

**Univerzita Karlova  
3. lékařská fakulta**

# Disertační práce

Praha, 2022

MUDr. Pavel Knytl

**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**

## Disertační práce

Metabolom jako endofenotyp psychotického onemocnění

Metabolome as an endophenotype of psychotic disorder

Školitel: prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne: 1.7.2022

MUDr. Pavel Knytl

Podpis

Identifikační záznam:

KNYTL, Pavel. *Metabolom jako endofenotyp psychotického onemocnění. [Metabolome as an endophenotype of psychotic disorder]*. Praha, 2022. Počet stran 106, počet příloh 2. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Národní ústav duševního zdraví, prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.

**Klíčová slova:** schizofrenie, endofenotyp, neuroaktivní steroidy, kognitivní funkce

**Key words:** schizophrenia, endophenotype, neuroactive steroids, cognitive functions

## Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval lidem, kteří svou podporou, radami a odborným i osobním přístupem pomohli vytvořit podmínky k dokončení tohoto projektu:

V první řadě prof. MUDr. Pavlu Mohrovi, Ph.D., mému školiteli a primáři kliniky Národního ústavu duševního zdraví (NÚDZ), za odborné vedení, podporu během postgraduálního studia a cenné rady týkající se vědecké i klinické práce.

MUDr. Miloslavu Kopečkovi, Ph.D., vedoucímu lékaři uzavřeného oddělení kliniky NUDZ za jeho odbornou erudici a vedení v začátcích klinické praxe, která byla tak potřebná při práci s pacienty v rámci výzkumu.

Mgr. Veronice Voráčkové, Ph.D. za spolupráci při náboru probandů, sběru a analýze neurokognitivních dat.

MUDr. Filipovi Španielovi, Ph.D. za možnost spolupráce na projektu Early Stage Schizophrenia Outcome Study (ESO) z jehož širšího rámce tato práce vychází.

Všem dobrovolníkům, kteří svou účastí ve studii dali možnost vzniknout této práci.

V neposlední řadě všem lékařkám, lékařům, sestřám a dalším pracovníkům, kteří svým vřelým přístupem vytvořili na pracovišti přátelskou atmosféru, ve které mohl být realizován tento projekt.

## Abstrakt

**Racionále:** Neuroaktivní steroidy (NAS) jsou exogenními i endogenními působky, které působí v centrálním nervovém systému genomickou a non-genomickou cestou. Ovlivňují neurotransmiterové systémy interakcí s jejich receptory. Hrají roli v četných neuronálních procesech jako zrání, ochrana, signalizace nebo plasticita, tudíž jejich úloha v etiopatogenezi psychiatrických onemocnění včetně schizofrenie je studována.

**Cíle:** Hlavním cílem bylo zhodnotit hladiny NAS u skupin pacientů, jejich sourozenců a zdravých kontrol, a zjistit zda alterované hladiny NAS se mohou považovat za endofenotyp psychotického onemocnění. Dalšími cíli bylo verifikovat deficit kognitivních funkcí jako endofenotyp psychotického onemocnění a zkoumat interakce mezi NAS a kognitivními doménami.

**Metody:** Účastníky studie byli 1) pacienti s první epizodou psychózy, 2) zdraví sourozenci těchto pacientů a 3) odpovídající zdravé kontroly. Psychóza byla potvrzena nebo vyloučena Mini mezinárodním neuropsychiatrickým interview (M.I.N.I.). Škála prodromálních příznaků byla využita k zhodnocení podprahových psychotických symptomů u zdravých sourozenců. Studijní protokol zahrnoval administraci baterie neuropsychologických testů hodnotících šest kognitivních domén a stanovení NAS hladin v plazmě [kortizol (CORT), 11-deoxykortikosteron (DOC), testosteron (TEST), dehydroepiandrosteron (DHEA), dihydrotestosteron (DHT) a progesteron (PROG)]. Pro porovnání věku, vzdělání, NAS a kognitivních domén mezi skupinami jsme použili Kruskal Wallisův test s epsilon kvadrátem. Dunnův test pro post hoc analýzu. Benjamini-Hochbergovu metodu pro adaptaci hodnoty P. Interakce mezi kognicí a NAS byly hodnoceny pomocí neparametrické analýzy kovariance (ANCOVA). Pro statistiku byl použit software R v. 3.3.2.

**Výsledky:** Celkem bylo analyzováno 67 subjektů (16 pacientů, 22 sourozenců a 29 kontrol). Kruskal-Wallisův test odhalil signifikantní rozdíly mezi skupinami u CORT ( $p < 0.01$ ), TEST ( $p < 0.01$ ), and DHT ( $p < 0.001$ ). Žádný rozdíl nebyl nalezen u PROG, DHEA a DOC. Signifikantní rozdíly mezi skupinami byly nalezeny u většiny kognitivních domén, pacienti dosahovali nižších skóre. Vyjma pozornosti všechny kognitivní domény byly zasaženy interakcí s NAS. Hladiny CORT u pacientů korelovaly u pacientů s rychlostí zpracování informací ( $r = 0.55$ ) a pracovní paměť ( $r = 0.52$ ), zatímco hladina PROG korelovala s abstrakcí ( $r = -0.63$ ). Ve skupině sourozenců byla negativní korelace mezi hladinou TEST a verbální paměť ( $r = -0.51$ ) a PROG s pozorností ( $r = -0.47$ ).

**Závěr:** Vyšší hladiny kortizolu a testosteronu u sourozenců jsou konzistentní s vyšším rizikem rozvoje psychózy. Limitace studie (malý počet probandů a podávání antipsychotické medikace) nedovolily jednoznačně stanovit hladiny NAS jako psychotický endofenotyp. Naše výsledky potvrdily, že jednotlivé domény kognitivního deficitu (abstrakce, verbální paměť), mohou být považovány za endofenotyp psychotického onemocnění. Vícečetné interakce byly pozorovány mezi NAS a kognitivními funkcemi, především paměťovými funkcemi.

## Abstract

**Background:** Neuroactive steroids (NAS) are exogenous or endogenous compounds that act in the central nervous system through genomic and non-genomic ways. They affect neurotransmitter systems by interactions with various receptors. They play role in variety of neuronal processes such as maturation, protection, signaling or plasticity, thus their role in etiopathogenesis of psychiatric disorders including schizophrenia is studied.

**Aims:** The primary aim was to analyze levels of NAS in patients, their siblings and healthy controls groups and to examine whether altered NAS levels may be considered as an endophenotype of psychotic disorders. The secondary aims were to verify cognitive deficit as an endophenotype of psychosis and to examine interactions of NAS with cognitive domains.

**Methods:** Study sample consisted of 1) patients with first episode of psychosis, 2) healthy siblings of the patients, and 3) matching healthy controls. Psychosis was verified or excluded by Mini international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.). Scale of prodromal symptoms was used to assess subthreshold psychotic symptoms in healthy siblings. Study procedures included administration of a battery of neuropsychological tests assessing six cognitive domains and examination of NAS plasma levels [cortisol (CORT), 11-deoxycorticosterone (DOC), testosterone (TEST), dehydroepiandrosterone (DHEA), dihydrotestosterone (DHT), and progesterone (PROG)]. For comparison of age, education, NAS and cognitive domain between groups we used Kruskal-Wallis test epsilon<sup>2</sup>, Dunn test for post hoc analysis, Benjamini-Hochberg's method for P value adaptation. Interaction in cognition and NAS were assessed by nonparametric analysis of covariance (ANCOVA). Statistics was run on software R v. 3.3.2.

**Results:** A total of 67 subjects were analyzed (16 patients, 22 siblings, and 29 controls). The Kruskal-Wallis test revealed significant group differences in CORT levels ( $p < 0.01$ ), TEST ( $p < 0.01$ ), and DHT ( $p < 0.001$ ); no difference was found in PROG, DHEA, and DOC. Significant group differences were found in most of the cognitive domains; the patients had the lowest scores. All cognitive domains, except for attention, were affected by the NAS levels. CORT levels of patients correlated with speed of processing ( $r = 0.55$ ) and working memory ( $r = 0.52$ ), while PROG levels correlated with abstraction ( $r = -0.63$ ). In siblings, there was a negative correlation between TEST levels and verbal memory ( $r = -0.51$ ) and PROG with attention ( $r = -0.47$ ).

**Conclusions:** Higher levels of cortisol and testosterone in siblings are consistent with high-risk states for psychosis. Study limitations (small sample size and administration of antipsychotic medication) did not allow us to establish unequivocally NAS as an endophenotype. Our results verified that specific domains of cognitive deficit (abstraction and verbal memory) can be considered as an endophenotype of psychosis. Multiple interactions between NAS and cognitive functioning, particularly memory functions, were observed.

## Seznam zkratek

- 5-HT – 5-hydroxytryptamin (serotonin)
- ACTH - adrenokortikotropní hormon
- ADHD – Porucha pozornosti s hyperaktivitou
- AMPA -  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionát
- AVLT - Paměťový test učení
- BAP – Bipolární afektivní porucha
- BDNF - Brain-derived neurotrophic factor
- BMI - Body mass index (Queteletův index)
- CGI - Clinical global impression
- CNS - centrální nervová soustava
- CNV - copy number variants
- COMT - katechol-O-metyltransferáza
- CORT - kortizol
- CPT - Continuous performance test
- CRH - korikoliberin
- DAO - D-amino oxydáza
- DHEA – dehydroepiandrosteron
- DHEA-S - dehydroepiandrosteron-sulfát
- DHT - dihydrotestosteron
- DISC-1 – disrupted-in-schizophrenia-1 gene
- DLPFC - dorzolaterální prefrontální kortex
- DOC - 11-deoxykortikosteron
- DSM-5 - Diagnostický a statistický manuál duševních nemocí, 5. vydání
- EEG - elektroencefalograf
- GABA - kyselina gama-aminomáselná
- GAD - glutamát dekarboxyláza
- GCPII - glutamát karboxypeptidáza II
- GR - glukokortikoidní receptory
- GC-MS - plynová chromatografie – hmotnostní spektroskopie
- GWAS- genome-wide association studies
- HPA - hypothalamo-hypofyzární osa



LC-MS - kapalná chromatografie - hmotnostní spektroskopie  
LSD - diamid kyseliny lysergové  
LTP - long term potentiation  
MHC - hlavní histokompatibilní komplex  
M.I.N.I. - Mini International Neuropsychiatric Interview  
MKN-10 - Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize  
MKN-11 - Mezinárodní klasifikace nemocí 11. revize  
NAA - N-acetyl-L-aspartát  
NAAG - N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamát  
NMDA - N-metyl-D-aspartát  
NÚDZ – Národní ústav duševního zdraví  
NRG-1 - neuregulin-1  
ofPFC - Orbitofrontální prefrontální kortex  
PANSS – Škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie  
PAS – Poruchy autistického spektra  
PCP – fencyklidin  
PROG - progesteron  
RGS-4 - regulator of G-protein signaling 4  
SNP - single nucleotide polymorphism  
SOPS – Scale of Prodromal Symptoms  
SRX – sex-related gen na chromozomu Y  
TEST - testosteron  
THDOC – tetrahydrodeoxykortikosteron  
TMT-A - Test cesty A  
TMT-B – Test cesty B  
TNF - tumor necrosis factor  
ToL - Londýnská věž  
TSPO - translokační protein 18 kDa  
VMPFC – Ventromediální prefrontální kortex  
WAIS-III - Wechslerův test inteligence pro dospělé  
WCST - Wisconsinský test třídění karet  
WMS-III - Wechsler Memory Scale

# Obsah

<b>1. Úvod</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1. Schizofrenie</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1.2. Epidemiologie a rizikové faktory</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1.2. Genetika schizofrenie</b> .....	<b>18</b>
<b>1.1.3. Neurovývojová a neurodegenerativní hypotéza</b> .....	<b>20</b>
<b>1.1.4. Dopaminová hypotéza</b> .....	<b>21</b>
<b>1.1.5. Glutamátergní hypotéza</b> .....	<b>22</b>
<b>1.1.6. Další biochemické aspekty</b> .....	<b>24</b>
<b>1.1.7. Kognitivní funkce</b> .....	<b>25</b>
<b>1.2. Endofenotypy</b> .....	<b>29</b>
<b>1.2.1. Neurokognitivní endofenotypy</b> .....	<b>30</b>
<b>1.2.2. Elektrofyziologické endofenotypy</b> .....	<b>31</b>
<b>1.2.3. Neurozobrazovací endofenotypy</b> .....	<b>32</b>
<b>1.2.4. Metabolické endofenotypy</b> .....	<b>34</b>
<b>1.3. Metabolom</b> .....	<b>35</b>
<b>1.3.1. Steroidní metabolom</b> .....	<b>36</b>
<b>1.3.1.1. Úvod do syntézy neuroaktivních steroidů a popis zkoumaných metabolitů</b> .....	<b>37</b>
<b>1.3.1.2. Neuroaktivní steroidy a CNS</b> .....	<b>41</b>
<b>1.3.1.3. Neuroaktivní steroidy a vybrané duševní poruchy</b> .....	<b>42</b>
<b>1.3.1.4. Neuroaktivní steroidy a schizofrenie</b> .....	<b>44</b>
<b>1.3.1.5. Neuroaktivní steroidy a stresová reakce</b> .....	<b>47</b>
<b>1.3.1.6. Analýza neuroaktivních steroidů</b> .....	<b>48</b>
<b>2. Hypotézy a cíle práce:</b> .....	<b>50</b>
<b>3. Metodika</b> .....	<b>52</b>
<b>4. Výsledky</b> .....	<b>55</b>
<b>4.1. Demografická, anamnestická a klinická data</b> .....	<b>55</b>
<b>4.2. Výsledky neuroaktivních steroidů</b> .....	<b>57</b>
<b>4.3. Výsledky testování kognitivních funkcí</b> .....	<b>58</b>

4.4. Interakce neuroaktivních steroidů a kognitivních domén .....	60
5. Diskuse .....	63
5.1. Kortizol .....	65
5.2. Testosteron a dihydrotestosteron .....	67
5.3. Progesteron .....	70
5.4. Dehydroepiandrosteron (DHEA) .....	71
5.5. 11-deoxykortikosteron (DOC) .....	72
6. Závěr .....	74
7. Souhrn .....	75
8. Summary .....	76
9. Seznam literatury .....	77
9. Seznam publikací autora (celkový IF: 34,692) .....	103
10. Přílohy .....	106

# 1. Úvod

## 1.1. Schizofrenie

Psychotická onemocnění jsou v klinickém obraze charakterizována jako stav, kdy je pacient za plného vědomí odtržený od konsenzuální reality. K tomu dochází prostřednictvím poruch vnímání, myšlení, chování, řeči a emocí. Etiologie psychotických stavů je velice různorodá od organických příčin, přes vlivy toxické až po funkční psychotická onemocnění. Schizofrenii, jako zástupci poslední jmenované skupiny, je v psychiatrii a ve výzkumu věnována velická pozornost vzhledem k jejím devastujícím dopadům na život pacientů a jejich okolí.

Podle aktuálně platné Mezinárodní klasifikace nemocí v 10. revizi (World Health Organization, 1992) je schizofrenie definována jako onemocnění, u kterého se psychotické příznaky vyskytují minimálně v průběhu jednoho měsíce a je vyloučena organická nebo toxická etiologie daného stavu. Mezi charakteristické psychotické symptomy onemocnění patří komentující auditivní halucinace, intrapsychické halucinace a bludy kontrolování a ovládnutí. Mohou se vyskytovat i další příznaky psychózy jako bludy nebo negativní a kognitivní příznaky.

### 1.1.1. Historický vývoj pojmu a diagnostických kritérií

Symptomy, které jsou dnes klasifikovány jako schizofrenie, jsou popisovány v průběhu dlouhé historie, první zmínky pochází z hindských Véd z období přibližně 1400 let př.n.l. V západní civilizaci se pak poprvé setkáváme s popisem bludných příznaků, negativismu a katatonie z období starověkého Babylonu (Adityanjee et al., 1999). V druhé polovině devatenáctého století se zvýraznily snahy o přesný popis duševních nemocí včetně psychotických poruch. Němečtí psychiatři Hecker a Kahlbaum přišli s popisem hebefrenie jako onemocnění mladších pacientů s pozitivními psychotickými příznaky a s popisem katatonie (Kendler & Engstrom, 2017). Na práci těchto autorů pak v roce 1893 navázal Emil Kraepelin, který schizofrenii odlišil od maniodepresivity. Pro tuto diagnostickou jednotku použil termín *dementia preacox*, což byl překlad původního termínu *démence précoce* francouzského psychiatra Bénédicta Morela., Kraepelin si v první řadě povšimnul úbytku funkčních kapacit

pacientů v časném věku v rámci psychických degenerativních chorob (Ebert & Bär, 2010). Termín *schizofrenie* zavedl do odborné literatury švýcarský psychiatr Eugen Bleuler v roce 1911 (Ashok et al., 2012). Svůj pohled na onemocnění stavěl především na takzvaném konceptu „čtyř A“, tedy poruchy asociací, afektu, dále pak autismus a ambivalenci. Autismus považoval pak za nejdůležitější ze symptomů. Příznaky jako bludy, halucinace a poruchy řeči nevnímal jako stěžejní. Ve své práci si také všiml rozdělení schizofrenie podle procesuálního a reaktivního charakter (van Praag, 1976), což později dalo základ k odlišení schizofrenie a akutní psychózy. Ve 30. letech 20. století pokračoval ve snaze o uniformní popis této nosologické jednotky Kurt Schneider, který opustil hůře uchopitelné koncepty držené Kraepelinem a Bleulerem a pokusil se definovat jádrové příznaky schizofrenie (Crowhurst & Coles, 1989). Ačkoli současné klasifikační systémy Schneidrovu práci zohledňují v diagnostických kritériích, nelze říct, že by tyto příznaky prvního řádu, byly pro schizofrenii patognomické (Carpenter et al., 1973).

Další v řadě snah o zpřehlednění typizace a prognózy schizofrenie přinesl Timothy Crow, který subtypizoval schizofrenii do dvou kategorií. Typ I je charakterizován pozitivními příznaky, které jsou dle Crowa přítomny především v akutní fázi onemocnění. Typ II je pak spojován s negativní symptomatikou, plíživým nástupem, chronickým průběhem, morfologickými změnami a horší odpovědí na léčbu. Oba dva typy se však mohou překrývat (Crow, 1985). Jiný pohled navrhuje prof. Andreasenová, která nabídla jako unifikující teorii schizofrenie kognitivní dysmetrii. Jejím podkladem je dysfunkce ve fronto-thalamo-cerebelárním okruhu, která vede k potížím se zpracováním informací, v jejich prioritizaci, koordinaci a odpovědi na informace (Andreasen et al., 1998).

Ve světové psychiatrii jsou v současnosti užívány dva klasifikační systémy. Prvním je systém Světové zdravotnické organizace Mezinárodní klasifikace nemocí v jeho současné 10. revizi (MKN-10) (World Health Organization, 1992). Tento systém se rozvíjel od roku 1893, kdy byl poprvé představen pod názvem Mezinárodní seznam příčin úmrtí. Poprvé se samostatná kapitola o duševních nemocech objevila v 6. revizi v roce 1948 (World Health Organization, 1948). MKN-10 stanovuje diagnózu schizofrenie na základě doby trvání a přítomnosti specifických symptomů uvedených v tabulce 1. Dále umožňuje diferencovat klasické subtypy schizofrenie dle dominujících příznaků, které se začaly formovat již od druhé poloviny devatenáctého století.

<b>Je přítomen alespoň jeden ze syndromů, symptomů a znaků popsaných níže pod (1) nebo alespoň dva ze symptomů a znaků uvedených pod (2), a to po většinu psychotického období, které trvá alespoň jeden měsíc (nebo někdy po většinu dnů).</b>
<b>1. Musí být přítomna alespoň jedna z následujících charakteristik</b>
ozvučování myšlenek, vkládání nebo odnímání myšlenek, vysílání myšlenek
bludy kontrolování, ovlivňování nebo ovládnutí, zřetelně se projevující pohyby těla nebo končetin, nebo zvláštní myšlenky, činnosti nebo pocity, bludné vnímání
halucinace hlasů, které komentují pacientovo chování nebo mezi sebou hovoří, nebo jiné typy hlasů, které přicházejí z některých částí těla
neustálé bludy jiných typů, které nemohou být podmíněné příslušnou kulturou a jsou zcela nepatřičné, jako náboženská nebo politická identita, nadlidská moc nebo schopnost (například schopnost kontrolovat počasí nebo být ve spojení s cizinci z jiného světa)
<b>2. Nebo alespoň dvě z následujících charakteristik:</b>
neustálé halucinace jakéhokoli typu, pokud se vyskytují denně po dobu nejméně 1 měsíce a jsou spojeny s bludy (buď s občasnými nebo jen částečně formovanými) bez jasného emotivního obsahu nebo jsou doprovázeny trvale zvýšeným sebehodnocením
neologismy, přerušování nebo zárazy myšlení, jejichž důsledkem jsou inkoherece nebo zmatený slovní projev
katatonní chování, jako jsou vzrušení, nástavy nebo vosková ohebnost, mutismus a stupor
„negativní“ symptomy jako jsou zřetelná apatie, ochuzení řeči a ploché nebo nepřiměřené odpovědi (musí být jisté, že se nejedná o následek deprese nebo neuroleptické léčby).

Tabulka 1: Diagnostická kritéria pro schizofrenii. Upraveno dle Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize (World Health Organization, 1992).

Druhým používaným systémem je pak Diagnostický a statistický manuál duševních nemocí, který vydává a pravidelně aktualizuje Americká psychiatrická asociace. Schizofrenie se v něm objevila již při jeho prvním vydání v roce 1952. Aktuální platnou verzí je 5. vydání (DSM-5) z roku 2013 (APA, 2013), v českém překladu z roku 2015 (Raboch et al. 2015). Oproti předchozím vydáním se zde upouští od subtypizace schizofrenního onemocnění na základě dominujících příznaků, jak tomu bylo v minulosti. Blíže se zde specifikuje průběh stavu, přítomnost katatonie, která má v DSM-5 zvláštní postavení, a závažnost symptomů. Oproti MKN-10 se DSM-5 liší mimo jiné ve specifikaci délky přítomnosti příznaků. Asi

nejdůležitějším rozdílem je zohlednění funkčního postižení pacienta v diagnostických kritériích (Tabulka 2).

<p>A. Dvě (nebo více) z následujících kritérií, každé přítomno podstatnou část období 1 měsíce (či méně, je-li léčba úspěšná). Minimálně jedno kritérium musí být (1), (2) nebo (3):</p> <p>1. Bludy; 2. Halucinace; 3. Dezorganizovaná řeč (např. časté vykolejení nebo inkoherece); 4. Hrubě dezorganizované nebo katatonní chování; 5. Negativní příznaky (tj. snížená exprese emocí nebo snížení vůle a motivace).</p>
<p>B. Po významnou část doby od nástupu poruchy je úroveň jedné nebo více běžných funkcí, jako je pracovní výkon, interpersonální vztahy nebo péče o sebe, zřetelně pod úrovní, kterou dosahovaly před jejím nástupem (začnou-li se projevovat potíže v dětství nebo adolescenci, nedosahuje jedinec očekávané úrovně interpersonálních, studijních nebo pracovních dovedností).</p>
<p>C. Příznaky poruchy trvají minimálně po dobu 6 měsíců. Toto šestiměsíční období musí zahrnovat minimálně 1 měsíc trvání příznaků ((nebo kratší dobu, je-li léčba úspěšná) podle kritéria A (tj. příznaky aktivní fáze) a může zahrnovat období prodromálních nebo reziduálních příznaků. V průběhu těchto prodromálních nebo reziduálních období mohou být projevy poruchy vyjádřeny pouze jako negativní příznaky nebo dva či více příznaků z kritéria A ve slabší formě (podivná přesvědčení, neobvyklé percepční prožitky).</p>
<p>D. Schizoafektivní porucha a poruchy nálady jsou vyloučeny, jestliže se (1) současně s příznaky aktivní fáze nevyskytuje velká depresivní nebo manická epizoda, nebo (2) epizody poruchy nálady se vyskytují současně s příznaky aktivní fáze a jejich celkové trvání je relativně kratší oproti aktivnímu a reziduálnímu období.</p>
<p>E. Porucha není přímým fyziologickým důsledkem užívání látky (např. abúzu drogy, léků) nebo somatického onemocnění.</p>
<p>F. Jestliže je v anamnéze přítomná porucha autistického spektra nebo porucha komunikace začínající v dětství, stanovuje se přídatná diagnóza schizofrenie jen v případě, že jsou přítomny také zřetelné bludy nebo halucinace po dobu nejméně 1 měsíce (nebo kratší, je-li léčba úspěšná).</p>

Tabulka 2: Diagnostická kritéria schizofrenie. Upraveno dle DSM-5 (český překlad Raboch et al., 2015)

Jak bylo popsáno výše MKN-10 byla zavedena do praxe již na počátku devadesátých let dvacátého století. Od té doby proběhlo několik dílčích aktualizací, avšak nová revize byla v průběhu let stále odkládána. 11. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-11) byla přijata na shromáždění v Ženevě v roce 2019 (World Health Organization, 2019). Oproti 10. revizi se MKN-11 více přibližuje k americké DSM-5. podobně jako tam jsou opuštěny klasické subtypy schizofrenie a je věnována pozornost především charakteru průběhu onemocnění a závažnosti přítomných symptomů. Subtypizace byla opuštěna i u diagnostických jednotek schizoafektivní porucha a akutní psychotická porucha. Další podobnost nalezneme v přístupu ke katatonii, která je i zde vyčleněna do samostatné kapitoly (Mohr, 2020). Pro srovnání uvádíme přehlednou tabulku srovnávající 10. a 11. revizi MKN (Tabulka 3).

MKN-10		MKN-11			
Diagnóza	Subtypy	Diagnóza	Specifikace		
F20 Schizofrenie	Paranoidní	6A20 Schizofrenie	První epizoda	V současnosti symptomatická	
	Hebefrenií		Opakované epizody	V částečné remisi	
	Katatonní		kontinuální	V plné remisi	
	Nediferencovaná				
	Postschizof. deprese				
	Reziduální				
	Simplexní				
	Jiná		Jiná specifikovaná		
Nediferencovaná	Nespecifikovaná				
F21 Schizotypní porucha		6A22 Schizotypní porucha			
F22 Trvalé duševní poruchy s bludy	Porucha s bludy	6A24 Porucha s bludy	Porucha s bludy	V současnosti symptomatická	
	Jiné			V částečné remisi	
	Nespecifikovaná		Nespecifikovaná	V plné remisi	
F23 Akutní a přechodné psychotické poruchy	Akutní polymorfni bez příznaků schizofrenie	6A23 Akutní a přechodná psychotická porucha	První epizoda	V současnosti symptomatická	
	Akutní polymorfni s příznaky schizofrenie		Opakované epizody	V částečné remisi	
	Akutní schizoformní psychotická porucha			V plné remisi	
	Jiné akutní a přechodné s převahou bludů				
	Jiné akutní a přechodné		Jiná specifikovaná		
	Nespecifikované		Nespecifikovaná		
F24 Indukovaná porucha s bludy					



F25 Schizoafektivní porucha	Manický typ	6A21	První epizoda
	Depresivní typ	Schizoafektivní porucha	Opakované epizody
	Smíšený typ		kontinuální
	Jiné		Jiná specifikovaná
	Nspecifikovaná		Nspecifikovaná
F28 Jiné neorganické psychotické poruchy		6A2Y Jiná specifikovaná schizofrenie nebo jiné primární psychotické poruchy	
F29 Nspecifikovaná neorganická psychoza		6A2Z Nspecifikovaná schizofrenie nebo jiné primární psychotické poruchy	
		Symptomatické projevy primárních duševních poruch	Příznaky pozitivní, negativní, depresivní, manické, psychomotorické, kognitivní

Tabulka 3: Rozdíly v klasifikaci MKN-10 a MKN-11, převzato z Mohr, 2020.

### 1.1.2. Epidemiologie a rizikové faktory

Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky se v České republice v roce 2020 ambulantně léčilo s psychotickou poruchou celkem 46.425 pacientů. V předcházejícím roce 2019 to bylo 59.305 nemocných, z toho se schizofrenií 33.246 (ÚZIS ČR, 2020) Incidence psychotických onemocnění byla v roce 2019 6.485, z čehož se v 2.923 případech jednalo o schizofrenii. Počet hospitalizací pro psychotická onemocnění v psychiatrických nemocnicích a na psychiatrických odděleních nemocnic dosáhl 7.877. Z pacientů se schizofrenií jich bylo hospitalizováno 4.220, u těchto pacientů do 30 dnů od propuštění bylo provedeno 730 rehospitalizací. Průměrná délka hospitalizace pacienta léčícího se s psychózou v roce 2019 pak dosáhla 19,8 dne. Celosvětově schizofrenie postihuje kolem dvaceti milionů pacientů (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018) a je uváděna jako jedna z nejčastějších příčin invalidity (Murray et al., 1996). V roce 2020 bylo v Česku vyplaceno celkem 23387 invalidních důchodů pro pacienty s diagnózou psychotického onemocnění, z toho se jednalo v 17843 případech o přiznaný plný invalidní důchod (ÚZIS ČR, 2020). Heterogenní studie ukazují, že dobrý výsledný stav dosahuje pouze 20-50% pacientů. U velké části léčených je potřeba výrazná pomoc při zvládnání každodenních situací (Owen et al., 2016). Nadto je u pacientů s tímto onemocněním až o dvacet let zkrácená očekávaná délka života (Laursen et al., 2014). Na jejím zkrácení se mimo jiné podílí vysoká sebevražednost pacientů,

jejíž prevalence byla dříve odhadovaná až na 10 - 15 %; nicméně metaanalýza z roku 2005 tento odhad zredukovala na 5 % (López-Moríñigo et al., 2012; Palmer et al., 2005).

Výzkumu prevalence duševních onemocnění je věnována pozornost i na našem pracovišti v Národním ústavu duševního zdraví v Klecanech (NÚDZ). Podle populační studie The CZEch Mental health Study, které se zúčastnilo 3306 respondentů starších 18 let, se v roce 2017 v České republice pohybovala prevalence psychotických onemocnění kolem 1,5 %, což odpovídá údajům ve světové literatuře (Formánek et al., 2019). Obdobné číslo je zaznamenáno i v subpopulaci žen v období po porodu, kde předběžná data získaná od 119 respondentek ukazují prevalenci 1,7 % (Sebela et al., 2021).

Schizofrenie je v současné době chápána jako multifaktoriální onemocnění, jehož konkrétní příčina není známa. Na jejím rozvoji se podílí celá řada vnitřních a vnějších okolností. Podíl vnějších faktorů je pak odhadován na 15-40 % (Robinson & Bergen, 2021). V literatuře jsou popsány rizikové faktory jako pozdní zimní období narození dítěte (Schwartz, 2011). Vlivy, které vedou v tomto období k nárůstu rizika rozvoje schizofrenie, jsou stále diskutovány, patří mezi ně nižší teplota, alterace hladiny vitamínu D, vliv nutriční nebo vyšší výskyt virových infekcí. Vyšší riziko rozvoje schizofrenie také vzniká při různých inzultech během těhotenství a porodu. Z tohoto období je nevíce hlášen o riziku spojeném s fetální hypoxií (Boydell, 2001), dále je vyšší riziko u těhotenského diabetu, preeklampsie, inkompatibilitě Rh faktoru, nižší porodní váze, také u výskytu vrozených malformací a při dalších stavech (Clarke et al., 2006). Již od osmdesátých let dvacátého století je spojováno riziko rozvoje schizofrenie v dospělosti s infekcí, které byl plod vystaven během těhotenství (Mednick et al., 1988), což potvrzují i recentnější práce (Lee et al., 2020). Vliv infekce na rozvoj a průběh onemocnění je studován i mimo perinatální období, jako příklad lze uvést původní českou práci, kde byl zkoumán vliv toxoplazmózy (Horacek et al., 2012). Jako rizikové jsou také popisovány vlivy prostředí, například narození ve městě či v oblasti s vyšší hustotou zalidnění (Szöke et al., 2014).

Úloha stresových faktorů na rozvoj schizofrenie je diskutována hlavně v kontextu životních stresových událostí, za které můžeme považovat například úmrtí v rodině, závažné onemocnění, rozvod rodičů, ale třeba i narození dítěte. Nicméně studie sledující efekt četných velkých stresorů na rozvoj sledovaného onemocnění nepřinesly jednoznačnou odpověď (Walker et al., 2008a). Autoři však prokazují souvislost těchto událostí se zvýšeným rizikem relapsu psychotického stavu (Hultman et al., 1997). Specifickou pozici mezi životními stresovými událostmi mají traumata v dětství a dospívání (např. sexuální zneužívání, fyzické a psychické týrání či zanedbávání nebo ztráta rodiče. Asociace mezi traumaty v dětství a rozvojem psychózy byla opakovaně replikována (Bailey et al., 2018), včetně metaanalýzy

z roku 2012 (Varese et al., 2012). Vedle těchto velkých stresových událostí je věnována v posledních letech pozornost i běžným denním úkolům, které vyvolávají stresovou odpověď. Může se jednat například o problémy s dopravou, poruchu domácího spotřebiče, dodržení termínů a podobně. Přehledové práce potvrzují vztah mezi těmito „menšími stresory“ a psychotickými, depresivními a úzkostnými příznaky u pacientů (Phillips et al., 2007). Kromě samotných stresových událostí se na rozvoji psychotického stavu také podílí zvýšená emoční reaktivita na tyto podněty. Konkrétně u pacientů, u nichž pozorujeme silnější subjektivní odpověď na stresové podněty, nacházíme vyšší míru exacerbace psychotických příznaků (Docherty et al., 2009).

Vliv abúzu návykových látek na rozvoj schizofrenie je stále spekulativní. Například v populační studii nebylo užití psychedelik identifikováno jako rizikový faktor pro žádné duševní onemocnění (Krebs & Johansen, 2013). Nicméně metaanalýza užívání kanabinoidů ukázala, že riziko rozvoje psychózy vzrůstá v závislosti na dávce a na jejich složení (Marconi et al., 2016).

### 1.1.2. Genetika schizofrenie

Z rodinných studií a studií dvojčat, které se datují již do čtyřicátých let dvacátého století, je patrna jasná vazba onemocnění na rodiny, a tedy vyšší výskyt onemocnění u příbuzných pacientů. Heritabilita schizofrenie se pohybuje kolem 80 % (Boshes et al., 2012). Metaanalýza z roku 2020 potvrzuje kumulaci schizofrenního onemocnění v rodinách. Riziko rozvoje onemocnění u příbuzných prvního řádu stoupá 8x pokud je jeden příbuzný nemocný, pokud jsou dva příbuzní nemocní, tak toto riziko stoupá 11x (Le et al., 2020). Sourozenci pacientů se schizofrenií jsou tedy velice dobře definovanou populací v riziku rozvoje této duševní poruchy (Waddington et al., 2007) a i přestože jsou v literatuře popisovány sporadické výskyty této choroby, je rodinný výskyt považován za nejsilnější rizikový faktor (Walder et al., 2014). Za sporadický výskyt schizofrenie jsou zodpovědné nejčastěji de novo vzniklé delece či duplikace vzniklé při buněčném dělení.

U tak heterogenní jednotky, jakou je schizofrenie, nelze předpokládat monogenní dědičnost. Jedná se o vliv výskytu četných polymorfismů rizikových genů, u nichž se předpokládá manifestace onemocnění při překročení rizikového prahu. V průběhu let byla vytipována celá řada kandidátních genů pro riziko rozvoje schizofrenního onemocnění. Tyto

geny zasahují do systémů neurotransmiterů (dopaminový receptor D2, aktivátor D-amino oxidázy, katechol-O-metyltransferáza (COMT)), imunitního systému (tumor necrosis factor (TNF)) včetně variant hlavního histokompatibilního komplexu (MHC), vývoje nervové soustavy včetně plasticity a signalizace (disrupted-in-schizophrenia-1 gene (DISC-1), neuregulin-1 (NRG-1), regulator of G-protein signalling 4 (RGS-4), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) či napětově řízené kanály pro vápenaté kationty nebo proteiny postsynaptické denzity (PSD95 a stargazin). Analýza výsledků studií věnovaných kandidátním genům však ukázala pouze spornou signifikanci těchto nálezů (Farrell et al., 2015).

Relativně novou metodu studia genetických rizikových faktorů poskytují celogenomové (genomické) asociační populační studie (genome-wide association study - GWAS), přinášející nálezy jednotlivých nukleotidových polymorfismů (single nucleotide polymorphism – SNP). Tyto studie jsou prováděny na velkých souborech probandů. GWAS studie zachycují minimálně půl milionu SNP a hodnotí statisticky významné odchylky u sledované populace oproti kontrolní skupině. Takto odhalené rozdíly jsou pak považovány za rizikový faktor rozvoje schizofrenie. Alely s vysokým individuálním rizikem pro rozvoj schizofrenie nejsou v populaci časté, což je vysvětlováno jejich přirozenou selekcí (Rees et al., 2011). Jednotlivé polymorfismy tak většinou přinášejí pouze malé zvýšení rizika. Kritickými se stávají, pokud dojde u jedince ke kumulaci takovýchto lokusů (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Genetické studie ukazují, že vliv variant jednotlivých alel je pleiotropní. To znamená, že mutace v jedné alele může představovat vyšší riziko pro rozvoj různých psychiatrických poruch. Soudobé literární prameny shrnují sdílení rizikových genetických faktorů mezi schizofrenií a bipolární afektivní poruchou (BAP), dále mezi BAP a depresivní poruchou, mezi schizofrenií a depresivní poruchou, či schizofrenií a poruchami autistického spektra (PAS) nebo schizofrenií a poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al., 2013; Hamshere et al., 2013). Výše zmíněné polymorfismy s vyšším individuálním rizikem pro rozvoj onemocnění jsou však pro svůj vzácný výskyt v široké populaci obtížněji zachytitelné. Tyto nálezy mohou přinášet specifičtější vhled do genetického podkladu schizofrenie (Grozeva et al., 2010). Přesto, vzhledem k popisovanému pleiotropnímu efektu polymorfismů, se ukazuje, že dosavadní diagnostická kritéria mohou mít své limity, jak shrnuje Owen se spolupracovníky (Owen et al., 2016).

GWAS však nepřináší bližší pochopení patofyziologických mechanismů. Podobně limitované jsou i studie variant počtu kopií (copy number variants – CNV) věnující se malým

delecím a duplikacím sekvencí nukleotidových bází. Teprve až v kombinaci GWAS a CNV se studiem endofenotypů mohou tyto přístupy přinést silný nástroj k identifikaci a porozumění role rizikových genetických faktorů v patogenezi schizofrenie (Hosak, 2013).

### 1.1.3. Neurovývojová a neurodegenerativní hypotéza

Dva základní pohledy na vznik schizofrenie nabízejí neurodegenerativní a neurovývojová hypotéza. Druhá jmenovaná hypotéza staví na předpokladu, že rizikové faktory popsané v předchozí kapitole, ať už exogenní nebo endogenní, dávají vznik skrytým inzultům ve vyvíjejícím se mozku. Tyto inzulty zůstávají skryté a objevují se až v adolescenci a časně dospělosti, kdy dochází k dozrání centrální nervové soustavy (CNS) a tehdy se mohou začít projevovat symptomy onemocnění. Výsledkem aberantní konektivity u pacientů se schizofrenií může být snížená schopnost vyvíjejícího se mozku přizpůsobovat se zmíněným inzultům (Nosarti et al., 2014). Jako stěžejní bod neurovývojové hypotézy se jeví synaptický pruning, tedy redukce počtu synapsí během adolescence (Feinberg, 1982). Excesivní pruning je dáván do souvislosti s variacemi genů komplementu C4 (Sekar et al., 2016). Rizikové faktory v konečném důsledku vedou k elevaci hladiny dopaminu ve striatu, tento nálezn byl zaznamenán již u jedinců v prodromálním stádiu onemocnění (Howes et al., 2009). Neurovývojová hypotéza však selhává ve vysvětlení některých aspektů jako je například progresse poškození CNS v průběhu onemocnění (DeLisi et al., 1997).

Neurodegenerativní onemocnění se obecně projevují chronickým progresivním průběhem, který je doprovázen biochemickými a histopatologickými změnami. Ty vedou k selektivní ztrátě neuronů v určité lokalizaci a k následnému charakteristickému klinickému obrazu. O schizofrenii se ve smyslu chronického progresivního onemocnění uvažuje již od dob Kraepelina. Progrese stavu pacientů souvisí s délkou neléčené psychózy či počtem relapsů (Anderson et al., 2014; Bora et al., 2018) a včasné podávání antipsychotické léčby může progresivnímu zhoršování zabránit (Goff et al., 2017; Nelson et al., 2020). Proti neurodegenerativní hypotéze hovoří výsledky postmortem studií, kde nebylo nalezeno zmnožení gliových buněk, které u neurodegenerací následuje po zániku neuronálních buněk. U schizofrenie dochází k jejich zániku cestou apoptózy při glutamátové excitotoxicitě (Parellada & Gassó, 2021). Absence gliózy v histopatologickém nálezu jsou hlavními argumenty proti této

hypotéze. Na druhou stranou je u části pacientů jasně vyjádřená progresivní změna klinického deficitu i progresivní změny při opakovaném neurozobrazovacím vyšetření (Del Casale et al., 2021).

#### 1.1.4. Dopaminová hypotéza

Podklady pro dopaminovou hypotézu se začaly objevovat společně s počátkem užívání antipsychotické medikace v padesátých letech a s evidencí o vzniku pozitivních psychotických příznaků po abúzu amfetaminů. Hypotéza však byla zformulována až přibližně o dvacet let později a pod vlivem nových důkazů se pohled na úlohu dopaminu v etiopatogenezi schizofrenie dodnes proměňuje (Howes & Kapur, 2009). První verze této hypotézy vycházela z poznání mechanismu účinku antipsychotik, které blokadou dopaminového D2 receptoru vedou ke zlepšení psychotických příznaků (Snyder, 1976). Tato první verze hovořila pouze o hyperdopaminerním stavu, ale neposkytovala žádné bližší souvislosti, jako například v jakých částech mozku se alterace dopaminové neurotransmise objevuje či jak souvisí s různými skupinami symptomů.

Na základě nových poznatků byla počátkem devadesátých let dopaminová hypotéza přeformulována. Důvodem ke zpochybnění první verze této teorie byly nálezy v mozkomíšním moku, které neukazovaly vždy na vyšší obrát dopaminu. Rovněž byla důležitost dopaminového D2 receptoru zpochybněna díky odlišnému mechanismu účinku klozapinu. Toto psychofarmakum se superiorní účinností u rezistentních stavů (Wenthur & Lindsley, 2013) totiž vykazuje pouze minimální afinitu k D2 receptoru. Začalo se hovořit o kortiko-subkortikální interakci, při níž je prefrontální hypodopaminerní stav příčinou negativních příznaků a subkortikální hyperdopaminerní stav je zodpovědný za pozitivní symptomy (McCutcheon et al., 2019). Tato interakce byla ověřena na animálních modelech, nicméně v humánních studiích chybí přímé důkazy o snížení dopaminu prefrontálně, dále je otázkou, jak se tyto stavy přetváří ve výše zmíněné symptomy.

Nejnovější revize dopaminové hypotézy se dívá na dopamin jako na koncového hybatele v patofyziologickém procesu schizofrenie, přičemž alterace v jeho neurotransmisi je podmíněna různými výše popsanými exogenními a endogenními faktory (Bailey et al., 2018; Lee et al., 2020; Robinson & Bergen, 2021). Od postsynaptického D2 receptoru se také přesouváme spíše k presynaptickým změnám. Zvýšení hladiny dopaminu ve striatu je spíše než

za vznik schizofrenie zodpovědné za náchylnost k rozvoji psychotického stavu obecně, což podporují i nálezy u pacientů s bipolární afektivní poruchou s psychotickými příznaky (Howes et al., 2009).

Hyperdopaminergní stav je spojen s poruchou zpracování informací, a to nejspíše prostřednictvím aberantní salience. Nejdůležitější implikací této teorie je fakt poukazující na alteraci presynaptické transmise dopaminu. Současné léky se zaměřují na blokádu D2 receptorů, což může vést i k blokáde presynaptických D2 autoreceptorů s následnou zvýšenou produkcí dopaminu presynapticky, upregulací dopaminových receptorů a dopaminové hypersenzitivitě. To pak po vysazení medikace může u pacientů projevit relapsem onemocnění v podobě tzv. dopaminové hypersenzitivní psychózy. V budoucnu by se tedy vývoj léků měl spíše ubírat k ovlivnění faktorů předcházejícím interakci dopaminu s postsynaptickými receptory. Ačkoli se dopaminová hypotéza v průběhu let stále vyvíjí, je zjevné, že sama o sobě nedokáže postihnout všechny aspekty schizofrenie.

### 1.1.5. Glutamátergní hypotéza

Glutamátergní systém má velký význam pro vývoj CNS, plasticitu, ale na druhou stranu je jeho působení ve vyšší míře i toxické. Glutamát je hlavním excitačním neurotransmiterem v CNS a využívá jej až 40 % všech synapsí. S buňkami interaguje prostřednictvím inotropních receptorů a metabotropních receptorů spřažených s G-proteinem. Do rodiny inotropních receptorů patří N-metyl-D-aspartátový (NMDA) a  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionový (AMPA) a kainátový receptor. Jednotlivé receptory mají různorodé podjednotkové složení, které ovlivňuje jejich vlastnosti. Například NMDA receptor se skládá ze čtyř podjednotek, z nichž jsou dvě typu NR1 a dvě NR2(A-D) nebo NR3(A-B). NMDA receptor je napětově řízený iontový kanál propustný především pro vápenaté kationty a za klidového stavu je blokován hořčnatým kationtem. Pro jeho aktivaci je důležitá vazba koagonisty na vazebné místo pro glycin. Vazebnými ligandy pro toto místo mohou být například právě glycin nebo d-serin. Bez této vazby není aktivace receptoru možná. Krom toho dochází k dalším vazbám alosterických ligandů endogenní či exogenní povahy, které dále ovlivňují charakteristiky receptoru. Mezi ně mohou patřit i neuroaktivní steroidy (Cameron et al., 2012).

Na podkladě vlivu agonistů a antagonistů NMDA receptorů byla zformulována glutamátová teorie vzniku schizofrenie (Javitt, 2010). Ketamin, fencyklidin (PCP) a MK-801 byly původně vyvinuty jako disociativní anestetika. Mechanismem jejich účinku je vazba na NMDA receptor glutamátu, kde fungují jako nekompetitivní antagonisté (Moghaddam & Krystal, 2012). Jejich podáním vznikají symptomy velice podobné schizofrenii, a to nejenom příznaky pozitivní, ale i negativní (Miyamoto & Nitta, 2014). Stran kognitivních funkcí je zajímavý fakt, že glutamát se podílí na iniciaci, ale nikoliv na udržení mechanismu dlouhodobé potenciace (long term potentiation – LTP), to odpovídá nálezům vyšetření kognitivních funkcí u pacientů se schizofrenií, kde zjišťujeme, že tito pacienti mají problém s vytvořením paměťové stopy, ale ne již s jejím udržením (Rowland et al., 2005). Zatímco jednorázové aplikace těchto látek vede ke zvýšené perfuzi v prefrontálním kortexu a předním cingulu, tak jejich opakovaná administrace vede k prefrontální hypofunkci, což více odpovídá nálezům u pacientů se schizofrenií (Jentsch & Roth, 1999).

Dříve jsme zmiňovali některé kandidátní geny, jejichž polymorfismy zvyšují riziko rozvoje schizofrenie. Mnohé z těchto genů interagují i s glutamátergním systémem. Protein neuregulin-1 ovlivňuje fosforylaci podjednotek NMDA receptoru a tím frekvenci jeho otevírání. Dalším produktem je protein genu G72 snižující v důsledku dostupnost D-serinu skrz vazbu na enzym D-amino oxydázu (DAO). S G-proteinem interaguje protein RGS4, dysbindin-1 a dystrobreviny, které v postsynaptické denzitě stabilizují NMDA receptory.

Vlastní hladiny glutamátu byly nejprve zkoumány v mozkomíšním moku (Kim et al., 1980). Původní nálezy snížené koncentrace se však v následujících studiích nepodařilo jednoznačně replikovat. U schizofrenních pacientů byla snížená koncentrace zaznamenána v prefrontálním kortexu a v hipokampu (Smucny et al., 2021). Ve frontálním kortexu, v temporálním kortexu a v hipokampu byla zjištěna vyšší hladina N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamátu (NAAG), dipeptidu, který působí jako antagonist NMDA receptorů. V souladu s těmito nálezy bylo pozorováno snížení hladiny enzymu glutamát karboxypeptidázy II (GCPII), která štěpí NAAG na glutamát a N-acetyl-L-aspartát (NAA). Redukci NAA dále potvrzují spektroskopické studie (Bertolino et al., 2000). Další zajímavou alterací je vyšší hladina kyseliny kynureninové, metabolitu tryptofanu, která působí jako antagonist NMDA receptorů. Stejně tak je u pacientů se schizofrenií popisována vyšší koncentrace dalšího metabolitu tryptofanu, kyseliny chinolinové, která působí na NMDA receptor jako agonista. Patofyziologický vliv této látky je vysvětlován jejím excitotoxickým působením.

Kromě alterace hladin ligandů NMDA receptorů a jejich ligandů dochází u pacientů se schizofrenií i ke změnám exprese jednotlivých podjednotek NMDA, AMPA i kainátových



receptorů. To vede ke změnám propustnosti kanálů pro ionty a ke změnám vazebných míst jednotlivých alosterických modulátorů. Pozornost se především soustřeďuje na oblasti prefrontálního kortexu, hipokampu a thalamu (Ibrahim et al., 2000).

/ Prokázaná hypofunkce glutamátové transmise u pacientů se schizofrenií vede k pokusům tento nepříznivý stav farmakologicky ovlivnit. Vzhledem obavám z glutamátové excitotoxicity plných agonistů NMDA receptoru se pozornost zaměřila na koagonisty NMDA receptorů, bez jejichž přítomnosti není aktivace receptoru možná. Studie byly prováděny s glycinem, D-serinem nebo D-cykloserinem u pacientů s chronickým průběhem onemocnění ve snaze ovlivnit kognitivní a negativní příznaky onemocnění. Povzbudivé výsledky byly zaznamenány při zmírnění negativních příznaků, u kognitivních byly výsledky méně konzistentní.

Glutamátergní a dopaminergní transmise se setkávají v několika oblastech CNS. Jednou z nich je glutamátergní modulace dopaminergních jader projíkájících se do bazálních ganglií a prefrontálního kortexu. AMPA receptory jsou zde zodpovědné za tonickou excitaci prefrontálně a tonickou inhibici v bazálních gangliích. Na druhou stranu NMDA receptory zodpovídají za fázičké ovlivnění těchto struktur. Vyřazení této glutamátergní kontroly vede skrze oslabení inhibice zprostředkované GABAergními neurony k výsledné hyperdopaminergní neurotransmisi v mezolimbické dráze a v mezokortikální dráze k hypodopaminergnímu stavu, tak jak to předpokládá dopaminová hypotéza.

### 1.1.6. Další biochemické aspekty

S příchodem léku klozapin se pozornost výzkumu obrátila vedle dopaminu i k dalším neuromodulátorům. Tím hlavním je serotonin. Ukazuje se, že klozapin má minimální afinitu k dopaminovým D2 receptorům a jeho důležitým mechanismem účinku je vysoký relativní poměr blokady 5-HT<sub>2A</sub> receptorů vůči D2 receptorům. Tento atypický profil, s dobrým vlivem na negativní symptomy a minimálními extrapyramidovými nežádoucími účinky, dal název celé skupině nových antipsychotik (atypická antipsychotika, též antipsychotika druhé generace). Význam serotoninu v patofyziologii schizofrenie dále podtrhuje fakt, že látky jako diamid kyseliny lysergové (LSD) či mezkalin, což jsou agonisté 5-HT<sub>2A</sub> receptoru, vyvolávají příznaky podobné schizofrenii (De Gregorio et al., 2016). Změny serotoninergního systému nejsou tak konzistentní jako u systému dopaminergního, ale jsou popsány různé změny denzit

a zastoupení jednotlivých receptorů např. 5-HT<sub>2</sub> v prefrontální kůře (Abi-Dargham et al., 1997). 5-HT<sub>2A/C</sub> a 5-HT<sub>1</sub> receptory jsou zodpovědné za fázičnou a tonickou aktivitu dopaminu ve striatu, ovlivnění tohoto mechanismu je hypotetizován jako hlavní mechanismus účinku atypických antipsychotik (Horacek et al., 2006). V současné době je ve Spojených státech amerických schválena látka pimavanserin k léčbě psychózy u Parkinsonovy nemoci. Jedná se o antipsychotikum, které má pouze afinitu k 5-HT<sub>2A</sub> a minimální k 5-HT<sub>2C</sub> receptorům, na kterých působí jako antagonist a inverzní agonista, přičemž tato látka nemá žádnou afinitu k D<sub>2</sub> receptorům.

Dekarboxylací glutamátu prostřednictvím glutamát dekarboxylázy (GAD) vzniká kyselina gama-aminomáselná (GABA), hlavní inhibiční neurotransmitter CNS. U pacientů se schizofrenií je pozorováno snížení aktivity GAD izoenzymu 65/67. Rovněž bylo popsáno snížení exprese mRNA GAD67 v prefrontálním kortexu, což je jeden z nejvíce replikovaných nálezů (Thompson et al., 2009). Snížení aktivity transportéru GAT-1 vede k elevaci hladiny GABA v synapsi (Menzies et al., 2007). Celkově lze shrnout, že v patofyziologii schizofrenie se uplatňuje snížená presynaptická syntéza GABA, její snížený reuptake prostřednictvím oslabených transportérů s následnou upregulací GABA-A receptorů (de Jonge et al., 2017). V souladu s hypofunkcí NMDA receptorů dochází snížením GABAergní transmise k dysregulaci pyramidových glutamátergních neuronů s následným zvýšením hladiny glutamátu s jeho excitotoxickým působením.

### 1.1.7. Kognitivní funkce

Kognitivní (poznávací) funkce jsou v neuropsychologické literatuře popisovány jako aspekty psychiky, které nám pomáhají pracovat s informacemi. Jedná se o jejich příjem, uchování a zpracování a reakce na ně.

Již od počátku tvorby konceptu schizofrenie (dementia praecox) Emilem Kraepelinem, byl kognitivní deficit v centru zájmu psychiatrů. V současné době není narušení kognice součástí diagnostických kritérií MKN-10, ale deficit kognitivních funkcí je vedle negativních příznaků jedním z hlavních příčin narušení funkčních schopností a snížení kvality života pacientů se schizofrenií (Green, 2006; Tomotake, 2011). Jedná se o konzistentně replikované nálezy, kognitivní deficit postihuje přibližně 80 % pacientů se schizofrenií (Schaefer et al., 2013; Keefe & Fenton, 2007). Popisovány jsou deficity především, ale ne výlučně,

v pozornosti, pracovní paměti, rychlosti zpracování informací a exekutivních funkcích (Kahn & Keefe, 2013). Kognitivní deficit je jedním z prvních příznaků u jedinců, kteří později rozvinou plný obraz schizofrenního onemocnění; jedná se o takzvaný trait marker, který sdílí pacienti v remisi i v průběhu atak onemocnění (Rund, 1998). Dle recentní metaanalýzy s mírou kognitivního deficitu koreluje také délka neléčená psychózy (Bora et al., 2018).

V následujících odstavcích se blíže věnuji základnímu popisu kognitivních domén relevantních pro vlastní práci.

Paměť je předpokladem pro učení a jedná se o schopnost jedince všítipit, uchovat a vybavit informace. Klasicky je paměť dělena podle délky na senzorickou, krátkodobou a dlouhodobou. Podle charakteru uložené informace v dlouhodobé paměti ji dělíme na explicitní a implicitní. Explicitní paměť neboli deklarativní dále rozlišujeme na sémantickou, která uchovává fakta, a epizodickou, která slouží k ukládání událostí a vytváří autobiografickou stopu. Implicitní paměť zprostředkovává učení procesů a patří sem procedurální paměť či podmiňování. Deficit v paměťových schopnostech u schizofrenie je rozsáhle dokumentován (Bora et al., 2010). Z nich je nejvíce postižená epizodická paměť. Stran neurovizuálních korelátů se sleduje konektivita mezi hipokampem a prefrontálními korovými oblastmi, především pak dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC), kde jsou nálezy nejrobustnější. (Ragland et al., 2015).

Rychlost zpracování informací je, jak název napovídá, čas, který jedinec potřebuje k zachycení, zpracování a odpovědi na vnější podnět. Autoři popisují, že se může jednat o nejvíce prominující doménu, v níž dochází k postižení u pacientů se schizofrenií (Dickinson et al., 2007). Deficit rychlosti zpracování informací pak může být i podkladem oslabení v dalších kognitivních doménách. Její oslabení má souvislost s narušením integrity bílé hmoty v cingulární oblasti nebo corpus callosum (Karbasforoushan et al., 2015), což bylo potvrzeno i u zdravé populace (Sasson et al., 2013).

Exekutivní funkce nám umožňují naplánovat, zahájit, kontrolovat průběh, přizpůsobit a zastavit mentální činnost. Tyto dovednosti mají svůj neurologický korelát v prefrontální korové oblasti, která je tradičním způsobem dělena na tři oblasti. DLPFC je spojován se samotnou exekucí, řešením problémů nebo vybavováním z paměti. Ventromediální prefrontální kortex (VMPFC) hraje úlohu v motivaci a při iniciaci činností. Orbitofrontální prefrontální kortex (ofPFC) pak je asociován s empatií či společensky přijatelným chováním. Kognitivní doména exekutivních funkcí je velice komplexní a zahrnuje celou řadu složek, jakými jsou například řešení problému, abstrakce, verbální fluence, flexibilita či iniciativa nebo inhibice. Schopnost abstrakce nám dovoluje uvažovat o jevech, které se kolem nás dějí, v obecné rovině a

generalizovat jejich použití v dalším fungování (Harrow et al., 1974). U pacientů se schizofrenií je abstrakce je narušena (Sharma & Antonova, 2003) a vede ztěžuje návrat k běžnému životu i zmírnění pozitivní psychotické symptomatiky (Lysaker et al., 2005).

Díky pozornosti jsme schopni zacílit naše vědomí na určitý stimulus. Pozornost svými vlastnostmi umožňuje věnovat mentální kapacitu pouze určitému množství podnětů a chrání nás před přehlcením. Selektivita pozornosti popisuje schopnost zaměřit pozornost na důležité vjemy a odfiltrovat nepodstatné. Koncentrace pozornosti vyjadřuje její intenzitu k danému stimulu. Distribuce popisuje rozložení pozornosti a kapacita množství vnímaných vjemů. Stabilita pak popisuje délku udržení pozornosti. Deficit pozornosti je rovněž velice konzistentním nálezem u pacientů se schizofrenií, může ale být dáván do souvislosti s poruchou rychlosti zpracování informací (Mohn & Torgalsbøen, 2018). Jako neurozobrazovací korelát pozornosti jsou uváděna retikulární jádra thalamu (Young & Wimmer, 2017).

Pracovní paměť je schopnost uchovat informace po krátkou dobu a využít je v na cíl orientovaném chování. Baddeley navrhl model, ve kterém popsal tři základní složky pracovní paměti“ vizuálně prostorový zápisník k práci se zřetelnými a prostorovými informacemi, fonologickou smyčku k manipulaci s verbálně sluchovými obsahy, a nakonec centrální exekutivní systém, který je předchozím složkám nadřazený a pomáhá je koordinovat (Baddeley, 2010). Stejný autor později k těmto třem složkám přidal další mechanismus a tím je epizodický buffer, který popsal jako nástroj ke spojování vizuálních, auditivních, prostorových a dalších informací do dílčích, ale plynulých celků (Baddeley, 2000). Neuronálními koreláty jsou DLPFC, přední cingulární kortex a parietální oblasti kůry (Kim et al., 2015; Osaka et al., 2003). Deficit pracovní paměti je přítomen jak u pacientů se schizofrenií (Grot et al., 2017), tak i u dalších psychiatrických onemocnění, jako například ADHD (Maehler & Schuchardt, 2016) nebo depresivní porucha (Le et al., 2017).

Za účelem pochopení neurokognitivního deficitu u schizofrenie byla provedena celá řada studií. Neurozobrazovací metody nacházejí asociaci deficitu se ztenčením kortexu či úbytkem objemu mozečku (Gould et al., 2014), zvětšením objemu mozkových komor (Brugger & Howes, 2017) a snížením počtu dendritických trnů v dorzolaterální prefrontální oblasti (Elsworth et al., 2011). Všechny tyto změny jsou pak dávány do souvislosti s narušením kortiko-thalamo-cerebello-kortikální dysfunkce popisované u schizofrenie (Martínez et al., 2021).

Z neurofyziologické oblasti jsou s deteriorací kognice u pacientů se schizofrenií spojovány především dopamin, GABA, glutamát či acetylcholin (Martínez et al., 2021). Snížení GABAergní transmise v prefrontální oblasti je dokumentováno snížením exprese GAD a

markerů GABAergních interneuronů jako je parvalbumin a somatostatin (Enwright et al., 2016; Morris et al., 2008). Dobře popsanou roli má narušení glutamatergní transmise, přičemž spíše než o snížení samotného glutamátu se jedná o snížení funkce jeho NMDA receptorů. Dochází k bloádě vazebných míst koagonistů jako glycin nebo D-serin, jejichž vazba je nezbytná k aktivaci NMDA receptoru (Weickert, Fung, et al., 2013). Za tímto nálezem může stát porucha metabolismu kynureninů v důsledku zvýšení zánětlivých působků u pacientů se schizofrenií (Kindler et al., 2020). Dysbalance GABA a glutamátu vede v prefrontální oblasti ke snížení gama synchronních oscilací na elektroencefalografu (EEG), které jsou považovány za korelát pracovní paměti (Cho et al., 2006).

Změny dopaminové transmise ve striatu souvisí s deteriorací kognitivních funkcí u schizofrenie (Simpson et al., 2010). Podkladem pro toto spojení je fakt, že striatum přijímá vstupy z kortexu a projikuje je dále až do thalamu a zpět do kortikálních oblastí. Vedle toho striatum zpětnovazebně ovlivňuje dopaminergní transmissi ze substantia nigra a ventrální tegmentální oblasti. Snížená syntéza dopaminu v remisi onemocnění se zdá být trait markerem spojeným se zhoršeným výkonem v testech kognitivních funkcí (Avram et al., 2019).

Vliv na kognitivní funkce mají i změny dalších působků, jako je například snížená hladina BDNF (Hou et al., 2016), vyšší hladina prozánětlivých cytokinů (Ribeiro-Santos et al., 2020), elevace hladiny kortizolu (Mondelli et al., 2010) nebo hyperprolaktinémie (Montalvo et al., 2014).

## 1.2. Endofenotypy

Jak je uvedeno v předchozích odstavcích, schizofrenie je onemocnění, které je charakterizováno značnou heterogenitou v etiologických faktorech, a nakonec i v projevech, které jsou stále základem diagnostiky. Snahu o zpřehlednění a identifikaci jednoho spojujícího prvku přinesla prof. Andreasenová se svojí tezí kognitivní dysmetrie jako unifikujícího prvku schizofrenie (Andreasen, 1999). Ačkoli byla popsána celá řada kandidátních genů, které mohou zvyšovat riziko vzniku schizofrenie a genomové asociační studie na širokých populacích zvýšily jejich statistickou sílu, tak je stále složité propojit jednotlivé geny s funkčním projevem onemocnění, zejména díky výšepopsané heterogenitě stavu. Řešení nabízí využití endofenotypů, což jsou „intermediální fenotypy“, které se více přibližují k etiologickému podkladu schizofrenie a logicky by měly komplexní genetickou problematiku onemocnění jako je schizofrenie rozložit na dílčí, lépe sledovatelné úseky. Rovněž počet probandů potřebných k navazujícím genetickým studiím je menší než u GWAS. Studium endofenotypů je ale přínosné i bez asociace ke genetickým studiím. Jejich znalost může pomoci k lepšímu pochopení patofyziologických mechanismů nemoci, jeho rozvoji u nepostižených jedinců v riziku jejího rozvoje nebo k tvorbě lepší metodologie zvířecích modelů (Iacono et al., 2017).

Snaha o definici endofenotypů probíhá již od sedmdesátých let dvacátého století. Původně byly vnímány jako biologické markery, k jejichž studiu je třeba laboratorní nebo jiné testové metody (Gottesman & Gould, 2003). Postupně se v literatuře ustálilo pět hlavních rysů, které endofenotyp identifikují (Hasler et al., 2006; Ritsner, 2011a):

- a) endofenotyp je asociován s nemocí v populaci
- b) endofenotyp je dědičný
- c) endofenotyp je nezávislý na stavu, tzn., zda je onemocnění aktivní či nikoli, je však nutné jej normovat např. na věk a někdy je potřeba například zátěže k jeho změření (např. orální glukozový toleranční test)
- d) nemoci a jejich endofenotypy jsou v rámci rodin děděny společně
- e) vyskytují se u zdravých příbuzných nemocných pacientů ve větší míře než v obecné populaci

Stále však chybí konsenzus, zda by měl endofenotyp splňovat všechna tato kritéria. Ve snahách o porozumění etiopatogenezi komplexních onemocnění jako jsou psychiatrické

poruchy, je významná role přikládána studiu endofenotypů v populaci zdravých sourozenců pacientů se sledovaným onemocněním. U schizofrenie, je zkoumána celá řada kandidátních endofenotypů, ať už z oblasti kognice, neurofyziologie, zobrazovacích metod či metabolických parametrů. V následujícím textu je uveden přehled vybraných endofenotypů.

### 1.2.1. Neurokognitivní endofenotypy

Nálezy v oblasti deficitu kognitivních funkcí u schizofrenie jsou podobně heterogenní jako další fenotypové projevy. Jak sumarizuje Voráčková (2021), specifické kognitivní deficity mají souvislost s neurozobrazovacími nálezy, s klinickým stavem, predikcí odpovědi na léčbu nebo funkčním stavem pacienta. Rozlišení různých typů neurokognitivního poškození by pak mohlo pomoci lépe homogenizovat populaci pacientů. Za tímto účelem vznikají různé clustry kognitivního postižení od normálního výkonu, přes parciální deficit pouze v některých doménách, až po celkové poškození kognice postihující všechny domény (Gilbert et al., 2014). Příkladem praktické aplikace clustrů při objasňování patofyziologických mechanismů schizofrenie může být nález rozdílné funkční neuronální konektivity u pacientů s první epizodou psychózy dle míry kognitivního oslabení (Rodriguez et al., 2019). Kognitivní deficit se vyskytuje u pacientů jak v aktivní fázi nemoci, tak během remise (Fioravanti et al., 2012; Rund, 1998), u pacientů s prvními epizodami onemocnění a jsou přítomny ještě před jeho propuknutím, v prodromálních i premorbidních fázích (Chu et al., 2019).

Mezi nejlépe zdokumentované nálezy splňující výše popsaná kritéria endofenotypu z oblasti neurokognice patří poruchy pozornosti hodnocené pomocí Continuous Performance Test – CPT. Popisovány jsou deficity v jednotlivých doménách pozornosti, jako je rozsah, udržení či zaměření. Zhoršení pozornosti je nezávislé na stavu pacienta či podávané medikaci a vyskytuje se i u příbuzných prvního řádu pacientů s onemocněním schizofrenního okruhu (Cornblatt et al., 1999). U schizofrenie je častá i deteriorace exekutivních funkcí, jak je dokumentováno například výkonem ve Wisconsinském testu třídění karet (WCST) (Gur et al., 2007). Potenciál deficitu exekutivních funkcí jako endofenotypu je však omezený vzhledem ke komplexnosti daného testu (WCST) a nutnosti při jeho řešení zapojit více složek kognitivních funkcí (Kremen et al., 2007).

Dalším dobře popsaným endofenotypem je deficit v pracovní paměti, který je popisován u nemocných i u jejich příbuzných (Horan et al., 2008; Saperstein et al., 2006). V neposlední

řadě je opakovaným nálezem uváděným v literatuře deficit deklarativní paměti (Sitskoorn et al., 2004). Ta je narušena jak při plně vyjádřeném onemocnění, tak na jeho počátku i dokonce v prodromální fázi (Abhishek et al., 2020; Woodberry et al., 2008). Studie navíc ukazují kvalitativně shodný profil deficitu mezi pacienty a jejich příbuznými, ačkoli u příbuzných je jeho hloubka kvantitativně menší, nicméně stále je odlišuje od obecné populace, jasně je dokumentována i heritabilita této složky kognice (Luperdi et al., 2019). Studie se však zdaleka neomezují jen na výše uvedené domény, nálezy jednotlivých deficitů u zdravých sourozenců pacientů s psychózou jsou mnohem komplexnější (Bora, 2017; Toulopoulou et al., 2007; Zheutlin et al., 2016). Ukazuje se, že hloubka deficitu kognitivních funkcí u pacientů koresponduje s tíží deficitu u jejich nepostižených sourozenců (Voráčková et al., 2021). To by mohlo do budoucna poskytnout další oporu při hledání dědičných aspektů těchto symptomů. Studie SNP navíc dávají do souvislosti mutace v genech BDNF, DRD1, DRD3 či FGF2 s oslabeným výkonem v testech kognitivních funkcí (Simons et al., 2013).

### 1.2.2. Elektrofyziologické endofenotypy

Soubor těchto endofenotypů je relativně snadno dostupný k vyšetření. Vyšetření jsou nebolestivá a relativně levná. Jedná se například o supresi vlny P50, antisakadické pohyby, mismatch negativitu či EEG gama oscilaci, související se změnami GABAergního a glutamatergního systému (Owens et al., 2016).

Alterovaná vlna P50 je popisována jako endofenotyp schizofrenie (Clementz et al., 1997). Při prezentaci dvou audio stimulů dochází fyziologicky až k 80 % oslabení druhé vlny P50 oproti první. Tento nálezy souvisí s aktivací inhibičních okruhů po prvním impulzu. Alterace vlny P50 je spojena s nálezem mutace promotoru genu pro alfa7 podjednotku nikotinového receptoru (Leonard et al., 2002). Tato alterace může být u pacientů se schizofrenií přechodně vyrušena akutním podáním nikotinu v závislosti na polymorfismu dopaminového D2 receptoru (Knott et al., 2010).

Jedním z nejlépe popsaných endofenotypů, který je i hojně využíván ve farmaceutickém průmyslu při testování nových látek určených k terapii schizofrenie, je oslabení prepulzní inhibice úlekové reakce (Swerdlow et al., 2006). Tento nálezy byl replikován i u nepostižených sourozenců (Sharma et al., 2001). Alterace prepulzní inhibice odráží narušený senzorycký



gating, který je charakteristický pro schizofrenii. S tímto endofenotypem jsou spojeny například polymorfismy genů pro COMT či NRG-1 (Hong et al., 2008; Roussos et al., 2008).

Pokud do série standardních zvukových podnětů o charakteristické délce, intenzitě a frekvenci, začleníme deviantní impulz, tak získáme typický obraz vlny N200 pomalého evokovaného potenciálu, zvaný mismatch negativity (Lawrie et al., 2011). Tento endofenotyp je popisován jako velice stabilní i v přítomnosti heterogenních symptomů, a navíc relativně dobře predikuje rozvoj psychózy u populace v riziku rozvoje tohoto stavu (Nagai et al., 2013). V literatuře je pak popsána modifikace tohoto endofenotypu ve vztahu k polymorfismu COMT (Baker et al., 2005). V neposlední řadě jsou dobře definovaným endofenotypem okohybné pohyby. V odlišení pacientů se schizofrenií a zdravých jedinců napomáhá měření takzvaných antisakadických chyb v testu, v němž subjekt reaguje změnou pohledu na opačnou stranu, než se objeví podnět (Radant et al., 2015).

### 1.2.3. Neurozobrazovací endofenotypy

Studie zabývající se zobrazováním mozku pacientů se schizofrenií a jejich zdravých příbuzných se objevují již od počátku zavádění těchto metod v medicíně. Strukturální a funkční nálezy jsou u těchto dvou skupin- obdobné, ačkoli abnormality u zdravých příbuzných nejsou vždy zcela vyjádřeny, což odpovídá charakteristice endofenotypu. Stran celého objemu mozku bylo metaanalýzou potvrzeno jeho snížení u pacientů (De Peri et al., 2012), u příbuzných pak nálezy nejsou tolik konzistentní (Gogtay et al., 2003). Při sledování celkového úbytku šedé hmoty mozkové bylo zaznamenáno její ztenčení v celém kortexu. Toto ztenčení je u schizofrenie signifikantnější než u zdravých kontrol i oproti pacientům s bipolární afektivní poruchou prvního typu. Ztenčení kortexu je sdíleno i nepostiženými sourozenci (Jung et al., 2011). Kromě ztenčení je popisováno celkové snížení objemu kortexu, které je nejprominentnější především v oblastech spojených s vyššími mozkovými funkcemi (Levitt et al., 2010).

Při studiu jednotlivých kortikálních oblastí jsou nejčastěji popisovány změny prefrontálního laloku, kde jsou nálezy abnormalit od patologií na buněčné úrovni, přes zúžení kortexu až po redukci objemu jednotlivých gyrů (Ohtani et al., 2014; Xiao et al., 2013). Studie zaměřené na rizikovou populaci prokazují opakovaně nálezy intermediálního fenotypu v různých gyrech lokalizovaných frontálně (Fusar-Poli et al., 2011). Abnormality v temporální

oblasti byly dříve popisovány v horním temporálním gyru, ty jsou v posledních letech doplněny o nálezy zmenšeného objemu ve středním a dolním gyrus temporalis (Xiao et al., 2013). Redukce objemu horního a středního gyru byla zaznamenána i u sourozenců pacientů s psychózou (Hu et al., 2013). Patologie temporálního laloku je bohatě dokumentována i v souvislosti s menším objemem hipokampu, obdobné nálezy jsou popisovány i u populace v riziku (Allen et al., 2019). Oproti nálezům v prefrontálních a temporálních regiorech jsou abnormality v parietální a okcipitální oblasti méně časté a méně konzistentní, přesto i zde jsou publikovány změny podobné předcházejícím popisům (Ivleva et al., 2013). Přední a zadní cingulární kortex bývá rovněž zmenšený (Glahn et al., 2008; Jung et al., 2011). U zdravých sourozenců jsou změny v oblasti parietální, okcipitální a cingulární kůry nekonzistentní, nedaří se je vždy replikovat.

Velice robustním nálezem u pacientů se schizofrenií je zvětšení postranních mozkových komor (Gaser et al., 2004). Výsledky studií u zdravých sourozenců jsou však v tomto ohledu nekonzistentní (DeLisi et al., 2006). Lineární progresi zvětšení objemu komor u jedinců v riziku rozvoje onemocnění, u pacientů s první epizodou, i nemocných s chronickým průběhem schizofrenního procesu potvrzují i novější studie (Berger et al., 2017). Absence zvětšení ventrikulárního objemu u prvních epizod psychózy či dokonce jeho zmenšení je dáváno do souvislosti s rozvojem aktivace mikroglie při zánětu (Cropley & Pantelis, 2014).

Z výše popsaného je zřejmé, že četné strukturální abnormality pacientů se schizofrenií jsou sdíleny s populací v riziku rozvoje schizofrenie a dají se v tomto ohledu považovat za endofenotypy (Stone & Seidman, 2016). Jak dále autoři shrnují, vyšší míra heritability byla zaznamenána především u alterace celkového objemu mozku a dále u frontálních a temporálních laloků, u hipokampu a třetí mozkové komory.

Jednotlivé kandidátní endofenotypy ze strukturálních abnormalit se daří prostřednictvím GWAS a SNP studií spojovat s kandidátními geny. Příkladem může být asociace genu pro neuregulin-1 či COMT Val58Met se snížením celkového objemu mozku, případně se ztenčením šedé hmoty (Addington et al., 2007; McIntosh et al., 2007). Navíc studie ukazují i propojení mezi kognitivními a zobrazovacími nálezy prostřednictvím genetických studií (Bakken et al., 2011).

#### 1.2.4. Metabolické endofenotypy

Jak bylo opakovaně zmíněno, schizofrenie je velice heterogenní onemocnění s variabilními klinickými projevy a komplexními patofyziologickými mechanismy. Ukazuje se však, že metabolické markery mohou, vzhledem ke své relativně snadné dostupnosti, sloužit jako prognostický faktor některých klinických aspektů schizofrenie, jako je například predikce rozvoje nemoci, odpovědi na léčbu, rizika suicidálního nebo agresivního chování (Weickert, et al., 2013). Zdrojem metabolických markerů mohou být rozličné vzorky, např. samotná tkáň CNS získávaná ovšem většinou post mortem, in vivo pak cerebrospinální tekutina, krev, moč nebo například sliny.

V souvislosti s vyšším výskytem metabolických onemocnění jakými jsou diabetes melitus, inzulinová rezistence či dyslipidémie u pacientů se schizofrenií, jsou v literatuře popisovány i alterace různých endokrinních působků, které by mohly sloužit jako biomarkery. Jedná se především o prolaktin, chromogranin A, inzulin či progesteron (Guest et al., 2011).

Studie věnující se prodromálním fázím psychotického onemocnění a biomarkerům jsou pouze ojedinelé. Perkins se spolupracovníky publikovali data z dlouhodobé prospektivní studie v populaci prodromálních pacientů, ve které ukázali na velice pravděpodobnou úlohu zánětu, oxidativního stresu a dysregulace hypothalamo-hypofyzární (HPA) osy na zvýšené riziko rozvoje psychotického onemocnění (Perkins et al., 2015).

Velice precizní cestu ke stanovení diagnostického nástroje pro pacienty v riziku rozvoje psychózy použili Chan se spolupracovníky (Chan et al., 2015). Ve své práci nejprve prostřednictvím meta-analýzy identifikovali 26 analytů diskriminujících nezaléčené pacienty s první epizodou schizofrenie od kontrol (kohorta 331 probandů), dále tento soubor analytů validizovali v souboru 181 jedinců, do níž zahrnuli pacienty se známým onemocněním schizofrenního okruhu. V poslední fázi své studie ověřili prediktivní sílu tohoto modelu na 445 probandech ze skupiny v riziku progresu do psychózy. Metabolity tvořící tento diagnostický nástroj zahrnují soubor apolipoproteinů, interleukin, ale například i testosteron (Chan et al., 2015).

Genetické studie zaměřující se na metabolické parametry se nejčastěji věnují genu pro FK506 vázající protein-5, který kóduje protein FKBP51. Dále jsou studie zaměřovány na gen pro receptor pro kortikoliberinový receptor 1. SNP mutace vedou k protražovanému působení kortizolu při jeho uvolňování během stresové reakce (Zannas et al., 2016).

Vedle výše zmíněných biologických materiálů lze k analýze metabolických parametrů použít i moderní zobrazovací metody. Nález jednoprotónové rezonanční spektroskopie popisují alterace u dospívajících v riziku rozvoje duševního onemocnění, které se podobají nálezům u pacientů s rozvinutou schizofrenií. V thalamu, kaudatu a přední cingulární kůře byla popsána deplece NAA, v thalamu a kaudatu pak zvýšení glutamátu a glutaminu, metabolity cholinu byly zvýšeny v předním cingulu (Tandon et al., 2013).

### 1.3. Metabolom

Metabolity jsou konečným produktem interakce mezi genovou expresí, expresí proteinů a buněčným prostředím. Metabolom je pak souhrn jednotlivých metabolitů ve vzorku. Tím vzorkem může být buněčná organela, buňka, tkáň, orgán nebo celý organismus (Kristal, 2005). Metabolomika se zabývá komplexním studiem kvantitativních dat komplexu jednotlivých metabolitů, který odráží funkční stav systému lépe než změny jednotlivých metabolitů. Metabolomika dále doplňuje informace z genomiky, transkriptomiky a proteomiky o stavu systému v rámci různých onemocnění nebo o vlivu vnějších faktorů včetně medikace (Kaddurah-Daouk et al., 2008). Metabolomika může přispět k preklinickému i klinickému výzkumu cestou identifikace biomarkerů. Ty mohou sloužit například při hledání nových směrů farmakologického výzkumu. Mohou se uplatnit jako nové cíle farmak, markery jejich efektivity, ale také toxicity. Metabolomika může rovněž vést ke zkvalitnění diagnostiky onemocnění, lze ji prakticky využít i díky snadnému získání zkoumaného vzorku. V posledních letech byly popsány změny metabolomu u časných onemocnění kardiovaskulárních (Sabatine et al., 2005), metabolických (van Doorn et al., 2007) či onkologických (Fan et al., 2005). Přínos metabolomiky byl zaznamenán i při studiu onemocnění centrální nervové soustavy jako jsou například Parkinsonova nemoc nebo Huntingtonova choroba (Quinones & Kaddurah-Daouk, 2009).

Exaktní diagnostika zůstává velkou výzvou v psychiatrii kde, jak bylo popsáno, se řídíme pouze fenomenologickým klinickým obrazem prezentovaným pacientem a pozorovaným jeho okolím. Studie metabolomu nacházejí u schizofrenie alteraci v hladinách metabolomu lipidů (lipidom), a to specificky u fosfolipidů, což jsou strukturální lipidy tvořící membrány (Kaddurah-Daouk et al., 2007). Tato práce se rovněž věnovala vlivu atypických antipsychotik na tyto změny. Autoři zjistili tendenci k normalizaci nálezu při podávání

risperidonu a olanzapinu, ale nikoli u aripiprazolu. Nálezy lipidomu byly replikovány i ve studiích dvojčat (Tsang et al., 2006). V cerebrospinálním moku nemedikovaných pacientů s první epizodou psychózy bylo zjištěno zvýšení hladiny glukózy s dobrou odpovědí po zahájení terapie (Holmes et al., 2006). Alteracím v metabolomu aminokyselin se věnoval He se spolupracovníky (He et al., 2012) Z jejich nálezů vyplývá změna hladin ornithinu, argininu, glutaminu, histidinu a fosfatidilcholinu. Metabolismus tryptofanu je u pacientů se schizofrenií přesunut od tvorby serotoninu a melatoninu více k cestě syntézy kyseliny kynureninové a chinolinové, které svým působením přispívají k rozvoji psychózy ovlivněním glutamátergního systému (Kindler et al., 2020).

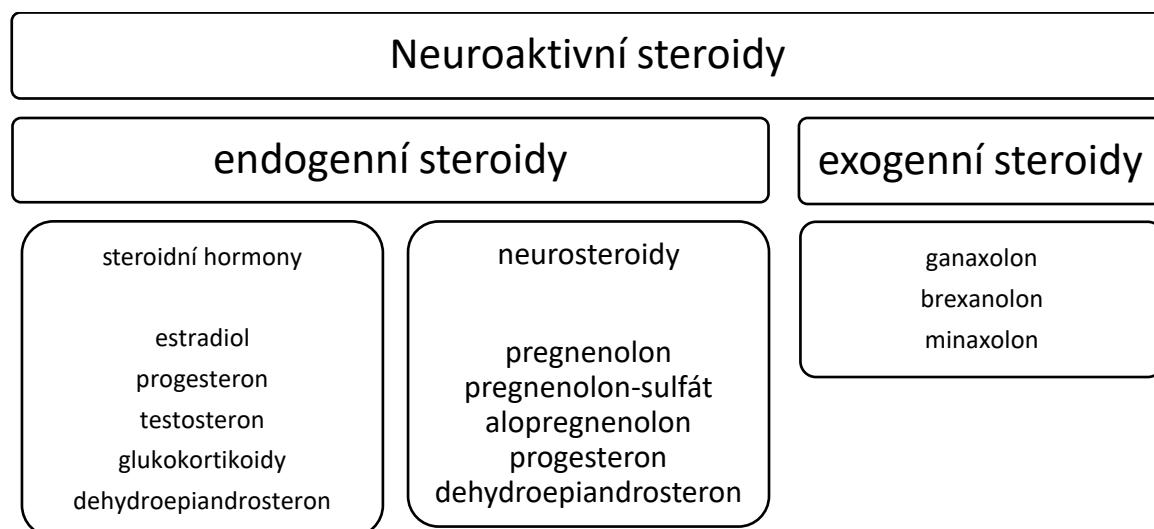
U velké depresivní poruchy (Zheng et al., 2016) se uvažuje o alteraci energetického metabolismu a neurotransmiterů. Další studie doplňují tyto nálezy obnovením metabolomu při úspěšné léčbě pacientů (Bhattacharyya et al., 2019). U bipolární afektivní poruchy jsou nově popisovány změny komplexního metabolismu lipidů (Ribeiro et al., 2017).

### 1.3.1. Steroidní metabolom

V klinické praxi byla především v rámci endokrinologie po dlouhou dobu věnována pozornost jednotlivým steroidním hormonům a jejich alteracím. S rozvojem analytických metod a jejich zpřesňováním se v posledních letech se rovněž zvýšil zájem o studium komplexního souboru látek steroidní povahy, tedy o steroidní metabolom (Knytl & Mohr, 2016; Schiffer et al., 2019). Jako steroidní hormony označujeme látky organické povahy produkované endokrinními žlázami. Tyto látky svou strukturu odvozují od steranového jádra sestávajícího ze čtyř uhlíkových kruhů. Nejčastěji jsou steroidní hormony spojovány s regulací hospodaření s vodou a ionty, stresovou reakcí, reprodukcí a obecně s pohlavním zráním a pohlavními rozdíly. Jejich funkce jsou však mnohem širší a hrají velkou roli při vývoji, zrání a funkci centrální nervové soustavy.

Funkce steroidních látek je zprostředkována dvěma cestami. Po vazbě na intracelulární receptor a přesunu do jádra buňky pak fungují v komplexu jako transkripční faktory a vedou k regulaci exprese genetické informace. Změny navozené tímto takzvaným genomickým procesem můžeme pozorovat během několika hodin až dní (Beato et al., 1996; Zheng, 2009). Některé účinky steroidů na centrální nervovou soustavu jsou ale pozorovány rychleji než v řádu hodin a dnů. To je dáno tím, že vedle popsané cesty genomické mohou neurosteroidy non-

genomickou cestou modulovat excitabilitu neuronů. Toho je dosaženo modulací iontových receptorů různých neurotransmiterových systémů na membránách buněk (Barabás et al., 2018; Tuem & Atey, 2017). Jejich vliv je pak pozorován v řádu vteřin až minut. Steroidy jsou látky lipofilní povahy a díky tomu mohou přecházet nejen buněčnou membránou, ale také hematoencefalickou bariérou (Kim et al., 2000; Reddy, 2010). Bez ohledu na svůj původ jsou steroidy, které ovlivňují centrální nervovou soustavu genomickou nebo non-genomickou cestou, označovány jako neuroaktivní steroidy. Mohou to být tedy látky, které jsou de novo syntetizovány v centrální nervové soustavě (neurosteroidy) nebo látky pocházející z periferních endokrinních žláz nebo steroidní látky exogenního původu (Tabulka 4).



Tabulka 4: Klasifikace neuroaktivních steroidů; (Knytl & Mohr, 2016), upraveno dle (Banga et al., 2013)

### 1.3.1.1. Úvod do syntézy neuroaktivních steroidů a popis zkoumaných metabolitů

Termín neurosteroid použil poprvé Baulieu, když popsal nález dehydroepiandrosteron-sulfátu (DHEA-S) v mozku dlouhou dobu po provedení adrenalektomie a gonadektomie (Baulieu, 1981). Centrální syntéza byla postupně prokázána i

u dalších steroidních hormonů jako například androstendionu, pregnenolonu, deoxykortikosteronu či derivátů progesteronu (Dubrovsky et al., 2004). Později bylo zjištěno, že gliové buňky obsahují enzymatickou výbavu pro syntézu látek steroidní povahy. Prvním limitujícím krokem je přesun cholesterolu na vnitřní mitochondriální membránu, což je zajišťováno translokačním proteinem 18 kDa (TSPO) (Rone et al., 2009). Dalším limitujícím krokem jejich samotné syntézy je konverze cholesterolu na pregnenolon, což probíhá na vnitřní mitochondriální membráně prostřednictvím enzymu desmolázy, tedy cytochromu P450scc (CYP11A1). Od tohoto kroku pak probíhá syntéza tří hlavních skupin steroidů. C21 – gestageny nebo také pregnanové hormony, C19 – androgeny nebo androstanové hormony a C18 – estrogeny nebo také estranové hormony. Další kroky steroidového metabolismu probíhají podle přítomnosti jednotlivých enzymů buď v buněčném cytosolu, endoplazmatickém retikulu nebo v mitochondrii. Z pregnenolonu vzniká progesteron prostřednictvím 3beta hydroxysteroidní dehydrogenázy. 5alfa a 5beta reduktáza jsou pak velice aktivní enzymy zodpovědné za redukci deoxykortikosteronu či kortizolu. Redukce progesteronu vede k syntéze 3alfa-5alfa-tetrahydroxyprogesteronu, což je aktivní metabolit (Mellon, 1994). Dalším důležitým enzymem steroidního soukolí je aromatáza, která konvertuje androgeny na estrogeny. 21 hydroxyláza pak vede k přeměně progesteronu na 11-deoxykortikosteron. Komplexního steroidního metabolismu se účastní i celá řada dalších enzymů, které vedou například ke vzniku polárních konjugátů. Tyto konjugáty pak mění vlastnosti neurosteroidů například v afinitě k receptorovým systémům nebo jejich rozpustnosti v tucích a ve vodě, což se odráží v jejich odbourávání a schopnosti přecházet přes buněčné membrány.

K syntéze látek steroidní povahy dochází v celé řadě orgánů. Primárně se jedná o ovaria, placentu, testes, nadledviny a centrální nervovou soustavu. Na schématu 1 je znázorněn zjednodušený diagram zobrazující syntézu neuroaktivních steroidů. V následujících odstavcích přiblížíme základní charakteristiky jednotlivých steroidních metabolitů, které jsme zvolili pro tuto práci.

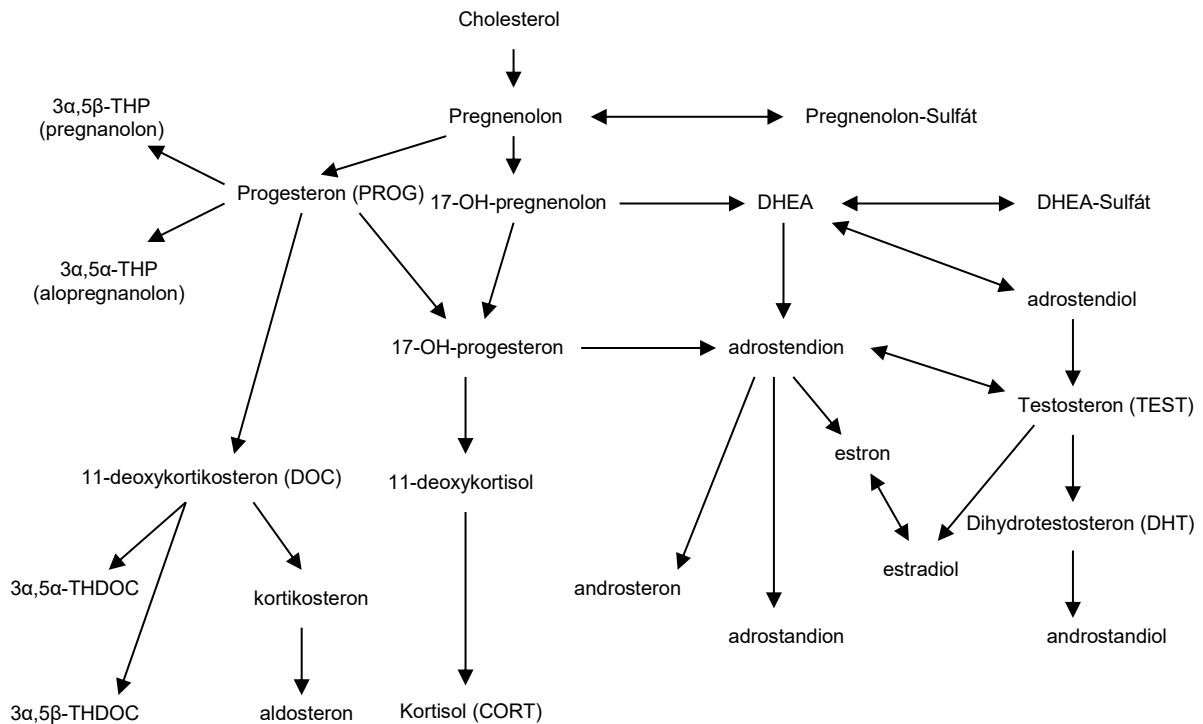


Schéma 1: Zjednodušené zobrazení syntézy neuroaktivních steroidů (DHEA – dehydroepiandrosteron, THDOC – tetrahydrodeoxykortikosteron) (Knytl & Mohr, 2016).

Kortizol je hlavní hormon stresové reakce, který je pod vlivem HPA osy tvořen v zona fasciculata kůry nadledvin. Adrenokortikotropní hormon zvyšuje aktivitu desmolázy, což je limitující krok k syntéze kortizolu a dalších glukokortikoidů. Ve své neaktivní formě je vázán na albumin či glukokortikoidy vázající protein. K aktivaci dochází prostřednictvím enzymu 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenázy 1 (Thau et al., 2022). Pole jeho působení zahrnuje četné systémy od imunity, kardiovaskulárního systému přes metabolismus až po nervový systém. HPA osa podléhá diurnálnímu rytmu a její funkce je řízena zpětnovazebnou kličkou, což vede k tomu, že hladina kortizolu je nejvyšší v ranních hodinách. Vedle toho je zaznamenávána syntéza kortizolu i v CNS, konkrétně například v hipokamu, kde může v nanomolárních koncentracích vést ke zlepšení procesů plasticity (Higo et al., 2011). V CNS pak kortizol působí především prostřednictvím glukokortikoidních receptorů (GR), které se nachází v cytosolu. V komplexu pak působí jako transkripční faktor ovlivňující pozitivně nebo negativně prepis genetické informace v závislosti na izoformě receptoru (Kadmiel & Cidlowski, 2013). Působení kortizolu může být stejně jako u dalších neuroseroidů i non-genomické.

Tvorba testosteronu je zahájena již ve fetálním období pod vlivem genu SRY (sex-related gen na chromozomu Y). Od sedmého týdne vývoje plodu dochází k postupnému vývoji mužských pohlavních orgánů včetně Sertoliho buněk, které svým působkem, Mulleriánským



inhibičním faktorem, vedou k zániku prekurzorů ovaríí a dělohy. Testosteron je pak produkován především Leydigovými buňkami pod vlivem luteinizačního hormonu. Testosteron je zodpovědný za sestup varlat inguinálním kanálem v posledním trimestru těhotenství. Konverzí testosteronu vzniká dihydrotestosteron, který iniciuje vývoj prostaty a vnějších mužských pohlavních orgánů. Testosteron je tedy zodpovědný za sexuální vývoj a spermatogenezi, rovněž hraje hlavní úlohu v tvorbě sekundárních pohlavních znaků: změny hlasu, muskulatury, ochlupení. S postupujícím věkem dochází k oslabení jeho sekrece, což má za následek snížení kostní denzity, snížení libida, zvýšené ukládání tuků či snížení hematopoézy, které může vést až k anemizaci (Nassar & Leslie, 2022). V organismu se vyskytuje buď jako volná frakce (1-2 %), ve vazbě na albumin (40-50 %) nebo ve vazbě na sex hormon binding protein (50-60 %) (Kaufman & Vermeulen, 2005).

Progesteron je zástupcem gestagenů a je tvořen především v ovaríích a v kůře nadledvin. V nadledvinách je díky enzymům 25 alfa-hydroxyláza a 11 alfa-hydroxyláza transformován na glukokortikoidy. Tyto enzymy v ovaríích scházejí. Pod vlivem progesteronu dochází ke změnám endometria během menstruačního cyklu a přeměně prsních žláz v průběhu těhotenství, kdy jeho tvorba probíhá v placentě. Genomické působení progesteronu v CNS probíhá přes progesteronový receptor (Taraborrelli, 2015). Na základě animálních modelů je odvozován neuroprotektivní vliv progesteronu v oblasti kortexu a hippocampu (W. Cai et al., 2008). Z non-genomického působení zdůrazníme jeho úlohu v ovlivnění GABAergního systému, a s tím související jeho možné implikace pro psychiatrii (Pinna et al., 2008).

DHEA je steroidní látka s 19 uhlíkovou strukturou, která vzniká přeměnou pregnenolonu za účasti enzymu P450c17 který zahrnuje 17 alfa-hydroxylázu a 17,20 lyázu (Auchus, 2004). Absence 17 alfa-hydroxylázy vede k narušení pohlavního zrání. Vedle nadledvin je tato látka secernována také v CNS (Compagnone et al., 1995). Jako neurosteroid pak typicky působí skrze cytoplazmatické receptory. Nukleové receptory specifické pro DHEA nebyly identifikovány (Maninger et al., 2009). Mezi neurotransmiterové systémy, které DHEA ovlivňuje, patří především GABA-ergní a glutamatergní. Působením přes sigma-1 receptory také nepřímo ovlivňuje dopaminergní transmissi (Gonzalez-Alvear & Werling, 1994). Na četných animálních studiích je popisován protektivní efekt DHEA, který se týká přežití neuronů v podmínkách hypoxie, traumatu nebo glutamatergní toxicity (Maninger et al., 2009).

11-deoxykortikosteron (DOC) je mineralokortikoid syntetizovaný v zona fasciculata a zona glomerulosa nadledvin. Vedle toho jeho syntéza probíhá také v mozku (Stoffel-Wagner, 2001). Jedná se o 21-uhlíkatý steroid, který vzniká konverzí progesteronu a je prekurzorem aldosteronu a dalších komponent aktivních v CNS. Jedná se především o 3alfa5alfa

tetradexykortikosteron (šalfa5alfaTHDOC) a 3alfa5betaTHDOC (Vinson, 2011), které působí jako silné GABAergní modulátory. Efekt samotného DOC je inhibiční a antikonvulzivní (Craig, 1966).

### 1.3.1.2. Neuroaktivní steroidy a CNS

Neuroaktivní steroidy non-genomickou cestou interagují s četnými neurotransmiterovými systémy (Tabulka 5), mimo jiné s glutamatergním, GABAergním či dopaminergním systémem (Knytl & Mohr, 2016). Úloha těchto systémů v patofyziologii schizofrenie je dobře známa a byla popsána v předchozích kapitolách.

Pregnenolon sulfát a DHEA-S působí pozitivně alostericky na NMDA receptory glutamatergního systému. Efekt a síla interakce závisí na podjednotkovém složení NMDA receptoru a na struktuře neuroaktivního steroidu. Například NMDA receptor s podjednotkami GluN2A a GluN2B je ovlivněn pozitivně a receptor s podjednotkami GluN2C a GluN2D naopak inhibičně (Korinek et al., 2011).

<b>Receptor</b>	<b>Efekt</b>	<b>Neuroaktivní steroid</b>
GABA-A	Pozitivní	progesteron, testosteron, alopregnanolon, THDOC
	negativní	pregnenolon-S, DHEA-S
NMDA	Pozitivní	pregnenolon-S, DHEA-S
	negativní	17h-estradiol
AMPA	negativní	pregnenolon-S
kainát	pozitivní	17h-estradiol
	negativní	pregnenolon-S
glycin	negativní	progesteron, pregnenolon-S
Serotonin 5-HT3	negativní	estradiol, progesteron
Sigma-1	pozitivní	pregnenolon-S, DHEA-S
	negativní	progesteron
nikotinový	negativní	progesteron

Tabulka 5: Efekt neuroaktivních steroidů na neurotransmiterové systémy (Knytl & Mohr, 2016)

Jako pozitivní alosterické modulátory GABA-A receptorů se uplatňují alopregnanolon, allotetrahydrodeoxykortikosteron nebo androstandiol, naopak negativně působí sulfátové konjugáty, jako jsou například DHEA-S nebo pregnenolon sulfát (Reddy, 2010). K této alosterické modulaci dochází při nižších koncentracích neuroaktivních steroidů. Při koncentraci nad 1 mikroM dochází k přímé aktivaci GABA-A receptoru. V těchto koncentracích se ale neurosteroidy v CNS člověka nevyskytují (Le Mellédo & Baker, 2002). Vazba ligandů na GABA-A receptory je podmíněna jejich podjednotkovým složením. Receptory obsahující podjednotky  $\delta$ , méně pak  $\gamma$  a některé  $\alpha$  vykazují vyšší afinitu k neurosteroidům (Belelli et al., 2002). Jako nejsilnější modulátor GABA-A receptorů se jeví alopregnanolon, který zvyšuje aktivitu receptoru až desetkrát (Bitran et al., 1995). Samy neuroaktivní steroidy mohou ovlivňovat expresi podjednotek receptorů pro GABA a tím měnit jeho aktivitu, tato vlastnost byla studována u alopregnanolonu a progesteronu (Biggio et al., 2006; Follesa et al., 2001). Neurosteroidy svým působením ovlivňují jak extrasynaptické receptory zodpovědné především za tonickou inhibici, tak i postsynaptické receptory ovlivňující inhibici fázickou. Systematický přehled odhalil strukturální vlastnosti neurosteroidů, které vedou k vyšší pozitivní alosterické modulaci GABA-A receptorů. Jedná se například o přítomnost hydroxylové skupiny na uhlíku C3, dále  $\alpha$  pozice vodíkového kationtu na C5 (Zorumski et al., 2000).

Na animálních modelech byla prokázána interakce progesteronu s hladinou dopaminu v bazálních gangliích. Při akutním podání i při dlouhodobé administraci dochází k elevaci dopaminu (Petitclerc et al., 1995). Naopak alopregnanolon dopaminergní transmissi tlumí (Laconi & Cabrera, 2002). K ovlivnění dopaminergní transmise neuroaktivními steroidy dochází přímo nebo prostřednictvím GABAergního systému.

Skrze GABAergní systém je rovněž zprostředkována inhibice serotoninergní transmise z nucleus raphe dorsalis při akutní administraci alopregnanolonu (Kaura et al., 2007). Při jeho chronickém podávání nebo v období těhotenství, při zvýšených hladinách progesteronu, je naopak transmise serotoninu zvýšena (Robichaud & Debonnel, 2006).

### 1.3.1.3. Neuroaktivní steroidy a vybrané duševní poruchy

Svým působením na složky CNS se neuroaktivní steroidy mohou podílet na patofyziologických mechanismech různých duševních onemocnění.

U bipolární afektivní poruchy je diskutován stabilizační efekt neurosteroidů a souvislost mezi změnami jejich hladin s kolísáním nálad během menstruačního cyklu a výskytem poruch nálad v poporodním období. Hladiny progesteronu, alopregnanolonu, pregnenolonu a DHEA byly zaznamenány zvýšené u pacientů s bipolární poruchou (Hardoy et al., 2006; Marx et al., 2006). Podobně jako antipsychotika, tak i stabilizátory nálady mají vliv na úpravu alterovaných hladin neurosteroidů. Například u hlodavců, kterým bylo podáváno lithium, byla oproti kontrolnímu vzorku prokázána elevace alopregnanolonu a pregnenolonu (Marx et al., 2008). Léčba fluoxetinem navíc stabilizuje hladiny neuroaktivních steroidů během depresivních fází (Carta et al., 2012). Dále některá z farmak užívaných k léčbě bipolární poruchy účinkují přes GABAergní systém, což vede k úvaze o využití neurosteroidů v léčbě. Brown a spolupracovníci zaznamenali dílčí úspěch v léčbě bipolární deprese podáváním pregnenolonu (Brown et al., 2014).

U pacientů s depresivní poruchou jsou zaznamenány opakované nálezy alterace alopregnanolonu. Vedle alopregnanolonu jsou i další 3alfa redukované neurosteroidy pozitivně modulující GABA-A receptory alterovány u depresivní poruchy (Uzunova et al., 2006). Alopregnanolon a pregnenolon byly zachyceny snižené rovněž v mozkomíšním moku (George et al., 1994). Hladiny neurosteroidů jsou normalizovány při efektivní léčbě selektivními inhibitory vychytávání serotoninu (Uzunova et al., 1998; van Broekhoven & Verkes, 2003), podobný efekt zaznamenal rovněž mirtazapin, který zvýšil plazmatickou hladinu alopregnanolonu, pregnanolonu, alopregnanolonu a pregnandionu (Schüle et al., 2006). Studie u nefarmakologických intervencí, jako elektrokonvulzivní terapie, repetitivně transkraniální magnetická stimulace nebo spánková deprivace, podobný efekt neprokázaly (Padberg et al., 2002; Turan et al., 2014). Alopregnanolon má anxiolytický efekt (Eser et al., 2006). Podávání DHEA ve dvojité slepé studii signifikantně převyšovalo placebo v antidepresivním působení (Wolkowitz et al., 1999). Tyto nálezy vedly k výzkumu možného terapeutického využití této alterace. Intravenózní podání brexanolonu (analog alopregnanolonu) vedlo k signifikantnímu snížení deprese na Hamiltonově škále ve 2. fázi klinického testování u pacientek s poporodní depresí (Kanes et al., 2017). Při alteracích neurosteroidních substancí u depresivních pacientů se nabízí i jejich využití na poli diagnostiky. Nálezy jednotlivých steroidů jsou však nekonzistentní. Zde přichází opět v úvahu využití metabolomiky jako komplexního nástroje. Využití steroidního metabolomu vedlo ve studii k absolutnímu odlišení depresivních pacientů od kontrolní skupiny, navíc se senzitivitou 85% a specificitou 90% byl tento model schopen odlišit pacienty s depresivní poruchou od poruch úzkostných (Šrámková et al., 2017).

U úzkostných poruch byly publikovány heterogenní nálezy týkající se změn hladin progesteronu, pregnenolonu, DHEA, DHEA-S a dalších (Longone et al., 2008). U pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou a sociální fobií jsou nálezy sníženého pregnenolon sulfátu (Heydari & Le Mellédo, 2002). U panické poruchy opakovaně zaznamenáváme zvýšený alopregnanolon a pregnanolon a naopak snížení isopregnanolonu (Ströhle et al., 2002). Podávání panikogenů, látek vyvolávajících panickou ataku, vedlo u pentagastrinu k elevaci DHEA, jehož hladiny korelovaly se závažností symptomů (Tait et al., 2002). Podávání cholecystokininu-4 vedlo u zdravých dobrovolníků k elevaci tetrahydrodekokortikosteronu, podobně jako DHEA v předchozí studii koreloval s mírou úzkosti (Eser et al., 2005). U posttraumatické stresové poruchy je pozornost centrována na DHEA (Yehuda et al., 2006). Jeho hladiny jsou elevované a poměr kortizol/DHEA snížený. Hladina DHEA dokonce koreluje s tíží symptomů. Studie u pacientů vykazujících suicidální jednání v rámci PTSD opět odhalila korelaci s DHEA (Butterfield et al., 2005).

#### 1.3.1.4. Neuroaktivní steroidy a schizofrenie

Literatura vysvětluje pohlavní rozdíly ve výskytu, průběhu, závažnosti a terapeutické odpovědi u schizofrenie zpravidla rozdílnými hladinami gonadálních steroidů (Gogos et al., 2019; Sánchez et al., 2010). U žen začíná schizofrenie o několik let později než u mužů, druhý vrchol výskytu je zaznamenáván v době okolo menopauzy. U žen se dále vyskytují méně závažné formy s převahou pozitivních symptomů; ženy jsou senzitivnější k léčbě antipsychotiky, stejně jako k jejich nežádoucím účinkům. Tyto rozdíly jsou vysvětlovány protektivním antidopaminergním působením estrogenů (Salokangas, 2004).

Jak bylo zmíněno výše, i receptory dalších neurotransmitterových systémů, jako je systém GABAergní, serotoninergní či glutamatergní, jsou modulovány prostřednictvím neuroaktivních steroidů (Dean, 2000). Uvažuje se, že snížená hladina pozitivních modulátorů GABA-A receptorů (alopregnanolon, THDOC), či naopak zvýšená hladina antagonistů GABA-A receptorů (DHEA a DHEA-S) mohou společně přispívat ke snížení fungování GABAergního neurotransmitterového systému, které je popisováno u schizofrenie (Gonzalez-Burgos et al., 2011). Ke zvýšené serotoninergní aktivitě u schizofrenie (Akhondzadeh, 2001) může přispívat snížení hladiny progesteronu a alopregnanolonu (MacKenzie et al., 2007). Downregulace

NMDA receptorů by mohla být vysvětlena zvýšenou hladinou DHEA a DHEA-S, které pozitivně stimulují tyto receptory prostřednictvím sigma-1 receptorů (Gao et al., 2000).

Hladiny neuroaktivních steroidů jsou u pacientů trpících psychotickým onemocněním alterovány. Výsledky jednotlivých studií jsou však často nekonzistentní či přímo kontradiktorní, a proto je zapotřebí dalšího výzkumu a určit, zda by hladiny neuroaktivních steroidů mohly v budoucnu sloužit jako ukazatel rozvoje, závažnosti či prognózy schizofrenie. U nemedikovaných pacientů bylo zjištěno mírné, avšak nesignifikantní snížení alopregnanolonu a pregnenolonu (Marx et al., 2004). Také další studie tyto poznatky potvrzují a ukazují sníženou hladinu pregnenolonu (Ritsner, Maayan, et al., 2007) a dalších 5-alfa a 5-beta metabolitů progesteronu (Bicikova et al., 2013). Novější studie rovněž ukazují zvýšenou hladinu DHEA a DHEA-S u nemedikovaných prvních epizod schizofrenie (Strous et al., 2004), na rozdíl od starších metodologicky nepřesnějších studií, kde byla nalezena naopak snížená hladina těchto androsteronů (Oertel et al., 1974). U mužů s chronickou schizofrenií se vyskytuje alterovaná hladina progesteronu. Zatímco v některých studiích bylo ukázáno, že hladina progesteronu je zvýšená (Breier & Buchanan, 1992), jiné studie naznačují, že progesteron je naopak snížený (Taherianfard & Shariaty, 2004). Podobně jako u prvních epizod i u chronických pacientů byla zjištěna elevace DHEA a DHEA-S v séru (di Michele et al., 2005). Vzhledem k nekonzistentním nálezům a k narušenému dennímu cyklu produkce DHEA u pacientů se schizofrenií byl jako lepší ukazatel navržen poměr kortizol/DHEA a kortizol/DHEA-S než absolutní hladiny těchto neuroaktivních steroidů. Tyto relativní poměry jsou u pacientů oproti zdravým kontrolám zvýšené (Ritsner et al., 2004; Ritsner, Gibel, et al., 2007). Opakovaně replikovaným nálezem u pacientů se schizofrenií je elevace ranních hladin kortizolu a alterace diurnálního rytmu jeho sekrece. To se podařilo ověřit metaanalýzou 2613 případů (Gallagher et al., 2007).

Zajímavou možností pohledu na vztah mezi schizofrenií a neuroaktivními steroidy představuje takzvaný steroidní metabolom. Jedná se o soubor steroidních hormonů. Dle prvních studií by se mohl stát relevantním nástrojem k diagnostice schizofrenie (Bicikova et al., 2013; Hampl et al., 2011). Jedná se rovněž o jedno z východisek naší práce. V Endokrinologickém ústavu ČR, ve spolupráci s naším pracovištěm (Psychiatrické centrum Praha, předchůdce NUDZ), se na vzorku nemedikovaných pacientů (13 mužů a 8 žen) podařilo prokázat signifikantní odlišení pacientů s psychotickým onemocněním a zdravých kontrol na základě rozdílných hladin neuroaktivních steroidů, v tomto případě tedy metabolomu skládajícího se ze 17 nekonjugovaných a 14 polárních konjugátů (Bicikova et al., 2011).

Neuroaktivní steroidy také korelují s různou symptomatologií a různou mírou závažnosti onemocnění. Například se ukazuje, že hladiny pregnenolonu mají negativní vztah k závažnosti onemocnění (Marx et al. 2004). Navíc tento neuroaktivní steroid koreluje s výskytem úzkosti, se kterou souvisí i vyšší hladina DHEA (Ritsner et al., 2004). Hladiny DHEA-S u pacientů s první epizodou korelují negativně se závažností a s agresivitou (Strous et al., 2004). Shirayama se spolupracovníky dávají do souvislosti změněné hladiny testosteronu, ACTH a kortizolu se závažností negativních symptomů (Shirayama et al., 2002). Změněné hladiny DHEA, jeho sulfátovaného metabolitu a androstendionu souvisí s kognitivním deficitem, který nalzáme u schizofrenie (Ritsner & Strous, 2010). Výsledky malé studie na vzorcích posmrtně odebrané tkáně mozku pacientů, kteří trpěli schizofrenií a spáchali sebevraždu, naznačují, že by nízká hladina pregnenolonu mohla souviset s neurobiologií suicidálního chování (Youssef et al., 2015).

Medikace používaná v léčbě psychotických poruch má vliv na obnovení původní hladiny neuroaktivních steroidů. Ve studiích provedených na hlodavcích bylo ukázáno, že klozapin a olanzapin zvyšují koncentraci 3alfa5alfaTHP (Marx et al., 2003) a klozapin navíc zvyšuje 3alfa5alfaTHDOC (Barbaccia et al., 2001). Tato studie také prokázala, že tyto změny nastávají při akutní administraci léku a klozapin si tuto vlastnost udržuje i při dlouhodobém podávání. V jiné studii klozapin snižoval hladinu DHEA a DHEA-S, přičemž risperidon a haloperidol takové schopnosti nemají (Nechmad et al., 2003). Změna hladin neuroaktivních steroidů by mohla přispívat k účinkům některých antipsychotik skrze modulaci GABAergního systému. Podle závěrů MacKenzieho a spolupracovníků zvýšená hladina 3alfa5alfaTHP, pozitivního modulátoru, a snížení hladin DHEA a DHEA-S, negativních modulátoru GABA-A receptorů, by mohly ve výsledku vést ke zvýšení GABAergní transmise v kortexu a tím přispět ke zlepšení symptomů nemoci (MacKenzie et al., 2007). Podle studie Ugala z roku 2004 se ukazuje, že zvýšení 3alfa5alfaTHP není pouze vedlejším efektem podávání olanzapinu, ale že se jedná o součást mechanismu jeho účinku (Ugale et al., 2004).

Jak bylo zmíněno v úvodu, neuroaktivní steroidy mají vlastní antipsychotický potenciál, čehož je možno využít v terapii. Například podávání pregnenolonu se ukazuje jako zajímavá cesta adjuvantní terapie. Pregnenolon v pilotní studii pozitivně ovlivnil negativní symptomy schizofrenie (Marx et al., 2009). V této a dalších pracích (Ritsner et al., 2010) se také ukázalo, že podávání pregnenolonu zlepšuje i kognitivní funkce pacientů. Podle Marxe a spolupracovníků došlo při jeho podávání k signifikantnímu zlepšení celkového fungování pacientů (Marx et al., 2014). Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie podávání DHEA

prokázala signifikantní zlepšení negativních symptomů a úzkosti u pacientů trpících schizofrenií (Strous et al., 2003).

### 1.3.1.5. Neuroaktivní steroidy a stresová reakce

Jako stres označujeme stav vedoucí k vychýlení rovnováhy organismu, což má za následek rozvoj komplexu reakcí ať už fyziologických či behaviorálních, které směřují ke znovunastolení původní homeostázy (McEwen, 2007). Hlavním prostředníkem odpovědi na stres je hypotalamo-hypofyzárně-adrenergní (HPA) osa, která je zodpovědná za biologickou reaktivitu organismu. Kortikální vstupy do nucleus paraventricularis vedou k syntéze korikoliberinu (CRH), který z předního hypofyzárního laloku uvolňuje adrenokortikotropní hormon (ACTH), ten se dostává do kůry nadledvin, kde dochází k sekreci glukokortikoidů, především kortizolu. Ty pak zpětnovazebným mechanismem udržují homeostázu celého systému díky vazbě na glukokortikoidní receptory v CNS (Holtzman et al., 2013).

Stres hraje důležitou roli v rozvoji a průběhu psychických onemocnění včetně schizofrenie, jak bylo popsáno v dřívějších kapitolách, a to především jeho dlouhodobé působení. Mechanismy protrahovaného působení kortizolu byly opakovaně zdokumentovány. Dochází ke snížení počtu synapsí a dendritických trnů v hipokampu a v prefrontálním kortexu a dále je snížena neuronální plasticita (McEwen, 2012). Dochází k poruchám myelinizace, ovlivnění iontových kanálů pro vápenaté ionty či ke změnám ve výbavě aminokyselin gliových buněk (Damsted et al., 2011).

Signálů, které podporují dysregulaci HPA osy u pacientů se schizofrenií je mnoho. U těchto pacientů jsou opakovaně nalézány vyšší hladiny bazálního kortizolu, ale také následně jeho snížení při podávání antipsychotické medikace (Venkatasubramanian et al., 2010). Stejně tak je pozorována nonsuprese sekrece kortizolu u dexametazonového supresního testu (Walker et al., 2008b). Zároveň při podávání kortikoidů v rámci terapie jiných stavů dochází k rozvoji psychotických příznaků (Buchman, 2001).

Chronická dysregulace stresové reakce u pacientů se schizofrenií vede nejenom k zvýraznění symptomů nemoci, ale také ke zhoršení fyzického zdraví a může se podílet na zkrácené době dožití (Bradley & Dinan, 2010). Chronický stres vede k vyššímu riziku rozvoje obezity, diabetu melitu 2. typu, hypertenze a dalších kardiovaskulárních chorob (Rosmond, 2005).



Neuroaktivní steroidy by mohly na homeostázu stresové reakce působit zpětnovazebným mechanismem (MacKenzie et al., 2007). GABAergní transmise má tlumivý vliv na HPA osu. V souladu s těmito fakty se v animálních modelech objevuje elevace pregnenolonu, progesteronu nebo alopregnanolonu (Higashi et al., 2005). Zpětnovazebně pak zvýšení pozitivních modulátorů GABA transmise může vést k jejímu posílení a antagonizaci negativního efektu stresu na tento inhibiční neurotransmitter (Majewska, 1992). Přesné mechanismy, jakými stres indukuje syntézu neuroaktivních steroidů, nejsou plně známy. V literatuře je například diskutována úloha diazepam binding inhibitor (Ferrarese et al., 1993). Dále je uváděna role adenylát cyklázy (Rone et al., 2009). V periferních tkáních může hrát roli influx kalcia intracelulárně prostřednictvím nízkonapěťových kanálů typu T. V CNS má obdobný výsledek influx via NMDA-R, což vede k zvýšení konverze cholesterolu na pregnenolon (Kimoto et al., 2001).

Chronický stres vede naopak ke snížení hladin pregnenolonu, progesteronu a alopregnanolonu (Serra et al., 2000) a tím k oslabení tonu GABAergního systému, což může dále podporovat dysregulaci HPA osy (Crowley & Girdler, 2014). Informací o tomto procesu je méně než u akutního stresu. Hovoří se především o vlivu tonické aktivace glutamatergního systému a dlouhodobé expozici glukokortikoidů (Zorumski et al., 2013). Dále je zvažován přímý zásah chronického stresu do biosyntézy neurosteroidů prostřednictvím downregulace TSPO nebo 5alfa reduktázy (Rupprecht et al., 2010).

Vezmeme-li do úvahy fakt, že stresová reakce a její alterace či její dlouhodobé působení se podílí na vývoji a průběhu psychiatrických onemocnění včetně schizofrenie, a dále je prokázána interakce mezi stresovou osou a neuroaktivními steroidy, tak se nám dostávají do rukou argumenty k pokračování výzkumu v této oblasti včetně zkoumání možností terapeutických intervencí prostřednictvím neuroaktivních steroidů exogenní povahy.

#### 1.3.1.6. Analýza neuroaktivních steroidů

Jak je shrnuto v předchozím textu, neuroaktivní steroidy jsou látky, které bohatě interagují CNS na mnoha úrovních. Otázka tedy nestojí zda, ale jak se podílejí na patofyziologických mechanismech duševních poruch. Prvním krokem k zodpovězení této otázky je potřeba přesného stanovení jejich hladin.

První použitou metodou byla kolorimetrie (Cohen & Bates, 1947). V průběhu druhé poloviny 20. století došlo k prudkému rozvoji laboratorních metod a v současnosti je za jednu z nejkvalitnějších metod k stanovení složek steroidního metabolomu považována hmotnostní spektroskopie (Conklin & Knezevic, 2020). V posledních dekádách se metoda kapalně chromatografie – hmotnostní spektroskopie (LC-MS) prosazuje nad plynovou chromatografií – hmotnostní spektroskopií (GC-MS) díky rychlosti, automatizaci, vyšší specificitě a snadnější přípravě vzorků (Wudy et al., 2018). Při stanovování komplexního metabolomu se však analytické metody stále musí vypořádávat s řadou překážek. Především je nutné zmínit širokou variabilitu koncentrací jak mezi jednotlivými látkami, tak v rámci jednoho metabolitu. Dalším limitujícím faktorem je extrakce steroidních látek z odebraného vzorku, kde může hrát roli polarita molekul či jejich podobná molekulová hmotnost (Olesti et al., 2021).

Získané výsledky je také nutné interpretovat na základě použitého vzorku. Neuroaktivní steroidy, pokud jsou nekonjugované, prochází difuzí hematoencefalickou bariérou. V případě polárních konjugátů je transport limitován kapacitou přenašečů (Hampl et al., 2015). Kromě séra, plazmy a mozkomíšního moku je možné k analýze neurosteroidů použít také sliny, vlasy či moč. Samotná mozková tkáň je využitelná pouze v postmortem studiích a v animálních modelech.

Vedle samotné metody a materiálu je při analýze neuroaktivních steroidů a získaných výsledků nutné zohlednit řadu modulujících faktorů. Lidský organismus vykazuje 24 hodinový cyklus, který nám pomáhá přizpůsobovat se střídání dne a noci. Hladiny například kortizolu, testosteronu nebo DHEA v průběhu tohoto cyklu významně kolísají (Parikh et al., 2018). Dalším modulujícím faktorem je věk probandů, jehož vliv je popsán například ve studii Keevila a spolupracovníků v souvislosti s poklesem testosteronu (Keevil et al., 2017). V neposlední řadě je zásadním determinujícím faktorem v syntéze, koncentraci a účincích některých neurosteroidů biologické pohlaví (Brandt et al., 2020; Fester & Rune, 2021). U žen navíc hraje důležitou roli i pohlavní zrání a menstruační cyklus (Brown, 2011).

## 2. Hypotézy a cíle práce:

Navzdory mnohým dílčím poznatkům, které shrnuji v úvodu práce, je stále úloha neuroaktivních steroidů u schizofrenie nejasná a výsledky jednotlivých studií jsou často kontradiktorní. Vzhledem ke komplexnosti steroidního metabolomu mají studie věnující se pouze jednomu metabolitu omezenou výpovědní hodnotu. U populace v riziku rozvoje psychotického onemocnění máme k dispozici ještě méně informací, které se navíc týkají pouze izolovaných metabolitů.

Ve své dizertační práci, která je součástí dlouhodobého výzkumného projektu sledování pacientů s první epizodou psychotického onemocnění, jsem se zaměřil na skupinu zdravých sourozenců těchto pacientů, jako na geneticky definovanou skupinu ve vyšším riziku rozvoje psychózy. Porovnáním se skupinou pacientů s první epizodou psychózy a zdravými dobrovolníky bez pozitivní rodinné anamnézy u příbuzných prvního řádu, jsem se pokusil identifikovat hladiny neuroaktivních steroidů jako endofenotyp psychotického onemocnění.

Jako vhodné se jeví zkoumání dvou endofenotypů z různých skupin (Hosák, 2022), validitu neuroaktivních steroidů u populace v riziku rozvoje schizofrenie jsme se tudíž rozhodli testovat analýzou jejich možných interakcí s již popsáním endofenotypem deficitu kognitivních funkcí. Pro tento účel jsme pro analýzu vybrali ty neuroaktivní steroidy, u nichž je v literatuře popsána interakce s kognitivními funkcemi. Kognitivní deficit jsme zvolili z důvodu robustních nálezů jak v našich studiích, tak i ve světové literatuře (Bora, 2017; Voráčková et al., 2021)

### Výzkumné cíle:

1. Zjistit, zda abnormality hladin neuroaktivních steroidů představují endofenotyp psychotického onemocnění. Porovnány budou skupiny zdravých sourozenců pacientů, pacienti s první epizodou psychotického onemocnění a kontrolní skupina zdravých dobrovolníků bez pozitivní rodinné anamnézy.

2. Replikovat výsledky prokazující deficit kognitivních funkcí jako endofenotyp u populace v riziku rozvoje psychotického onemocnění. Porovnány budou skupiny sourozenců pacientů s psychotickým onemocněním, pacienti s první epizodou psychózy a zdraví dobrovolníci.

3. Zjistit, zda neuroaktivní steroidy korelují s endofenotypem kognitivního deficitu. Korelovány budou jednotlivé domény kognitivních funkcí s hladinami neuroaktivních steroidů. Korelace budou provedeny u skupin zdravých sourozenců pacientů s psychotickým onemocněním, u pacientů s první epizodou psychózy a u zdravých kontrol.

Hypotézy:

H01 Plazmatické hladiny neuroaktivních steroidů u zdravých sourozenců pacientů s první epizodou psychózy jsou srovnatelné s hladinami u zdravých kontrol (bez rodinné anamnézy psychotického onemocnění u příbuzných prvního řádu) a těmi u pacientů s psychotickým onemocněním (nulová hypotéza).

H02 Není rozdíl ve výsledcích testů domén kognitivních funkcí u zdravých sourozenců pacientů s psychotickým onemocněním, u zdravých kontrol (bez rodinné anamnézy psychotického onemocnění u příbuzných prvního řádu) a skupinou pacientů s první epizodou psychózy (nulová hypotéza).

H03 Hladiny vybraných neuroaktivních steroidů nekorelují s doménami kognitivních funkcí u zdravých sourozenců pacientů s první epizodou psychotického onemocnění, pacientů s první epizodou psychózy ani u zdravých kontrol (bez pozitivní rodinné anamnézy u příbuzných prvního řádu) (nulová hypotéza).

### 3. Metodika

Studie probíhala v NÚDZ, Klecany, jako podprojekt dlouhodobého výzkumného projektu Early Stage Schizophrenia Outcome Study – ESO (Spaniel et al., 2016), který sleduje pacienty s psychotickým onemocněním v jeho počátcích a byla podpořena grantovým projektem Agentury zdravotnického výzkumu Ministerstva zdravotnictví ČR (15-28998A: Endofenotypy psychotického onemocnění). Součástí našeho projektu byly tři zkoumané skupiny populace. První skupinu (1) tvořili pacienti s psychotickým onemocněním podle diagnostických kritérií MKN-10, byli to pacienti s diagnózami schizofrenie (F20.x), akutní psychózy (F23.x) či schizoafektivní poruchy (F25.x). Druhou skupinu (2) tvořili zdraví sourozenci pacientů s psychotickým onemocněním. Tito sourozenci byli osloveni telefonicky po předchozím souhlasu příbuzného pacienta, případně byli osloveni již během jeho hospitalizace. Kontrolní skupinu (3) tvořili zdraví jedinci korespondující věkem a pohlavním rozložením, bez anamnézy duševního onemocnění, a to ani mezi příbuznými prvního řádu. Vylučovací kritéria byla pro všechny tři skupiny stejná. Jednalo se o organické poškození mozku, neurologické nebo endokrinologické onemocnění, závislost na návykových látkách, mentální retardace, motorické nebo smyslové postižení a neschopnost poskytnout informovaný souhlas. Účast ve studii byla podmíněna podpisem informovaného souhlasu, který prošel schválením Etickou komisí NÚDZ.

Od skupiny pacientů (1) byla získána základní demografická data (pohlaví, věk, vzdělání, rodinný stav), dále anamnestické údaje o délce celkového trvání nemoci, o době neléčené psychózy, o době užívání antipsychotik a jejich dávce v podobě chlorpromazinového ekvivalentu. Přítomnost psychotického onemocnění byla u pacientů vedle klidnického vyšetření, potvrzena i na základě standardizovaného dotazníku M.I.N.I. – Mini International Neuropsychiatric Interview. Všichni pacienti byli vyšetřeni škálou Clinical Global Impression (CGI) a škálou PANSS – Škála pozitivních a negativních příznaků schizofrenie ke zhodnocení závažnosti psychopatologie.

U skupiny zdravých sourozenců (2) jsme získali stejná demografická data (věk, pohlaví, vzdělání). U této skupiny jsme použili M.I.N.I. k potvrzení či vyloučení psychotického onemocnění a dalších psychiatrických diagnóz. Vzhledem k charakteru skupiny, kdy se jednalo o jasně definovanou populaci ve vyšším genetickém riziku rozvoje psychózy, jsme s každým účastníkem prošli dotazník Scale of Prodromal Symptoms (SOPS), který slouží k identifikaci

oslabených nebo krátkých psychotických příznaků a má schopnost odhalit i plně propuknutou psychózu (Miller et al., 2003).

Od kontrolní skupiny (3) byly také odebrány demografické údaje a dotazník M.I.N.I. byl použit k vyloučení psychotického onemocnění a dalších psychiatrických diagnóz. Anamnestický dotazník rodinného výskytu duševních onemocnění byl použit k vyloučení přítomnosti psychózy u příbuzných prvního řádu.

Analýza neurosteroidů byla provedena ze vzorků krevního séra, které byly odebrány po 12 hodinovém lačnění. U žen byl odběr směřován do folikulární fáze menstruačního cyklu, aby byla minimalizována variabilita v hladinách steroidních hormonů během různých fází menstruačního cyklu. K analýze neurosteroidů byla použita metoda kapalně chromatografie a hmotnostní spektroskopie v laboratoři Českého vysokého učení technického v Praze. K analýze byly zvoleny kortizol (CORT), 11-deoxykortikosteron (DOC), testosteron (TEST), dehydroepiandrosteron (DHEA), dihydrotestosteron (DHT) a progesteron (PROG). Tyto neuroaktivní steroidy byly již v minulosti identifikovány jako látky s možnou interakcí s úrovní kognitivních funkcí.

Kognitivní testy byly zadány trénovaným psychologem za použití metody jak tužka papír, tak i počítačových verzí testů. Složení testů neuropsychologické baterie bylo založeno na konsenzu odborníků a na našich předchozích výzkumech (Nuechterlein et al., 2008; Rodriguez et al., 2017). Testy hodnotily kognitivní funkce v následujících doménách:

- psychomotorické tempo/tempo zpracování informací: Test verbální fluence; Stroopův test – barvy, slova; Test cesty A (TMT-A); Wechslerův test inteligence pro dospělé (WAIS-III) – kódování čísla a písmena
- pozornost: Continuous Performance Task (CPT)
- pracovní paměť/flexibilita: WAIS-III - řazení písmen a čísel, opakování čísel; Wechsler Memory Scale (WMS-III)
- verbální paměť: Paměťový test učení (AVLT), WAIS-III - logická paměť
- vizuální paměť: Reyova-Osterriethova komplexní figura
- abstrakce: WAIS-III - podobnosti, porozumění, třídění obrázků. Wisconsinský test třídění karet (WCST), Londýnská věž (ToL)

Účastníci studie byli testováni ve dvou po sobě jdoucích sezeních oddělených přestávkou. Celková doba vyšetření nepřesáhla 120 minut.

Fischerův exaktní test byl použit k detekci možných rozdílů v distribuci pohlaví a vzdělání mezi jednotlivými skupinami. Neparametrický Kruskal-Wallisův test a epsilon kvadrát jako effect-size byly použity k posouzení věkových rozdílů a porovnání rozdílů v hladinách neuroaktivních steroidů mezi skupinami a k zhodnocení rozdílů skupin ve výkonu kognitivních funkcí. Dunnův test jsme použili v post-hoc analýzách, v několikanásobném porovnání. P hodnoty byly přizpůsobeny Benjamini–Hochbergovou metodou. Neparametrická verze analýzy kovariát (ANCOVA) byla využita k porovnání hladin neuroaktivních steroidů mezi skupinami ve vztahu ke kognitivním výkonu. Pro provedení statické analýzy byl použit software R verze 3.3.2.

## 4. Výsledky

### 4.1. Demografická, anamnestická a klinická data

Celkově bylo do studie zařazeno 74 subjektů (22 pacientů, 23 zdravých sourozenců a 29 kontrol). Šest pacientů a jeden zdravý sourozenec byli vyloučeni z analýz z následujících důvodů: přítomnost pozitivních příznaků psychotického onemocnění během kognitivního testování, čeština nebyla mateřským jazykem, mnohočetné psychotické epizody v anamnéze a nesprávná diagnóza. Analyzovaný vzorek tedy finálně zahrnoval 67 subjektů (16 prvních epizod psychózy, 22 zdravých sourozenců a 29 kontrol). Mezi skupinami jsme nezjistili signifikantní rozdíl v zastoupení pohlaví (Fischerův exaktní test:  $p = 0,535$ ; Cramerovo  $V = 0,14$ ), vzdělání (Fischerův exaktní test:  $p = 0,09$ ; Cramerovo  $V = 0,32$ ), nebo věku [Kruskal–Wallisův test:  $H(2) = 2,95$ ,  $p = 0,23$ ;  $\varepsilon_2 = 0,05$ ]. Detaily uvádíme v tabulce 6.

		<b>Pacienti (n=16)</b>	<b>Sourozenci (n=22)</b>	<b>Kontroly (n=29)</b>	<b>Celkem (n=67)</b>
<b>Pohlaví</b>	Muži (%)	8 (50)	15 (68)	17 (59)	40 (60)
	Ženy (%)	8 (50)	7 (32)	12 (41)	27 (40)
<b>Věk (roky)</b>	Průměr (S.D.)	25,81 (5,56)	29,27 (7,32)	29,38 (6,48)	28,49 (6,65)
	Medián	26,5	29	29	28
<b>Vzdělání</b>	Základní (%)	3 (19)	0 (0)	1 (3)	4 (6)
	Střední, bez maturity (%)	3 (19)	6 (27)	2 (7)	11 (16)
	Střední, s maturitou (%)	4 (25)	11 (50)	15 (52)	30 (45)
	Univerzita (%)	6 (37)	5 (23)	9 (31)	20 (30)
	Vyšší odborné (%)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	2 (3)

Tabulka 6: Studijní vzorek a demografické charakteristiky

Údaje o psychiatrické anamnéze pacientů (doba trvání nemoci, doba neléčené psychózy, doba léčby antipsychotiky a dávka užívané medikace v chlorpromazinových ekvivalentech)



jsou blíže uvedeny v tabulce 7. Kromě jednoho byli všichni pacienti léčeni antipsychotiky; 14 z nich bylo na monoterapii (7 užívalo olanzapin 10-30 mg pro die; 4 risperidon 3,5-4 mg pro die; 1 aripiprazol 15 mg pro die; 1 klozapin 175 mg pro die a 1 quetiapin 500 mg pro die). 4 pacienti dostávali dvoukombinaci antipsychotické terapie (olanzapin 25 mg + haloperidol 6 mg; olanzapin 30 mg + aripiprazol 30 mg; a aripiprazol 15 mg + klozapin 150 mg). 4 subjektům byla předepisována terapie dlouhodobě působícími antipsychotiky (pro 2 pacienty to byl paliperidon 150 mg měsíčně; 1 flupenthixol 40 mg měsíčně a 1 olanzapin 300 mg v dvoutýdenním intervalu).

	<b>Průměr (S.D.)</b>	<b>Medián</b>
<b>Doba trvání nemoci (měsíce)</b>	8,70 (8,81)	5
<b>Doba trvání neléčené psychózy (měsíce)</b>	3,17 (4,45)	1
<b>Délka léčby antipsychotiky (měsíce)</b>	5,21 (8,68)	1.38
<b>Dávka antipsychotik (chlorpromazinové ekvivalenty v mg/den)</b>	330 (220,30)	297

Tabulka 7: Údaje o psychiatrické anamnéze pacientů.

V tabulce 8 shrnujeme základní klinická data získaná dotazníkovým šetřením. Stran M.I.N.I. nebylo mezi skupinou sourozenců a kontrol zachyceno žádné psychotické onemocnění. Naopak onemocnění bylo potvrzeno u všech zařazených pacientů. V rámci hodnocení závažnosti symptomů u pacientů byl použit dotazník PANSS. Sourozenci byli vyšetřeni prostřednictvím dotazníku SOPS. U žádného z nich nebylo v jednotlivých subškálách dosaženo skóre 6 což je cut-off pro potvrzení přítomnosti psychotického onemocnění. Ačkoli nebyl cholesterol zahrnut v našich analýzách kognice, pro úplnost uvádíme, že jeho hladina se mezi jednotlivými skupinami nelišila [ $H(2) = 1,02$ ;  $p < 0,60$ ].

**pacienti      sourozenci**

M.I.N.I. psychóza	% pozitivních	100	0
PANSS-P	průměr (S.D.)	10,91 (3,49)	N/A
	medián	10	N/A
PANSS-N	průměr (S.D.)	10,57 (3,31)	N/A
	medián	16	N/A
PANSS-G	průměr (S.D.)	29,04 (7,68)	N/A
	medián	29	N/A
PANSS-total	průměr (S.D.)	57,52 (15,74)	N/A
	medián	53	N/A
SOPS-1	průměr (S.D.)	N/A	1,5 (1,28)
	medián	N/A	1
SOPS-2	průměr (S.D.)	N/A	1,2 (1,24)
	medián	N/A	1
SOPS-3	průměr (S.D.)	N/A	0,82 (1,04)
	medián	N/A	1
SOPS-4	průměr (S.D.)	N/A	1,33 (1,6)
	medián	N/A	1
SOPS-5	průměr (S.D.)	N/A	1,39 (1,25)
	medián	N/A	1

Tabulka 8: Základní klinická data. PANSS-P (pozitivní subškála PANSS), PANSS-N (negativní subškála PANSS), PANSS-G (obecná subškála PANSS), PANSS-total (celkové skóre PANSS), SOPS 1-5 (subškály Scale of Prodromal Symptoms 1-5).

## 4.2. Výsledky neuroaktivních steroidů

Hodnoty průměrů a mediánů plazmatických hladin analyzovaných neuroaktivních steroidů (CORT, DOC, TEST, DHEA, DHT a PROG) jsou shrnuty v tabulce 9. Kruskal–Wallisův test ukázal signifikantní rozdíly mezi skupinami v hladinách CORT [ $H(2) = 11,77$ ;  $p < 0,01$ ;  $\epsilon^2 = 0,18$ ], TEST [ $H(2) = 11,57$ ;  $p < 0,01$ ;  $\epsilon^2 = 0,18$ ] a DHT [ $H(2) = 16,69$ ;  $p < 0,001$ ;  $\epsilon^2 = 0,25$ ]. Žádné rozdíly nebyly nalezeny v hladinách PROG [ $H(2) = 0,30$ ;  $p > 0,05$ ;  $\epsilon^2 = 0,005$ ], DHEA [ $H(2) = 3,66$ ;  $p > 0,05$ ;  $\epsilon^2 = 0,06$ ] a DOC [ $H(2) = 5,19$ ;  $p > 0,05$ ;  $\epsilon^2 = 0,08$ ]. Post hoc vícenásobné srovnání (Dunnův test) a přizpůsobení Benjaminovou–Hochbergovou korekcí (hodnoty mediánů jsou uvedeny v tabulce 9) objevily, že hladiny CORT byly signifikantně vyšší u sourozenců než u kontrol ( $p < 0,01$ ), zatímco žádný rozdíl nebyl zaznamenán v hladinách CORT mezi pacienty a sourozenci a pacienty a kontrolami. Hladiny TEST byly signifikantně vyšší u sourozenců než u obou skupin: kontroly ( $p < 0,01$ ); pacienti ( $p < 0,01$ ).

Žádný rozdíl nebyl nalezen mezi pacienty a kontrolami. Hladiny DHT byly signifikantně vyšší u sourozenců než u kontrol ( $p < 0,05$ ) a než u pacientů ( $p < 0,001$ ), ale DHT hladiny byly signifikantně vyšší u kontrol než u pacientů ( $p < 0,05$ ).

		<b>Průměr (S.D.)</b>	<b>Medián</b>
<b>Kortizol (CORT) <sup>a</sup></b>	Pacienti	174,17 (85,1)	181,17
	Sourozenci	236,07 (86,22)	245,73
	Kontroly	153,65 (59,46)	153,74
<b>Testosteron (TEST) <sup>a</sup></b>	Pacienti	3,78 (4,21)	1,64
	Sourozenci	8,13 (6,03)	8,61
	Kontroly	4,45 (3,93)	4,71
<b>Progesteron (PROG)</b>	Pacienti	0,12 (0,1)	0,11
	Sourozenci	0,14 (0,06)	0,12
	Kontroly	0,13 (0,1)	0,14
<b>Dehydroepiandrosteron (DHEA)</b>	Pacienti	10,71 (5,28)	11,72
	Sourozenci	13,53 (6,77)	13,05
	Kontroly	16,63 (10,09)	14,81
<b>Dihydrotestosteron (DHT) <sup>b</sup></b>	Pacienti	0,45 (0,28)	0,41
	Sourozenci	1,07 (0,56)	0,93
	Kontroly	0,68 (0,31)	0,64
<b>11-deoxykortikosteron (DOC)</b>	Pacienti	0,08 (0,04)	0,08
	Sourozenci	0,06 (0,02)	0,05
	Kontroly	0,05 (0,04)	0,05

Tabulka 9: Plazmatické hladiny vybraných neuroaktivních steroidů; <sup>a</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$

#### 4.3. Výsledky testování kognitivních funkcí

Hodnoty průměrů a mediánů Z-skóru pro každou s kognitivních domén jsou shrnuty v tabulce 10. Signifikantní rozdíly mezi skupinami byly zachyceny ve všech doménách kromě pozornosti. Kruskal–Wallisův test: vizuální paměť [ $H(2) = 12,67$ ;  $p < 0,01$ ;  $\epsilon^2 = 0,19$ ]; verbální paměť [ $H(2) = 15,38$ ;  $p < 0,001$ ;  $\epsilon^2 = 0,24$ ]; abstrakce [ $H(2) = 10,09$ ;  $p < 0,01$ ;  $\epsilon^2 = 0,15$ ]; psychomotorické tempo [ $H(2) = 6,66$ ;  $p < 0,05$ ;  $\epsilon^2 = 0,1$ ]; pracovní paměť [ $H(2) = 8,75$ ;  $p < 0,05$ ;  $\epsilon^2 = 0,13$ ]; pozornost [ $H(2) = 1,39$ ;  $p > 0,05$ ;  $\epsilon^2 = 0,02$ ].

Výsledky post hoc Dunnova testu s Benjaminiho-Hochbergovou korekcí (mediány v tabulce 10) odhalily, že výkon vizuální paměti kontrolní skupiny byl statisticky signifikantně lepší oproti pacientům ( $p < 0,05$ ), rovněž výkon sourozenců byl signifikantně lepší než u pacientů ( $p < 0,05$ ), mezi sourozenci a kontrolami nebyl zaznamenán žádný rozdíl. Ve verbální paměti byly kontroly lepší než pacienti ( $p < 0,001$ ) a sourozenci ( $p < 0,01$ ), ale žádný rozdíl nebyl pozorován mezi skupinou pacientů a sourozenců. V doméně abstrakce byla kontrolní skupina signifikantně lepší než skupina pacientů ( $p < 0,05$ ) a sourozenců ( $p < 0,05$ ), ale skupiny pacientů a sourozenců se nelišily. V psychomotorickém tempu/rychlosti zpracování informací byla kontrolní skupina lepší než skupina pacientů ( $p < 0,05$ ), žádný rozdíl ale nebyl zachycen mezi skupinami pacientů a sourozenců nebo mezi skupinami sourozenců a kontrol. V doméně pracovní paměti/flexibility byla skupina pacientů signifikantně horší než skupina kontrol ( $p < 0,05$ ). V této doméně nebyl rozdíl ve výkonu mezi skupinami sourozenců a pacientů nebo sourozenců a kontrol signifikantní.

		<b>Průměr (S.D.)</b>	<b>Medián</b>
<b>Vizuální paměť<sup>a</sup></b>	Pacienti	-0,74 (0,55)	-0,84
	Sourozenci	0,13 (0,8)	0,34
	Kontroly	0 (0,73)	0,02
<b>Verbální paměť<sup>b</sup></b>	Pacienti	-1,34 (1,33)	-0,85
	Sourozenci	-0,67 (0,84)	-0,8
	Kontroly	0 (0,79)	-0,01
<b>Psychomotorické tempo / rychlost zpracování informací<sup>c</sup></b>	Pacienti	-0,7 (0,99)	-0,53
	Sourozenci	-0,14 (0,92)	0
	Kontroly	0 (0,57)	0,13
<b>Abstrakce<sup>a</sup></b>	Pacienti	-1,17 (1,58)	-0,46
	Sourozenci	0,7 (0,9)	-0,78
	Kontroly	0 (0,74)	0,03

<b>Pracovní paměť<sup>c</sup></b>	Pacienti	-0,7 (0,99)	-0,53
	Sourozenci	-0,14 (0,92)	0
	Kontroly	0 (0,57)	0,13
<b>Pozornost</b>	Pacienti	-0,22 (0,8)	0,09
	Sourozenci	0,08 (0,62)	0,25
	Kontroly	0 (0,74)	0,16

Tabulka 10: Popisné charakteristiky kognitivních domén: Z-skóry; <sup>a</sup>p < 0,01; <sup>b</sup>p < 0,001; <sup>c</sup>p < 0,05.

#### 4.4. Interakce neuroaktivních steroidů a kognitivních domén

Vztah mezi neuroaktivními steroidy a kognitivními doménami napříč skupinami byl testován neparametrickým testem ANCOVA. Pro CORT rovnost byla zamítnuta u verbální paměti (test rovnosti:  $p = 0,0165$ , vizuální paměť ( $p = 0,0374$ ) a pracovní paměť ( $p = 0,0179$ ), ale ne pro rychlost zpracování informací ( $p = 0,0744$ ), abstrakci ( $p = 0,1991$ ) a pozornost ( $p = 0,2856$ ). Paralelismus byl zamítnut pro verbální paměť (test paralelismu:  $p = 0,0097$ ) a pracovní paměť ( $p = 0,012$ ), ale ne pro vizuální paměť ( $p = 0,1092$ ).

Při analýze TEST byla zamítnuta rovnost pro verbální paměť ( $p = 0,0303$ ), vizuální paměť ( $p = 0,0109$ ) a abstrakci ( $p = 0,0118$ ), ale ne pro rychlost zpracování informací ( $p = 0,1636$ ), pracovní paměť ( $p = 0,0563$ ) a pozornost ( $p = 0,4698$ ). Paralelismus byl zamítnut pro verbální paměť ( $p = 0,0177$ ), vizuální paměť ( $p = 0,0108$ ) a abstrakci ( $p = 0,0095$ ), ale ne pro rychlost zpracování informací ( $p = 0,1096$ ) a pozornost ( $p = 0,4976$ ).

U PROG byla zamítnuta rovnost pro vizuální paměť ( $p = 0,027$ ) a abstrakci ( $p = 0,0108$ ), ale ne pro verbální paměť ( $p = 0,1665$ ), rychlost zpracování informací ( $p = 0,25$ ), pracovní paměť ( $p = 0,3633$ ) a pozornost ( $p = 0,8943$ ). Paralelismus byl zamítnut pro abstrakci ( $p = 0,0076$ ), ale ne pro vizuální paměť ( $p = 0,0736$ ).

Pro hladiny DHEA byla rovnost zamítnuta pro verbální paměť ( $p = 0,0456$ ) a vizuální paměť ( $p = 0,016$ ), ale ne pro rychlost zpracování informací ( $p = 0,593$ ), abstrakci ( $p = 0,0814$ ), pozornost ( $p = 0,5217$ ) a pracovní paměť ( $p = 0,6568$ ). Paralelismus byl zamítnut pro verbální paměť ( $p = 0,0445$ ) a vizuální paměť ( $p = 0,024$ ).

Pro DHT, rovnost byla zamítnuta pro verbální paměť ( $p = 0,0055$ ), vizuální paměť ( $p = 0,0149$ ), rychlost zpracování informací ( $p = 0,0146$ ), abstrakci ( $p = 0,0063$ ) a pracovní paměť ( $p = 0,022$ ), ale ne pro pozornost ( $p = 0,5326$ ). Paralelismus byl zamítnut pro verbální paměť ( $p =$

0,0054), vizuální paměť ( $p = 0,0143$ ), rychlost zpracování informací ( $p = 0,0115$ ), abstrakci ( $p = 0,0066$ ) a pracovní paměť ( $p = 0,0112$ ).

U DOC byla rovnost zamítnuta pro verbální paměť ( $p = 0,0095$ ) a vizuální paměť ( $p = 0,024$ ), ale ne pro rychlost zpracování informací ( $p = 0,1703$ ), abstrakci ( $p = 0,1164$ ), pozornost ( $p = 0,524$ ) a pracovní paměť ( $0,793$ ). Paralelismus byl zamítnut pro verbální ( $p = 0,0081$ ) a vizuální ( $p = 0,044$ ) paměť.

Signifikantní pozitivní korelace mezi neuroaktivními steroidy a kognitivními doménami byla u skupiny pacientů zaznamenána mezi hladinami CORT a rychlostí zpracování informací ( $r = 0,55$ ) a pracovní pamětí ( $r = 0,52$ ). Negativní korelace byla nalezena mezi PROG a abstrakcí ( $r = -0,63$ ) (Tabulka 11). U sourozenců byla negativní korelace mezi TEST a verbální pamětí ( $r = -0,51$ ) a mezi PROG a pozorností ( $r = -0,47$ ) (Tabulka 12). U kontrolní skupiny nebyla zjištěna žádná signifikantní korelace (Tabulka 13).

	<b>CORT</b>	<b>TEST</b>	<b>PROG</b>	<b>DHEA</b>	<b>DHT</b>	<b>DOC</b>
<b>Verbální paměť</b>	-0,003	-0,19	-0,47	0,09	-0,45	0,25
<b>Vizuální paměť</b>	0,19	0,22	-0,25	-0,12	0,40	0,25
<b>Psychomotorické tempo</b>	0,55*	-0,08	-0,14	0,02	-0,15	-0,20
<b>Abstrakce</b>	0,02	0,06	-0,63*	-0,26	-0,25	-0,12
<b>Pozornost</b>	0,32	0,25	-0,17	-0,45	0,05	0,39
<b>Pracovní paměť</b>	0,52*	0,37	0,21	-0,24	-0,20	0,05

Tabulka 11: Korelace mezi hladinami neuroaktivních steroidů a doménami kognitivních funkcí – pacienti; \*signifikantní korelace

	<b>CORT</b>	<b>TEST</b>	<b>PROG</b>	<b>DHEA</b>	<b>DHT</b>	<b>DOC</b>
<b>Verbální paměť</b>	-0,095	-0,51*	-0,02	-0,19	-0,12	0,15
<b>Vizuální paměť</b>	0,021	-0,06	-0,31	-0,35	-0,10	-0,10
<b>Psychomotorické tempo</b>	0,038	-0,24	-0,32	-0,07	-0,30	-0,19
<b>Abstrakce</b>	0,024	0,01	-0,36	-0,02	-0,30	-0,12
<b>Pozornost</b>	-0,09	0,13	-0,47*	-0,09	0,02	-0,38

<b>Pracovní paměť</b>	-0,10	-0,28	-0,28	-0,29	-0,33	-0,07
-----------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabulka 12: Korelace mezi hladinami neuroaktivních steroidů a doménami kognitivních funkcí – sourozenci; \*signifikantní korelace

	<b>CORT</b>	<b>TEST</b>	<b>PROG</b>	<b>DHEA</b>	<b>DHT</b>	<b>DOC</b>
<b>Verbální paměť</b>	0,11	-0,36	-0,11	-0,17	-0,12	-0,16
<b>Vizuální paměť</b>	-0,17	-0,13	-0,09	0,01	-0,06	-0,10
<b>Psychomotorické tempo</b>	-0,13	0,01	-0,13	-0,34	0,05	-0,04
<b>Abstrakce</b>	-0,19	0,04	0,01	-0,03	0,14	-0,20
<b>Pozornost</b>	0,12	0,04	-0,01	0,15	0,14	-0,20
<b>Pracovní paměť</b>	-0,21	-0,14	-0,13	-0,12	-0,09	-0,15

Tabulka 13: Korelace mezi hladinami neuroaktivních steroidů a doménami kognitivních funkcí – kontrolní skupina

## 5. Diskuse

Analýza neuroaktivních steroidů zjistila vyšší hladinu kortisolu, testosteronu a dihydrotestosteronu u zdravých sourozenců v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců. U nepostižených sourozenců byly hladiny testosteronu a dihydrotestosteronu signifikantně vyšší než ty u pacientů s první epizodou psychotického onemocnění. Pozoruhodné je, že jsme nezjistili žádné signifikantní rozdíly v hladinách neuroaktivních steroidů mezi pacienty a kontrolní skupinou, kromě vyšší hladiny dihydrotestosteronu u kontrolní skupiny. Vzhledem k tomu, že pacientům zařazeným do naší studie byla již podávána medikace ze skupiny antipsychotik, tak nelze zcela vyloučit efekt těchto léků na hladinu neuroaktivních steroidů. Ovlivnění hladiny neuroaktivních steroidů prostřednictvím antipsychotik druhé generace byl demonstrován v dřívějších studiích (Barbaccia et al., 2001; Marx et al., 2003). Malý počet zařazených pacientů a zastoupení různých skupin antipsychotické medikace nám nedovolují detailnější analýzu vlivu jednotlivých medikamentů na hladiny neuroaktivních steroidů. Měli bychom zde však zmínit, že doba podávané medikace byla relativně krátká, s mediánem 1,38 měsíce. Kromě výše zmiňovaného vlivu medikace může být příčinou nesignifikantního výsledku nález rozdílu mezi hladinami neuroaktivních steroidů u pacientů a jejich zdravých sourozenců, také jiná metoda analýzy vzorků krevního séra (Eser et al., 2006), jak je diskutováno v úvodu práce. Abychom minimalizovali vliv vnějších faktorů na hladiny neuroaktivních steroidů, tak jsme do analýzy nezařadili pacienty s endokrinním nebo jiným vážnějším somatickým postižením. Věk pacientů a zastoupení pohlaví ve všech skupinách byly srovnatelné. U žen jsme prováděli odběry ve folikulární fázi menstruačního cyklu, abychom předešli rozptylu způsobenému odběry během různých fází menstruačního cyklu. Nepostihnutým faktorem je tělesná hmotnost. Publikované studie ukazují na negativní vliv body-mass indexu (BMI) na různé aspekty psychotického onemocnění již u nemedikovaných pacientů, například prostřednictvím excesivního stárnutí mozku (McWhinney et al., 2021). Nicméně na hladinu neuroaktivních steroidů BMI nemá vliv (Dichtel et al., 2018).

Neuroaktivní steroidy byly v této práci analyzovány ze séra, ačkoli jejich podstatou je genomický a non-genomický efekt v centrální nervové soustavě, tak jak bylo popsáno v úvodu práce. K tomuto dostupnějšímu způsobu získání analytů jsme mohli přistoupit díky tomu, že díky své lipofilní povaze neuroaktivní steroidy procházejí přes hematoencefalickou bariéru (Hampl et al., 2015). U konjugovaných neuroaktivních steroidů je situace komplikovanější



vzhledem k jejich hydrofilnímu charakteru. Zde jsou do přenosu přes membrány zapojeny transportní mechanismy, jako je například ATP Binding Cassette (ABC) transportér (Grube et al., 2018). Analýzou sérových hladin neuroaktivních steroidů však nemůžeme vyloučit možnost výskytu regionálních alterací jejich hladin v mozku. Tyto změny nejsou hladinami v séru ani v mozkomíšním moku detekovatelné.

Naše výsledky jednoznačně verifikovaly přítomnost kognitivního deficitu u pacientů s první epizodou psychotického onemocnění. V porovnání se zdravými kontrolami je toto postižení detekovatelné ve všech kognitivních doménách (Aas et al., 2014; Schaefer et al., 2013b). Ačkoli méně prominující, tak i u zdravých příbuzných pacientů s první epizodou psychózy, byl kognitivní deficit v minulosti popsán a je považován za jeden z nejlépe zdokumentovaných endofenotypů (Seidman et al., 2010; Snitz et al., 2006).

Zajímavým výsledkem našich dat je fakt, že stran kognitivního endofenotypu se nejspíše nejedná o globální kognitivní deficit, ale pravděpodobněji o alteraci kognice ve specifických doménách. U pacientů a jejich zdravých sourozenců jsme při porovnání se skupinou zdravých kontrol identifikovali signifikantní postižení verbální paměti a abstrakce. Navíc výkon v těchto doménách se mezi skupinou pacientů a jejich zdravými sourozenci nelišil. Tyto nálezy podporují hypotézu, že verbální paměť a abstrakce mohou být vnímány jako kandidátní endofenotyp (Hou et al., 2016; Chu et al., 2019). Naše výsledky dále potvrzují předchozí nálezy, které identifikovaly exekutivní funkce (např. abstrakci a flexibilitu) a verbální paměť jako nejpostiženější domény kognice, které se signifikantně neodlišují mezi nepostiženými sourozenci a pacienty s psychózou či bipolární afektivní poruchou (Cannon et al., 2000; Hou et al., 2016; Kulkarni et al., 2010).

Rozdělení zdravých sourozenců podle výkonnostních clusterů do skupin bez postižení kognitivních funkcí, s částečným deficitem a s globálním postižením kognice a jejich následné přiřazení k jejich nemocným příbuzným, ukazuje na podobnost v kognitivních profilech a výkonech, které jsou sdíleny právě mezi pacienty a jejich zdravými sourozenci. Toto zjištění napovídá, že genetická zátěž hraje roli v tíži postižení kognice a předkládá další důkaz kognitivního deficitu jako endofenotypu psychotického onemocnění. (Voráčková et al., 2021).

Navzdory malému zkoumanému vzorku se nám podařilo identifikovat interakce mezi kognitivními funkcemi a hladinami neuroaktivních steroidů. Pouze u kognitivní domény pozornosti nebyl pozorován žádný vztah k hladinám neurosteroidů. Nejvýznamnější interakce mezi neuroaktivními steroidy a kognicí byly zaznamenány v doménách paměti. Verbální paměť byla signifikantně ovlivněna hladinou kortizolu, testosteronu, DHEA, dihydrotestosteronu a deoxykortikosteronu. Vizuální paměť pak interagovala s hladinami kortizolu, testosteronu,

progesteronu, DHEA, dihydrotestosteronu a deoxykortikosteronu a pracovní paměť s kortizolem a dihydrotestosteronem. Abstrakce interagovala s hladinou testosteronu, progesteronu a dihydrotestosteronu. Dihydrotestosteron byl pak jediný, který vykazoval interakci s psychomotorickým tempem. Žádné signifikantní korelace nebyly zaznamenány u kontrolní skupiny zdravých dobrovolníků.

Předchozí nálezy u zdravých subjektů podtrhují vyšší impakt neuroaktivních steroidů na kognitivní funkce u mužů než u žen (Chen et al., 2018). Například hladina testosteronu a její vliv na kognitivní poškození u pacientů se schizofrenií byla zkoumána pouze u mužů, nikoli u žen (Moore et al., 2013). Zdá se tedy, že vliv neuroaktivních steroidů na kognitivní funkce by měl být interpretován s přihlédnutím k pohlaví. Vzhledem k malému vzorku zkoumané populace nebylo v našem souboru možné analyzovat případné rozdíly mezi ženami a muži. Obecně jsou mezi pohlavími popisovány rozdíly v průběhu, symptomech a prognóze schizofrenie, tak jak jsou uvedeny v úvodu práce. Významné pohlavní rozdíly se vyskytují i napříč neuroaktivními steroidy (Chen et al., 2018). Z těchto důvodů považujeme nemožnost analyzovat pohlavní rozdíly ve výsledcích jako jednu z limitací naší studie.

## 5.1. Kortizol

Při analýze kortizolu bylo v našem zkoumaném vzorku populace zjištěno, že jeho hladina je u zdravých sourozenců signifikantně vyšší než u kontrolní skupiny. Jiné rozdíly mezi skupinami nebyly detekovány. Průkaz elevace kortizolu u zdravých sourozenců je v souladu s nálezy z předchozích studií zkoumajících populaci v riziku rozvoje psychotického onemocnění (Carol & Mittal, 2015; Yildirim et al., 2011). Prospektivní sledování kohorty 256 jedinců naplňujících kritéria pro high-risk populaci ukázalo dokonce vyšší míru přechodu do plně vyjádřeného psychotického onemocnění při vyšší hladině kortizolu proti kontrolní populaci (Walker et al., 2013). Jiné studie tento závěr sice nepodporují (Labad et al., 2015; Sugranyes et al., 2012), nicméně v těchto pracech byl follow-up rizikové skupiny pouze jeden rok, což je velice krátká doba. V literatuře jsou publikovány studie, které sledovaly rizikové populace prospektivně v průběhu až patnácti let (Fusar-Poli et al., 2013). Metaanalýza osmi studií analyzujících hladiny kortizolu ze slin rovněž potvrdila elevaci hladiny pouze u jedinců v riziku rozvoje psychózy (Chaumette et al., 2016). Podobně jako v naší studii jiné rozdíly mezi skupinami pacientů, kontrol a rizikovou populací nebyly zjištěny.

Výsledky systematického přehledu (Karanikas & Garyfallos, 2015), který zahrnul 18 studií týkajících se kortizolu a populace v riziku rozvoje duševního onemocnění, ukazují nekonzistentní výsledky stran sérových hladin kortizolu u subjektů v riziku rozvoje psychotického onemocnění. Tato práce se také věnuje vztahu kortizolu a fenomenologii psychózy. Ve vztahu k pozitivním a negativním příznakům nebyla prokázána souvislost hladiny kortizolu. Zajímavější zjištění tento přehled nachází u anxiózního prožívání a odolnosti vůči stresu, kde byla pozorována korelace s hladinou kortizolu. Dysregulace hypotalamo-hypofyzární adrenální osy je často diskutovaným neuroendokrinním mechanismem podílejícím se na rozvoji psychotického onemocnění (Cullen et al., 2020; Sugranyes et al., 2012). Existuje hypotéza, podle které lidé v riziku rozvoje psychózy jsou senzitivnější na vliv psychosociálního stresu vzhledem k hyperaktivitě stresové osy či zvýšené glukokortikoidní senzitivitě. Působením přes dopaminergní a glutamatergní systém mohou tyto faktory vést ke spuštění psychózy (Pruessner et al., 2017). Každodenní stresory u pacientů s psychózou jsou rovněž spojeny kolísáním psychotických symptomů (Vaessen et al., 2019). Stres je také jedním z potvrzených faktorů, který vede k relapsu schizofrenního onemocnění (Martland et al., 2020).

Často replikovaným nálezem je hyperaktivita hypotalamo hypofyzární osy a to jak u jedinců v riziku psychózy (Walker et al., 2010), tak u nemedikovaných pacientů s první epizodou onemocnění (Borges et al., 2013). Hyperaktivitu stresové osy podporují také nálezy většího objemu hypofýzy u rizikové populace a u prvních epizod (Büschen et al., 2011). Studie ukazují, že jedinci, kteří nekonvertují do plně rozvinuté psychózy, mají objem hypofýzy bez patologických změn (Garner et al., 2005). Studie zaměřené na kontrolované vnější stresové psychosociální podněty a reaktivitu kortizolové odpovědi ukazují místo hyperreaktivity oploštění sekrece kortizolu (van Venrooij et al., 2012). Toto oploštění bylo prokázáno rovněž u vnitřní reaktivity stresové osy 30 minut po probuzení – tzv. odpověď kortizolu po probuzení. Tato reakce vede k přípravě organismu na stresové události během nadcházejícího dne. Její oploštění bylo zaznamenáno jak u pacientů s první epizodou psychózy, tak u populace v genetickém riziku rozvoje schizofrenie (Cullen et al., 2014). V obraze těchto nálezů byl hypotetizován model tonicko fáziké dysregulace stresové osy. Dlouhodobě zvýšená tonická aktivita hypotalamo hypofyzálního adrenálního systému vede k jeho saturaci a neschopnosti plně reagovat na fáziké změny vyvolané akutním stresem (Shah & Malla, 2015). Tato tonicko fáziká dysregulace stresové osy kopíruje tonicko fázikou dysbalanci dopaminergního systému, který je považován za konečného hybatele schizofrenního procesu (Howes & Kapur, 2009). Pozitronová emisní tomografie podává důkazy o propojení stresové osy a sekrece dopaminu v bazálních gangliích (Wand et al., 2007). Výsledky získané našim výzkumem jsou

v souladu s popsanou hypotézou. Nezvýšenou hladinu ve skupině pacientů lze vysvětlit především podáváním antipsychotické medikace.

Ve skupině pacientů byla hladina kortizolu asociována s lepším výkonem psychomotorického tempa a lepší pracovní pamětí. Toto zjištění je v kontrastu s nálezy z většiny předchozích studií, které dávaly do souvislosti zvýšenou hladinu kortizolu se zhoršeným kognitivním výkonem (Halari et al., 2004; Havelka et al., 2016; Walder et al., 2000). Nálezy u samotné pracovní paměti jdou napříč spektrem od negativních korelací (Oei et al., 2006; Schoofs et al., 2008), přes nálezy, kde nebyl prokázán žádný efekt (Henckens et al., 2011) až po pozitivní korelace (Stauble et al., 2013). Jedním z možných vysvětlení heterogenity nálezů je U-tvarovaná křivka efektu kortizolu na paměťové funkce. Při příliš vysokých a při příliš nízkých koncentracích dochází k jejich zhoršení. Při středních koncentracích však dochází ke zlepšení výkonu, a to především v konsolidaci paměťové stopy.

Při pohledu na jednotlivé složky paměti – vštěpování, uchovávání a vybavování, je z předchozích studií zřejmé, že kortizol ovlivňuje každou fázi jiným způsobem. Podání kortizolu před učením se nové informaci vede k lepšímu ukládání do paměti (Abercrombie et al., 2003). Vybavení dříve uložené paměťové stopy je při vyšších hladinách kortizolu zhoršené (Buchanan & Tranel, 2008). Podobné procesy jako u dlouhodobé paměti jsou popisovány i u paměti pracovní. Navzdory tomu je pracovní paměť studována většinou jako celek, a to včetně naší studie. Tento fakt také jistě přispívá k heterogenitě nálezů z publikovaných studií (Stauble et al., 2013).

Dosavadní nálezy vztahu kortizolu a psychomotorického tempa jsou vesměs v kontradikci s našimi výsledky (Comijs et al., 2010; Labad et al., 2016; Lee et al., 2007; Li et al., 2006). Tyto nálezy ale nejsou jednoznačné a například u starších zdravých jedinců je vyšší ranní kortizol asociovaný s lepším výkonem v rychlosti zpracování informací (Geerlings et al., 2015).

## 5.2. Testosteron a dihydrotestosteron

Naše výsledky ukazují signifikantně vyšší hladinu testosteronu u zdravých sourozenců pacientů. Hladiny mezi pacienty a zdravými kontrolami se významně nelišily. U aktivního metabolitu testosteronu dihydrotestosteronu byl nález obdobný. Jeho plazmatická hladina byla vyšší u zdravých sourozenců než u pacientů a kontrolní skupiny. Na rozdíl od testosteronu se

ale také signifikantně lišily skupiny pacientů a kontrol, kdy kontrolní skupina vykazovala vyšší hladiny tohoto steroidu.

V dříve publikovaných studiích byl opakovaně zaznamenán pokles testosteronu u pacientů se schizofrenií, jednalo se však o populaci s již zavedenou antipsychotickou medikací (Akhondzadeh et al., 2006; Ko et al., 2006; Shirayama et al., 2002). V literatuře je popisováno také snížení hladiny testosteronu u nemedikovaných psychotických pacientů (Fernandez-Egea et al., 2011). Tento nálezn dávají autoři do souvislosti s hypotézou urychleného procesu stárnutí u pacientů se schizofrenií, kterou podporují dalšími důkazy, jako je například rychlejší zkracování telomer, které hraje důležitou roli v buněčné reprodukci, oproti kontrolní populaci (Fernandez-Egea et al., 2009).

Recentní metaanalýza (Misiak et al., 2018) je však s těmito zjištěními v kontradikci a demonstruje, že u pacientů s první epizodou psychotického onemocnění dochází k elevaci testosteronu - volná frakce, tak při relapsu onemocnění - celkový testosteron. Podobně tomu je i u stabilizovaných žen s více epizodami. U mužů s chronickým průběhem s relapsy a remisemi však bylo popsáno snížení hladiny tohoto neurosteroidu. Jako vysvětlení je udáván vliv stresové reakce, která vede ke zvýšení hladiny testosteronu v akutní fázi, ale dlouhodobě vede k vyčerpání jeho sekrece (Lennartsson et al., 2012). Vysvětlením, proč je hladina testosteronu u našich pacientů nižší, může být také právě fakt, že se v našem případě jednalo o populaci s již nasazenou antipsychotickou medikací (Roke et al., 2012). Vlivem podávání antipsychotik dochází ke zvýšení hladiny prolaktinu, což má za následek oslabení sekrece testosteronu (Brown et al., 1995).

Dosavadní data týkající se hladin testosteronu u populace v riziku rozvoje duševního onemocnění jsou opět kontradiktorní. Ve skupině adolescentů byla zaznamenána nižší hladina testosteronu oproti kontrolní skupině (van Rijn et al., 2011), což je v rozporu s našimi nálezy. Vyšší hladina testosteronu ve slinách adolescentů je v literatuře spíše než s psychotickým onemocněním dávána do souvislosti s nárůstem abúzu návykových látek (Marceau et al., 2019).

Obecně se schizofrenie objevuje v adolescenci, kdy dochází k výkyvům hladiny testosteronu během pohlavního zrání. Vyšší hladina testosteronu v naší populaci zdravých sourozenců je v kongruenci s animálními modely, které ukazují jeho vliv na zvýšenou transmissi dopaminu prostřednictvím změny genové exprese tyrosin hydroxylázy (Purves-Tyson et al., 2012), dopaminových receptorů a transportérů DAT a VMAT (Purves-Tyson et al., 2014). Tyto změny mohou u vulnerabilních jedinců přispívat k rozvoji schizofrenie.

Jak bylo zmíněno v teoretické části, enzym 5alfa reduktáza je zodpovědný za vznik dihydrotestosteronu, což je aktivní metabolit testosteronu. Jeho vliv na duševní onemocnění je

často demonstrován společně s testosteronem. Přesto se tento enzym dostal do hledáčku možných budoucích terapeutických cílů (Paba et al., 2011). Tento enzym není totiž pro testosteron specifický a podílí se na redukci dalších neuroaktivních steroidů jako například aldosteronu nebo progesteronu. Zajímavý pohled na patofyziologické procesy u schizofrenie nabízejí animální modely za použití amfetaminu a dizocilpinu (MK-801). Při podávání testosteronu a dihydrotestosteronu se ukazuje, že androgeny jsou více zodpovědné za senzitivizaci glutamatergní transmise, kdežto konverze testosteronu na estrogen více ovlivňuje dopaminergní transmissi (Du et al., 2019).

Co se týče kognitivních funkcí, ve skupině sourozenců jsme našli negativní korelaci mezi testosteronem a verbální pamětí. U kontrolní skupiny jsme žádnou korelaci nepozorovali, což je v souladu s většinou dosavadních nálezů popisovaných v literatuře (Ulubaeve et al., 2009; Zitzmann & Nieschlag, 2001). Žádnou významnou korelaci jsme nezaznamenali ani v naší skupině pacientů. V literatuře se popisuje pozitivní vztah mezi testosteronem a kognicí. Například Moore se spolupracovníky demonstrovali u chronických pacientů pozitivní vliv testosteronu na pracovní a verbální paměť a na rychlost zpracování informací (Moore et al., 2013). Tato studie však kromě pacientů se schizofrenií zahrnovala i pacienty se schizoafektivní poruchou. Stejně tak další autoři popisují pozitivní vliv testosteronu na paměť včetně podpory synaptické plasticity v hipokampální formaci (Jian-xin et al., 2015). Gonadektomie a inhibice syntézy dehydrotestosteronu v hipokampálních kulturách vedou u laboratorních potkanů mužského pohlaví ke ztrátě synapsí a ke zhoršení mechanismu LTP. Zajímavostí je, že u samic potkanů tato intervence nemá na LTP žádný vliv. Podobného výsledku u samic se však dosáhne inhibicí syntézy estradiolu (Brandt et al., 2020).

Li se svými spolupracovníky naopak našli spíše opačný trend ve vztahu testosteronu ke kognitivním funkcím. Ve své studii na mužích s chronickou schizofrenií popsali negativní korelaci mezi hladinou testosteronu a prostorovou pamětí a pozorností (Li et al., 2015). K podobným závěrům naznačujícím negativní vliv testosteronu na pozornost a prostorové schopnosti dospěly i některé dřívější studie (Gouchie & Kimura, 1991; Moffat et al., 2002).

Podobně jako u dalších neuroaktivních steroidů nalzáme u testosteronu a dihydrotestosteronu velkou variabilitu ve výsledcích dosavadních studií. Můžeme shrnout, že nejdůležitějšími faktory, které se na této variabilitě podílejí, jsou pohlaví zkoumané populace, věk, homogenita a délka onemocnění, podávaná medikace a metodologie analýzy testosteronu, zda se jedná o celkový nebo volný testosteron či zda se jedná o analýzu krevního séra či slin.

### 5.3. Progesteron

Mezi skupinami pacientů, zdravých sourozenců a kontrolami jsme nezaznamenali žádný rozdíl v hladině progesteronu, stejně tak jak ukazují některé publikované studie (Cai et al., 2018; Huang et al., 2021). Dřívější přehledový článek pohlíží na hladiny progesteronu u pacientů se schizofrenií skepticky (Sun et al., 2016). Vzhledem k velké variabilitě mezi pohlavími autoři tohoto přehledu analyzovali zvlášť muže a ženy. Autoři našli u mužů 4 studie s nesignifikantním rozdílem, 3 s vyšší hladinou progesteronu u pacientů a 1 s nižšími hodnotami. U žen je pak velice diskutována role menstruačního cyklu. Proto v naší studii byly vzorky žen odbírány pouze ve folikulární fázi menstruačního cyklu. Přesto, i u vzorků získaných v tomto období, v dosavadní literatuře opět nacházíme velmi heterogenní nálezy, od nižších hladin u pacientek proti zdravým kontrolám, přes vyrovnané hladiny u obou skupin, až po vyšší hladiny progesteronu u nemedikovaných pacientek (Bicikova et al., 2013). Sun se spolupracovníky tato rozporuplná zjištění uzavírá tak, že progesteron u mužů je spíše neměnný, kdežto u žen jeho dysregulace hraje jistou roli v etiopatogenezi schizofrenie (Sun et al., 2016).

U populace v riziku rozvoje psychotického onemocnění jsme rovněž nezaznamenali signifikantní změny v hodnotách progesteronu, ačkoli by se vzhledem k četným neuroprotektivním vlastnostem, které progesteron má, dala očekávat jeho alterace. Jeho administrace například redukuje mozkový edém (Guo et al., 2006), udržuje mitochondriální funkci u traumatu (Robertson et al., 2006) nebo snižuje zánětlivé cytokiny a oxidativní stres (J. He et al., 2004). Je nutné však poznamenat, že tyto nálezy pochází z animálních modelů. Klinická studie u pacientů s traumatem CNS signifikantní benefit neprokázala (Skolnick et al., 2014).

Progesteron je modulátor GABAergního (Lewis et al., 2004), dopaminergního (Jaworska-Feil et al., 1998), glutamatergního i serotoninergního systému (Zheng, 2009), které se podílejí na patofyziologickém podkladu schizofrenie. Literatura ukazuje na četné non-genomické interakce progesteronu s neurotransmitterovými systémy (Phillips et al., 2018). Interakce s dopaminovou transmisí je studována na četných animálních modelech. Vliv progesteronu je také popsán v oblasti ventrálního tegmenta, kde se sbírají eferentace hlavních dopaminergních drah (Russo et al., 2003).

V naší studii byly hladiny progesteronu negativně asociovány s výkonem v abstrakci u pacientů s první epizodou psychotického onemocnění. Také ve skupině zdravých sourozenců těchto pacientů byla pozornost progesteronem negativně ovlivněna. Studií věnujících se problematice vztahu tohoto neuroaktivního steroidu a kognice je zatím velmi málo. Halari

v roce 2004 popsal se spolupracovníky negativní korelaci mezi prostorovou pamětí a progesteronem (Halari et al., 2004). Další ojedinělou studií je pak práce Brateka a kolektivu o interakci kognitivních testů s progesteronem (Bratek et al., 2015). U zdravých žen byla testována hypotéza pozitivního ovlivnění kognice v postmenopauzálním období (Berent-Spillson et al., 2015). Tato studie zjistila pozitivní vliv progesteronu, nikoliv však estrogenu, na verbální paměť.

Dostupnost hormonální substituce, signály ukazující na interakci progesteronu a symptomů schizofrenie a jeho anxiolytický potenciál cestou konverze na alopregnanolon (Schumacher et al., 2014) vedly k provedení dvojité slepé placebem kontrolované studie. U pacientů se schizofrenií došlo ke zlepšení některých domén kognitivních funkcí, včetně verbální paměti a rychlosti zpracování informací (Ko et al., 2006). Ve studii zaměřené na alteraci osy pregnenolon-progesteron-allopregnanolon snížená hladina progesteronu predikovala u dosud nemedikovaných pacientů lepší terapeutickou odpověď na podávání antipsychotik (H. Cai et al., 2018).

#### 5.4. Dehydroepiandrosteron (DHEA)

V námi zkoumané kohortě pacientů, jejich zdravých sourozenců a kontrolní skupiny, jsme nezaznamenali žádné signifikantní rozdíly v hladinách DHEA. Ke stejnému závěru dospěl ve svém přehledovém článku i Misiak se spolupracovníky (Misiak et al., 2018). Autorům se nepodařilo nalézt signifikantní rozdíly v hladinách DHEA ani u pacientů s prvními epizodami, ani u těch s opakovanými relapsy. Autoři však upozorňují na značnou heterogenitu zkoumané populace.

Studie ukazují na to, že různé symptomy doprovázející psychotické onemocnění mohou mít souvislost s hladinou DHEA. V tomto kontextu se hovoří především o úzkosti, závažnosti psychotických příznaků či hladině prolaktinu (Ritsner et al., 2006). Tyto faktory jsou dávány do souvislosti s dysregulací stresové reakce u schizofrenie, která je pod vlivem neuroaktivních steroidů. Autoři upozorňují, že evaluace těchto faktorů by měla být zohledňována při interpretaci výsledků DHEA u pacientů se schizofrenií. Vzhledem k malému vzorku patientské kohorty jsme se na tyto limitace nemohli v naší studii zaměřit. Tyto interakce zkoumalo několik placebem kontrolovaných dvojité slepých studií, kde byl například pozorován dobrý efekt na extrapyramidové příznaky (Ritsner et al., 2010), negativní symptomy (Strous et al., 2003, 2007)



či pozornost (Ritsner et al., 2006). Vedle schizofrenie je věnována pozornost DHEA také u afektivních poruch. Metaanalýza studií zaměřujících se na podávání DHEA u pacientů s depresivním syndromem prokázala proti placebo zlepšení příznaků, ačkoli efekt byl malý (Peixoto et al., 2020).

Interakce mezi kognitivními funkcemi a DHEA nebyla zaznamenána u žádné z našich sledovaných skupin. Jistě stojí za to připomenout, že kognice je velice komplexní neuronální proces založený na synaptické plasticitě, denzitě a konektivitě. Vývoj CNS mohou ovlivňovat četné působky, včetně neurosteroidů (Colciago et al., 2015; Darling & Daniel, 2019; Peper et al., 2009; van der Leeuw et al., 2013). V literatuře se diskutuje význam role DHEA a jeho sulfátovaného konjugátu (DHEA-S) ve vývoji, neuroprotekcí a udržení neuronálních funkcí v průběhu stárnutím, ačkoli studie s přímou suplementací demonstrovaly pouze malý efekt (Samaras et al., 2013). Konkrétní mechanismy, kterými DHEA ovlivňuje kognitivní funkce, jsou jednak posílení glutamátergní transmise (Lhullier et al., 2004) nebo interakce prostřednictvím sigma-1 receptorů (Zou et al., 2000).

Ritsner ve svém přehledu shrnuje nejednoznačné závěry z rozličných studií týkajících se kognitivního deficitu. Podobně jako u dalších neurosteroidů se nálezy u DHEA v jednotlivých studiích pohybují od negativních korelací, přes nálezy nulových interakcí, až po pozitivní korelace (Ritsner, 2011b).

## 5.5. 11-deoxykortikosteron (DOC)

Při analýze dat jsme neobjevili žádné signifikantní rozdíly v hladinách 11-deoxykortikosteronu mezi skupinami pacientů, sourozenců a zdravých kontrol. Rovněž jsme ani v jedné ze sledovaných skupin nezaznamenali žádné korelace mezi tímto neuroaktivním steroidem a kognitivními doménami .

Mineralokortikoidům nebyla dosud v psychiatrii věnována velká pozornost. Důvodem byl předpoklad, že enzym 11beta-hydroxyláza typu 2, která je limitujícím krokem syntézy mineralokortikoidů, se v mozku nevyskytuje a mineralokortikoidní receptory jsou preferenčně okupovány glukokortikoidy. Výzkum posledních let, ale ukazuje, že to není zcela pravda a například nucleus tractus solitarius výše zmíněný enzym, obsahuje (Gasparini et al., 2019).

DOC je z námi sledovaných metabolitů ten nejméně prozkoumaný. Nejčastěji byl studován v animálních i humánních modelech závislosti na alkoholu (Khisti et al., 2005).

V tomto kontextu je také popisován efekt GABAergních neurosteroidů, mezi které je DOC řazen, na kognitivní funkce, a to především prostorovou paměť (Matthews et al., 2002; Morrow et al., 2001). V animálních modelech je rovněž popisován jeho anxiolytický a antidepressivní efekt (Hirani et al., 2002).

Při širším pohledu na skupinu mineralokortikoidů nacházíme průřezová data, která ukazují na vyšší hladinu aldosteronu u chronicky léčených pacientů se schizofrenií oproti pacientům s první epizodou psychózy (Ustohal et al., 2018). Tato studie také ukázala negativní korelaci se závažností příznaků dle škály PANSS.

## 6. Závěr

Vzhledem k limitacím studie nemůžeme naše výsledky generalizovat a nepodařilo se nám hladiny neuroaktivních steroidů jednoznačně verifikovat jako endofenotyp psychotického onemocnění. Nebylo tak možné potvrdit nebo zamítnout steroidní metabolom jako diagnostický nástroj, jak bylo navrhováno dříve (Bicikova et al., 2013). Avšak vyšší hladiny kortizolu a testosteronu u sourozenců pacientů s psychotickým onemocněním jsou konzistentní s nálezy u populace ve vyšším riziku rozvoje psychózy, a navíc kortizol je asociován s vyšším rizikem přechodu do plně rozvinutého psychotického stavu. Mezi hlavní limitace studie patří malý počet probandů v jednotlivých skupinách, dále průřezový design studie bez následného prospektivního sledování a zařazení pacientů, kteří již začali užívat antipsychotickou medikaci.

Pro získání exaktnějších dat by bylo vhodné dále více klastrovat zkoumanou populaci. Jako jedno z kritérií se jistě u zkoumaných metabolitů nabízí pohlaví pacientů. Dělení však v našem případě nebylo možné vzhledem k malému vzorku populace. Dále by bylo vhodné se podívat na jednotlivé skupiny dle klastrů kognitivního výkonu, jak jsme je popsali v originální práci z našeho studijního souboru (Voráčková et al., 2021).

Lze shrnout, že se nám podařilo replikovat výsledky deficitu kognitivních funkcí a podpořit tak validitu tohoto endofenotypu. Významným nálezem je zjištění, že se nejedná o globální deficit, ale spíše o problematiku jednotlivých domén kognitivních funkcí, především pak abstrakce a verbální paměti, které tak mohou být podkladem tohoto endofenotypu. Dalším důležitým poznatkem je fakt, že dochází ke sdílení deficitu ve specifických kognitivních doménách mezi pacienty a jejich zdravými sourozenci, který je tak odlišuje od kontrolní zdravé populace.

Výsledky naší studie odhalily četné interakce mezi neuroaktivními steroidy a kognitivními funkcemi u pacientů s první epizodou psychózy a u jejich zdravých sourozenců. Tyto nálezy se především týkaly paměťových funkcí. Pokud by se je podařilo replikovat na větším vzorku, daly by se dále využít pro farmakologickou intervenci v prodromálních stádiích psychotického stavu či v časných stádiích rozvinuté psychózy. Potvrzení asociace dvou kandidátních endofenotypů by také mohlo posílit jejich význam, zpřesnit tak identifikaci populace v riziku rozvoje psychózy, usnadnit hledání významných rizikových genů a v neposlední řadě přispět k prevenci onemocnění.

## 7. Souhrn

Na rozvoji schizofrenie se podílí celá řada komplexních etiopatogenetických faktorů, což limituje mimo jiné naše snahy předcházet jejímu vzniku. Heritabilita ukazuje, že zdraví sourozenci pacientů se schizofrenií jsou dobře definovanou populací ve vyšším riziku rozvoje tohoto stavu. Bohaté etiopatogenetické faktory na jedné straně a heterogenita projevů schizofrenie na straně druhé vytváří překážku pro identifikaci jedinců zvýšeně ohrožených rozvojem této nemoci. Vhodným nástrojem pro zkoumání genetického podkladu nemoci, rizika rozvoje a komplexity etiopatogeneze mohou představovat endofenotypy. Tyto znaky se mimo jiné vyskytují v populaci v riziku rozvoje onemocnění častěji než v běžné populaci. U schizofrenie byla identifikována celá řada endofenotypů z oblasti elektrofyziologické, zobrazovací, kognitivní a metabolické. Asi nejlépe prostudovanou oblast nabízí kognitivní fungování, jehož zhoršení vidíme u naprosté většiny pacientů. V metaanalýze byl popsán dobře i deficit kognitivních funkcí právě u zdravých sourozenců.

Metabolity dostupné v krevním séru představují relativně snadno dostupnou cestu k identifikaci endofenotypu. Ne zcela pochopenou úlohu hrají v rozvoji schizofrenie neuroaktivní steroidy (NAS). Tyto látky ovlivňují CNS genomickou cestou a non-genomickou vazbou na receptory neurotransmiterů. Ty hrají významnou roli v mechanismu rozvoje a udržování schizofrenie a dalších psychických poruch.

Porovnáním skupiny pacientů s psychotickým onemocněním, se skupinou jejich zdravých sourozenců a skupinou zdravých kontrol jsme testovali předpoklad, podle něhož mohou být neurosteroidy považovány za endofenotyp schizofrenie. Dále jsme ověřovali přítomnost oslabení kognitivních funkcí v našem studijním souboru pacientů a jejich sourozenců a zkoumali jsme, zda mezi neurosteroidy a kognicí existují korelace. V souboru 67 subjektů jsme našli vyšší hladiny kortizolu a testosteronu u zdravých sourozenců proti pacientům, ale i vůči kontrolní skupině. Podařilo se potvrdit přítomnost kognitivního deficitu, který však není globální, ale především v doménách abstrakce a verbální paměti. Tento deficit je sdílen mezi pacienty a jejich sourozenci a lze jej považovat za prokázaný endofenotyp psychotického onemocnění. V neposlední řadě jsme také odhalili četné interakce mezi NAS a kognitivními funkcemi, a to především v doméně paměti.

V diskuzi se pak zabýváme limitujícími faktory studie studie jako vliv medikace, pohlaví, věk nebo analytická metoda. Těmito faktory lze vysvětlit i heterogenitu dosavadních výsledků publikovaných v odborné literatuře.

## 8. Summary

A number of complex etiopathogenetic factors is involved in the development of schizophrenia, which limit our effort to prevent onset of illness. Heritability shows that healthy siblings of schizophrenia patients are a well-defined population at high risk of developing the illness. Both numerous etiopathogenetic factors and the heterogenous manifestation of clinical symptoms of schizophrenia pose an obstacle to the identification of individuals at increased risk of psychosis. Endophenotypes are a well-suited tool to investigate the genetic basis, the risk of development and the complexity of etiopathogenesis of schizophrenia. Among other things, these features are more common in the at-risk individuals than in the general population. A number of electrophysiological, neuroimaging, cognitive and metabolic endophenotypes have been identified in schizophrenia. Well-studied endophenotype is cognitive dysfunction, which can be observed in the most of patients. Cognitive deficit was also confirmed in a meta-analysis of healthy siblings.

Metabolites found in the blood serum represent a relatively accessible way how to identify endophenotypes. Neuroactive steroids (NAS) have not fully understood role in the development of schizophrenia. NAS affect the CNS via genomic way and through the non-genomic binding to the neurotransmitter receptors. They play a significant role in the mechanisms of development and progress of schizophrenia and other mental disorders.

By comparing the group of patients with psychotic illness with the group of their healthy siblings and with the group of healthy controls, we examined whether the set of steroid hormones can be considered as an endophenotype of schizophrenia. We also investigated cognitive functions in the sample of patients and their siblings and tested the correlations between neurosteroids and cognition. In a group of 67 subjects, we found higher levels of cortisol and testosterone in healthy siblings compared to patients, as well as compared to the control group. We confirmed the presence of the cognitive deficit which is not global but rather in the in the domains of abstraction and verbal memory. This deficit is shared between patients and their siblings. Finally, we revealed numerous interactions between NAS and cognitive functions, especially in the domain of memory.

In the discussion, we then address the limiting factors of the study study, such as impact of medication, gender, age, or analytical method. These factors can also explain the heterogeneity of the results published in the literature.

## 9. Seznam literatury

- Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Melle, I., Murray, R. M., & Pariante, C. M. (2014). A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 182. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00182>
- Abercrombie, H. C., Kalin, N. H., Thurow, M. E., Rosenkranz, M. A., & Davidson, R. J. (2003). Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience*, 117(3), 505–516. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.3.505>
- Abhishek, P., Nizamie, S. H., Jahan, M., Kumar, D., Goyal, N., Pachori, H., & Katshu, M. Z. U. H. (2020). Impaired recollection-based episodic memory as a cognitive endophenotype in schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(8), 759–770. <https://doi.org/10.1080/13803395.2020.1801598>
- Abi-Dargham, A., Laruelle, M., Aghajanian, G. K., Charney, D., & Krystal, J. (1997). The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(1), 1–17. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.1.1>
- Addington, A. M., Gornick, M. C., Shaw, P., Seal, J., Gogtay, N., Greenstein, D.... & Rapoport, J. L. (2007). Neuregulin 1 (8p12) and childhood-onset schizophrenia: Susceptibility haplotypes for diagnosis and brain developmental trajectories. *Molecular Psychiatry*, 12(2), 195–205. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001906>
- Adityanjee, null, Aderibigbe, Y. A., Theodoridis, D., & Vieweg, V. R. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(4), 437–448. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x>
- Akhondzadeh, S. (2001). The 5-HT hypothesis of schizophrenia. *IDrugs: The Investigational Drugs Journal*, 4(3), 295–300.
- Akhondzadeh, S., Rezaei, F., Larijani, B., Nejatisafa, A.-A., Kashani, L., & Abbasi, S. H. (2006). Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84(2–3), 405–410. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.02.008>
- Allen, P., Moore, H., Corcoran, C. M., Gilleen, J., Kozuharova, P., Reichenberg, A., & Malaspina, D. (2019). Emerging Temporal Lobe Dysfunction in People at Clinical High Risk for Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2019.00298>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing; Arlington, VA, USA, 2013
- Anderson, K. K., Voineskos, A., Mulsant, B. H., George, T. P., & Mckenzie, K. J. (2014). The role of untreated psychosis in neurodegeneration: A review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie*, 59(10), 513–517. <https://doi.org/10.1177/070674371405901003>
- Andreasen, N. C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's „fragmented phrene" as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 781–787. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.9.781>
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1998). “Cognitive Dysmetria” as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24(2), 203–218. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>
- Ashok, A. H., Baugh, J., & Yeragani, V. K. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian Journal of Psychiatry*, 54(1), 95–96. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>
- Auchus, R. J. (2004). Overview of dehydroepiandrosterone biosynthesis. *Seminars in Reproductive Medicine*, 22(4), 281–288. <https://doi.org/10.1055/s-2004-861545>
- Avram, M., Brandl, F., Cabello, J., Leucht, C., Scherr, M., Mustafa, M.,... & Sorg, C. (2019). Reduced striatal dopamine synthesis capacity in patients with schizophrenia during remission of positive symptoms. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(6), 1813–1826. <https://doi.org/10.1093/brain/awz093>

- Baddeley, null. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, 20(4), R136–R140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
- Bailey, T., Alvarez-Jimenez, M., Garcia-Sanchez, A. M., Hulbert, C., Barlow, E., & Bendall, S. (2018). Childhood Trauma Is Associated With Severity of Hallucinations and Delusions in Psychotic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 44(5), 1111–1122. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx161>
- Baker, K., Baldeweg, T., Sivagnanasundaram, S., Scambler, P., & Skuse, D. (2005). COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biological Psychiatry*, 58(1), 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.020>
- Bakken, T. E., Bloss, C. S., Roddey, J. C., Joyner, A. H., Rimol, L. M., Djurovic, S.,... & Schork, N. J. (2011). Association of Genetic Variants on 15q12 With Cortical Thickness and Cognition in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 68(8), 781–790. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.81>
- Banga, P. V., Patil, C. Y., Deshmukh, G. A., Chandaliya, K. C., Baig, M. S., & Doifode, S. M. (2013). Biosynthesis, mechanism of action, and clinical importance of neuroactive steroids: Pearls from literature. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 3(2), 77. <https://doi.org/10.4103/2231-0738.112826>
- Barabás, K., Godó, S., Lengyel, F., Ernszt, D., Pál, J., & Ábrahám, I. M. (2018). Rapid non-classical effects of steroids on the membrane receptor dynamics and downstream signaling in neurons. *Hormones and Behavior*, 104, 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.05.008>
- Barbaccia, M. L., Affricano, D., Purdy, R. H., Maciocco, E., Spiga, F., & Biggio, G. (2001). Clozapine, but not haloperidol, increases brain concentrations of neuroactive steroids in the rat. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 25(4), 489–497. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00254-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00254-8)
- Baulieu, E.-E. (1981). STEROID HORMONES IN THE BRAIN: SEVERAL MECHANISMS? In K. Fuxe, J.-Å. Gustafsson, & L. Wetterberg (Ed.), *Steroid Hormone Regulation of the Brain* (s. 3–14). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-026864-4.50007-4>
- Beato, M., Chávez, S., & Truss, M. (1996). Transcriptional regulation by steroid hormones. *Steroids*, 61(4), 240–251. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(96\)00030-x](https://doi.org/10.1016/0039-128x(96)00030-x)
- Belelli, D., Casula, A., Ling, A., & Lambert, J. J. (2002). The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA(A) receptors. *Neuropharmacology*, 43(4), 651–661. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00172-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00172-7)
- Berent-Spillson, A., Briceno, E., Pinsky, A., Simmen, A., Persad, C. C., Zubieta, J.-K., & Smith, Y. R. (2015). Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 59, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.020>
- Berger, G. E., Bartholomeusz, C. F., Wood, S. J., Ang, A., Phillips, L. J., Proffitt, T., Brewer, W. J.,... & Pantelis, C. (2017). Ventricular volumes across stages of schizophrenia and other psychoses. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(10), 1041–1051. <https://doi.org/10.1177/0004867417715914>
- Bertolino, A., Esposito, G., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Van Horn, J. D., Frank, J. A.,... & Weinberger, D. R. (2000). Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 157(1), 26–33. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.26>
- Bhattacharyya, S., Ahmed, A. T., Arnold, M., Liu, D., Luo, C., Zhu, H., Mahmoudiandehkordi, S., Neavin, D.,... & Kaddurah-Daouk, R. (2019). Metabolomic signature of exposure and response to citalopram/escitalopram in depressed outpatients. *Translational Psychiatry*, 9, 173. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0507-5>
- Bicikova, M., Hampl, R., Hill, M., Ripova, D., Mohr, P., & Putz, Z. (2011). Neuro- and immunomodulatory steroids and other biochemical markers in drug-naïve schizophrenia patients and the effect of treatment with atypical antipsychotics. *Neuro Endocrinology Letters*, 32(2), 141–147.

- Bicikova, M., Hill, M., Ripova, D., Mohr, P., & Hampl, R. (2013). Determination of steroid metabolome as a possible tool for laboratory diagnosis of schizophrenia. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *133*, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.08.009>
- Biggio, F., Gorini, G., Caria, S., Murru, L., Mostallino, M. C., Sanna, E., & Follesa, P. (2006). Plastic neuronal changes in GABA(A) receptor gene expression induced by progesterone metabolites: In vitro molecular and functional studies. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *84*(4), 545–554. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.07.002>
- Bitran, D., Shiekh, M., & McLeod, M. (1995). Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. *Journal of Neuroendocrinology*, *7*(3), 171–177. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1995.tb00744.x>
- Bora, E. (2017). A comparative meta-analysis of neurocognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *45*, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.06.003>
- Bora, E., Yalincetin, B., Akdede, B. B., & Alptekin, K. (2018). Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *193*, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.021>
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: Implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 36–42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp094>
- Borges, S., Gayer-Anderson, C., & Mondelli, V. (2013). A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(5), 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.025>
- Boshes, R. A., Manschreck, T. C., & Konigsberg, W. (2012). Genetics of the schizophrenias: A model accounting for their persistence and myriad phenotypes. *Harvard Review of Psychiatry*, *20*(3), 119–129. <https://doi.org/10.3109/10673229.2012.694321>
- Boydell, J. (2001). Risk factors for schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *1*(2), 183–191. <https://doi.org/10.1586/14737175.1.2.183>
- Bradley, A. J., & Dinan, T. G. (2010). A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: Implications for mortality. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *24*(4 Suppl), 91–118. <https://doi.org/10.1177/1359786810385491>
- Brandt, N., Fester, L., & Rune, G. M. (2020). Neural sex steroids and hippocampal synaptic plasticity. *Vitamins and Hormones*, *114*, 125–143. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.06.001>
- Bratek, A., Koźmin-Burzyńska, A., Krysta, K., Cierpka-Wiszniewska, K., & Krupka-Matuszczyk, I. (2015). Effects of hormones on cognition in schizophrenic male patients—Preliminary results. *Psychiatria Danubina*, *27 Suppl 1*, S261–265.
- Breier, A., & Buchanan, R. W. (1992). The effects of metabolic stress on plasma progesterone in healthy volunteers and schizophrenic patients. *Life Sciences*, *51*(19), 1527–1534. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90563-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90563-5)
- Brown, A. S., Hembree, W. C., Friedman, J. H., Kaufmann, C. A., & Gorman, J. M. (1995). The gonadal axis in men with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *57*(3), 231–239. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(95\)02643-b](https://doi.org/10.1016/0165-1781(95)02643-b)
- Brown, E. S., Park, J., Marx, C. E., Hynan, L. S., Gardner, C., Davila, D.,... & Holmes, T. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregnenolone for bipolar depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *39*(12), 2867–2873. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.138>
- Brown, J. B. (2011). Types of ovarian activity in women and their significance: The continuum (a reinterpretation of early findings). *Human Reproduction Update*, *17*(2), 141–158. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq040>
- Brugger, S. P., & Howes, O. D. (2017). Heterogeneity and Homogeneity of Regional Brain Structure in Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *74*(11), 1104–1111. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2663>
- Buchanan, T. W., & Tranel, D. (2008). Stress and emotional memory retrieval: Effects of sex and cortisol response. *Neurobiology of Learning and Memory*, *89*(2), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.07.003>



- Buchman, A. L. (2001). Side effects of corticosteroid therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 33(4), 289–294. <https://doi.org/10.1097/00004836-200110000-00006>
- Büschen, J., Berger, G. E., Borgwardt, S. J., Aston, J., Gschwandtner, U., Pflueger, M. O.,... & Riecher-Rössler, A. (2011). Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophrenia Research*, 125(1), 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.022>
- Butterfield, M. I., Stechuchak, K. M., Connor, K. M., Davidson, J. R. T., Wang, C., MacKuen, C. L.,... & Marx, C. E. (2005). Neuroactive steroids and suicidality in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 162(2), 380–382. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.380>
- Cai, H., Zhou, X., Dougherty, G. G., Reddy, R. D., Haas, G. L., Montrose, D. M.,... & Yao, J. K. (2018). Pregnenolone-progesterone-allopregnanolone pathway as a potential therapeutic target in first-episode antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 90, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.004>
- Cai, W., Zhu, Y., Furuya, K., Li, Z., Sokabe, M., & Chen, L. (2008). Two different molecular mechanisms underlying progesterone neuroprotection against ischemic brain damage. *Neuropharmacology*, 55(2), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.04.023>
- Cameron, K., Bartle, E., Roark, R., Fanelli, D., Pham, M., Pollard, B.,... & Gentile, L. (2012). Neurosteroid binding to the amino terminal and glutamate binding domains of ionotropic glutamate receptors. *Steroids*, 77(7), 774–779. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.03.011>
- Cannon, T. D., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: A prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 379–393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033460>
- Carol, E. E., & Mittal, V. A. (2015). Resting cortisol level, self-concept, and putative familial environment in adolescents at ultra high-risk for psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 57, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.03.018>
- Carpenter, W. T., Strauss, J. S., & Muleh, S. (1973). Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? An empiric investigation of Schneider's first-rank symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 28(6), 847–852. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.01750360069010>
- Carta, M. G., Bhat, K. M., & Preti, A. (2012). GABAergic neuroactive steroids: A new frontier in bipolar disorders? *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 8, 61. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-61>
- Clarke, M. C., Harley, M., & Cannon, M. (2006). The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 3–8. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj028>
- Clementz, B. A., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1997). P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: A methodological analysis. *Biological Psychiatry*, 41(10), 1035–1044. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00208-9)
- Cohen, H., & Bates, R. W. (1947). A simple quantitative colorimetric test for estrogens. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 7(6), 452.
- Colciago, A., Casati, L., Negri-Cesi, P., & Celotti, F. (2015). Learning and memory: Steroids and epigenetics. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 150, 64–85. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.02.008>
- Comijs, H. C., Gerritsen, L., Penninx, B. W. J. H., Bremmer, M. A., Deeg, D. J. H., & Geerlings, M. I. (2010). The association between serum cortisol and cognitive decline in older persons. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 18(1), 42–50. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b970ae>
- Compagnone, N. A., Bulfone, A., Rubenstein, J. L., & Mellon, S. H. (1995). Steroidogenic enzyme P450c17 is expressed in the embryonic central nervous system. *Endocrinology*, 136(11), 5212–5223. <https://doi.org/10.1210/endo.136.11.7588260>
- Conklin, S. E., & Knezevic, C. E. (2020). Advancements in the gold standard: Measuring steroid sex hormones by mass spectrometry. *Clinical Biochemistry*, 82, 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.03.008>
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, 11(3), 487–508. <https://doi.org/10.1017/s0954579499002175>
- Craig, C. R. (1966). Anticonvulsant Activity of Steroids: Separability of Anticonvulsant from Hormonal Effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 153(2), 337–343.

- Cropley, V. L., & Pantelis, C. (2014). Using longitudinal imaging to map the „relapse signature" of schizophrenia and other psychoses. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *23*(3), 219–225. <https://doi.org/10.1017/S2045796014000341>
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H., Mowry, B. J.,... International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium (IIBDGC). (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, *45*(9), 984–994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Crow, T. J. (1985). The two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, *11*(3), 471–486. <https://doi.org/10.1093/schbul/11.3.471>
- Crowhurst, B., & Coles, E. M. (1989). Kurt Schneider's concepts of psychopathy and schizophrenia: A review of the English literature. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *34*(3), 238–243. <https://doi.org/10.1177/070674378903400316>
- Crowley, S. K., & Girdler, S. S. (2014). Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: What is the current state of knowledge in humans? *Psychopharmacology*, *231*(17), 3619–3634. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3572-8>
- Cullen, A. E., Rai, S., Vaghani, M. S., Mondelli, V., & McGuire, P. (2020). Cortisol Responses to Naturally Occurring Psychosocial Stressors Across the Psychosis Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 513. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00513>
- Cullen, A. E., Zunszain, P. A., Dickson, H., Roberts, R. E., Fisher, H. L., Pariante, C. M., & Laurens, K. R. (2014). Cortisol awakening response and diurnal cortisol among children at elevated risk for schizophrenia: Relationship to psychosocial stress and cognition. *Psychoneuroendocrinology*, *46*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.010>
- Damsted, S. K., Born, A. P., Paulson, O. B., & Uldall, P. (2011). Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, *15*(6), 465–477. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.05.002>
- Darling, J. S., & Daniel, J. M. (2019). Pubertal hormones mediate sex differences in levels of myelin basic protein in the orbitofrontal cortex of adult rats. *Neuroscience*, *406*, 487–495. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.041>
- De Gregorio, D., Comai, S., Posa, L., & Gobbi, G. (2016). d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(11), E1953. <https://doi.org/10.3390/ijms17111953>
- De Peri, L., Crescini, A., Deste, G., Fusar-Poli, P., Sacchetti, E., & Vita, A. (2012). Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(4), 486–494. <https://doi.org/10.2174/138161212799316253>
- Dean, B. (2000). Signal transmission, rather than reception, is the underlying neurochemical abnormality in schizophrenia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *34*(4), 560–569. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2000.00747.x>
- de Jonge, J. C., Vinkers, C. H., Hulshoff Pol, H. E., & Marsman, A. (2017). GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00118>
- Del Casale, A., Rossi-Espagnet, M. C., Napolitano, A., Lucignani, M., Bonanni, L., Kotzalidis, G. D.,... & Pompili, M. (2021). Cerebral cortical thickness and gyrification changes in first-episode psychoses and multi-episode schizophrenia. *Archives Italiennes De Biologie*, *159*(1), 3–20. <https://doi.org/10.12871/00039829202111>
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., & Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: A study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research*, *74*(3), 129–140. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(97\)00012-7](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(97)00012-7)
- DeLisi, L. E., Szulc, K. U., Bertisch, H., Majcher, M., Brown, K., Bappal, A.,... & Ardekani, B. A. (2006). Early detection of schizophrenia by diffusion weighted imaging. *Psychiatry Research*, *148*(1), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.ppsychresns.2006.04.010>

- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 532–542. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Dichtel, L. E., Lawson, E. A., Schorr, M., Meenaghan, E., Paskal, M. L., Eddy, K. T.,... & Miller, K. K. (2018). Neuroactive Steroids and Affective Symptoms in Women Across the Weight Spectrum. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *43*(6), 1436–1444. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.269>
- di Michele, F., Caltagirone, C., Bonaviri, G., Romeo, E., & Spalletta, G. (2005). Plasma dehydroepiandrosterone levels are strongly increased in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *39*(3), 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.08.005>
- Docherty, N. M., St-Hilaire, A., Aakre, J. M., & Seghers, J. P. (2009). Life events and high-trait reactivity together predict psychotic symptom increases in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 638–645. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn002>
- Du, X., McCarthy, C. R., Notaras, M., van den Buuse, M., & Hill, R. A. (2019). Effect of adolescent androgen manipulation on psychosis-like behaviour in adulthood in BDNF heterozygous and control mice. *Hormones and Behavior*, *112*, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.03.005>
- Dubrovsky, B., Tatarinov-Levin, A., & Harris, J. (2004). Effects of the active neurosteroid allotetrahydrodeoxycorticosterone on long-term potentiation in the rat hippocampus: Implications for depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *28*(6), 1029–1034. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.06.001>
- Ebert, A., & Bär, K.-J. (2010). Emil Kraepelin: A pioneer of scientific understanding of psychiatry and psychopharmacology. *Indian Journal of Psychiatry*, *52*(2), 191–192. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.64591>
- Elsworth, J. D., Morrow, B. A., Hajszan, T., Leranath, C., & Roth, R. H. (2011). Phencyclidine-induced Loss of Asymmetric Spine Synapses in Rodent Prefrontal Cortex is Reversed by Acute and Chronic Treatment with Olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, *36*(10), 2054–2061. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.96>
- Enwright, J. F., Sanapala, S., Foglio, A., Berry, R., Fish, K. N., & Lewis, D. A. (2016). Reduced Labeling of Parvalbumin Neurons and Perineuronal Nets in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41*(9), 2206–2214. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.24>
- Eser, D., di Michele, F., Zwanzger, P., Pasini, A., Baghai, T. C., Schüle, C.,... & Romeo, E. (2005). Panic induction with cholecystikinin-tetrapeptide (CCK-4) Increases plasma concentrations of the neuroactive steroid 3alpha, 5alpha tetrahydrodeoxycorticosterone (3alpha, 5alpha-THDOC) in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *30*(1), 192–195. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300572>
- Eser, D., Schüle, C., Romeo, E., Baghai, T. C., di Michele, F., Pasini, A.,... & Rupprecht, R. (2006). Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids in depression and anxiety disorders. *Psychopharmacology*, *186*(3), 373–387. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0188-z>
- Fan, X., Bai, J., & Shen, P. (2005). Diagnosis of breast cancer using HPLC metabonomics fingerprints coupled with computational methods. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2005*, 6081–6084. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1615880>
- Farrell, M. S., Werge, T., Sklar, P., Owen, M. J., Ophoff, R. A., O'Donovan, M. C.,... & Sullivan, P. F. (2015). Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *20*(5), 555–562. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.16>
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*, *17*(4), 319–334. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90038-3)
- Fernandez-Egea, E., Bernardo, M., Heaphy, C. M., Griffith, J. K., Parellada, E., Esmatjes, E.,... & Kirkpatrick, B. (2009). Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(2), 437–442. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn169>

- Fernandez-Egea, E., García-Rizo, C., Miller, B., Parellada, E., Justicia, A., Bernardo, M., & Kirkpatrick, B. (2011). Testosterone in newly diagnosed, antipsychotic-naive men with nonaffective psychosis: A test of the accelerated aging hypothesis. *Psychosomatic Medicine*, *73*(8), 643–647. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318230343f>
- Ferrarese, C., Appollonio, I., Bianchi, G., Frigo, M., Marzorati, C., Pecora, N.,... & Frattola, L. (1993). Benzodiazepine receptors and diazepam binding inhibitor: A possible link between stress, anxiety and the immune system. *Psychoneuroendocrinology*, *18*(1), 3–22. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(93\)90051-1](https://doi.org/10.1016/0306-4530(93)90051-1)
- Fester, L., & Rune, G. M. (2021). Sex neurosteroids: Hormones made by the brain for the brain. *Neuroscience Letters*, *753*, 135849. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135849>
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: An updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, *12*, 64. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- Follesa, P., Concas, A., Porcu, P., Sanna, E., Serra, M., Mostallino, M. C.,... & Biggio, G. (2001). Role of allopregnanolone in regulation of GABA(A) receptor plasticity during long-term exposure to and withdrawal from progesterone. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *37*(1–3), 81–90. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(01\)00125-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(01)00125-4)
- Formánek, T., Kagström, A., Cermakova, P., Csémy, L., Mladá, K., & Winkler, P. (2019). Prevalence of mental disorders and associated disability: Results from the cross-sectional CZEch mental health Study (CZEMS). *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *60*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.05.001>
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F.,... & Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, *70*(1), 107–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Crescini, A., Deste, G., Kempton, M. J., Lawrie, S.,... & Sacchetti, E. (2011). Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: A voxel-based meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1175–1185. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.005>
- Gallagher, P., Watson, S., Smith, M. S., Young, A. H., & Ferrier, I. N. (2007). Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *90*(1–3), 258–265. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.020>
- Gao, X. M., Sakai, K., Roberts, R. C., Conley, R. R., Dean, B., & Tamminga, C. A. (2000). Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: Effects of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(7), 1141–1149. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1141>
- Garner, B., Pariante, C. M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Phillips, L., Soulsby, B.,... & Pantelis, C. (2005). Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biological Psychiatry*, *58*(5), 417–423. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.018>
- Gaser, C., Nenadic, I., Buchsbaum, B. R., Hazlett, E. A., & Buchsbaum, M. S. (2004). Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 154–156. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.154>
- Gasparini, S., Resch, J. M., Narayan, S. V., Peltekian, L., Iverson, G. N., Karthik, S., & Geerling, J. C. (2019). Aldosterone-sensitive HSD2 neurons in mice. *Brain Structure & Function*, *224*(1), 387–417. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1778-y>
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, *392*(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Geerlings, M. I., Sigurdsson, S., Eiriksdottir, G., Garcia, M. E., Harris, T. B., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2015). Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology*, *85*(11), 976–983. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001931>

- George, M. S., Guidotti, A., Rubinow, D., Pan, B., Mikaluskas, K., & Post, R. M. (1994). CSF neuroactive steroids in affective disorders: Pregnenolone, progesterone, and DBI. *Biological Psychiatry*, 35(10), 775–780. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91139-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91139-8)
- Gilbert, E., Mérette, C., Jomphe, V., Émond, C., Rouleau, N., Bouchard, R.-H.,... & Maziade, M. (2014). Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(4), 333–343. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0463-7>
- Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., Thelen, S. M., Robinson, J. L., Lancaster, J. L.,... & Fox, P. T. (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: Application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biological Psychiatry*, 64(9), 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.031>
- Goff, D. C., Falkai, P., Fleischhacker, W. W., Girgis, R. R., Kahn, R. M., Uchida, H.,... & Lieberman, J. A. (2017). The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 174(9), 840–849. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16091016>
- Gogos, A., Ney, L. J., Seymour, N., Van Rhee, T. E., & Felmingham, K. L. (2019). Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? *British Journal of Pharmacology*, 176(21), 4119–4135. <https://doi.org/10.1111/bph.14584>
- Gogtay, N., Sporn, A., Clasen, L. S., Greenstein, D., Giedd, J. N., Lenane, M.,... & Rapoport, J. L. (2003). Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(3), 569–571. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.569>
- Gonzalez-Alvear, G. M., & Werling, L. L. (1994). Regulation of [3H]dopamine release from rat striatal slices by sigma receptor ligands. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271(1), 212–219.
- Gonzalez-Burgos, G., Fish, K. N., & Lewis, D. A. (2011). GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. *Neural Plasticity*, 2011, 723184. <https://doi.org/10.1155/2011/723184>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Gouchie, C., & Kimura, D. (1991). The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology*, 16(4), 323–334. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(91\)90018-o](https://doi.org/10.1016/0306-4530(91)90018-o)
- Gould, I. C., Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Cairns, M. J., Carr, V. J., & Green, M. J. (2014). Multivariate neuroanatomical classification of cognitive subtypes in schizophrenia: A support vector machine learning approach. *NeuroImage: Clinical*, 6, 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.09.009>
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67 Suppl 9, 3–8; discussion 36–42.
- Grot, S., Légaré, V. P., Lipp, O., Soulières, I., Dolcos, F., & Luck, D. (2017). Abnormal prefrontal and parietal activity linked to deficient active binding in working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 188, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.021>
- Grozeva, D., Kirov, G., Ivanov, D., Jones, I. R., Jones, L., Green, E. K.,... & Craddock, N. (2010). Rare Copy Number Variants. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 318–327. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.25>
- Grube, M., Hagen, P., & Jedlitschky, G. (2018). Neurosteroid Transport in the Brain: Role of ABC and SLC Transporters. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 354. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00354>
- Guest, P. C., Schwarz, E., Krishnamurthy, D., Harris, L. W., Leweke, F. M.,... & Bahn, S. (2011). Altered levels of circulating insulin and other neuroendocrine hormones associated with the onset of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 36(7), 1092–1096. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.12.018>
- Guo, Q., Sayeed, I., Baronne, L. M., Hoffman, S. W., Guennoun, R., & Stein, D. G. (2006). Progesterone administration modulates AQP4 expression and edema after traumatic brain injury in male rats. *Experimental Neurology*, 198(2), 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.12.013>

- Gur, R. E., Nimgaonkar, V. L., Almasy, L., Calkins, M. E., Ragland, J. D., Pogue-Geile, M. F.,... & Gur, R. C. (2007). Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(5), 813–819. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.5.813>
- Halari, R., Kumari, V., Mehrotra, R., Wheeler, M., Hines, M., & Sharma, T. (2004). The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in Schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *18*(3), 366–374. <https://doi.org/10.1177/026988110401800307>
- Hampl, R., Bičíková, M., & Sosvorová, L. (2015). Hormones and the blood-brain barrier. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, *21*(3), 159–164. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0042>
- Hampl, R., Bičíková, M., Hill, M., Øipová, D., & Mohr, P. (2011). Is early diagnosis of schizophrenia possible on the base of determination of neurosteroids and other laboratory parameters? *Psychiatrie*, *15*, 123–129.
- Hamshere, M. L., Stergiakouli, E., Langley, K., Martin, J., Holmans, P., Kent, L.,... & Craddock, N. (2013). Shared polygenic contribution between childhood attention-deficit hyperactivity disorder and adult schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *203*(2), 107–111. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.117432>
- Hardoy, M. C., Serra, M., Carta, M. G., Contu, P., Pisu, M. G., & Biggio, G. (2006). Increased neuroactive steroid concentrations in women with bipolar disorder or major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*(4), 379–384. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000229483.52955.ec>
- Harrow, M., Adler, D., & Hanf, E. (1974). Abstract and concrete thinking in schizophrenia during the prechronic phases. *Archives of General Psychiatry*, *31*(1), 27–33. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760130013002>
- Hasler, G., Drevets, W. C., Gould, T. D., Gottesman, I. I., & Manji, H. K. (2006). Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry*, *60*(2), 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.11.006>
- Havelka, D., Prikrylova-Kucerova, H., Prikryl, R., & Ceskova, E. (2016). Cognitive impairment and cortisol levels in first-episode schizophrenia patients. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *19*(4), 383–389. <https://doi.org/10.1080/10253890.2016.1193146>
- He, J., Evans, C.-O., Hoffman, S. W., Oyesiku, N. M., & Stein, D. G. (2004). Progesterone and allopregnanolone reduce inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, *189*(2), 404–412. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.008>
- He, Y., Yu, Z., Giegling, I., Xie, L., Hartmann, A. M., Prehn, C.,... & Rujescu, D. (2012). Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Translational Psychiatry*, *2*, e149. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.76>
- Henckens, M. J. A. G., van Wingen, G. A., Joëls, M., & Fernández, G. (2011). Time-dependent corticosteroid modulation of prefrontal working memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(14), 5801–5806. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019128108>
- Heydari, B., & Le Mellédo, J.-M. (2002). Low pregnenolone sulphate plasma concentrations in patients with generalized social phobia. *Psychological Medicine*, *32*(5), 929–933. <https://doi.org/10.1017/s0033291702005238>
- Higashi, T., Takido, N., & Shimada, K. (2005). Studies on neurosteroids XVII. Analysis of stress-induced changes in neurosteroid levels in rat brains using liquid chromatography-electron capture atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry. *Steroids*, *70*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.08.001>
- Higo, S., Hojo, Y., Ishii, H., Komatsuzaki, Y., Ooishi, Y., Murakami, G.,... & Kawato, S. (2011). Endogenous Synthesis of Corticosteroids in the Hippocampus. *PLoS ONE*, *6*(7), e21631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021631>
- Hirani, K., Khisti, R. T., & Chopde, C. T. (2002). Behavioral action of ethanol in Porsolt's forced swim test: Modulation by 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one. *Neuropharmacology*, *43*(8), 1339–1350. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00330-1](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00330-1)

- Holmes, E., Tsang, T. M., Huang, J. T.-J., Leweke, F. M., Koethe, D., Gerth, C. W.,... & Bahn, S. (2006). Metabolic profiling of CSF: Evidence that early intervention may impact on disease progression and outcome in schizophrenia. *PLoS Medicine*, 3(8), e327. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030327>
- Holtzman, C. W., Trotman, H. D., Goulding, S. M., Ryan, A. T., Macdonald, A. N., Shapiro, D. I.,... & Walker, E. F. (2013). Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience*, 249, 172–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.017>
- Hong, L. E., Wonodi, I., Stine, O. C., Mitchell, B. D., & Thaker, G. K. (2008). Evidence of Missense Mutations on the Neuregulin 1 Gene Affecting Function of Prepulse Inhibition. *Biological psychiatry*, 63(1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.011>
- Horacek, J., Bubenikova-Valesova, V., Kopecek, M., Palenicek, T., Dockery, C., Mohr, P., & Höschl, C. (2006). Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*, 20(5), 389–409. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620050-00004>
- Horacek, J., Flegel, J., Tintera, J., Verebova, K., Spaniel, F., Novak, T.,... & Höschl, C. (2012). Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: Voxel-based-morphometry (VBM) study. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(7), 501–509. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.573809>
- Horan, W. P., Green, M. F., Knowlton, B. J., Wynn, J. K., Mintz, J., & Nuechterlein, K. H. (2008). Impaired implicit learning in schizophrenia. *Neuropsychology*, 22(5), 606–617. <https://doi.org/10.1037/a0012602>
- Hosak, L. (2013). New findings in the genetics of schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, 3(3), 57–61. <https://doi.org/10.5498/wjp.v3.i3.57>
- Hosák, L. (2022) Endofenotypy schizofrenie. Mariánské Lázně, 12.01.2022 - 16.01.2022. *Psychiatrie*, 26(Suppl. 1), 7.
- Hou, C.-L., Xiang, Y.-T., Wang, Z.-L., Everall, I., Tang, Y., Yang, C.,... & Jia, F.-J. (2016). Cognitive functioning in individuals at ultra-high risk for psychosis, first-degree relatives of patients with psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 174(1–3), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.034>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M.-C., Murray, R. M., Valli, I., Tabraham, P.,... & Grasby, P. M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(1), 13–20. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.514>
- Hu, M., Li, J., Eyler, L., Guo, X., Wei, Q., Tang, J.,... & Zhao, J. (2013). Decreased left middle temporal gyrus volume in antipsychotic drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and their healthy unaffected siblings. *Schizophrenia Research*, 144(1–3), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.018>
- Huang, W., Li, Y.-H., Huang, S.-Q., Chen, H., Li, Z.-F., Li, X.-X., ... & Cheng, Y. (2021). Serum Progesterone and Testosterone Levels in Schizophrenia Patients at Different Stages of Treatment. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(6), 1168–1173. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01739-w>
- Hultman, C. M., Wieselgren, I. M., & Ohman, A. (1997). Relationships between social support, social coping and life events in the relapse of schizophrenic patients. *Scandinavian Journal of Psychology*, 38(1), 3–13. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.00002>
- Chan, M. K., Krebs, M.-O., Cox, D., Guest, P. C., Yolken, R. H., Rahmoune, H., ... & Bahn, S. (2015). Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Translational Psychiatry*, 5, e601. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.91>
- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B. P.,... & Krebs, M.-O. (2016). Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.007>

- Chen, C.-Y., Wu, C.-C., Huang, Y.-C., Hung, C.-F., & Wang, L.-J. (2018). Gender differences in the relationships among neurosteroid serum levels, cognitive function, and quality of life. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 2389–2399. <https://doi.org/10.2147/NDT.S176047>
- Cho, R. Y., Konecky, R. O., & Carter, C. S. (2006). Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(52), 19878–19883. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609440103>
- Chu, A. O. K., Chang, W. C., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., Hui, C. L. M., & Chen, E. Y. H. (2019). Comparison of cognitive functions between first-episode schizophrenia patients, their unaffected siblings and individuals at clinical high-risk for psychosis. *Psychological Medicine*, *49*(11), 1929–1936. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002726>
- Iacono, W. G., Malone, S. M., & Vrieze, S. I. (2017). Endophenotype best practices. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *111*, 115–144. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.07.516>
- Ibrahim, H. M., Hogg, A. J., Healy, D. J., Haroutunian, V., Davis, K. L., & Meador-Woodruff, J. H. (2000). Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(11), 1811–1823. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1811>
- Ivleva, E. I., Bidesi, A. S., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Meda, S. A., Dodig, D.,... & Tamminga, C. A. (2013). Gray matter volume as an intermediate phenotype for psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *The American Journal of Psychiatry*, *170*(11), 1285–1296. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010126>
- Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, *47*(1), 4–16.
- Jaworska-Feil, L., Budziszewska, B., Leśkiewicz, M., & Lasoń, W. (1998). Opposite effects of inhibitory and excitatory neurosteroids on [3H]dopamine release from rat nucleus accumbens. *Polish Journal of Pharmacology*, *50*(6), 449–452.
- Jentsch, J. D., & Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: From NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *20*(3), 201–225. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00060-8)
- Jian-xin, J., Cheng-li, C., Song, W., Yan, X., Huo, D., Wang, H., & Yang, Z. (2015). Effects of Testosterone Treatment on Synaptic Plasticity and Behavior in Senescence Accelerated Mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, *78*(21–22), 1311–1320. <https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1085839>
- Jung, W. H., Kim, J. S., Jang, J. H., Choi, J.-S., Jung, M. H., Park, J.-Y.,... & Kwon, J. S. (2011). Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(4), 839–849. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp151>
- Kaddurah-Daouk, R., McEvoy, J., Baillie, R. A., Lee, D., Yao, J. K., Doraiswamy, P. M., & Krishnan, K. R. R. (2007). Metabolomic mapping of atypical antipsychotic effects in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *12*(10), 934–945. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002000>
- Kaddurah-Daouk, R., Scares, J. C., & Quinones, M. P. (2008). Metabolomics: A global biochemical approach to the discovery of biomarkers for psychiatric disorders. In *Biomarkers for psychiatric disorders* (s. 129–162). Springer Science + Business Media. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79251-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79251-4_6)
- Kadmiel, M., & Cidlowski, J. A. (2013). Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, *34*(9), 518–530. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1107–1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kanes, S., Colquhoun, H., Gunduz-Bruce, H., Raines, S., Arnold, R., Schacterle, A., Doherty, J., Epperson, C. N.,... & Meltzer-Brody, S. (2017). Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: A randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, *390*(10093), 480–489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31264-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31264-3)
- Karanikas, E., & Garyfallos, G. (2015). Role of cortisol in patients at risk for psychosis mental state and psychopathological correlates: A systematic review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *69*(5), 268–282. <https://doi.org/10.1111/pcn.12259>



- Karbasforoushan, H., Duffy, B., Blackford, J. U., & Woodward, N. D. (2015). Processing speed impairment in schizophrenia is mediated by white matter integrity. *Psychological Medicine*, 45(1), 109–120. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001111>
- Kaufman, J. M., & Vermeulen, A. (2005). The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, 26(6), 833–876. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0013>
- Kaura, V., Ingram, C. D., Gartside, S. E., Young, A. H., & Judge, S. J. (2007). The progesterone metabolite allopregnanolone potentiates GABA(A) receptor-mediated inhibition of 5-HT neuronal activity. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 17(2), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.02.006>
- Keefe, R. S. E., & Fenton, W. S. (2007). How Should DSM-V Criteria for Schizophrenia Include Cognitive Impairment? *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 912–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>
- Keevil, B. G., Clifton, S., Tanton, C., Macdowall, W., Copas, A. J., Lee, D.,... & Wu, F. C. W. (2017). Distribution of Salivary Testosterone in Men and Women in a British General Population-Based Sample: The Third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Journal of the Endocrine Society*, 1(1), 14–25. <https://doi.org/10.1210/js.2016-1029>
- Kendler, K. S., & Engstrom, E. J. (2017). Kahlbaum, Hecker, and Kraepelin and the Transition From Psychiatric Symptom Complexes to Empirical Disease Forms. *The American Journal of Psychiatry*, 174(2), 102–109. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030375>
- Khisti, R. T., Boyd, K. N., Kumar, S., & Morrow, A. L. (2005). Systemic ethanol administration elevates deoxycorticosterone levels and chronic ethanol exposure attenuates this response. *Brain Research*, 1049(1), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.05.007>
- Kim, C., Kroger, J. K., Calhoun, V. D., & Clark, V. P. (2015). The role of the frontopolar cortex in manipulation of integrated information in working memory. *Neuroscience Letters*, 595, 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.044>
- Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W., & Holzmüller, B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 20(3), 379–382. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(80\)90178-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(80)90178-0)
- Kim, Y. S., Zhang, H., & Kim, H. Y. (2000). Profiling neurosteroids in cerebrospinal fluids and plasma by gas chromatography/electron capture negative chemical ionization mass spectrometry. *Analytical Biochemistry*, 277(2), 187–195. <https://doi.org/10.1006/abio.1999.4384>
- Kimoto, T., Tsurugizawa, T., Ohta, Y., Makino, J., Tamura H., Hojo, Y.,... & Kawato, S. (2001). Neurosteroid synthesis by cytochrome p450-containing systems localized in the rat brain hippocampal neurons: N-methyl-D-aspartate and calcium-dependent synthesis. *Endocrinology*, 142(8), 3578–3589. <https://doi.org/10.1210/endo.142.8.8327>
- Kindler, J., Lim, C. K., Weickert, C. S., Børggert, D., Galletly, C., Liu, D.,... & Weickert, T. W. (2020). Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 25(11), 2860–2872. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0401-9>
- Knott, V., Millar, A., Fisher, D., & Albert, P. (2010). Effects of nicotine on the amplitude and gating of the auditory P50 and its influence by dopamine D2 receptor gene polymorphism. *Neuroscience*, 166(1), 145–156. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.053>
- Knytl, P., & Mohr, P. (2016). Neuroaktivní steroidy, neurosteroidy a jejich úloha ve schizofrenii. *Psychiatrie*. 2016, 20(3), 132-138
- Ko, Y.-H., Joe, S.-H., Cho, W., Park, J.-H., Lee, J.-J., Jung, I.-K.,... & Kim, S.-H. (2006). Effect of hormone replacement therapy on cognitive function in women with chronic schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 10(2), 97–104. <https://doi.org/10.1080/13651500500526235>
- Korinek, M., Kapras, V., Vyklicky, V., Adamusova, E., Borovska, J., Vales, K.,... & Vyklicky, L. (2011). Neurosteroid modulation of N-methyl-D-aspartate receptors: Molecular mechanism and behavioral effects. *Steroids*, 76(13), 1409–1418. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.09.002>
- Krebs, T. S., & Johansen, P.-Ø. (2013). Psychedelics and mental health: A population study. *PloS One*, 8(8), e63972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063972>

- Kremen, W. S., Eisen, S. A., Tsuang, M. T., & Lyons, M. J. (2007). Is the Wisconsin Card Sorting Test a useful neurocognitive endophenotype? *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *144B*(4), 403–406. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30527>
- Kulkarni, S., Jain, S., Janardhan Reddy, Y. C., Kumar, K. J., & Kandavel, T. (2010). Impairment of verbal learning and memory and executive function in unaffected siblings of probands with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *12*(6), 647–656. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00857.x>
- Labad, J., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Montalvo, I., Cabezas, Á., Solé, M.,... & Vilella, E. (2016). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures and cognitive abilities in early psychosis: Are there sex differences? *Psychoneuroendocrinology*, *72*, 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.06.006>
- Labad, J., Stojanovic-Pérez, A., Montalvo, I., Solé, M., Cabezas, Á., Ortega, L.,... & Gutiérrez-Zotes, A. (2015). Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: Roles for cortisol, prolactin and albumin. *Journal of Psychiatric Research*, *60*, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.011>
- Laconi, M. R., & Cabrera, R. J. (2002). Effect of centrally injected allopregnanolone on sexual receptivity, luteinizing hormone release, hypothalamic dopamine turnover, and release in female rats. *Endocrine*, *17*(2), 77–83. <https://doi.org/10.1385/ENDO:17:2:077>
- Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess early mortality in schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, *10*, 425–448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Lawrie, S. M., Olabi, B., Hall, J., & McIntosh, A. M. (2011). Do we have any solid evidence of clinical utility about the pathophysiology of schizophrenia? *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *10*(1), 19–31. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00004.x>
- Le, L., R, K., B, M., & Mj, G. (2020). Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, *286*, 112852. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112852>
- Le Mellédo, J.-M., & Baker, G. B. (2002). Neuroactive steroids and anxiety disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *27*(3), 161–165.
- Le, T. M., Borghi, J. A., Kujawa, A. J., Klein, D. N., & Leung, H.-C. (2017). Alterations in visual cortical activation and connectivity with prefrontal cortex during working memory updating in major depressive disorder. *NeuroImage. Clinical*, *14*, 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.004>
- Lee, B. K., Glass, T. A., McAtee, M. J., Wand, G. S., Bandeen-Roche, K., Bolla, K. I., & Schwartz, B. S. (2007). Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Archives of General Psychiatry*, *64*(7), 810–818. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.810>
- Lee, Y. H., Cherkerzian, S., Seidman, L. J., Papandonatos, G. D., Savitz, D. A., Tsuang, M. T.,... & Buka, S. L. (2020). Maternal Bacterial Infection During Pregnancy and Offspring Risk of Psychotic Disorders: Variation by Severity of Infection and Offspring Sex. *The American Journal of Psychiatry*, *177*(1), 66–75. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101206>
- Lennartsson, A.-K., Kushnir, M. M., Bergquist, J., Billig, H., & Jonsdottir, I. H. (2012). Sex steroid levels temporarily increase in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *84*(3), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.03.001>
- Leonard, S., Gault, J., Hopkins, J., Logel, J., Vianzon, R., Short, M.,... & Freedman, R. (2002). Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *59*(12), 1085–1096. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.12.1085>
- Levitt, J. J., Bobrow, L., Lucia, D., & Srinivasan, P. (2010). A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *4*, 243–281. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2010\\_53](https://doi.org/10.1007/7854_2010_53)

- Lewis, D. A., Volk, D. W., & Hashimoto, T. (2004). Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: A novel target for the treatment of working memory dysfunction. *Psychopharmacology*, *174*(1), 143–150. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1673-x>
- Lhullier, F. L. R., Nicolaidis, R., Riera, N. G., Cipriani, F., Junqueira, D., Dahm, K. C. S.,... & Souza, D. O. (2004). Dehydroepiandrosterone increases synaptosomal glutamate release and improves the performance in inhibitory avoidance task. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *77*(3), 601–606. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2003.12.015>
- Li, G., Cherrier, M. M., Tsuang, D. W., Petrie, E. C., Colasurdo, E. A., Craft, S.,... & Wilkinson, C. W. (2006). Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiology of Aging*, *27*(11), 1705–1714. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.031>
- Li, J., Xiao, W., Sha, W., Xian, K., Tang, X., & Zhang, X. (2015). Relationship of serum testosterone levels with cognitive function in chronic antipsychotic-treated male patients with schizophrenia. *Asia-Pacific Psychiatry: Official Journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*, *7*(3), 323–329. <https://doi.org/10.1111/appy.12168>
- Longone, P., Rupprecht, R., Manieri, G. A., Bernardi, G., Romeo, E., & Pasini, A. (2008). The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders. *Neurochemistry International*, *52*(4–5), 596–601. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.10.001>
- López-Morínigo, J. D., Ramos-Ríos, R., David, A. S., & Dutta, R. (2012). Insight in schizophrenia and risk of suicide: A systematic update. *Comprehensive Psychiatry*, *53*(4), 313–322. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.05.015>
- Luperdi, S. C., Tabarés-Seisdedos, R., Livianos, L., Vieta, E., Cuesta, M. J., & Balanzá-Martínez, V. (2019). Neurocognitive endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review of longitudinal family studies. *Schizophrenia Research*, *210*, 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.014>
- Lysaker, P. H., Bryson, G. J., Davis, L. W., & Bell, M. D. (2005). Relationship of impaired processing speed and flexibility of abstract thought to improvements in work performance over time in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *75*(2–3), 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.014>
- MacKenzie, E. M., Odontiadis, J., Le Mellédo, J.-M., Prior, T. I., & Baker, G. B. I. (2007). The relevance of neuroactive steroids in schizophrenia, depression, and anxiety disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *27*(5), 541–574. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9086-0>
- Maehler, C., & Schuchardt, K. (2016). Working memory in children with specific learning disorders and/or attention deficits. *Learning and Individual Differences*, *49*, 341–347. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2016.05.007>
- Majewska, M. D. (1992). Neurosteroids: Endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Progress in Neurobiology*, *38*(4), 379–395. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(92\)90025-a](https://doi.org/10.1016/0301-0082(92)90025-a)
- Maninger, N., Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Epel, E. S., & Mellon, S. H. (2009). Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology*, *30*(1), 65–91. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.002>
- Marceau, K., Kirisci, L., & Tarter, R. E. (2019). Correspondence of Pubertal Neuroendocrine and Tanner Stage Changes in Boys and Associations With Substance Use. *Child Development*, *90*(6), e763–e782. <https://doi.org/10.1111/cdev.13101>
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(5), 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
- Martínez, A. L., Brea, J., Rico, S., de Los Frailes, M. T., & Loza, M. I. (2021). Cognitive Deficit in Schizophrenia: From Etiology to Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(18), 9905. <https://doi.org/10.3390/ijms22189905>
- Martland, N., Martland, R., Cullen, A. E., & Bhattacharyya, S. (2020). Are adult stressful life events associated with psychotic relapse? A systematic review of 23 studies. *Psychological Medicine*, *50*(14), 2302–2316. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003554>
- Marx, C. E., Keefe, R. S. E., Buchanan, R. W., Hamer, R. M., Kilts, J. D., Bradford, D. W.,... & Shampine, L. J. (2009). Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting

- cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(8), 1885–1903. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.26>
- Marx, C. E., Lee, J., Subramaniam, M., Rapisarda, A., Bautista, D. C. T., Chan, E.,... & Chong, S. A. (2014). Proof-of-concept randomized controlled trial of pregnenolone in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 231(17), 3647–3662. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3673-4>
- Marx, C. E., Stevens, R. D., Shampine, L. J., Uzunova, V., Trost, W. T., Butterfield, M. I.,... & Lieberman, J. A. (2006). Neuroactive steroids are altered in schizophrenia and bipolar disorder: Relevance to pathophysiology and therapeutics. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(6), 1249–1263. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300952>
- Marx C.E., Trost W.T., Shampine E.J....(2004) Neuroactive steroids in schizophrenia: relevance to symptoms and therapeutics, *Biol Psychiatry*; 55 (Suppl 8)
- Marx, C. E., VanDoren, M. J., Duncan, G. E., Lieberman, J. A., & Morrow, A. L. (2003). Olanzapine and clozapine increase the GABAergic neuroactive steroid allopregnanolone in rodents. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300015>
- Marx, C. E., Yuan, P., Kilts, J. D., Madison, R. D., Shampine, L. J., & Manji, H. K. (2008). Neuroactive steroids, mood stabilizers, and neuroplasticity: Alterations following lithium and changes in Bcl-2 knockout mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(4), 547–552. <https://doi.org/10.1017/S1461145708008444>
- Matthews, D. B., Morrow, A. L., Tokunaga, S., & McDaniel, J. R. (2002). Acute ethanol administration and acute allopregnanolone administration impair spatial memory in the Morris water task. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 26(11), 1747–1751. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000037219.79257.17>
- McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., & Howes, O. D. (2019). Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends in Neurosciences*, 42(3), 205–220. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B. S. (2012). The ever-changing brain: Cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Developmental Neurobiology*, 72(6), 878–890. <https://doi.org/10.1002/dneu.20968>
- McIntosh, A. M., Baig, B. J., Hall, J., Job, D., Whalley, H. C., Lymer, G. K. S.,... & Johnstone, E. C. (2007). Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biological Psychiatry*, 61(10), 1127–1134. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.020>
- McWhinney, S., Kolenic, M., Franke, K., Fialova, M., Knytl, P., Matejka, M.,... & Hajek, T. (2021). Obesity as a Risk Factor for Accelerated Brain Ageing in First-Episode Psychosis-A Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 47(6), 1772–1781. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab064>
- Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O., & Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 45(2), 189–192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800260109013>
- Mellon, S. H. (1994). Neurosteroids: Biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(5), 1003–1008. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.5.8175951>
- Menzies, L., Ooi, C., Kamath, S., Suckling, J., McKenna, P., Fletcher, P.,... & Stephenson, C. (2007). Effects of gamma-aminobutyric acid-modulating drugs on working memory and brain function in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(2), 156–167. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.156>
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J.,... & Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: Predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 703–715. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007040>

- Misiak, B., Frydecka, D., Loska, O., Moustafa, A. A., Samochowicz, J., Kasznia, J., & Stańczykiewicz, B. (2018). Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *89*, 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.007>
- Miyamoto, Y., & Nitta, A. (2014). Behavioral phenotypes for negative symptoms in animal models of schizophrenia. *Journal of Pharmacological Sciences*, *126*(4), 310–320. <https://doi.org/10.1254/jphs.14R02CR>
- Moffat, S. D., Zonderman, A. B., Metter, E. J., Blackman, M. R., Harman, S. M., & Resnick, S. M. (2002). Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*(11), 5001–5007. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020419>
- Moghaddam, B., & Krystal, J. H. (2012). Capturing the angel in „angel dust“: Twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists in animals and humans. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(5), 942–949. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs075>
- Mohn, C., & Torgalsbøen, A.-K. (2018). Details of attention and learning change in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, *260*, 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.001>
- Mohr, P. (2020). Nová diagnostická klasifikace duševních poruch v 11. Revizi Mezinárodní klasifikace nemoci. *Psyc hiatr ie*, *8*.
- Mondelli, V., Pariante, C. M., Navari, S., Aas, M., D’Albenzio, A., Di Forti, M.,... & Dazzan, P. (2010). Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophrenia research*, *119*(1–3), 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.021>
- Montalvo, I., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Monseny, R., Ortega, L., Franch, J.,... & Labad, J. (2014). Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PloS One*, *9*(2), e89428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089428>
- Moore, L., Kyaw, M., Vercammen, A., Lenroot, R., Kulkarni, J., Curtis, J.,... & Weickert, T. W. (2013). Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1717–1728. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.007>
- Morris, H. M., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2008). Alterations in somatostatin mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *18*(7), 1575–1587. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm186>
- Morrow, A. L., VanDoren, M. J., Penland, S. N., & Matthews, D. B. (2001). The role of GABAergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *37*(1–3), 98–109. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(01\)00127-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(01)00127-8)
- Murray, C. J. L., Lopez, A. D., Organization, W. H., Bank, W., & Health, H. S. of P. (1996). *The Global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 : summary*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41864>
- Nagai, T., Tada, M., Kirihara, K., Araki, T., Jinde, S., & Kasai, K. (2013). Mismatch Negativity as a “Translatable” Brain Marker Toward Early Intervention for Psychosis: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, *4*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2013.00115>
- Nassar, G. N., & Leslie, S. W. (2022). Physiology, Testosterone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526128/>
- Nechmad, A., Maayan, R., Ramadan, E., Morad, O., Poyurovsky, M., & Weizman, A. (2003). Clozapine decreases rat brain dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate levels. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *13*(1), 29–31. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(02\)00077-9](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(02)00077-9)
- Nelson, E. A., Kraguljac, N. V., White, D. M., Jindal, R. D., Shin, A. L., & Lahti, A. C. (2020). A Prospective Longitudinal Investigation of Cortical Thickness and Gyrfication in Schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *65*(6), 381–391. <https://doi.org/10.1177/0706743720904598>

- Nosarti, C., Nam, K. W., Walshe, M., Murray, R. M., Cuddy, M., Rifkin, L., & Allin, M. P. G. (2014). Preterm birth and structural brain alterations in early adulthood. *NeuroImage. Clinical*, *6*, 180–191. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.08.005>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D.,... & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Oei, N. Y. L., Everaerd, W. T. a. M., Elzinga, B. M., van Well, S., & Bermond, B. (2006). Psychosocial stress impairs working memory at high loads: An association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *9*(3), 133–141. <https://doi.org/10.1080/10253890600965773>
- Oertel, G. W., Benes, P., Schirazi, M., Holzmann, H., & Hoffmann, G. (1974). Interaction between dehydroepiandrosterone, cyclic adenosine-3',5'-monophosphate and glucose-6-phosphate-dehydrogenase in normal and diseased subjects. *Experientia*, *30*(8), 872–873. <https://doi.org/10.1007/BF01938331>
- Ohtani, T., Levitt, J. J., Nestor, P. G., Kawashima, T., Asami, T., Shenton, M. E.,... & McCarley, R. W. (2014). Prefrontal cortex volume deficit in schizophrenia: A new look using 3T MRI with manual parcellation. *Schizophrenia Research*, *152*(1), 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.026>
- Olesti, E., Boccard, J., Visconti, G., González-Ruiz, V., & Rudaz, S. (2021). From a single steroid to the steroidome: Trends and analytical challenges. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *206*, 105797. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105797>
- Osaka, M., Osaka, N., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H., Aso, T., & Shibasaki, H. (2003). The neural basis of individual differences in working memory capacity: An fMRI study. *NeuroImage*, *18*(3), 789–797. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(02\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(02)00032-0)
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *Lancet (London, England)*, *388*(10039), 86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Owens, E. M., Bachman, P., Glahn, D. C., & Bearden, C. E. (2016). Electrophysiological Endophenotypes for Schizophrenia. *Harvard Review of Psychiatry*, *24*(2), 129–147. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000110>
- Paba, S., Frau, R., Godar, S. C., Devoto, P., Marrosu, F., & Bortolato, M. (2011). Steroid 5 $\alpha$ -reductase as a novel therapeutic target for schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Current Pharmaceutical Design*, *17*(2), 151–167. <https://doi.org/10.2174/138161211795049589>
- Padberg, F., di Michele, F., Zwanzger, P., Romeo, E., Bernardi, G., Schüle, C.,... & Rupprecht, R. (2002). Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *27*(5), 874–878. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00355-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00355-X)
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. *Archives of General Psychiatry*, *62*(3), 247–253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>
- Parellada, E., & Gassó, P. (2021). Glutamate and microglia activation as a driver of dendritic apoptosis: A core pathophysiological mechanism to understand schizophrenia. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01385-9>
- Parikh, T. P., Stolze, B., Ozarda, Y., Jonklaas, J., Welsh, K., Masika, L.,... & Soldin, S. J. (2018). Diurnal variation of steroid hormones and their reference intervals using mass spectrometric analysis. *Endocrine Connections*, *7*(12), 1354–1361. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0417>
- Peixoto, C., José Grande, A., Gomes Carrilho, C., Nardi, A. E., Cardoso, A., & Barciela Veras, A. (2020). Dehydroepiandrosterone for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neuroscience Research*, *98*(12), 2510–2528. <https://doi.org/10.1002/jnr.24721>
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., van Baal, G. C., van Leeuwen, M., van den Berg, S. M.,... & Hulshoff Pol, H. E. (2009). Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(3), 332–342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.012>

- Perkins, D. O., Jeffries, C. D., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D.,... & Heinssen, R. (2015). Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: Preliminary results from the NAPLS project. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(2), 419–428. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu099>
- Petitclerc, M., Bédard, P. J., & Di Paolo, T. (1995). Progesterone releases dopamine in male and female rat striatum: A behavioral and microdialysis study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *19*(3), 491–497. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(95\)00029-u](https://doi.org/10.1016/0278-5846(95)00029-u)
- Phillips, L. J., Francey, S. M., Edwards, J., & McMurray, N. (2007). Stress and psychosis: Towards the development of new models of investigation. *Clinical Psychology Review*, *27*(3), 307–317. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.10.003>
- Phillips, O. R., Onopa, A. K., Zaiko, Y. V., & Singh, M. K. (2018). Insulin resistance is associated with smaller brain volumes in a preliminary study of depressed and obese children. *Pediatric Diabetes*, *19*(5), 892–897. <https://doi.org/10.1111/pedi.12672>
- Pinna, G., Agis-Balboa, R. C., Pibiri, F., Nelson, M., Guidotti, A., & Costa, E. (2008). Neurosteroid biosynthesis regulates sexually dimorphic fear and aggressive behavior in mice. *Neurochemical Research*, *33*(10), 1990–2007. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9718-5>
- Pruessner, M., Cullen, A. E., Aas, M., & Walker, E. F. (2017). The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *73*, 191–218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.013>
- Purves-Tyson, T. D., Handelsman, D. J., Double, K. L., Owens, S. J., Bustamante, S., & Weickert, C. S. (2012). Testosterone regulation of sex steroid-related mRNAs and dopamine-related mRNAs in adolescent male rat substantia nigra. *BMC Neuroscience*, *13*, 95. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-95>
- Purves-Tyson, T. D., Owens, S. J., Double, K. L., Desai, R., Handelsman, D. J., & Weickert, C. S. (2014). Testosterone induces molecular changes in dopamine signaling pathway molecules in the adolescent male rat nigrostriatal pathway. *PloS One*, *9*(3), e91151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091151>
- Quinones, M. P., & Kaddurah-Daouk, R. (2009). Metabolomics tools for identifying biomarkers for neuropsychiatric diseases. *Neurobiology of Disease*, *35*(2), 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.02.019>
- Raboch, J., Hrdlička, M., Mohr, P., Pavlovský, P., & Ptáček, R. (Eds.). (2015). *DSM-5®: diagnostický a statistický manuál duševních poruch*. Hogrefe
- Radant, A. D., Millard, S. P., Braff, D., Calkins, M. E., Dobbie, D. J., Freedman, R., ... & Tsuang, D. W. (2015). Robust differences in antisaccade performance exist between COGS schizophrenia cases and controls regardless of recruitment strategies. *Schizophrenia research*, *163*(0), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.016>
- Ragland, J. D., Ranganath, C., Phillips, J., Boudewyn, M. A., Kring, A. M., Lesh, T. A.,... & Carter, C. S. (2015). Cognitive Control of Episodic Memory in Schizophrenia: Differential Role of Dorsolateral and Ventrolateral Prefrontal Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2015.00604>
- Reddy, D. S. (2010). Neurosteroids: Endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Progress in Brain Research*, *186*, 113–137. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7>
- Rees, E., Moskvina, V., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., & Kirov, G. (2011). De novo rates and selection of schizophrenia-associated copy number variants. *Biological Psychiatry*, *70*(12), 1109–1114. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.011>
- Ribeiro, H. C., Klassen, A., Pedrini, M., Carvalho, M. S., Rizzo, L. B., Noto, M. N.,... & Sussulini, A. (2017). A preliminary study of bipolar disorder type I by mass spectrometry-based serum lipidomics. *Psychiatry Research*, *258*, 268–273. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.039>
- Ribeiro-Santos, R., de Campos-Carli, S. M., Ferretjans, R., Teixeira-Carvalho, A., Martins-Filho, O. A., Teixeira, A. L., & Salgado, J. V. (2020). The association of cognitive performance and IL-6 levels in schizophrenia is influenced by age and antipsychotic treatment. *Nordic Journal of Psychiatry*, *74*(3), 187–193. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1688389>

- Ritsner, M., Gibel, A., Maayan, R., Ratner, Y., Ram, E., Modai, I., & Weizman, A. (2007). State and trait related predictors of serum cortisol to DHEA(S) molar ratios and hormone concentrations in schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 17(4), 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.09.001>
- Ritsner, M., Gibel, A., Ram, E., Maayan, R., & Weizman, A. (2006). Alterations in DHEA metabolism in schizophrenia: Two-month case-control study. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.07.007>
- Ritsner, M., Maayan, R., Gibel, A., Strous, R. D., Modai, I., & Weizman, A. (2004). Elevation of the cortisol/dehydroepiandrosterone ratio in schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 14(4), 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2003.09.003>
- Ritsner, M., Maayan, R., Gibel, A., & Weizman, A. (2007). Differences in blood pregnenolone and dehydroepiandrosterone levels between schizophrenia patients and healthy subjects. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 17(5), 358–365. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.001>
- Ritsner, M. S. (Ed.). (2011a). *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume 1*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-0837-2>
- Ritsner, M. S. (2011b). The clinical and therapeutic potentials of dehydroepiandrosterone and pregnenolone in schizophrenia. *Neuroscience*, 191, 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.017>
- Ritsner, M. S., Gibel, A., Ratner, Y., Tsinovoy, G., & Strous, R. D. (2006). Improvement of sustained attention and visual and movement skills, but not clinical symptoms, after dehydroepiandrosterone augmentation in schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(5), 495–499. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000237942.50270.35>
- Ritsner, M. S., Gibel, A., Shleifer, T., Boguslavsky, I., Zayed, A., Maayan, R.,... & Lerner, V. (2010). Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as an adjunctive treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: An 8-week, double-blind, randomized, controlled, 2-center, parallel-group trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(10), 1351–1362. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05031yel>
- Ritsner, M. S., & Strous, R. D. (2010). Neurocognitive deficits in schizophrenia are associated with alterations in blood levels of neurosteroids: A multiple regression analysis of findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial with DHEA. *Journal of Psychiatric Research*, 44(2), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.07.002>
- Robertson, C. L., Puskar, A., Hoffman, G. E., Murphy, A. Z., Saraswati, M., & Fiskum, G. (2006). Physiologic progesterone reduces mitochondrial dysfunction and hippocampal cell loss after traumatic brain injury in female rats. *Experimental Neurology*, 197(1), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.09.014>
- Robichaud, M., & Debonnel, G. (2006). Allopregnanolone and ganaxolone increase the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurons in female rats. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(2), 191–200. <https://doi.org/10.1017/S146114570500595X>
- Robinson, N., & Bergen, S. E. (2021). Environmental Risk Factors for Schizophrenia and Bipolar Disorder and Their Relationship to Genetic Risk: Current Knowledge and Future Directions. *Frontiers in Genetics*, 12, 686666. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.686666>
- Rodriguez, M., Fajnerová, I., Sedláková, K., Dorazilová, A., Voráčková, V., Pastrňák, M.,... & Španiel, F. (2017). Cluster analysis and correlations between cognitive domains: cognitive performance in a Czech sample of first episodes schizophrenia spectrum disorders - Preliminary results. *Psychiatrie*, 21(1), 4–11.
- Rodriguez, M., Zaytseva, Y., Cvrčková, A., Dvořáček, B., Dorazilová, A., Jonáš, J.,... & Mohr, P. (2019). Cognitive Profiles and Functional Connectivity in First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders – Linking Behavioral and Neuronal Data. *Frontiers in Psychology*, 10. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2019.00689>



- Roke, Y., van Harten, P. N., Buitelaar, J. K., Tenback, D. E., de Rijke, Y. B., & Boot, A. M. (2012). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and testosterone levels in boys. *Hormone Research in Paediatrics*, 77(4), 235–240. <https://doi.org/10.1159/000337910>
- Rone, M. B., Fan, J., & Papadopoulos, V. (2009). Cholesterol transport in steroid biosynthesis: Role of protein-protein interactions and implications in disease states. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1791(7), 646–658. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2009.03.001>
- Rosmond, R. (2005). Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.05.007>
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., Rogdaki, M., Pavlakis, S., Frangou, S., & Bitsios, P. (2008). Prepulse inhibition of the startle reflex depends on the catechol O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism. *Psychological Medicine*, 38(11), 1651–1658. <https://doi.org/10.1017/S0033291708002912>
- Rowland, L. M., Astur, R. S., Jung, R. E., Bustillo, J. R., Lauriello, J., & Yeo, R. A. (2005). Selective cognitive impairments associated with NMDA receptor blockade in humans. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(3), 633–639. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300642>
- Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 425–435. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033337>
- Rupprecht, R., Papadopoulos, V., Rammes, G., Baghai, T. C., Fan, J., Akula, N.,... & Schumacher, M. (2010). Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 9(12), 971–988. <https://doi.org/10.1038/nrd3295>
- Russo, S. J., Festa, E. D., Fabian, S. J., Gazi, F. M., Kraish, M., Jenab, S., & Quiñones-Jenab, V. (2003). Gonadal hormones differentially modulate cocaine-induced conditioned place preference in male and female rats. *Neuroscience*, 120(2), 523–533. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00317-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00317-8)
- Sabatine, M. S., Liu, E., Morrow, D. A., Heller, E., McCarroll, R., Wiegand, R.,... & Gerszten, R. E. (2005). Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia. *Circulation*, 112(25), 3868–3875. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.569137>
- Salokangas, R. K. R. (2004). Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 66(1), 41–49. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00530-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00530-3)
- Samaras, N., Samaras, D., Frangos, E., Forster, A., & Philippe, J. (2013). A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: Is treatment beneficial? *Rejuvenation Research*, 16(4), 285–294. <https://doi.org/10.1089/rej.2013.1425>
- Sánchez, M. G., Bourque, M., Morissette, M., & Di Paolo, T. (2010). Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16(3), e43-71. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00163.x>
- Saperstein, A. M., Fuller, R. L., Avila, M. T., Adami, H., McMahon, R. P., Thaker, G. K., & Gold, J. M. (2006). Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: Assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 498–506. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj072>
- Sasson, E., Doniger, G. M., Pasternak, O., Tarrasch, R., & Assaf, Y. (2013). White matter correlates of cognitive domains in normal aging with diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 32. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00032>
- Sebela, A., Byatt, N., Formanek, T., & Winkler, P. (2021). Prevalence of mental disorders and treatment gap among Czech women during paid maternity or parental leave. *Archives of Women's Mental Health*, 24(2), 335–338. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01052-w>
- Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Meyer, E. C., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D.,... & North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group. (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: Relationship to family history and conversion to psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 67(6), 578–588. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.66>

- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N.,... & McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, *530*(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Serra, M., Pisu, M. G., Littera, M., Papi, G., Sanna, E., Tuveri, F., Usala, L.,... & Biggio, G. (2000). Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA(A) receptor function in rat brain. *Journal of Neurochemistry*, *75*(2), 732–740. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750732.x>
- Shah, J. L., & Malla, A. K. (2015). Much ado about much: Stress, dynamic biomarkers and HPA axis dysregulation along the trajectory to psychosis. *Schizophrenia Research*, *162*(1–3), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.010>
- Sharma, T., & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *The Psychiatric Clinics of North America*, *26*(1), 25–40. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(02\)00084-9](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(02)00084-9)
- Sharma, T., Kumari, V., Zachariah, E., Das, M., Ettinger, E., & Soni, W. (2001). Inhibition of acoustic startle response by unilateral and bilateral prestimulation in unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *49*(1–2), 209–209.
- Shirayama, Y., Hashimoto, K., Suzuki, Y., & Higuchi, T. (2002). Correlation of plasma neurosteroid levels to the severity of negative symptoms in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *58*(1), 69–74. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00367-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00367-x)
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013a). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013b). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>
- Schiffer, L., Barnard, L., Baranowski, E. S., Gilligan, L. C., Taylor, A. E., Arlt, W.,... & Storbeck, K.-H. (2019). Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *194*, 105439. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105439>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schoofs, D., Preuss, D., & Wolf, O. T. (2008). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(5), 643–653. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.02.004>
- Schüle, C., Romeo, E., Uzunov, D. P., Eser, D., di Michele, F., Baghai, T. C.,... & Rupprecht, R. (2006). Influence of mirtazapine on plasma concentrations of neuroactive steroids in major depression and on 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Molecular Psychiatry*, *11*(3), 261–272. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001782>
- Schumacher, M., Mattern, C., Ghoumari, A., Oudinet, J. P., Liere, P., Labombarda, F.,... & Guennoun, R. (2014). Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: Resurgence of the progesterone receptors. *Progress in Neurobiology*, *113*, 6–39. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.09.004>
- Schwartz, P. J. (2011). Season of birth in schizophrenia: A maternal-fetal chronobiological hypothesis. *Medical Hypotheses*, *76*(6), 785–793. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.02.019>
- Simons, C. J. P., van Winkel, R., & GROUP. (2013). Intermediate phenotype analysis of patients, unaffected siblings, and healthy controls identifies VMAT2 as a candidate gene for psychotic disorder and neurocognition. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(4), 848–856. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs067>
- Simpson, E. H., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2010). A Possible Role for the Striatum in the Pathogenesis of the Cognitive Symptoms of Schizophrenia. *Neuron*, *65*(5), 585–596. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.014>
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J. H., Appels, M. C. M., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *71*(2–3), 285–295. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.007>

- Skolnick, B. E., Maas, A. I., Narayan, R. K., van der Hoop, R. G., MacAllister, T., Ward, J. D.,... & Stocchetti, N. (2014). A Clinical Trial of Progesterone for Severe Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine*, 371(26), 2467–2476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411090>
- Smucny, J., Carter, C. S., & Maddock, R. J. (2021). Medial Prefrontal Cortex Glutamate Is Reduced in Schizophrenia and Moderated by Measurement Quality: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Biological Psychiatry*, 90(9), 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.06.008>
- Snitz, B. E., Macdonald, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 179–194. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi048>
- Snyder, S. H. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor. *The American Journal of Psychiatry*, 133(2), 197–202. <https://doi.org/10.1176/ajp.133.2.197>
- Spaniel, F., Tintera, J., Rydlo, J., Ibrahim, I., Kasperek, T., Horacek, J.,... & Hajek, T. (2016). Altered Neural Correlate of the Self-Agency Experience in First-Episode Schizophrenia-Spectrum Patients: An fMRI Study. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4), 916–925. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv188>
- Stauble, M. R., Thompson, L. A., & Morgan, G. (2013). Increases in cortisol are positively associated with gains in encoding and maintenance working memory performance in young men. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 16(4), 402–410. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.780236>
- Stoffel-Wagner, B. (2001). Neurosteroid metabolism in the human brain. *European Journal of Endocrinology*, 145(6), 669–679. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1450669>
- Stone, W. S., & Seidman, L. J. (2016). Neuropsychological and structural neuroimaging endophenotypes in schizophrenia. In *Developmental psychopathology: Developmental neuroscience, Vol. 2, 3rd ed* (s. 931–965). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119125556.devpsy224>
- Ströhle, A., Romeo, E., di Michele, F., Pasini, A., Yassouridis, A., Holsboer, F., & Rupprecht, R. (2002). GABA(A) receptor-modulating neuroactive steroid composition in patients with panic disorder before and during paroxetine treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 159(1), 145–147. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.145>
- Strous, R. D., Maayan, R., Lapidus, R., Goredetsky, L., Zeldich, E., Kotler, M., & Weizman, A. (2004). Increased circulatory dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate in first-episode schizophrenia: Relationship to gender, aggression and symptomatology. *Schizophrenia Research*, 71(2–3), 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.005>
- Strous, R. D., Maayan, R., Lapidus, R., Stryjer, R., Lustig, M., Kotler, M., & Weizman, A. (2003). Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(2), 133–141. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.2.133>
- Strous, R. D., Stryjer, R., Maayan, R., Gal, G., Viglin, D., Katz, E., Eisner, D., & Weizman, A. (2007). Analysis of clinical symptomatology, extrapyramidal symptoms and neurocognitive dysfunction following dehydroepiandrosterone (DHEA) administration in olanzapine treated schizophrenia patients: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 32(2), 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.11.002>
- Sugranyes, G., Thompson, J. L., & Corcoran, C. M. (2012). HPA-axis function, symptoms, and medication exposure in youths at clinical high risk for psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 46(11), 1389–1393. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.07.011>
- Sun, J., Walker, A. J., Dean, B., van den Buuse, M., & Gogos, A. (2016). Progesterone: The neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 126–140. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.019>
- Swerdlow, N. R., Light, G. A., Cadenhead, K. S., Sprock, J., Hsieh, M. H., & Braff, D. L. (2006). Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: Relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. *Archives of General Psychiatry*, 63(12), 1325–1335. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1325>
- Szöke, A., Charpeaud, T., Galliot, A.-M., Vilain, J., Richard, J.-R., Leboyer, M., Llorca, P.-M., & Schürhoff, F. (2014). Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: A prospective

- epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC Psychiatry*, *14*, 78. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-78>
- Šrámková, M., Dušková, M., Hill, M., Bičíková, M., Řípková, D., Mohr, P., & Stárka, L. (2017). The role of steroids in the prediction of affective disorders in adult men. *Steroids*, *121*, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.11.004>
- Taherianfard, M., & Shariaty, M. (2004). Evaluation of serum steroid hormones in schizophrenic patients. *Indian Journal of Medical Sciences*, *58*(1), 3–9.
- Tait, G. R., McManus, K., Bellavance, F., Lara, N., Chrapko, W., & Le Mellédo, J.-M. (2002). Neuroactive steroid changes in response to challenge with the panicogenic agent pentagastrin. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(4), 417–429. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00051-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00051-8)
- Tandon, N., Bolo, N. R., Sanghavi, K., Mathew, I. T., Francis, A. N., Stanley, J. A., & Keshavan, M. S. (2013). Brain metabolite alterations in young adults at familial high risk for schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophrenia Research*, *148*(1–3), 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.024>
- Taraborrelli, S. (2015). Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, *94 Suppl 161*, 8–16. <https://doi.org/10.1111/aogs.12771>
- Thau, L., Gandhi, J., & Sharma, S. (2022). Physiology, Cortisol. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538239/>
- Thompson, M., Weickert, C. S., Wyatt, E., & Webster, M. J. (2009). Decreased glutamic acid decarboxylase(67) mRNA expression in multiple brain areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(11), 970–977. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.02.005>
- Tomotake, M. (2011). Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *The Journal of Medical Investigation: JMI*, *58*(3–4), 167–174. <https://doi.org/10.2152/jmi.58.167>
- Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P., & Murray, R. (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: Genetic modeling in twin samples. *Archives of General Psychiatry*, *64*(12), 1348–1355. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.12.1348>
- Tsang, T. M., Huang, J. T.-J., Holmes, E., & Bahn, S. (2006). Metabolic profiling of plasma from discordant schizophrenia twins: Correlation between lipid signals and global functioning in female schizophrenia patients. *Journal of Proteome Research*, *5*(4), 756–760. <https://doi.org/10.1021/pr0503782>
- Tuem, K. B., & Atey, T. M. (2017). Neuroactive Steroids: Receptor Interactions and Responses. *Frontiers in Neurology*, *8*, 442. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00442>
- Turan, Ş., Yıldırım, A., Aksoy-Poyraz, C., Bolayırılı, M., & Savrun, M. (2014). Effects of electroconvulsive therapy on plasma levels of neuroactive steroids in inpatients with major depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *18*(4), 261–264. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.941880>
- Ugale, R. R., Hirani, K., Morelli, M., & Chopde, C. T. (2004). Role of neuroactive steroid allopregnanolone in antipsychotic-like action of olanzapine in rodents. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *29*(9), 1597–1609. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300460>
- Ulubaev, A., Lee, D. M., Purandare, N., Pendleton, N., & Wu, F. C. W. (2009). Activational effects of sex hormones on cognition in men. *Clinical Endocrinology*, *71*(5), 607–623. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03562.x>
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2022). Národní portál psychiatrické péče. <https://psychiatrie.uzis.cz/cs/>
- Ustohal, L., Hlavacova, N., Mayerova, M., Ceskova, E., & Jezova, D. (2018). Aldosterone and aldosterone/cortisol ratio is higher in serum of long-term compared to first episode schizophrenia patients: A pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, *104*, 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.06.012>
- Uzunova, V., Sampson, L., & Uzunov, D. P. (2006). Relevance of endogenous 3alpha-reduced neurosteroids to depression and antidepressant action. *Psychopharmacology*, *186*(3), 351–361. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0201-6>

- Uzunova, V., Sheline, Y., Davis, J. M., Rasmusson, A., Uzunov, D. P., Costa, E., & Guidotti, A. (1998). Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(6), 3239–3244. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3239>
- Vaessen, T., Viechtbauer, W., van der Steen, Y., Gayer-Anderson, C., Kempton, M. J., Valmaggia, L., McGuire, P., Murray, R., Garety, P., Wykes, T., Morgan, C., Lataster, T., Lataster, J., Collip, D., Hernaus, D., Kasanova, Z., Delespaul, P., Oorschot, M., Claes, S., ... Myin-Germeys, I. (2019). Recovery from daily-life stressors in early and chronic psychosis. *Schizophrenia Research*, 213, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.011>
- van der Leeuw, C., Habets, P., Gronenschild, E., Domen, P., Michielse, S., van Kroonenburgh, M., van Os, J.,... & for G.R.O.U.P. (2013). Testing the estrogen hypothesis of schizophrenia: Associations between cumulative estrogen exposure and cerebral structural measures. *Schizophrenia Research*, 150(1), 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.033>
- van Broekhoven, F., & Verkes, R. J. (2003). Neurosteroids in depression: A review. *Psychopharmacology*, 165(2), 97–110. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1257-1>
- van Doorn, M., Vogels, J., Tas, A., van Hoogdalem, E. J., Burggraaf, J., Cohen, A., & van der Greef, J. (2007). Evaluation of metabolite profiles as biomarkers for the pharmacological effects of thiazolidinediones in Type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(5), 562–574. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02816.x>
- van Praag, H. M. (1976). About the impossible concept of schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 17(4), 481–497. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(76\)90031-6](https://doi.org/10.1016/0010-440X(76)90031-6)
- van Rijn, S., Aleman, A., de Sonneville, L., Sprong, M., Ziermans, T., Schothorst, P.,... & Swaab, H. (2011). Neuroendocrine markers of high risk for psychosis: Salivary testosterone in adolescent boys with prodromal symptoms. *Psychological Medicine*, 41(9), 1815–1822. <https://doi.org/10.1017/S0033291710002576>
- van Venrooij, J. A. E. M., Fluitman, S. B. A. H. A., Lijmer, J. G., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., Westenberg, H. G. M.,... & Gispen-de Wied, C. C. (2012). Impaired neuroendocrine and immune response to acute stress in medication-naïve patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 272–279. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq062>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Venkatasubramanian, G., Chittiprol, S., Neelakantachar, N., Shetty, T., & Gangadhar, B. N. (2010). Effect of antipsychotic treatment on Insulin-like Growth Factor-1 and cortisol in schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 119(1–3), 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.033>
- Vinson, G. P. (2011). The mislabelling of deoxycorticosterone: Making sense of corticosteroid structure and function. *The Journal of Endocrinology*, 211(1), 3–16. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0178>
- Voráčková, V., Knytl, P., Španiel, F., Šustová, P., Renka, J., & Mohr, P. (2021). Cognitive profiles of healthy siblings of first-episode schizophrenia patients. *Early Intervention in Psychiatry*, 15(3), 554–562. <https://doi.org/10.1111/eip.12982>
- Waddington, J. L., Corvin, A. P., Donohoe, G., O’Tuathaigh, C. M. P., Mitchell, K. J., & Gill, M. (2007). Functional genomics and schizophrenia: Endophenotypes and mutant models. *The Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), 365–399. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.011>
- Walder, D. J., Faraone, S. V., Glatt, S. J., Tsuang, M. T., & Seidman, L. J. (2014). Genetic liability, prenatal health, stress and family environment: Risk factors in the Harvard Adolescent Family High Risk for schizophrenia study. *Schizophrenia Research*, 157(1–3), 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.015>
- Walder, D. J., Walker, E. F., & Lewine, R. J. (2000). Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48(12), 1121–1132. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01052-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01052-0)

- Walker, E. F., Brennan, P. A., Esterberg, M., Brasfield, J., Pearce, B., & Compton, M. T. (2010). Longitudinal changes in cortisol secretion and conversion to psychosis in at-risk youth. *Journal of Abnormal Psychology, 119*(2), 401–408. <https://doi.org/10.1037/a0018399>
- Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A.,... & Woods, S. W. (2013). Cortisol levels and risk for psychosis: Initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biological Psychiatry, 74*(6), 410–417. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.016>
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008a). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology, 4*, 189–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248>
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008b). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology, 4*, 189–216. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248>
- Wand, G. S., Oswald, L. M., McCaul, M. E., Wong, D. F., Johnson, E., Zhou, Y.,... & Kumar, A. (2007). Association of amphetamine-induced striatal dopamine release and cortisol responses to psychological stress. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 32*(11), 2310–2320. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301373>
- Weickert, C. S., Fung, S. J., Catts, V. S., Schofield, P. R., Allen, K. M., Moore, L. T.,... & Weickert, T. W. (2013). Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. *Molecular Psychiatry, 18*(11), 1185–1192. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.137>
- Weickert, C. S., Weickert, T. W., Pillai, A., & Buckley, P. F. (2013). Biomarkers in schizophrenia: A brief conceptual consideration. *Disease Markers, 35*(1), 3–9. <https://doi.org/10.1155/2013/510402>
- Wenthur, C. J., & Lindsley, C. W. (2013). Classics in chemical neuroscience: Clozapine. *ACS Chemical Neuroscience, 4*(7), 1018–1025. <https://doi.org/10.1021/cn400121z>
- Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Keebler, A., Nelson, N., Friedland, M., Brizendine, L., & Roberts, E. (1999). Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *The American Journal of Psychiatry, 156*(4), 646–649. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.646>
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: A meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry, 165*(5), 579–587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>
- World Health Organization. (1948). *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death: Sixth revision of the International lists of diseases and causes of death, adopted 1948*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42893>
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958>
- World Health Organization (2019). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.)*. <https://icd.who.int/>
- Wudy, S. A., Schuler, G., Sánchez-Guijo, A., & Hartmann, M. F. (2018). The art of measuring steroids: Principles and practice of current hormonal steroid analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 179*, 88–103. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.003>
- Xiao, Y., Zhang, W., Lui, S., Yao, L., & Gong, Q. (2013). Similar and different gray matter deficits in schizophrenia patients and their unaffected biological relatives. *Frontiers in Psychiatry, 4*, 150. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00150>
- Yehuda, R., Brand, S. R., Golier, J. A., & Yang, R.-K. (2006). Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 114*(3), 187–193. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00801.x>
- Yıldırım, O., Dogan, O., Semiz, M., & Kiliçli, F. (2011). Serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 65*(6), 584–591. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02252.x>
- Young, A., & Wimmer, R. D. (2017). Implications for the thalamic reticular nucleus in impaired attention and sleep in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 180*, 44–47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.011>

- Youssef, N. A., Bradford, D. W., Kilts, J. D., Szabo, S. T., Naylor, J. C., Allen, T. B.,... & Marx, C. E. (2015). Exploratory investigation of biomarker candidates for suicide in schizophrenia and bipolar disorder. *Crisis*, 36(1), 46–54. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000280>
- Zannas, A. S., Wiechmann, T., Gassen, N. C., & Binder, E. B. (2016). Gene-Stress-Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 261–274. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.235>
- Zheng, P. (2009). Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: Action, mechanism and possible significance. *Progress in Neurobiology*, 89(2), 134–152. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.07.001>
- Zheng, P., Fang, Z., Xu, X.-J., Liu, M.-L., Du, X., Zhang, X.,... & Xie, P. (2016). Metabolite signature for diagnosing major depressive disorder in peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Affective Disorders*, 195, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.008>
- Zheutlin, A. B., Viehman, R. W., Fortgang, R., Borg, J., Smith, D. J., Suvisaari, J.,... & Cannon, T. D. (2016). Cognitive endophenotypes inform genome-wide expression profiling in schizophrenia. *Neuropsychology*, 30(1), 40–52. <https://doi.org/10.1037/neu0000244>
- Zitzmann, M., & Nieschlag, E. (2001). Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: Facts and constructs. *European Journal of Endocrinology*, 144(3), 183–197. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1440183>
- Zorumski, C. F., Mennerick, S., Isenberg, K. E., & Covey, D. F. (2000). Potential clinical uses of neuroactive steroids. *IDrugs: The Investigational Drugs Journal*, 3(9), 1053–1063.
- Zorumski, C. F., Paul, S. M., Izumi, Y., Covey, D. F., & Mennerick, S. (2013). Neurosteroids, stress and depression: Potential therapeutic opportunities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 109–122. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.005>
- Zou, L. B., Yamada, K., Sasa, M., Nakata, Y., & Nabeshima, T. (2000). Effects of sigma(1) receptor agonist SA4503 and neuroactive steroids on performance in a radial arm maze task in rats. *Neuropharmacology*, 39(9), 1617–1627. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(99\)00228-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00228-2)

## 9. Seznam publikací autora (celkový IF: 34,692)

### **Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertační práce**

#### a) S impaktním faktorem

Knytl, P., Voráčková, V., Dorazilová, A., Rodriguez, M., Cvrčková, A., Kofroňová, E.,... & Mohr, P. (2019). Neuroactive Steroids and Cognitive Functions in First-Episode Psychosis Patients and Their Healthy Siblings. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 390. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00390>; IF 2.849

Voráčková, V., Knytl, P., Španiel, F., Šustová, P., Renka, J., & Mohr, P. (2021). Cognitive profiles of healthy siblings of first-episode schizophrenia patients. *Early Intervention in Psychiatry*, 15(3), 554–562. <https://doi.org/10.1111/eip.12982>; . IF 2.732

#### b) Bez impaktního faktoru

### **Původní vědecké práce in extenso související s tématem disertační práce, které nejsou jejím podkladem**

#### a) S impaktním faktorem

Kolenič, M., Španiel, F., Hlinka, J., Matějka, M., Knytl, P., Šebela, A.,... & Hajek, T. (2020). Higher Body-Mass Index and Lower Gray Matter Volumes in First Episode of Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 556759. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.556759>; IF 4.157

Kozáková, E., Bakštein, E., Havlíček, O., Bečev, O., Knytl, P., Zaytseva, Y., & Španiel, F. (2020). Disrupted Sense of Agency as a State Marker of First-Episode Schizophrenia: A Large-Scale Follow-Up Study. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 570570. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.570570>; IF 4.157

McWhinney, S., Kolenic, M., Franke, K., Fialova, M., Knytl, P., Matejka, M.,... & Hajek, T. (2021). Obesity as a Risk Factor for Accelerated Brain Ageing in First-Episode Psychosis-A Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 47(6), 1772–1781. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab064>; IF 9.306

Šebela, A., Dorazilová, A., Voráčková, V., Knytl, P., Rodriguez, M., Jonáš, J.,... & Mohr, P. (2019). Prevalence symptomů vyššího rizika rozvoje psychózy v populaci adolescentů: Česká



verze Prodromálního dotazníku. *Československá psychologie (Czechoslovak Psychology)*, 63(4), 430–444; IF 0.478

b) Bez impaktního faktoru

### **Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertační práce**

a) S impaktním faktorem

Fountoulakis, K. N., Dragioti, E., Theofilidis, A. T., Wiklund, T., Atmatzidis, X.,... Knytl, P.,... & De Hert, M. (2019). Staging of Schizophrenia With the Use of PANSS: An International Multi-Center Study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(11), 681–697. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz053>; IF 4.333

Fountoulakis, K. N., Dragioti, E., Theofilidis, A. T., Wiklund, T., Atmatzidis, X.,... Knytl, P.,... & De Hert, M. (2021). Modeling psychological function in patients with schizophrenia with the PANSS: An international multi-center study. *CNS Spectrums*, 26(3), 290–298. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001091>; IF 3.790

Kopecek, M., Svancer, P., Andrashko, V., Knytl, P., Kohutova, B., Kozeny, J.,... & Mohr, P. (2019). Effect of vitamin D deficiency on BMI in patients treated with Multi-acting Receptor Target Antipsychotics. *Neuro Endocrinology Letters*, 40(2), 75–78. IF 0.750

Mohr, P., Knytl, P., Voráčková, V., Bravermanová, A., & Melicher, T. (2017b). Long-acting injectable antipsychotics for prevention and management of violent behaviour in psychotic patients. *International Journal of Clinical Practice*, 71(9). <https://doi.org/10.1111/ijcp.12997>; IF 2.140.

b) Bez impaktního faktoru

Knytl, P. (2021) Léčba reziduálních symptomů schizofrenie karpiprazinem. *Psychiatrie pro praxi*, 22(3), 167-171.. DOI: 10.36290/psy.2021.035.

Mohr, P., Knytl, P., Voráčková, V., Bravermanová, A., & Melicher, T. (2017). Long-acting injectable antipsychotics for prevention and management of violent behavior and aggression in patients with psychosis. *Psychiatrie pro praxi*, 18(1), 12–16. <https://doi.org/10.36290/psy.2017.003>

**Přehledové články, kazuistiky, dopisy editorovi, etc.**

a) S impaktním faktorem

b) Bez impaktního faktoru

Knytl, P., & Mohr, P. (2016). Neuroaktivní steroidy, neurosteroidy a jejich úloha ve schizofrenii. *Psychiatrie*. 2016, 20(3), 132-138

Švancer, P., Šebela, A., Knytl, P., Dorazilová, A., Voráčková, V., & Jonáš, J. (2018). Prodromální psychotické stavy: morfologické koreláty a aktuální terapeutické možnosti. *Psychiatrie*, 22(4), 174-182

## 10. Přílohy

1) Knytl, P., Voráčková, V., Dorazilová, A., Rodriguez, M., Cvrčková, A., Kofroňová, E.,... & Mohr, P. (2019). Neuroactive Steroids and Cognitive Functions in First-Episode Psychosis Patients and Their Healthy Siblings. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 390. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00390>; IF 2.849

2) Knytl, P., & Mohr, P. (2016). Neuroaktivní steroidy, neurosteroidy a jejich úloha ve schizofrenii. *Psychiatrie*. 2016, 20(3), 132-138

3) Voráčková, V., Knytl, P., Španiel, F., Šustová, P., Renka, J., & Mohr, P. (2021). Cognitive profiles of healthy siblings of first-episode schizophrenia patients. *Early Intervention in Psychiatry*, 15(3), 554–562. <https://doi.org/10.1111/eip.12982>; IF 2.732