

časopis lékařů českých



Vedoucí redaktor: Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. — Zástupce vedoucího redaktora: R. Potměšilová.
Předseda redakční rady: Prof. MUDr. A. Štork, DrSc. — Tajemník: Doc. MUDr. H. Todorovičová, CSc.
Členové redakční rady: Prof. MUDr. J. Dobiáš, DrSc., prof. MUDr. J. Homolka, DrSc., prof. MUDr. J. Hružík,
CSc., prof. MUDr. V. Janoušek, CSc., prof. MUDr. E. Matejíček, DrSc., doc. MUDr. J. Molčan, CSc., prof.
MUDr. F. Přečetl, DrSc., prof. MUDr. V. Skaunic, DrSc., prof. MUDr. J. Skořepa, DrSc., prof. MUDr.
J. Svatý, CSc., prof. MUDr. Z. Šerý, DrSc., prof. MUDr. J. Štefanovič, DrSc., prof. MUDr. V. Trnka, DrSc.

ROČNÍK 124 • ČÍSLO 28

12. ČERVENCE 1985

REDAKČNÍ ČLÁNEK

INFEKČNÍ PŮVOD SCHIZOFRENIE ?

C. HÖSCHL, E. KARÁSKOVÁ

Psychiatrická klinika lékařské fakulty hygienické Univerzity Karlovy, Praha, přednosta prof. MUDr. A. Janík, DrSc.
Protialkoholní oddělení (primář MUDr. P. Mareček, CSc.) psychiatrické kliniky fakulty všeobecného lékařství
Univerzity Karlovy, Praha, přednosta prof. MUDr. J. Mečír, DrSc.

Souhrn

V přehledu jsou stručně uvedeny dosavadní nálezy psychiatrické virologie a imunologie s odvoláním na domácí i zahraniční prameny a s použitím vlastní výzkumné práce jednoho z autorů. V úvodu článku se ukazuje na problémy psychiatrické diagnostiky, zejména na diagnózy schizofrenie a shrnuje se dosavadní výzkum této psychózy. Dále se shrnují hypotézy možného působení virového činitele na úrovni synaptického přenosu a hlavní virologické a imunologické nálezy u schizofrenie s poukazem na práce epidemiologické. V závěru je stručně uvedena paralela výzkumu v oblasti presenilních demencí a některých neurologických poruch se zmínkou o identifikaci peptidických infekčních částic-prionů.

Выводы

Хешл Ц., Караскова Е.: Инфекционное происхождение шизофрении?

В обзоре кратко приведены современные данные в области психиатрической вирусологии и иммунологии с ссылкой к отечественным и иностранным источникам и с применением частной научно-исследовательской работы одного из авторов. В введении статьи обращается внимание к проблемам психиатрической диагностики, в особенности диагноза шизофрении и резюмируется современное изучение этого психоза. Далее резюмируются гипотезы возможного действия вирусного агента на уровне синаптической передачи и главные вирусологи-

ческие и иммунологические данные у шизофрении с обращением внимания к работам эпидемиологическим. В заключение кратко приведена параллель изучения в области предстарческих приобретенных слабоумий и некоторых неврологических нарушений с заметкой идентификации пептидных инфекционных частиц — прионов.
Б.

Čas. Lék. čes., 124, 1985, No. 28, s. 865—868.

Summary

Höschl C., Karásková E.: Infectious Origin of Schizophrenia

The authors summarize briefly hitherto assembled findings in the sphere of psychiatric virology and immunology, referring to literature published in Czechoslovakia and abroad and to research made by one of the authors. In the introduction the authors draw attention to problems of psychiatric diagnosis, in particular diagnosis of schizophrenia, and summarize hitherto accomplished research of this psychosis. They also summarize hypotheses on the possible action of a viral agent at the level of synaptic transmission and the main virological and immunological findings in schizophrenia with reference to epidemiological work. In the conclusion the authors mention briefly the parallel with research of presenile dementia and some neurological disorders and they mention the identification of infectious peptide particles-prions.
O.

Čas. Lék. čes., 124, 1985, No. 28, p. 865—868.

Résumé

Höschl C., Karásková E.: *La schizophrénie est-elle d'origine infectieuse?*

On passe brièvement en revue les communications littéraires indigènes et étrangères touchant le domaine de la virologie et immunologie psychiatrique et l'on présente des résultats de la recherche conduite par l'un des auteurs. Dans l'introduction de leur travail les auteurs mettent en évidence les problèmes diagnostiques en psychiatrie, surtout du diagnostic de la schizophrénie. Les auteurs résumant les hypothèses sur l'action possible d'un agent de virus au niveau du transfert synaptique, comme aussi les découvertes principales virologiques, immunologiques et épidémiologiques qui touchent le problème de l'origine de la schizophrénie. En conclusion on trace brièvement la parallèle entre les recherches dans le domaine des démences préséniles et quelques troubles neurologiques en faisant mention de l'identification des particelles peptidiques infectieuses — des prions. Ga

Čas. Lék. čes., 124, 1985, No. 28, p. 865—868.

Udělení poslední Nobelovy ceny (1984) za fyziologii a medicínu imunologům Nielsu Kaj Jernemu, Cesaru Milsteinovi a Georgesu J. F. Köhlerovi za jedny z největších objevů medicíny 20. století (klonální selekční teorie, teorie imunitní sítě — Jerne, výroba monoklonálních protilátek — Milstein a Köhler) je upozorněním na význam, jaký mají pokroky v této oblasti bádání pro ostatní lékařské obory, jejichž výzkum se nutně vrací po šroubovici ke starým problémům s využitím nových metod. Jako zájemci o biologickou psychiatrii vzali jsme toto upozornění vážně a shrnuli v následujících odstavcích hlavní výsledky psychiatrické virologie a imunologie, částečně s využitím vlastní výzkumné práce jednoho z autorů. Pokoušíme se tak navázat na předchozí domácí práce zabývající se touto problematikou: Dvořákové, Zvolského (3), Libíkové (8, 9), Pogádyho (11), Šterzla (14), Zapletálka, Tůmy a dalších. V následujícím textu vycházíme jak z vlastní práce (6), kde je také rozsáhlá citace relevantní literatury, tak z prací jiných autorů (1, 2, 4, 5, 12, 13, 15).

Psychiatrie nenaráží pouze na problém etiologie schizofrenie, ale také na problém, co to schizofrenie vůbec je: byla vždycky? Je to jedna choroba? Jestliže ano, jak ji definovat, když nejsou specifické příznaky? Je přenosná geneticky? Je přenosná nějakým vektorem (jakým)? Tyto otázky představují úhelný kámen, o který se rozbíjejí všechny tzv. teorie schizofrenie. Otázku schizofrenie je třeba stále vidět historicky: Eugen Bleuler, který takto v roce 1911 pojmenoval poruchu označenou původně Kraepelinem (7) jako *dementia praecox*, hovořil o „Gruppe der Schizophrenien“, tedy o skupině schizofrenií. Na tento plurál se postupně bohužel zapomnělo, což má negativní dopad na pochopení tohoto záhadného onemocnění, které se ze zvyku začalo pokládat za jakousi nosologickou jednotku, s níž byly „korelovány“ různé biochemické, fyziologické aj. výsledky, dodnes protichůdné. P. E. Meehl soudí, že schizofrenie je konstruktem, abstrakcí. Konstrukt je vázán na popisy chování, kte-

ré lze pozorovat. Konstrukt pozorovat nelze. Žádný příznak či shluk příznaků nedefinuje konstrukt vyčerpávajícím způsobem. Psychiatrická diagnostika je typologií: identifikuje konstrukty (diagnózy) objektivně pozorování nepřístupné. Bývá tedy dobře definovaná „v centru“ (například „jaderná“ schizofrenie, příznaky 1. řádu Kurta Schneidera atp.) a rozmazaně na okrajích, kde vznikají nejistoty, subjektivní interpretace, objektivní data jsou nepřehledná. Odtud plynou kritické připomínky, které jsou pohodlně, ale nešťastně zaměřeny často proti těm, kteří v psychiatrii pracují.

Hovoříme-li tedy v dalším textu o schizofrenii, jsme si plně vědomí zkreslení, kterého se tím dopouštíme, obřezávaje tak heterogenitu pojmu i nálezů s ním spojených.

Biologický výzkum schizofrenie se zaměřoval především na centrální synaptické mediátory a vycházel z poznatků na úrovni manipulace s jejich prekurzory, na úrovni detekce jejich metabolitů a na úrovni mechanismu účinku psychofarmak, zejména neuroleptik. Hlavním výsledkem těchto prací je zjištění, že v etiopatogenetickém řetězci schizofrenie hraje důležitou roli dopaminergní systém. Antidopaminergní látky (neuroleptika) mají příznivý vliv na hlavní schizofrenní příznaky, avšak za cenu řady vedlejších a nežádoucích účinků, z nichž některé padají na vrub antidopaminergního působení (parkinsonismus, galaktorhoe) a změněné citlivosti receptorů (tardivní dyskinezy). Nesmí se však zapomenout, že tato farmaka jsou pouze regulativa, že schizofrenii neléčí! V případě dopaminergní poruchy nejde (s největší pravděpodobností) o příčinu schizofrenie.

Koncem 70. let se zájem badatelů přesunul výrazně z mediátorů na receptory a s tím na peptidy a tedy i viry. Tak se znovu oživila stará myšlenka, že schizofrenie je přece jenom virovým onemocněním. Viry perzistující v mozku by mohly zasahovat do synaptických přenosů mnohými způsoby: Byl prokázán vzestup metabolitů dopaminu (kyseliny homovanilové — HVA) a metabolitů serotoninu (kyseliny 5-hydroxyindolové — 5-HIAA) v mozku krys inokulovaných virem herpes simplex. Protože se vyloučilo, že by virus blokoval výdej těchto metabolitů z CNS, a protože hladiny dopaminu a serotoninu byly přítom nezměněné, zbývá vysvětlení, že virus nějak zvýšil syntézu mediátoru. Mohl by tak učinit například blokádu nebo selektivním poškozením presynaptického receptoru. Nebo by mohl působit na tyrozin-hydroxylázu. Co když je syntéza tyrozin-hydroxylázy pod kontrolou inhibičního faktoru, který je virem ničen? Různé viry však působí na mediátorový přenos v CNS odlišně: virus vakcinie vede k malému zvýšení HVA a velkému zvýšení 5-HIAA, zatímco virus herpes simplex, pseudorabies, neuroinfluenzy apod. zvyšují koncentrace obou metabolitů.

Také se zkoušel vliv raného virového poškození na metabolismus mozkových aminů. Část myšek inokulovaných virem coxackie B4 přežila, část nikoliv. Z přeživších část měla přetrvávající neurologické poruchy, část se upravila ad integrum. U všech bez rozdílu se zjistilo snížení centrálních katecholaminů a HVA. Inokulací viru tedy došlo

k perzistentnímu narušení monoaminergního metabolismu v mozku.

Dalším zvláštním nálezem je zjištění, že schizofrenici s negativní rodinnou anamnézou mají spíše rozšířené mozkové komory a jiné abnormality na CT, než nemocní s hereditární zátěží. Jakoby ti druzí měli přenos „genetický“, zatímco ti první musejí být více poškozeni něčím z prostředí, co rozšiřuje komory. Je podezření, že by to mohl být virus.

Přinejmenším u některých schizofreniků se našly imunitní abnormality: snížená koncentrace imunoglobulinů, snížená aktivita NK („natural killers“) buněk, snížená schopnost makrofágů, zvýšené procento B-buněk a supresorových buněk a také auto-protilátky proti mozku. Význam těchto nálezů není jasný, vysvětlení mohou být spekulativní.

1. Neuroleptika, kterými bývá zkoumaná populace schizofreniků „promočena“, zasahují do imunitního systému.

2. Neuroleptika svým zásahem mohou zvyšovat vulnerabilitu organismu vůči oportunní virové infekci, jako je cytomegalovirová.

3. Viry však mohou být primárním etiologickým činitelem při rozvoji schizofrenie (10).

4. Viry vedou k chorobným změnám buď přímo, nebo prostřednictvím imunitních poruch (autoprotilátek apod.).

5. Případný geneticky daný defekt imunitního systému by mohl vést ke schizofrenní poruše přímo nebo tím, že by zvyšoval vulnerabilitu vůči nějakému virovému onemocnění.

6. Konečně primární mediátorová porucha může vést třeba sekundárně k výše uvedeným změnám.

Autorka (7) v podstatě neprokázala klasickým způsobem cytopatický efekt likvoru schizofrenních nemocných, ani výrazné změny v imunoglobulinech, nemůže tedy podpořit uvedené hypotézy.

Pro virovou infekci svědčí však u schizofreniků často i histopatologický sekční nález na mozku i nálezy in vivo: glióza, snížený objem limbických struktur a již zmíněné rozšíření komor. Rovněž práce poukazující na sezónnost a geografická ohniska narození budoucích schizofreniků přispívají k podezření. Systematické práce sovětských autorů Vartanjana, Morozova (10), Koljaskiny a dalších prokazují u schizofreniků imunitní změny, které připomínají imunitní odpověď na virovou nákazu. Crow a spol. našli (na rozdíl od nás) cytopatický účinek likvoru některých schizofreniků. Tyto likvory, jestliže byly aplikovány opicím, vyvolaly změny chování. Heath a spol. prokazovali v séru nemocných schizofrenogenní látku peptidické povahy (taraxein) s podobnými vlastnostmi. Jiným skupinám se však nepodařilo tyto práce replikovat.

To, že schizofrenie byla popsána až v 19. století (7), může znamenat, že buď nebyla předtím jako taková rozeznána, nebo že prostě nebyla. V tomto druhém případě by se její vznik mohl vysvětlovat ekologickými změnami, nahuštěním populace apod., včetně šířením virové nákazy. Platí-li však první případ, pak je divné, že schizofrenie perzistuje při minimální reprodukci schizofreniků: opět argument pro vnější přenos (viz podobně M. Jakob-Creutzfeldt).

Zajímavé jsou epidemiologické práce Torreya a spol. ze sedmdesátých let, studující výskyt schizofrenie na Nové Guinei. Tento ostrov byl zvolen proto, že byl minimálně vystaven západním civilizačním vlivům. Antropolog na Nové Guinei ve vnitrozemí nikdy nepozoroval psychózu mezi vesničany. Popsal však několik případů psychózy mezi domorodci na pobřeží, které je od počátku století ve styku s evropskými osadníky (dříve horská oblast až od II. světové války). 90 % výskytu schizofrenie nyní je na pobřeží, 10 % v horských oblastech. P. W. Dale udává, že v Mikronézii se schizofrenie nevyskytovala na ostrovech, které byly dříve osídleny Polynézany. Na východních ostrovech (souostroví se táhne ve směru východ-západ v délce 2760 mílí) je prevalence schizofrenie nízká (1/1000 obyvj.) a na západních vysoká (8/1000 obyvatel). Jakoby se schizofrenie šířila z oblastí styku se západní civilizací.

Při studiu statistik úmrtnosti zjistil nedávno A. M. Sackler, že schizofrenici mají významně méně často rakovinu. J. A. Baldwin udává, že u schizofreniků je kromě revmatoidní artritidy a rakoviny i menší výskyt astmatu a alergických reakcí. Objevuje se i zmínka, že mezi příbuznými schizofrenních nemocných je menší výskyt viróz než u kontrolní populace.

Poučením, které nabádá k ostražitosti, je vývoj poznatků o příčině presenilních demencí: Tzv. pomalé virové infekce byl termín ražený zprvu ve veterinární medicíně pro označení přenosných nemocí ovcí. Onemocnění se vyznačují dlouhou inkubační dobou — léta až desetiletí. Jsou způsobeny tzv. nekonvenčními viry. Jde o progredující neurologická onemocnění, tzv. subakutní spongiformní encefalopatie (kuru, scrapie, rida, visna). Nekonvenční viry byly donedávna záhadou: nukleová kyselina nebyla definována, obsah proteinu neznám, antigen nedetegovatelný, fyzikálněchemické vlastnosti neznámé. Vědělo se pouze, že agens je přenosné a rezistentní na běžná virucidní činidla. V hostitelském organismu nepůsobuje imunitní odpověď.

První onemocnění u člověka způsobené pomalým virem, které bylo úspěšně přeneseno na primáty, bylo kuru. Je to fatální progresivní degenerativní onemocnění mozku, především mozečku. Probíhá 3 až 24 měsíců. Prodromální příznaky přecházejí v ataxii, poruchu chůze, athetózu, tremor, choreu, dysartrii a dysfagii. Kuru znamená v jazyce Foreů na Nové Guinei „chvět se strachy či chladem“. V angličtině se onemocnění nazývalo též „laughing death syndrom“. V závěru onemocnění dominuje svalová slabost a demence. Pacient je po celou dobu afebrilní, likvorový nález je víceméně normální, EEG taktéž. Remise či vyléčení nebyly popsány. Na sekci je cerebelární atrofie, mikroskopicky ztráta neuronů, neuronální vakuolizace, astrocytóza, chybí známky zánětu. Pro přenos onemocnění bylo rozhodující rituální kaniibalské požívání mozků zemřelých (kmen Foreů na Nové Guinei). Onemocnění se daří přenést na šimpanze suspenzí mozkové tkáně zemřelého pacienta.

Nyní se ví, že stejného původu je lidská presenilní demence, morbus Jakob-Creutzfeldt. Je to one-

močnění 5.—6. deçennia častější u žen, progredující, s ataxií a spasticitou. K úmrtí dochází za 1 až 3 roky po objevení se klinických příznaků. Incidence je 1/1 milión obyv./rok. Výskyt je pravděpodobnější u jedinců, kteří mají v rodinné anamnéze chorobu Alzheimerovu (dnes se považuje spolu s demencí Alzheimerova typu za jednu nosologickou jednotku). Na sekci je mozková atrofie, mozečkové změny. Onemocnění bylo přeneseno na šimpanze; bylo dvakrát pozorováno u manželů. Dva mladí pacienti onemocněli 2 roky po stereotaktickém EEG záznamu (elektrody byly předtím implantovány nemocnému s m. Jakob-Creutzfeldt). K onemocnění došlo v jiném případě po transplantaci korneálního štěpu. Také onemocněl neurochirurg. Agens spojené s touto demencí bylo zjištěno i u nemocného syndromem Gerstmann-Sträusslerovým (onemocnění 5. deçennia s úmrtím do 2 až 10 let, projevuje se spinální ataxií, mozečkovými poruchami a demencí; byl také uskutečněn přenos na zvíře).

Záhada pomalých virů postupně mizí: pro toto „třetí infekční agens“ se našel název „priony“ (proteínaceous infectious particle). Jsou to elementy peptidické povahy — jejich peptid, PrP, čítá zhruba 250 aminokyselin — které patrně nemají nukleovou kyselinu. I kdyby jí měly, byla by tak nepatrně zastoupena, že by nemohla kódovat PrP. Replikace PrP tedy ohrožuje základní dogma molekulární biologie, totiž že genetická informace se přenáší pouze od nukleových kyselin k proteinům a ne naopak. Zcela nedávno se prokázalo, že scrapie ovcí a koz a m. Jakob-Creutzfeldt jsou určité způsobeny priony; kuru, syndrom Gerstmannův-Sträusslerův a další encefalopatie pravděpodobně také. Protože shluky prionů, viditelné při některých mikroskopických technikách jako amyloidní plaky, jsou nápadně podobné u scrapie jako u demence Alzheimerova typu, je podezření, že na pozadí mediátorových změn (nedostatek acetylcholinu, noradrenalinu aj.) u Alzheimerovy demence je prionová infekce. Demenci Alzheimerova typu se však nepodařilo přenést na laboratorní zvíře. V současné době je již známa sekvence prvních 15 aminokyselin PrP [Gly-Glu-3Gly-Thr-His-Asn-Gln-Trp-Asn-Lys-Pro-Ser-Lys] a pracuje se na výrobě protilátek, které by pomohly další detekci, purifikaci apod. prionů. Dokonce již byla syntetizována nukleová kyselina, která v laboratoři kóduje známou sekvenci PrP.

Neví se přesně, jak priony působí v buňce hostitele: Zda se samy replikují, zda mění genetický kód hostitele a jak, zda interferují s jinými buněčnými ději apod. Také se neví, zda se zde neotvírá nedozírná oblast nových poznatků, oblast zvláštních regulací, interakcí vnějšího prostředí s genetickým kódem, oblast zatím netušených epidemiologických zákonitostí (jak to, že prionová infekce m. Jakob-Creutzfeldt přetrvává, když má tak nízkou incidenci), oblast, která možná pohltní i problém schizofrenie.

Literatura

1. De Lisi, L. E.: Is Immune Dysfunction Associated with Schizophrenia? *Psychopharmacol. Bull.*, 20, 1984, č. 3, s. 509—513. — 2. De Lisi, L. E., van Kammen, D. P.: The Viral Hypothesis of Schizophrenia: Smoke-But Is There Fire? *Psychopharmacol. Bull.*, 20, 1984, č. 3, s. 523 až 525. — 3. Dvořáková, M., Zvolský, P., Herzog, P.: Endogenous psychoses and T and B lymphocytes. *Haematol. Leipzig*, 107, 1980, s. 221—228. — 4. Gajdusek, D. C.: Unconventional Viruses and the Origin and Disappearance of Kuru. *Science*, 197, 1977, s. 943—960. — 5. Hanzlíček, L.: Schizofrenie. *Psychiatr. encyklopedie*, díl VII., Zprávy VÚPS č. 28, Praha 1982. — 6. Karásková, E.: Příspěvek k virologickým a imunologickým nálezům u schizofrenních onemocnění. Kanad. disertační práce, Praha, 1983. — 7. Kraepelin, E.: *Psychiatrie*. Leipzig, Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1899, s. 137—214. — 8. Libíková, H., Pogády, J.: Early and delayed skin reactivity to solubilized antigens of HVH-1 in psychiatric patients and guinea pigs. *Acta virol.*, 24, 1980, s. 279—290. — 9. Libíková, H.: Enveloped viruses and viral immunity in schizophrenia and senile dementia. *Acta virol.*, 25, 1981, s. 182—190. — 10. Morozov, P. V. (ed.): *Research on the Viral Hypothesis of Mental Disorders*, Adv. Biol. Psychiat., 12, Basel, New York, Karger Press 1983, s. 1—175. — 11. Pogády, J., Kočíš, L.: Teória mnohoštruktúry pri hypotetickej vírusovej etiológii funkčných psychóz. *Čs. Psychiat.*, 79, 1983, 2, s. 75—82. — 12. Prusiner, S. B.: Prions. *Sci. Amer.*, 251, 1984, č. 4, s. 48—57. — 13. Ross, B.: Schizophrenia and Viral and Autoimmune Issues. *Psychopharmacol. Bull.*, 20, 1984, č. 3, s. 514—518. — 14. Šterzl, J., Lodin, Z.: Lokalizace tvorby protilátek v CNS. *Bratisl. lek. Listy*, 70, 1978, č. 5, s. 545—572. — 15. Van Kammen, D. P. et al.: Spinal Fluid Monoamine Metabolites and Anticytomegalovirus Antibodies and Brain Scan Evaluation in Schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.*, 20, 1984, č. 3, s. 519—522.

Adresa: C. H., 181 02 Praha 8,
psychiatrická klinika LFH KU, pav. 27

Voltaren Retard

V časopisu lékařů českých v čísle 14 t. r. vyšla inzerce Voltaren Retard. Dodavatel upravuje text (pravý sloupec 3.—6. řádek takto:

Správně: Dražé VOLTAREN Retard nesmí být děleny ani rozkousány. V případě potřeby může být denní dávka zvýšena na 150 mg buď přidáním tablet VOLTAREN po 25 nebo 50 mg, nebo čípku 50 mg.

Chybně: přidáním tablet VOLTAREN Retard...