

NOVÉ POZNATKY O ARIPIPAZOLU JAKO VÝZVA K HLEDÁNÍ DALŠÍCH ANTIPSYCHOTICKÝCH MODALIT

NEW FINDINGS ON ARIPIPAZOLE AS A CHALLENGE TO SEARCH FOR OTHER ANTIPSYCHOTIC MODALITIES

CYRIL HÖSCHL^{1,2}, JIŘÍ HORÁČEK^{1,2}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. lékařské fakulty UK

SOUHRN

Tak jako se rozšiřuje původní dopaminová hypotéza schizofrenie o další psychotogenní mechanismy včetně serotonergních, cholinergních a glutamatergických, rozšiřuje se i spektrum potenciálních antipsychotických terapeutických modalit. Jedním z důležitých přídatných faktorů při vzniku psychózy je zřejmě setkání s infekcí, jež se podílí na morfoloických změnách pozorovaných u schizofrenie. Psychotogenně působí zejména kyselina chinolinová, jež se tvoří v důsledku imunitní modifikace tryptofanové metabolické dráhy. Antipsychotikum aripiprazol vykazuje zajímavé imunomodulační účinky, jež vybízejí jednak k hledání antipsychotického působení imunomodulace, jednak k testování podobných účinků u dalších dosud užívaných antipsychotik druhé generace.

Klíčová slova: schizofrenie, antipsychotika, infekce, imunita, aripiprazol, dopaminová hypotéza schizofrenie

SUMMARY

Hand in hand with expansion of the original dopamine hypothesis of schizophrenia to other psychotogenic mechanisms including serotonergic, glutamatergic and cholinergic neurotransmission, broadens the range of potential antipsychotic therapeutic modalities. One of the important additional factors in pathogenesis of psychosis is apparently encounter with infection, which is involved in the morphological changes observed in schizophrenia. Psychotogenic effects are exerted mainly by quinolinic acid, which is increasingly formed due to the immune modification of the tryptophan metabolic pathway. Antipsychotic aripiprazole exerts interesting immunomodulatory effects, which encourage first, to search for the antipsychotic effect of immunomodulation, and second, to test similar effects of other currently used second generation antipsychotics.

Key words: schizophrenia, antipsychotics, infection, immunity, aripiprazole, dopamine hypothesis of schizophrenia

Höschl C, Horáček J. Nové poznatky o aripiprazolu jako výzva k hledání dalších antipsychotických modalit. Psychiatrie 2016; 20(1): 50–54.

Úvod

Při zamýšlení se nad otázkou, zda lze ještě významně pokročit v dlouhodobé léčbě schizofrenie, podvědomě zpravidla očekáváme nějaký zásadní objev, serendipity, jenž by osvětlil problém z nečekaného úhlu a přispěl novým mechanismem účinku k výrazně účinnějšímu působení s minimem nežádoucích účinků. Během takového očekávání však narůstají poznatky z literatury, z vlastní klinické zkušenosti nebo z výsledků neurovědního výzkumu. Zdá se, že v podobném stadiu se v oblasti studia a léčby schizofrenie nacházíme v současnosti. Výsledkem čekání, jež nepřináší žádné ovoce, ale je doprovázeno narůstajícími poznatky o problémové oblasti, může být pochopení alternativních způsobů, jakými nám známé modalit mohou terapeuticky působit. Na jednu z takových spekulací, když už ne hypotéz, se pokouší tento článek upozornit.

Ani pokrok v psychofarmakologii nemění nic na tom, že schizofrenie zůstává závažným onemocněním se sklonem k chronifikaci, že nejméně 5 % schizofrenních nemocných

ukončí svůj život sebevraždou (Hor a Taylor, 2010), že je to časté onemocnění (0,5–1 % populace) a že představuje obrovské socioekonomické břemeno. Podle našeho odhadu (Ehler et al., 2013) jsou roční náklady na onemocnění psychózou v České republice 1 086 980 000 € přepočteno na kupní sílu.

Dopaminová hypotéza

Část etiopatogenetické dráhy schizofrenní poruchy se spolu s vysvětlením mechanismu účinku antipsychotik, tj. prominentních léčebných modalit v oblasti terapie psychózy, vysvětluje změnami v dopaminovém přenosu v centrálním nervovém systému (tzv. dopaminová hypotéza schizofrenie; van Rossum, 1966; Carlsson a Lindquist, 1963). Dopaminová hypotéza předpokládá, že jedním z hlavních psychotomimetických faktorů je zvýšená dopaminergní aktivita v mezolimbické dráze, jež vede k pozitivním příznakům schizofrenního onemocnění, zatímco antidopaminergní zásah (x_{D2}) antipsychotik může kromě odstranění pozitivních příznaků

také negativním působením na nigrostriální dráhu vyvolat extrapyramidový syndrom (parkinsonský), působením na úrovni tuberoinfundibulární dráhy hyperprolaktiněmií (dopamin je „prolactin-inhibiting factor“) s klinickými důsledky v oblasti libida (sexuální dysfunkce, dysmenorea) a endokrinních regulací (galaktorea). Antidopaminergní antipsychotika navíc neovlivňují nijak příznivě negativní příznaky, abulii a kognitivní deficit, jež hypoteticky souvisejí s dopaminergní hypoaktivitou v dráze mezokortikální (Lynch, 1992), takže je v zájmu psychofarmakologických inovací tyto účinky diferencovat a při ponechání antidopaminergního působení na mezolimbické úrovni potlačovat antidopaminergní působení na úrovni nigrostriální (omezit parkinsonismus), tuberoinfundibulární (omezit hyperprolaktiněmií) a naopak posílit dopaminergní výdej v prefrontální kůře (odstranit negativní příznaky, abulii, kognitivní deficit a případně působit i antidepresivně).

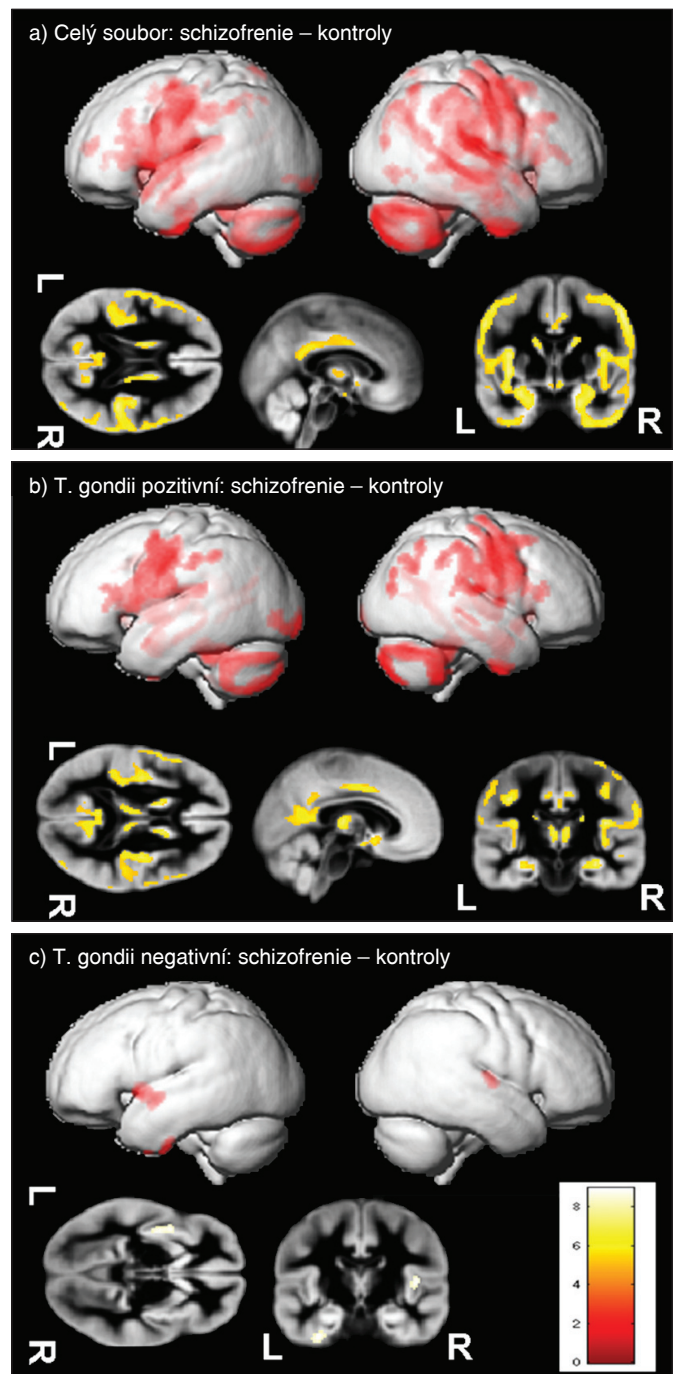
Tato základní hypotéza je nyní ozvláštěná poznatků o vzájemném působení systému serotonergního, dopaminergního a glutamatergního, zejména cestou NMDA receptorů. Na základě těchto poznatků sestavil Carlsson v roce 1995 (Carlsson, 1995; Carlsson et al., 1999) schéma potenciálních psychotogenních drah v mozku, z něhož vyplývá, že psychotogenní působení vykazuje antagonismus na NMDA receptorech (fencyklidin, dizocilpin, ketamin), atropinové působení, za určitých okolností psychostimulancia (tzv. amfetaminová psychóza), halucinogeny jako LSD (cestou 5HT2 receptorů) a dopaminergní stimulace (dopaminová hypotéza schizofrenie). Z tohoto rozšířeného pohledu se rýsují jednak možnosti vyvolání experimentálních psychóz, zejména v animálních modelech, a jednak spekulace o dalších možných terapeutických intervencích, aspirujících na zavedení do praxe.

Účinky antipsychotik

Od zavedení chlorpromazinu do klinické praxe počátkem padesátých let dosud největší úspěch zaznamenalo rozšíření antidopaminergního mechanismu účinku antipsychotik zejména o antiserotonergní působení, jež vykazuje většina antipsychotik druhé generace (tzv. atypická antipsychotika). Že se tímto způsobem skutečně zlepšila jakási topografická specifita antidopaminergního působení, neboť 5HT2 antagonismus omezuje inhibici mezokortikální dopaminové dráhy a vede ke zvýšení výdeje dopaminu v prefrontálním kortexu, o tom jsme se přesvědčili i na experimentální úrovni, když jsme mechanismus účinku antipsychotik druhé generace tak říkajíc rozložili na prvočinitele a simulovali antiserotoninové působení beztryptofanovou dietou, jež byla pokusným potkanům přidána k haloperidolu a na behaviorální úrovni skutečně vedla k účinkům podobným, jaké vykazují antipsychotika druhé generace (Bubeníková et al., 2004).

Opakované metaanalýzy ukázaly jednoznačně významně příznivé ovlivnění počtu relapsů, rehospitalizací, vyřazení ze studie z jakékoli příčiny, vyřazení pro neúčinnost symptomatiky a násilného chování u většiny antipsychotik ve srovnání s placebem (Leucht et al., 2013). Proti očekávání však například ve schopnosti zaměstnání nebyl oproti placebu významný rozdíl. Skupina kolem téhož autora publikovala také rozsáhlou metaanalýzu srovnání účinnosti druhé a první generace antipsychotik (Leucht et al., 2009), jež ukázala, že jak na celkové příznaky, tak na pozitivní i negativní příznaky zvláště působí o něco lépe než klasická antipsychotika z antipsychotik druhé generace pouze amisulprid, klozapin,

olanzapin a risperidon, u kterých je superiorita statisticky významná. Tato skutečnost však nijak nerozporuje podávání celého širokého spektra dalších antipsychotik druhé generace, která se mezi sebou liší především profilem vedlejších a nežádoucích účinků, jež jsou v klinické praxi poměrně zásadním kritériem k rozhodování o léčbě (např. u kachektizujících nemocných je nárůst hmotnosti výhodou a naopak). Leucht ve své metaanalýze (2013) provedl srovnání tolerability jednotlivých antipsychotik oproti placebu a jejich celkové pořadí sestavil z pořadí v ovlivnění nárůstu hmotnosti, extrapyramidových příznaků, hyperprolaktiněmií, prodloužení QTc intervalu a sedace. V tomto srovnání byl



Obrázek 1: Srovnání schizofrenních a kontrolních osob (nezávisle na přítomnosti latentní toxoplazmózy) vykazuje významnou redukci objemu šedé hmoty u schizofrenních osob (a). Rozdíl mezi pacienty a kontrolami byl více vyjádřen u T. gondii pozitivních osob (b) nežli v případě srovnání neinfikovaných (c). Modifikováno podle Horáček et al. 2012

nejlépe tolerovaným antipsychotikem aripiprazol a nejhůře tolerovanými byli chlorpromazin a zotepin. Účinný olanzapin byl někde uprostřed, amisulprid a risperidon, jakož i klozapin byly tolerovány hůře než olanzapin.

Zde se možná začíná rýsovat, kromě zajímavého a stále ještě ne zcela doceněného psychotogenního působení kyseliny chinolinové, také možnost dalších terapeutických modalit v oblasti ovlivnění psychóz (Vonka a Horáček, 2015).

Morfologie mozku u schizofrenie a infekce

Paralelně s tímto vývojem v psychofarmakologii psychóz pokračoval výzkum neurovědní, zejména s využitím moderních zobrazovacích metod s vysokou rozlišovací schopností, a to nejenom morfologie, ale i funkce (fMRI). Naše výzkumné týmy kolem Jiřího Horáčka a Filipa Španiela potvrdily již známé nálezy o tom, že schizofrenní nemocní mají v porovnání s kontrolními osobami zmenšený objem šedé kůry mozkové v různých oblastech mozku i celkový objem mozku (Horáček et al., 2012; Cahn et al., 2002). Jaké však bylo naše překvapení, když jsme z podnětu experta na toxoplazmózu Jaroslava Flegra z Přírodovědecké fakulty u našich pacientů provedli také sérologické vyšetření na toxoplazmózu (toxó) a porovnali výsledky pacientů toxó seropozitivních se seronegativními. Ukázalo se, že výrazné morfologické změny mozku oproti kontrolám vykazují pouze toxó seropozitivní schizofrenní nemocní, kdežto toxó negativní schizofrenní nemocní prakticky nikoli. Výsledek může znamenat, že nějaká infekce, v tomto případě *Toxoplasma gondii*, může být na pozadí některých (ne-li všech) rozdílů v morfometrii šedé hmoty u schizofrenie (Horáček et al., 2012; obr. 1). Autoři ve zmíněném článku spekulativně vysvětlují chorobný proces jako důsledek interakce infekce (v tomto případě toxoplazmózy), určité genetické vulnerability a chorobného procesu na úrovni metabolismu tryptofanu, který je místo na serotonin přeměňován zejména na kyselinu kynureninovou, případně přes 3-OH-kynurenin na kyselinu chinolinovou. Přeměna tryptofanu na kynurenin je katalyzována mj. tryptofan/indolamin 2,3-dioxygenázou (TDO, resp. IDO). TDO je zvýšená u schizofrenie a IDO je markantně zvýšená cestou interferonu gama u toxoplazmózy. Z kynureninu vzniká působením kynureninaminotransferázy kyselina kynureninová, která je svým způsobem psychotomimetická, protože působí antagonisticky na NMDA receptorech. Působením toxoplazmózy je kyselina kynureninová např. u myši zvýšená až 7× (Schwarcz a Hunter, 2007). Přeměnu kynureninu na 3-hydroxy-kynurenin a dále na kyselinu chinolinovou facilituje kynurenin-3-hydroxyláza (jinak také kynurenin-3-monooxygenáza, KMO), jež je také významně zvýšená působením toxoplazmózy cestou interferonu gama. Kyselina chinolinová je neurotoxická svým agonistickým působením na NMDA receptory (Wilke et al., 1996; Suzuki et al., 2005; Fernandes et al., 2010; Nagineni et al., 1996; Silva et al., 2002). Metabolity kynureninové dráhy by mohly zprostředkovat rovněž efekt infekcí prodělaných v intrauterinním období vývoje na pozdější rozvoj schizofrenie. Zvýšení hladin těchto metabolitů (včetně kyseliny chinolinové) jsme nedávno prokázali u dospělých potkanů, u kterých byla modelována časná (prenatální) imunitní stimulace bakteriálním endotoxinem lipopolysacharidem (Kubešová et al., 2015). Z těchto představ také vyplývají inovativní terapeutické implikace. Můžeme si představit, že by se podařilo uvést do praxe inhibitory kynureninaminotransferázy, které by blokovaly přeměnu tryptofanu na kyselinu kynureninovou a tím by se oslabil vliv čistě psychotogenní metabolické dráhy u schizofrenie, anebo inhibitor KMO, který by omezil přídatné negativně morfogenní působení infekce cestou kyseliny chinolinové (Pellicciari, 2006; Zwilling et al., 2011; Wonodi et al., 2011).

Schizofrenie, infekce, imunita a aripiprazol

S rostoucím podezřením, že manifestace schizofrenního onemocnění je výslednicí genetické zranitelnosti spolu s několika faktory prostředí, z nichž přídatným faktorem může být právě infekce a konsekvntní změny v imunitě, a spouštěcím faktorem např. zneužívání kanabisu v adolescenci, se nabízí úvaha, zda antipsychotika, již používaná k léčbě schizofrenního onemocnění, nevykazují kromě antidopaminergního působení také interferenci s metabolickými dráhami tryptofanu, případně s přenosem signálu imunitní soustavy. O interferenci s metabolismem tryptofanu jsou zprávy jenom sporé, zatímco o působení na imunitní systém se nyní objevilo několik zajímavých zpráv, z nichž jedna se týká aripiprazolu (Šobis et al., 2014).

O aripiprazolu bylo v české literatuře publikováno několik podrobných informací a přehledů (Švestka, 2003; Švestka a Votava, 2005; Mohr, 2006; Fialová, 2004; Česková, 2011; Švestka et al., 2010; Masopust et al., 2007; Masopust et al., 2014). Tím, že aripiprazol je parciálním agonistou D2 receptoru, tj. v prostředí hyperdopaminergním se chová jako antagonist, zatímco v hypodopaminergním jako agonista, a navíc vykazuje agonistické účinky na 5HT_{1A} receptorech a antagonistické na 5HT_{2A} receptorech, je představitelem antipsychotika s nepříliš obvyklým mechanismem účinku, a někteří ho proto řadí do tzv. třetí generace antipsychotik. Osvědčil se v akutní a dlouhodobé léčbě schizofrenie (Stip a Tourjman, 2010; Komossa et al., 2009) a souhrnně se zdá, že se účinností vyrovná risperidonu, avšak je méně účinný než olanzapin. Jak vyplývá z publikovaných přehledů (Leucht, 2013), vykazuje menší výskyt nežádoucích účinků než olanzapin a vlastně než většina antipsychotik (Komossa et al., 2009). Je také indikován ke zvládnání akutní mánie (Keck et al., 2003; 2009; Sachs et al., 2006; Young et al., 2009) a v udržovací léčbě bipolární poruchy (Vieta et al., 2008; Keck et al., 2007). Jsou s ním také zkušenosti v augmentaci farmakorezistentní deprese (Berman et al., 2007; Marcus et al., 2007). Vzácná také není off-label indikace u Tourettova syndromu (Drtilková a Theiner, 2010). Depotní forma podání aripiprazolu pak spojuje jeho inovativní farmakodynamiku s výhodami dlouhodobé působících forem podání (Masopust et al., 2014).

S pozoruhodnými nálezy však přišla skupina polských autorů ze Slezské univerzity kolem Jaroslawa Šobise (Šobis et al., 2014). Tito autoři si kladli za cíl vyhodnotit změny v sérových hladinách C-reaktivního proteinu (CRP), inzulinu a cytokinů (IL-6, TNF- α , IL-1b, IFN- γ , sTNF-R1, IL-12, IL-23, IL-1Ra, TGF- β 1, IL-4 a IL-10) po přechodu na aripiprazol. Soubor tvořilo 17 pacientů léčených pro psychotické onemocnění, studie trvala 28 dní a předchozí léčba zahrnovala různá antipsychotika jak první, tak druhé generace. Na aripiprazol byli pacienti převedeni zkříženou titrací během tří dnů. Výsledky přinesly jednak známá zjištění, že posuzováno poklesem skóre stupnice PANSS je aripiprazol účinný a že lze při přechodu z jiných antipsychotik také očekávat úbytek hmotnosti, který v tomto případě činil 2,7 %. Mnohem zajímavější však byly výsledky imunitního testování. Po aripiprazolu došlo k významné ($p < 0,001$) redukci hsCRP, inzulinu, IL-1b, IL-6, TNF- α , sTNF-R1, IL-12, IL-23, IL-1Ra,

TGF- β 1, IL-4 a na hladině $p < 0,05$ také IFN- γ . Zároveň došlo k signifikantnímu vzestupu IL-10 ($p < 0,001$). Aripiprazol tedy zjevně omezuje zánětlivé procesy posilováním protizánětlivé signalizace a oslabováním signalizace prozánětlivé. Vzestup IL-10 znamená, že aripiprazol takto nepřímou redukuje sekreci IL-23 z makrofágů, a tudíž drasticky snižuje produkci důležitých mediátorů, které hrají roli převážně ve vrozené imunitě. IL-10 také přímo působí na T-buňky (CD4+). Zajímavé je, že zvýšená hladina cirkulujícího IL-10 pozitivně koreluje s citlivostí inzulinových receptorů a působí proti inzulinové rezistenci vyvolané IL-6/TNF-a. Zvýšená hladina IL-10 může tedy teoreticky být jakousi ochranou proti metabolickému syndromu a diabetes mellitus 2. typu.

Závěr

Schizofrenie, na kterou nahlížíme jako na neurovývojový diskoneční syndrom, spojený s poruchou zpracování informací, je také provázena ztrátou objemu šedé hmoty mozku. Tyto morfologické změny jsou výsledkem interakce genetické vulnerability a faktorů prostředí, z nichž významnou roli možná hraje infekce. Morfologické změny se zvětšují s postupujícím časem. Tato progresse může být zřejmě zmírněna některými antipsychotiky, zejména druhé (třetí?) generace. Pre- či postnatální infekce vede k imunostimulaci a mj. ke

zvýšení koncentrace kyseliny chinolinové v mozku a v likvoru. Kyselina chinolinová může narušit glutamatergní přenos, což částečně vysvětluje její patoplastický vliv na schizofrenii. Aripiprazol sdílí některé příznivé účinky s antidepresivy (agonismus na 5HT1A receptorech a antagonismus na 5HT2A/CR) a podle zatím jediné práce přímo příznivě ovlivňuje chronické zánětlivé markery (cytokiny) u schizofrenních nemocných. Tato souvislost by mohla být podnětem k pátrání po podobných mechanismech u ostatních antipsychotik tak, jako tomu bylo v případech působení na neuroneogenezi, popřípadě impulzem k hledání nových terapeutických modalit v léčbě schizofrenie.

Práce byla podpořena grantem IGA MZČR NT/13843.

*Prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc.
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klecany
e-mail: Cyril.hoschl@nudz.cz*

*Do redakce došlo: 10. 2. 2016
K publikaci přijato: 22. 2. 2016*

LITERATURA

- Berman RM, Marcus RN, Swanink R., et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 843–853.
- Bubeníková V., Horáček J., Kožený J., Plátílová V., Závěšická V., Höschl C. The effect of tryptophan depletion on the action of haloperidol in MK-801 treated rats. *Eur J Pharm* 2004; 502(1–2): 109–116.
- Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(11): 1002–1010.
- Carlsson A. Neurocircuitries and neurotransmitter interactions in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Suppl 3): 21–28.
- Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; 20: 140–144.
- Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia: therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1388–1395.
- Češková E. Postavení aripiprazolu v klinické praxi. *Čes a slov Psychiat* 2011; 107(2): 110–114.
- Drtílková I, Theiner P. Aripiprazol v off-label indikaci léčby Tourettova syndromu. *Čes a slov Psychiat* 2010; 106(2): 107–110.
- Ehler E, Bednařík J, Höschl C, Winkler P, Suchý M, Pátá M. Náklady na poruchy mozku v České republice. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(3): 282–291.
- Fernandes JF, Taketomi EA, Mineo JR, Miranda DO, Alves R, Resende RO, et al. Antibody and cytokine responses to house dust mite allergens and *Toxoplasma gondii* antigens in atopic and non-atopic Brazilian subjects. *Clin Immunol* 2010; 136:148–156.
- Fialová D. Aripiprazol – antipsychotikum s novým farmakodynamickým účinkem. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 203–206.
- Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010; 24(11, S4): 81–90.
- Horáček J, Flegl J, Tintěra J, Verebova K, Španiel F, Novák T, Brunovský M, Bubeníková-Valešová V, Holub D, Páleníček T, Höschl C. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: Voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13(7): 501–509.
- Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480–1491.
- Keck PE Jr, Marcus R., Tourkodimitris S, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1651–1658.
- Keck PE Jr, Orsulak PJ, Cutler AJ, et al; for the CN 138135 Study Group. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009; 112: 36–49.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7: CD006569.
- Kubesova A, Tejkalova H, Syslova K, Kacer P, Vondrousova J, Tyls F, Fajakova M, Palenicek T, Horacek J. Biochemical, histopathological and morphological profiling of a rat model of early immune stimulation: relation to psychopathology. *PLoS One* 2015; (10): e0115439.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 14(382): 951–962.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41.
- Lynch MR. Schizophrenia and the D1 receptor: focus on negative symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 797–832.

- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder. A second, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 156–165.
- Masopust J, Libiger J, Tůma I. Aripiprazol v kombinaci s klopazinem zlepšil nežádoucí metabolické příznaky. *Psychiatrie* 2007; 11(2): 101–103.
- Masopust J, Mohr P, Anders M, Kopeček M. Aripiprazol ve formě dlouho působících intramuskulárních injekcí. *Psychiatrie* 2014; 18(2): 90–97.
- Mohr P. Aripiprazol. *Remedia* 2006; 16: 543–550.
- Nagineni CN, Pardhasaradhi K, Martins MC, Detrick B, Hooks JJ. Mechanisms of interferon-induced inhibition of *Toxoplasma gondii* replication in human retinal pigment epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64: 4188–4196.
- Pellicciari R, Rizzo RC, Costantino G, Marinozzi M, Amori L, Guidetti P, Wu HQ, Schwarcz R. Modulators of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism: synthesis and preliminary biological evaluation of (S)-4-(ethylsulfonyl)benzoylalanine, a potent and selective kynurenine aminotransferase II (KAT II) inhibitor. *ChemMedChem* 2006; 1(5): 528–531.
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R., et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder. A 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 536–546.
- Schwarcz R, Hunter CA. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? *Schizophr Bull* 2007; 33: 652–653.
- Silva NM, Rodrigues CV, Santoro MM, Reis LF, Varez-Leite JI, Gazzinelli RT. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase, tryptophan degradation, and kynurenine formation during in vivo infection with *Toxoplasma gondii*: induction by endogenous gamma interferon and requirement of interferon regulatory factor 1. *Infect Immun* 2002; 70: 859–868.
- Sobić J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świetochońska E, Gorczyca P. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacological Reports* 2015; 67(2): 353–359.
- Suzuki Y, Claflin J, Wang X, Lengi A, Kikuchi T. Microglia and macrophages as innate producers of interferon-gamma in the brain following infection with *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol* 2005; 35: 83–90.
- Štíp E, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizo affective disorder: A review. *Clin Ther* 2010; 32: S3–20.
- Švestka J. Aripiprazol – antipsychotikum nové generace s jen parciální agonizací dopaminových D2/D3 a serotoninových 5-HT1A receptorů. *Psychiatrie* 2003; 4: 279–289.
- Švestka J, Höschl C, Anders M, Janů L, Masopust J, Mohr P, Příkryl R. Možnosti použití aripiprazolu v léčbě bipolární afektivní poruchy. Konsensus expertů v České republice. *Psychiatrie* 2010; 14(4): 218–224.
- Švestka J, Votava M. Aripiprazol. *Farmakoterapie* 2005; 3: 239–248.
- Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs. In: *Excerpta Medica International Congress Series No. 129 Proceedings of The Vth International Congress of The Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, Washington, 1966; 28–31: 321–329.
- Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, et al.: Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy. A placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1316–1325.
- Vonka V, Horacek J. Indoleamine 2,3-dioxygenase in oncology and psychiatry. *Cas Lek Cesk* 2015; (154): 3–10.
- Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Hornberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246: 279–284.
- Wonodi I, Stine OC, Sathyaikumar KV, Roberts RC, Mitchell BD, Hong LE, Kajii Y, Thaker GK, Schwarcz R. Downregulated kynurenine 3-monooxygenase gene expression and enzyme activity in schizophrenia and genetic association with schizophrenia endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(7): 665–674.
- Young AH, Oren DA, Lowy A, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week, randomized placebo and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 40–48.
- Zwilling D, Huang SY, Sathyaikumar KV, Notarangelo FM, Guidetti P, Wu HQ, Lee J, Truong J, Andrews-Zwilling Y, Hsieh EW, Louie JY, Wu T, Scearce-Lavie K, Patrick C, Adame A, Giorgini F, Moussaoui S, Laue G, Rassoulpour A, Flik G, Huang Y, Muchowski JM, Masliyah E, Schwarcz R, Muchowski PJ. Kynurenine 3-monooxygenase inhibition in blood ameliorates neurodegeneration. *Cell* 2011; 145(6): 863–874.