiatric Association. & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. (American Psychiatric Association, 2013).
3. Mihaljevi-Peješ, A. et al. *COGNITIVE DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA: AN OVERVIEW*. *Psychiatria Danubina* vol. 31 (2019).
4. Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L. & Harvey, B. H. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-50> (2013).
5. MKN-10: Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize. Tabeleární část. Aktualizované vydání k 1.1.2018. ISBN 978-80-7472-168-7. (2018).
6. Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A. J., Pletnikov, M. & Coyle, J. T. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* **52**, 139–53 (2006).
7. Pino, O. et al. *neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia* *Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia*. *Actas Esp Psiquiatr* vol. 42 (2014).
8. Zipursky, R. B., Reilly, T. J. & Murray, R. M. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull* **39**, 1363–1372 (2013).
9. Braff, D. L., Ryan, J., Rissling, A. J. & Carpenter, W. T. Lack of Use in the Literature From the Last 20 Years Supports Dropping Traditional Schizophrenia Subtypes From DSM-5 and ICD-11. *Schizophr Bull* **39**, 751 (2013).
10. Andreasen, N. C. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* **346**, 477–81 (1995).
11. Tandon, R., Nasrallah, H. A. & Keshavan, M. S. Schizophrenia, ‘just the facts’ 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research* vol. 110 1–23 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005> (2009).
12. Fletcher, P. C. & Frith, C. D. Perceiving is believing: A Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* vol. 10 48–58 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrn2536> (2009).
13. Mosolov, S. N. & Yaltonskaya, P. A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692> (2022).
14. Townsend, L. A. & Norman, R. M. G. Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* vol. 4 61–68 Preprint at <https://doi.org/10.1586/14737175.4.1.61> (2004).
15. Reichenberg, A. et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: A 30-year study. *American Journal of Psychiatry* **167**, 160–169 (2010).
16. Dickson, H., Laurens, K. R., Cullen, A. E. & Hodgins, S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychological Medicine* vol. 42 743–755 Preprint at <https://doi.org/10.1017/S0033291711001693> (2012).
17. Mier, D. & Kirsch, P. Social-Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* **30**, 397–409 (2017).
18. Howes, O. D. & Kapur, S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophr Bull* **35**, 549 (2009).
19. Kapur, S. & Remington, G. *Dopamine D 2 Receptors and Their Role in Atypical Antipsychotic Action: Still Necessary and May Even Be Sufficient*. (2001).
20. Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. & Davidson, M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* **148**, 1474–1486 (1991).

21. Fusar-Poli, P. & Meyer-Lindenberg, A. Striatal Presynaptic Dopamine in Schizophrenia, Part II: Meta-Analysis of [18F/11C]-DOPA PET Studies. *Schizophr Bull* **39**, 33–42 (2013).
22. Javitt, D. C. Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine-Glutamate Interactions. *International Review of Neurobiology* vol. 78 69–108 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78003-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78003-5) (2007).
23. Carlsson, A., Hansson, L. O., Waters, N. & Carlsson, M. L. A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 2–6 (1999).
24. Coyle, J. T., Tsai, G. & Goff, D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* **1003**, 318–27 (2003).
25. Frohlich, J. & Van Horn, J. D. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* vol. 28 287–302 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0269881113512909> (2014).
26. Roberts, B. M., Seymour, P. A., Schmidt, C. J., Williams, G. V. & Castner, S. A. Amelioration of ketamine-induced working memory deficits by dopamine D1 receptor agonists. *Psychopharmacology (Berl)* **210**, 407–418 (2010).
27. Olney, J. W. & Farber, N. B. *Glutamate Receptor Dysfunction and Schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry* vol. 52 <http://archpsyc.jamanetwork.com/> (1995).
28. Umbricht, D. & Krljes, S. Mismatch negativity in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* **76**, 1–23 (2005).
29. Reich, D. L. & Silvey, G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* **36**, 186–97 (1989).
30. Coyle, J. T. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophr Bull* **38**, 920–926 (2012).
31. McCutcheon, R. A., Krystal, J. H. & Howes, O. D. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* **19**, 15 (2020).
32. Meldrum, B. Pharmacology of GABA. *Clin Neuropharmacol* **5**, 293–316 (1982).
33. Wassef, A., Baker, J. & Kochan, L. D. GABA and Schizophrenia: A Review of Basic Science and Clinical Studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology* vol. 23 601–640 Preprint at <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095349.32154.a5> (2003).
34. Lewis, D. A. & Hashimoto, T. Deciphering the Disease Process of Schizophrenia: The Contribution of Cortical Gaba Neurons. *International Review of Neurobiology* vol. 78 109–131 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78004-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78004-7) (2007).
35. Gonzalez-Burgos, G. & Lewis, D. A. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: Implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* vol. 34 944–961 Preprint at <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn070> (2008).
36. Schwartz, T. L., Sachdeva, S. & Stahl, S. M. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* **3**, (2012).
37. Lewis, D. A. & Moghaddam, B. Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: Convergence of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid and Glutamate Alterations. *Arch Neurol* **63**, 1372–1376 (2006).
38. Abi-Dargham, A. Alterations of Serotonin Transmission in Schizophrenia. *International Review of Neurobiology* vol. 78 133–164 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78005-9](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78005-9) (2007).
39. Iqbal, N. & van Praag, H. M. The role of serotonin in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* **5**, 11–23 (1995).
40. Abi-Dargham, A., Laruelle, M., Aghajanian, G. K., Charney, D. & Krystal, J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **9**, 1–17 (1997).
41. Berman, J. A., Talmage, D. A. & Role, L. W. Cholinergic Circuits and Signaling in the Pathophysiology of Schizophrenia. *International Review of Neurobiology* vol. 78 193–223 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78007-2](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78007-2) (2007).

42. Rowe, A. R. *et al.* Dementia praecox redux: A systematic review of the nicotinic receptor as a target for cognitive symptoms of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* vol. 29 197–211 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0269881114564096> (2015).
43. Forchuk, C. *et al.* Schizophrenia and the motivation for smoking. *Perspect Psychiatr Care* **38**, 41–49 (2002).
44. Fatemi, S. H. & Folsom, T. D. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophr Bull* **35**, 528 (2009).
45. Beth Broussard & Michael T. Compton. The First Episode of Psychosis: A Guide for Young People and Their Families, Revised and Updated Edition. *Oxford University Press* (2021).
46. Brent, B. K., Thermenos, H. W., Keshavan, M. S. & Seidman, L. J. Gray Matter Alterations in Schizophrenia High-Risk Youth and Early-Onset Schizophrenia: A Review of Structural MRI Findings. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **22**, 689 (2013).
47. Tochigi, M., Okazaki, Y., Kato, N. & Sasaki, T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res* **48**, 1–11 (2004).
48. Cury, S. M. *et al.* Systematic review and meta-analysis: Season of birth and schizophrenia risk. *Schizophr Res* **252**, 244–252 (2023).
49. Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A. & Lewis, C. M. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity With Schizophrenia. *Schizophr Bull* **38**, 1118–1123 (2012).
50. Stilo, S. A. & Murray, R. M. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* **21**, (2019).
51. Engemann, K. *et al.* Residential green space in childhood is associated with lower risk of psychiatric disorders from adolescence into adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* **116**, 5188–5193 (2019).
52. Brown, A. S. & Derkits, E. J. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *American Journal of Psychiatry* **167**, 261–280 (2010).
53. Mednick, S., Huttunen, M. O. & Machon, R. A. Prenatal Influenza Infections and Adult Schizophrenia. *Schizophr Bull* **20**, 263–267 (1994).
54. Brown, A. S. *et al.* Serologic Evidence of Prenatal Influenza in the Etiology of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **61**, 774 (2004).
55. Brown, A. S. *et al.* Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry* **49**, 473–486 (2001).
56. Brown, A. S. *et al.* Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry* **162**, 767–773 (2005).
57. Lee, Y. H. *et al.* Maternal bacterial infection during pregnancy and offspring risk of psychotic disorders: Variation by severity of infection and offspring sex. *American Journal of Psychiatry* **177**, 66–75 (2020).
58. Gejman, P. V., Sanders, A. R. & Duan, J. The Role of Genetics in the Etiology of Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* **33**, 35 (2010).
59. Hilker, R. *et al.* Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry* **83**, 492–498 (2018).
60. Blokland, G. A. M. *et al.* Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* **43**, 788–800 (2017).
61. DiSabato, D. J., Quan, N. & Godbout, J. P. Neuroinflammation: The Devil is in the Details. *J Neurochem* **139**, 136 (2016).
62. Stephenson, J., Nutma, E., van der Valk, P. & Amor, S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology* **154**, 204 (2018).
63. Janeway, C., Travers, P., Walport, M. & Shlomchik, M. Immunobiology, 5th ed. *Immunobiology* (2001).



64. Upthegrove, R., Manzanares-Teson, N. & Barnes, N. M. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* **155**, 101–108 (2014).
65. Fernandes, B. S. *et al.* C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Molecular Psychiatry* **21**, 554–564 (2015).
66. Fathian, F. *et al.* Associations between C-reactive protein levels and cognition during the first 6 months after acute psychosis. *Acta Neuropsychiatr* **31**, 36–45 (2019).
67. Karabıccı, M., Azbızdar, Y., İscan, E. & Özhan, G. Misregulation of Wnt Signaling Pathways at the Plasma Membrane in Brain and Metabolic Diseases. *Membranes (Basel)* **11**, (2021).
68. Vallée, A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Int J Mol Sci* **23**, (2022).
69. Yang, J. *et al.* Potential metabolite markers of schizophrenia. *Mol Psychiatry* **18**, 67–78 (2013).
70. Zuccoli, G. S., Saia-Cereda, V. M., Nascimento, J. M. & Martins-de-Souza, D. The energy metabolism dysfunction in psychiatric disorders postmortem brains: Focus on proteomic evidence. *Front Neurosci* **11**, 493 (2017).
71. Rajasekaran, A., Venkatasubramanian, G., Berk, M. & Debnath, M. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: Pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev* **48**, 10–21 (2015).
72. Martins-de-Souza, D., Harris, L. W., Guest, P. C. & Bahn, S. The Role of Energy Metabolism Dysfunction and Oxidative Stress in Schizophrenia Revealed by Proteomics. *Antioxid Redox Signal* **15**, 2067–2079 (2011).
73. Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A. & Meisel, A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci* **36**, 587–597 (2013).
74. Newcomer, J. W. *et al.* Glucose-Induced Increase in Memory Performance in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull* **25**, 321–335 (1999).
75. Pillinger, T. *et al.* Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **74**, 261–269 (2017).
76. Pruetz, B. S. & Meador-Woodruff, J. H. Evidence for altered energy metabolism, increased lactate, and decreased pH in schizophrenia brain: A focused review and meta-analysis of human postmortem and magnetic resonance spectroscopy studies. *Schizophr Res* **223**, 29–42 (2020).
77. Tunçel, Ö. K. *et al.* Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Res* **228**, 688–694 (2015).
78. Murray, A. J., Rogers, J. C., Katshu, M. Z. U. H., Liddle, P. F. & Upthegrove, R. Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders. *Front Psychiatry* **12**, 1235 (2021).
79. Sertan Copoglu, U. *et al.* Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry Res* **229**, 200–205 (2015).
80. Solberg, D. K., Refsum, H., Andreassen, O. A. & Bentsen, H. A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* **31**, 202–212 (2019).
81. Müller, N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull* **44**, 973–982 (2018).
82. Wang, P., Li, M., Zhao, A. & Ma, J. Application of animal experimental models in the research of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics* **186**, 209–227 (2021).
83. Jones, C., Watson, D. & Fone, K. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol* **164**, 1162 (2011).
84. Powell, C. M. & Miyakawa, T. Schizophrenia-Relevant Behavioral Testing in Rodent Models: A Uniquely Human Disorder? *Biol Psychiatry* **59**, 1198 (2006).
85. Levy, D. R. *et al.* Mouse spontaneous behavior reflects individual variation rather than estrous state. *Current Biology* **33**, 1358–1364.e4 (2023).

86. Białoń, M. & Wąsik, A. Advantages and Limitations of Animal Schizophrenia Models. *Int J Mol Sci* **23**, (2022).
87. Bayer, T. A., Falkai, P. & Maier, W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “Two hit hypothesis”. *J Psychiatr Res* **33**, 543–548 (1999).
88. Davis, J. *et al.* A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis HHS Public Access. *Neurosci Biobehav Rev* **65**, 185–194 (2016).
89. Chang, Y. C., Li, W. Y., Lee, L. J. H. & Lee, L. J. Interplay of Prenatal and Postnatal Risk Factors in the Behavioral and Histological Features of a “Two-Hit” Non-Genetic Mouse Model of Schizophrenia. *Int J Mol Sci* **21**, 1–16 (2020).
90. Gleeson, J. F. M., Alvarez-Jimenez, M., Cotton, S. M., Parker, A. G. & Hetrick, S. A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis. *Schizophr Res* **119**, 79–88 (2010).
91. Moncrieff, J., Crellin, N. E., Long, M. A., Cooper, R. E. & Stockmann, T. Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Schizophr Res* **225**, 47–54 (2020).
92. Cristarella, T., Castillon, G., Nepveu, J. F. & Moride, Y. Impact of schizophrenia relapse definition on the comparative effectiveness of oral versus injectable antipsychotics: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res Perspect* **10**, (2022).
93. Robinson, D. *et al.* Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* **56**, 241–247 (1999).
94. Bergé, D. *et al.* Predictors of relapse and functioning in first-episode psychosis: A two-year follow-up study. *Psychiatric Services* **67**, 227–233 (2016).
95. Gaebel, W. *et al.* Relapse Prevention in First-Episode Schizophrenia—Maintenance vs Intermittent Drug Treatment With Prodrome-Based Early Intervention: Results of a Randomized Controlled Trial Within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* **71**, 17243 (2010).
96. Kane, J. M. Treatment Strategies to Prevent Relapse and Encourage Remission. *J Clin Psychiatry* **68**, 21686 (2007).
97. Lally, J. & Maccabe, J. H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. (2015) doi:10.1093/bmb/ldv017.
98. Leucht, S., Heres, S., Kissling, W. & Davis, J. M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* **14**, 269–284 (2011).
99. Menezes, N. M., Arenovich, T. & Zipursky, R. B. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* **36**, 1349–1362 (2006).
100. Zipursky, R. B., Menezes, N. M. & Streiner, D. L. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: A systematic review. *Schizophrenia Research* vol. 152 408–414 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.001> (2014).
101. Chen, E. Y. H. *et al.* Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* **341**, c4024–c4024 (2010).
102. Boonstra, G., Burger, H., Grobbee, D. E. & Kahn, R. S. Antipsychotic prophylaxis is needed after remission from a first psychotic episode in schizophrenia patients: Results from an aborted randomised trial. <https://doi.org/10.3109/13651501.2010.534801> **15**, 128–134 (2011).
103. Gitlin, M. *et al.* Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **158**, 1835–1842 (2001).
104. Haddad, P. M., Brain, C. & Scott, J. Patient Related Outcome Measures Dovepress Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. (2014) doi:10.2147/PROM.S42735.

105. Subotnik, K. L. *et al.* Risperidone Nonadherence and Return of Positive Symptoms in the Early Course of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **168**, 286–292 (2011).
106. Bogers, J. P. A. M., Hambarian, G., Walburgh Schmidt, N., Vermeulen, J. M. & de Haan, L. Risk Factors for Psychotic Relapse After Dose Reduction or Discontinuation of Antipsychotics in Patients With Chronic Schizophrenia. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* **49**, 11–23 (2023).
107. Newcomer, J. W. & Haupt, D. W. The Metabolic Effects of Antipsychotic Medications. *In Review Can J Psychiatry* **51**, 480 (2006).
108. Falkai, P. Limitations of current therapies: Why do patients switch therapies? *European Neuropsychopharmacology* **18**, (2008).
109. Tiihonen, J. *et al.* A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **168**, 603–609 (2011).
110. Takeuchi, H., Suzuki, T., Uchida, H., Watanabe, K. & Mimura, M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* **134**, 219–225 (2012).
111. Galletly, C. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* **50**, 410–472 (2016).
112. Lehman, A. F. *et al.* PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition WORK GROUP ON SCHIZOPHRENIA AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION STEERING COMMITTEE ON PRACTICE GUIDELINES AREA AND COMPONENT LIAISONS STAFF Treatment of Patients With Schizophrenia 3 CONTENTS. (2010).
113. Correll, C. U. *et al.* Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. *Schizophrenia* **8**, (2022).
114. Crow, T. J., MacMillan, J. F., Johnson, A. L. & Johnstone, E. C. II. A Randomised Controlled Trial of Prophylactic Neuroleptic Treatment. *British Journal of Psychiatry* **148**, 120–127 (1986).
115. Lieberman, J. Time Course and Biologic Correlates of Treatment Response in First-Episode Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **50**, 369 (1993).
116. Jørgensen, K. T. *et al.* Predicting time to relapse in patients with schizophrenia according to patients' relapse history: a historical cohort study using real-world data in Sweden. *BMC Psychiatry* **21**, 634 (2021).
117. Lieberman, J. A. *et al.* Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **14**, 13S-21S (1996).
118. Agid, O. *et al.* An Algorithm-Based Approach to First-Episode Schizophrenia: Response Rates Over 3 Prospective Antipsychotic Trials With a Retrospective Data Analysis. *J Clin Psychiatry* **72**, 695 (2011).
119. Schennach, R., Riedel, M., Musil, R. & Möller, H.-J. Treatment Response in First-episode Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* **10**, 78–87 (2012).
120. Takeuchi, H. *et al.* Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **44**, 1036–1042 (2019).
121. Ohlsen, R. I. *et al.* Clinical effectiveness in first-episode patients. *European Neuropsychopharmacology* **14**, S445–S451 (2004).
122. Keating, D. *et al.* Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open* **7**, e013881 (2017).
123. Emsley, R., Oosthuizen, P., Koen, L., Niehaus, D. & Martinez, L. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* **33**, 80–83 (2013).
124. Wiersma, D., Nienhuis, F. J., Slooff, C. J. & Giel, R. Natural Course of Schizophrenic Disorders: A 15-Year Followup of a Dutch Incidence Cohort. *Schizophr Bull* **24**, 75–85 (1998).

125. Cheung, H. K. Schizophrenics Fully Remitted on Neuroleptics for 3–5 years—To Stop or Continue Drugs? *The British Journal of Psychiatry* **138**, 490–494 (1981).
126. Sampath, G., Shah, A., Krska, J. & Soni, S. D. Neuroleptic discontinuation in the very stable schizophrenic patient: Relapse rates and serum neuroleptic levels. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* **7**, 255–264 (1992).
127. Leucht, S. *et al.* Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* **379**, 2063–2071 (2012).
128. Rubio, J. M. *et al.* Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study. *Psychol Med* **50**, 1356–1367 (2020).
129. Alvarez-Jimenez, M. *et al.* Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* **139**, 116–128 (2012).
130. Hunt, G. E., Large, M. M., Cleary, M., Lai, H. M. X. & Saunders, J. B. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* **191**, 234–258 (2018).
131. Turkington, A. *et al.* Impact of persistent substance misuse on 1-year outcome in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry* **195**, 242–248 (2009).
132. Winterer, G. Why do patients with schizophrenia smoke? *Curr Opin Psychiatry* **23**, 112–119 (2010).
133. Šagud, M. *et al.* SMOKING IN SCHIZOPHRENIA: AN UPDATED REVIEW. *Psychiatr Danub* **30**, 216–223 (2018).
134. Myles, N. *et al.* Data Sources: Systematic search of MEDLINE. *J Clin Psychiatry* **73**, (2012).
135. Spasova, V. *et al.* Impact of Nicotine on Cognition in Patients With Schizophrenia: A Narrative Review. *Cureus* **14**, (2022).
136. Brunette, M. F. *et al.* Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophr Res* **194**, 4–12 (2018).
137. Jones, R. M., Lichtenstein, P., Grann, M., Långström, N. & Fazel, S. Alcohol Use Disorders in Schizophrenia: A National Cohort Study of 12,653 Patients. *J Clin Psychiatry* **72**, 687 (2011).
138. Kovasznay, B. *et al.* Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull* **23**, 195–201 (1997).
139. Green, B., Young, R. & Kavanagh, D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *The British Journal of Psychiatry* **187**, 306–313 (2005).
140. Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M. & Vassos, E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull* **42**, 1262 (2016).
141. Hasan, A. *et al.* Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **270**, 403–412 (2020).
142. Gage, S. H. *et al.* Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychol Med* **47**, 971–980 (2017).
143. McKetin, R., Lubman, D. I., Baker, A. L., Dawe, S. & Ali, R. L. Dose-Related Psychotic Symptoms in Chronic Methamphetamine Users. *JAMA Psychiatry* **70**, 319 (2013).
144. Stahl, S. M. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr* **23**, 187–191 (2018).
145. Rømer Thomsen, K. *et al.* Drug-related predictors of readmission for schizophrenia among patients admitted to treatment for drug use disorders. *Schizophr Res* **195**, 495–500 (2018).
146. Immonen, J., Jääskeläinen, E., Korpela, H. & Miettunen, J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry* **11**, 453–460 (2017).
147. Adhikari, S., Ghane, N., Ascencio, M., Abrego, T. & Aedma, K. Differentiating Childhood-Onset Schizophrenia From Other Childhood Disorders. *Cureus* **14**, (2022).
148. Holmén, A. *et al.* Executive function in early- and adult onset schizophrenia. *Schizophr Res* **142**, 177–182 (2012).

149. Holmén, A., Juuhl-Langseth, M., Thormodsen, R., Melle, I. & Rund, B. R. Neuropsychological Profile in Early-Onset Schizophrenia-Spectrum Disorders: Measured With the MATRICS Battery. *Schizophr Bull* **36**, 852–859 (2010).
150. Chen, B. Y. *et al.* Risk Model Assessment in Early-Onset and Adult-Onset Schizophrenia Using Neurological Soft Signs. *J Clin Med* **8**, (2019).
151. Rajji, T. K., Ismail, Z. & Mulsant, B. H. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* **195**, 286–293 (2009).
152. Ross, R. G., Heinlein, S. & Tregellas, H. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Res* **88**, 90–95 (2006).
153. White, T., Ho, B. C., Ward, J., O’Leary, D. & Andreasen, N. C. Neuropsychological Performance in First-Episode Adolescents with Schizophrenia: A Comparison with First-Episode Adults and Adolescent Control Subjects. *Biol Psychiatry* **60**, 463–471 (2006).
154. Chen, L., Selvendra, A., Stewart, A. & Castle, D. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry* **80**, 155–162 (2018).
155. Buckley, P. F., Mahadik, S., Pillai, A. & Terry, A. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res* **94**, 1–11 (2007).
156. Liu, J. *et al.* Stressful life events and relapse in schizophrenia: The moderating effect of social support. (2022) doi:10.21203/rs.3.rs-1861756/v1.
157. Yuii, K., Suzuki, M. & Kurachi, M. Stress sensitization in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* **1113**, 276–290 (2007).
158. Moges, S., Belete, T., Mekonen, T. & Menberu, M. Lifetime relapse and its associated factors among people with schizophrenia spectrum disorders who are on follow up at Comprehensive Specialized Hospitals in Amhara region, Ethiopia: a cross-sectional study. *Int J Ment Health Syst* **15**, 1–12 (2021).
159. Remington, G. *et al.* The neurobiology of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* **152**, 381–390 (2014).
160. Rutten, B. P. F. *et al.* Resilience in mental health: Linking psychological and neurobiological perspectives. *Acta Psychiatr Scand* **128**, 3–20 (2013).
161. Sariah, A. E., Outwater, A. H. & Malima, K. I. Y. Risk and protective factors for relapse among Individuals with Schizophrenia: A Qualitative Study in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Psychiatry* **14**, 1–12 (2014).
162. Myin-Germeys, I., Marcelis, M., Krabbendam, L., Delespaul, P. & Van Os, J. Subtle Fluctuations in Psychotic Phenomena as Functional States of Abnormal Dopamine Reactivity in Individuals at Risk. *Biol Psychiatry* **58**, 105–110 (2005).
163. Aiello, G., Horowitz, M., Hepgul, N., Pariante, C. M. & Mondelli, V. Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with ‘at risk’ mental state. *Psychoneuroendocrinology* **37**, 1600–1613 (2012).
164. Wang, Q. *et al.* Relationship between stressful life events, coping styles, and schizophrenia relapse. *Int J Ment Health Nurs* **30**, 1149–1159 (2021).
165. Roceri, M. *et al.* Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biol Psychiatry* **55**, 708–714 (2004).
166. Fumagalli, F., Bedogni, F., Perez, J., Racagni, G. & Riva, M. A. Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *European Journal of Neuroscience* **20**, 1348–1354 (2004).
167. Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L. & Innis, R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* **46**, 56–72 (1999).
168. Kapur, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **160**, 13–23 (2003).

169. Harrow, M. Do Patients with Schizophrenia Ever Show Periods of Recovery? A 15-Year Multi-Follow-up Study. *Schizophr Bull* **31**, 723–734 (2005).
170. Chouinard, G. *et al.* Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother Psychosom* **86**, 189–219 (2017).
171. Seeman, P. All Roads to Schizophrenia Lead to Dopamine Supersensitivity and Elevated Dopamine D2High Receptors. *CNS Neurosci Ther* **17**, 118–132 (2011).
172. Howes, O., McCutcheon, R. & Stone, J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21<sup>st</sup> century. *Journal of Psychopharmacology* **29**, 97–115 (2015).
173. Leonard, B. E., Schwarz, M. & Myint, A. M. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *Journal of Psychopharmacology* **26**, 33–41 (2012).
174. Drzyzga, Ł., Obuchowicz, E., Marcinowska, A. & Herman, Z. S. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun* **20**, 532–545 (2006).
175. Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A. & Kirkpatrick, B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry* **70**, 663 (2011).
176. Miller, B. J., Gassama, B., Sebastian, D., Buckley, P. & Mellor, A. Meta-Analysis of Lymphocytes in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry* **73**, 993–999 (2013).
177. McAllister, C. G. *et al.* Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.9.1291> **152**, 1291–1297 (2006).
178. Koga, M., Serritella, A. V., Sawa, A. & Sedlak, T. W. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res* **176**, 52–71 (2016).
179. Bustillo, J., Buchanan, R. W. & Carpenter, W. T. Prodromal Symptoms vs. Early Warning Signs and Clinical Action in Schizophrenia. *Schizophr Bull* **21**, 553–559 (1995).
180. van Meijel, B., van der Gaag, M., Kahn Sylvain, R. & Grypdonck, M. H. F. Recognition of early warning signs in patients with schizophrenia: A review of the literature. *Int J Ment Health Nurs* **13**, 107–116 (2004).
181. Herz, M. I. & Melville, C. Relapse in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **137**, 801–805 (1980).
182. TARRIER, N., Barrowclough, C. & Bamrah, J. S. Prodromal signs of relapse in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **26**, 157–161 (1991).
183. Spaniel, F. *et al.* Relapse in schizophrenia: Definitely not a bolt from the blue. *Neurosci Lett* **669**, 68–74 (2018).
184. Gleeson, J. F., Rawlings, D., Jackson, H. J. & McGorry, P. D. Early warning signs of relapse following a first episode of psychosis. *Schizophr Res* **80**, 107–111 (2005).
185. Birchwood, M. & Spencer, E. EARLY INTERVENTION IN PSYCHOTIC RELAPSE. *Clin Psychol Rev* **21**, 1211–1226 (2001).
186. Koichi, R., Miyamoto, Y., Akiyama, M. & Takamura, S. Awareness of early warning signs and help-seeking behaviours among patients with schizophrenia who utilize social rehabilitation facilities in Japan. *J Psychiatr Ment Health Nurs* **16**, 694–702 (2009).
187. Bighelli, I. *et al.* Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* **8**, 969–980 (2021).
188. Marshall, M. *et al.* Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients: A Systematic Review. *Arch Gen Psychiatry* **62**, 975–983 (2005).
189. Howes, O. D. *et al.* The clinical significance of duration of untreated psychosis: an umbrella review and random-effects meta-analysis. *World Psychiatry* **20**, 75–95 (2021).
190. Penttilä, M., Jaäskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M. & Miettunen, J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* **205**, 88–94 (2014).

191. Wyatt, R. J. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* **17**, 325–351 (1991).
192. Rund, B. R. Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. *Psychol Med* **44**, 1577–1590 (2014).
193. Albert, N. & Weibell, M. A. The outcome of early intervention in first episode psychosis. *International Review of Psychiatry* **31**, 413–424 (2019).
194. Zoghbi, A. W., Lieberman, J. A. & Girgis, R. R. The neurobiology of duration of untreated psychosis: a comprehensive review. *Molecular Psychiatry* **2022** *28:1* **28**, 168–190 (2022).
195. Anderson, K. K., Voineskos, A., Mulsant, B. H., George, T. P. & McKenzie, K. J. The Role of Untreated Psychosis in Neurodegeneration: A Review of Hypothesized Mechanisms of Neurotoxicity in First-Episode Psychosis. <http://dx.doi.org/10.1177/070674371405901003> **59**, 513–517 (2014).
196. Schennach, R. *et al.* Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services* **63**, 87–90 (2012).
197. Wunderink, L. *et al.* Negative symptoms predict high relapse rates and both predict less favorable functional outcome in first episode psychosis, independent of treatment strategy. *Schizophr Res* **216**, 192–199 (2020).
198. Cassidy, C. M., Norman, R., Manchanda, R., Schmitz, N. & Malla, A. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull* **36**, 1001–1008 (2010).
199. Wegener, S. *et al.* Relative contributions of psychiatric symptoms and neuropsychological functioning to quality of life in first-episode psychosis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **39**, 487–492 (2005).
200. Olfson, M. *et al.* Assessing Clinical Predictions of Early Rehospitalization in Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* **187**, 721–729 (1999).
201. Conley, R. R. The Burden of Depressive Symptoms in People with Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* **32**, 853–861 (2009).
202. Boonstra, N. *et al.* Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res* **142**, 12–19 (2012).
203. Emsley, R., Nuamah, I., Hough, D. & Gopal, S. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res* **138**, 29–34 (2012).
204. McEwen, B. S. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* **48**, 721–731 (2000).
205. Fuller, R. *et al.* Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *American Journal of Psychiatry* **159**, 1183–1189 (2002).
206. McGlashan, T. H. Schizophrenia in Translation: Is Active Psychosis Neurotoxic? *Schizophr Bull* **32**, 609 (2006).
207. Leeson, V. C. *et al.* IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. *Schizophr Bull* **37**, 768–777 (2011).
208. Agid, O., Kapur, S., Warrington, L., Loebel, A. & Siu, C. Early onset of antipsychotic response in the treatment of acutely agitated patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* **102**, 241–248 (2008).
209. Levine, S. Z. & Leucht, S. Elaboration on the Early-Onset Hypothesis of Antipsychotic Drug Action: Treatment Response Trajectories. *Biol Psychiatry* **68**, 86–92 (2010).
210. Lappin, J. M. *et al.* Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophr Res* **83**, 145–153 (2006).
211. Anderson, K. K. *et al.* Minimal evidence that untreated psychosis damages brain structures: A systematic review. *Schizophr Res* **162**, 222–233 (2015).
212. Stone, W. S. *et al.* Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. *Schizophr Res* **243**, 154–162 (2022).

213. Mørup, M. F., Kymes, S. M. & Åström, D. O. A modelling approach to estimate the prevalence of treatment-resistant schizophrenia in the United States. *PLoS One* **15**, (2020).
214. Demjaha, A. *et al.* Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* **47**, 1981–1989 (2017).
215. Lally, J. *et al.* Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. (2014) doi:10.1017/S0033291716002014.
216. Zhu, Y. *et al.* How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology* **27**, 835–844 (2017).
217. Emsley, R., Nuamah, I., Hough, D. & Gopal, S. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res* **138**, 29–34 (2012).
218. Iyo, M. *et al.* Optimal extent of dopamine d2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol* **33**, 398–404 (2013).
219. Apiquian, R. *et al.* Validity of the Spanish version of the Personal and Social Performance scale in schizophrenia. *Schizophr Res* **112**, 181–186 (2009).
220. Fleischhacker, W. W. *et al.* Schizophrenia—Time to Commit to Policy Change. *Schizophr Bull* **40**, S165–S194 (2014).
221. Tong Chien, W. *et al.* Associations Between Relapses and Psychosocial Outcomes in Patients With Schizophrenia in Real-World Settings in the United States. *Frontiers in Psychiatry* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) **12**, 695672 (2021).
222. Palmer, B. A., Pankratz, V. S. & Bostwick, J. M. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* **62**, 247–253 (2005).
223. Saha, S., Chant, D. & McGrath, J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psychiatry* **64**, 1123–1131 (2007).
224. Cohen, C. I., Abdallah, C. G. & Diwan, S. Suicide Attempts and Associated Factors in Older Adults with Schizophrenia. *Schizophr Res* **119**, 253–257 (2010).
225. Conley, R. R., Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D. E. & Kinon, B. J. The Burden of Depressive Symptoms in the Long-Term Treatment of Patients With Schizophrenia. *Schizophr Res* **90**, 186 (2007).
226. He-Yueya, J. *et al.* Assessing the relationship between routine and schizophrenia symptoms with passively sensed measures of behavioral stability. *NPJ Schizophr* **6**, (2020).
227. Haro, J. M. *et al.* Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. *Br J Psychiatry* **199**, 194–201 (2011).