

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce:

Metabolom jako endofenotyp psychotického onemocnění

Metabolome as an endophenotype of psychotic disorder

Praha, 2022

MUDr. Pavel Knytl

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF UK a
Národní ústav duševního zdraví

Autor: MUDr. Pavel Knytl

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

Oponenti:.....

Autoreferát byl rozeslán dne.....

Obhajoba se koná dne.....v.....hod.

kde.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy

Obsah

Abstrakt	Chyba! Záložka není definována.
Abstract	6
1. Úvod.....	8
1.1. Schizofrenie.....	8
1.1.1. Epidemiologie a rizikové faktory.....	9
1.1.2. Genetika schizofrenie	9
1.1.3. Hypotézy schizofrenie.....	10
1.1.4. Kognitivní funkce.....	11
1.2. Endofenotypy	12
1.2.1. Nález endofenotypů	13
1.3. Metabolom.....	14
1.3.1. Neuroaktivní steroidy a CNS	15
1.3.2. Neuroaktivní steroidy, duševní poruchy a stres	15
2. Hypotézy a cíle práce:.....	18
3. Metodika.....	19
4. Výsledky	22
4.1. Demografická, anamnestická a klinická data	22

4.2. Výsledky neuroaktivních steroidů.....	23
4.3. Výsledky testování kognitivních funkcí	25
4.4. Interakce neuroaktivních steroidů a kognitivních domén	26
5. Diskuse	28
6. Závěr	31
7.1. Seznam publikací autora (celkový IF: 34,692)	48

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-Hochbergsovu 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 epsilon2, 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 were 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.

1. Úvod

1.1. Schizofrenie

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 stavu. Mezi charakteristické psychotické symptomy onemocnění patří komentující auditivní halucinace, intrapsychické halucinace a bludy kontrolování a ovládání. Mohou se vyskytovat i další příznaky psychózy jako bludy nebo negativní a kognitivní příznaky.

Symptomy, které jsou dnes klasifikovány jako schizofrenie, jsou popisovány v průběhu dlouhé historie od starověku (Adityanjee et al., 1999) po novověk. Zásadní pro vývoj konceptu schizofrenie byli Kraepelin - dementia preacox, Bleuer - schizofrenie a koncept 4A a Schneider s příznaky prvního řádu. Crow později rozdělil schizofrenii podle převahy pozitivních a negativních příznaků (Crow, 1985). Jiný pohled navrhuje prof. Andreasenová, která nabídla kognitivní dysmetrii jako unifikující teorii schizofrenie (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). Druhým používaným systémem je pak Diagnostický a statistický manuál duševních nemocí, který vydává Americká psychiatrická asociace. Aktuální platnou verzí je 5. vydání (DSM-5) z roku 2013 (APA, 2013). 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. Obdobně bude postupovat i nová revize Mezinárodní klasifikace nemocí v 11. revizi (World Health Organization, 2019).

1.1.1. Epidemiologie a rizikové faktory

Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky se v České republice v roce 2020 ambulantně léčilo s psychotickými potížemi celkem 46 425 pacientů a bylo vyplaceno celkem 23387 invalidních důchodů pro tyto pacienty (ÚZIS ČR, 2022). Heterogenní studie ukazují dobrý výsledný stav u 20-50% pacientů. U velké části léčených je však potřeba výrazná pomoc při zvládnání každodenních situací (Owen et al., 2016). Prevalence sebevražednosti se u pacientů se schizofrenií pohybuje kolem 5 % (López-Moríñigo et al., 2012). Podle populační studie The CZEch Mental health Study, byla prevalence psychotických onemocněním kolem 1,5 % (Formánek et al., 2019).

Schizofrenie je v současné době chápána jako multifaktoriální onemocnění, jehož konkrétní příčina není známa. Podíl vnějších faktorů je pak odhadován na 15-40 % (Robinson & Bergen, 2021).

1.1.2. Genetika schizofrenie

Heritabilita schizofrenie se pohybuje kolem 80 % (Boshes et al., 2012). Sourozenci pacientů se schizofrenií jsou velice dobře definovanou populací v riziku rozvoje této duševní poruchy (Waddington et al., 2007).

V průběhu let byla vytipována celá řada kandidátních genů pro riziko rozvoje schizofrenního onemocnění. 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 genomické asociační populační studie (genome-wide associated study - GWAS), přinášející nálezy jednotlivých nukleotidových polymorfismů (single nucleotide polymorphism – SNP). Jednotlivé polymorfismy většinou přinášejí pouze malé zvýšení rizika. Kritickými se stávají, pokud dojde u jedince ke kumulaci takových lokusů. Mutace v jedné alele může představovat vyšší riziko pro rozvoj různých psychiatrických diagnóz (Owen et al., 2016). GWAS nepřináší bližší pochopení patofyziologických mechanismů. Podobně omezené jsou i studie variant počtu kopií (copy number variants – CNV) věnující se malým delecím a duplikacím sekvencí nukleotidových bází. Až v kombinaci GWAS či CNV

se studiem endofenotypů, mohou tyto přístupy přinést silný nástroj k identifikaci a porozumění rizikovým genetickým faktorům (Hosak, 2013).

1.1.3. Hypotézy schizofrenie

Neurovývojová hypotéza staví na předpokladu, že rizikové faktory dávají vznik skrytým inzultům ve vyvíjejícím se mozku. Tyto inzulty zůstávají skryté a objevují se až v adolescenci a časně dospělosti. Jako stěžejní bod neurovývojové hypotézy se jeví synaptický pruning, tedy zmenšení počtu synapsí během adolescence (Feinberg, 1982). Tato hypotéza selhává ve vysvětlení některých aspektů jako je například progresse poškození mozku během 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 typickému klinickému obrazu. Absence gliózy a histopatologického nálezu jsou hlavními argumenty proti této hypotéze.

První verze dopaminové hypotézy vyplývala z izolovaného pohledu na dopamin v kontextu mechanismu účinku antipsychotik (Snyder, 1976). Na základě nových poznatků byla hypotéza přeformulována do podoby kortiko-subkortikální interakce, kde spolu souvisí prefrontální hypodopaminerní stav se stavem hyperdopaminerním subkortikálně. Nejnovější revize se dívá na dopamin jako na koncového hybatele v patofyziologickém procesu obecněji v kontextu psychózy (Howes et al., 2009).

Glutamát je hlavním excitačním neurotransmiterem v CNS. S buňkami interaguje prostřednictvím inotropních receptorů a metabotropních receptorů. Do rodiny inotropních receptorů patří N-metyl-D-aspartátový (NMDA) a α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionový (AMPA) a kainátový receptor. Pro aktivaci NMDA receptoru je obligatorní vazba koagonisty, jako například glycin nebo d-serin, ale i neuroaktivní steroidy (Cameron et al., 2012).

Na podkladě vlivu agonistů a antagonistů (ketamin, MK-801) NMDA receptorů byla zformulována glutamátová teorie vzniku schizofrenie (Javitt, 2010). Zatímco jednorázová aplikace antagonistů NMDA receptorů vede ke zvýšené perfuzi v prefrontálním kortexu a předním cingulu, tak jejich opakovaná administrace vede k prefrontální hypofunkci (Jentsch &

Roth, 1999). Jejich podání vede k symptomům podobným schizofrenii včetně kognitivního výkonu. Glutamatergní teorii podporují i genetické nálezy. Dochází k alteraci exprese jednotlivých podjednotek receptorů (Ibrahim et al., 2000). Vyřazení glutamatergní kontroly vede skrze oslabení inhibice zprostředkované GABAergními neurony k výslednému hyperdopaminergní transmissi v mezolimbické dráze a v mezokortikální dráze k hypodopaminergnímu stavu, tak jak to předpokládá dopaminová hypotéza.

Úloha serotoninu v patofyziologii schizofrenie je zkoumána díky působení atypických antipsychotik (Horacek et al., 2006) a látek jako diamid kyseliny lysergové (LSD) či mezkalin, které naopak svým agonismem vyvolávají příznaky podobné schizofrenii (De Gregorio et al., 2016). Dekarboxylací glutamátu vzniká kyselina gama-aminomáselná (GABA). Jedná se o hlavní inhibiční neurotransmitter CNS. 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 glutamatergních neuronů s následným zvýšením hladiny glutamátu s jeho excitotoxickým působením.

1.1.4. Kognitivní funkce

Kognitivní 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. Deficit kognitivních funkcí je jedním z důležitých hledisek snížení kvality života pacientů se schizofrenií (Tomotake, 2011), postihuje přibližně 80 % pacientů a jedná se o takzvaný trait marker (Keefe & Fenton, 2007). U pacientů jsou popisovány deficity především v pozornosti, pracovní paměti, rychlosti zpracování informací a exekutivních funkcích (Kahn & Keefe, 2013). Níže uvádím kognitivních domény relevantní pro dizertační práci.

Paměť je předpokladem pro učení a jedná se o schopnost jedince vstřípit, 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. Deficit

v paměťových schopnostech u schizofrenie je rozsáhle dokumentován (Bora et al., 2010). Rychlost zpracování informací je čas, který jedinec potřebuje k zachycení, zpracování a odpovědi na vnější podnět. Autoři popisují, že se může jednat o nejvíce prominující dooménu postižení (Dickinson et al., 2007). Exekutivní funkce nám umožňují naplánovat, zahájit, kontrolovat průběh, přizpůsobit a zastavit mentální činnost. Tyto dovednosti mají svůj neurologický korelát v prefrontální korové oblasti. Kognitivní doména exekutivních funkcí je komplexní a zahrnuje řešení problému, abstrakci, verbální fluenci, flexibilitu či iniciaci nebo inhibici. Díky pozornosti jsme schopni zacílit vědomí na určitý stimulus. Pozornost svými vlastnostmi umožňuje věnovat mentální kapacitu pouze určitému množství podnětů a chrání nás před přehlcením. Pracovní paměť je schopnost po krátkou dobu uchovat informace a využít je v cíleně orientovaném chování.

1.2. Endofenotypy

Tyto „intermediální fenotypy“ se přibližují více k etiologickému podkladu schizofrenie a logicky by měli komplexní genetickou problematiku onemocnění jako schizofrenie rozložit na dílčí úseky. Studium endofenotypů je 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). Původně byly vnímány jako biologické markery, k jejichž studiu je třeba laboratorní nebo jiné testové metody (Gottesman & Gould, 2003). Hlavní rysy endofenotypu jsou následující:

- endofenotyp je asociován s nemocí v populaci
- endofenotyp je dědičný
- 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
- nemoci a jejich endofenotypy jsou v rámci rodin děděny společně
- vyskytují se u zdravých příbuzných nemocných pacientů ve větší míře než v obecné populaci

Nejdůležitější role je přikládána výskytu endofenotypu u populace zdravých sourozenců pacientů se sledovaným onemocněním.

1.2.1. Nálezy endofenotypů

Neurokognitivní endofenotypy: Jak sumarizuje Voráčková (2021), specifické kognitivní deficity mají souvislost s neurovizuálními 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 clustery kognitivního postižení od normálního výkonu, přes parciální deficit, až po celkové poškození kognice zasahující všechny domény (Gilbert et al., 2014).

Mezi nejlépe zdokumentované nálezy patří poruchy pozornosti. Potenciál deteriorace exekutivních funkcí jako endofenotypu je omezený vzhledem ke komplexnosti daného testu (WCST) a nutnosti zapojení více složek kognice (Kremen et al., 2007). Popsaným endofenotypem je deficit v pracovní paměti, který je zachycen u nemocných a jejich příbuzných (Horan et al., 2008). Dokumentován je také deficit deklarativní paměti. Ukazuje se, že hloubka deficitu kognitivních funkcí u pacientů odpovídá hloubce deficitu u jejich nepostižených sourozenců (Voráčková et al., 2021).

Elektrofyzilogické endofenotypy: Soubor těchto endofenotypů je relativně snadno dostupný k vyšetření. Jedná se například o supresi vlny P50, antisakadické pohyby, mismatch negativita či EEG gama oscilace (Owens et al., 2016). Autor podtrhuje úlohu GABAergního a glutamatergního systému.

Neurovizuální endofenotypy: Do této skupiny patří nálezy změny objemu celého mozku (De Peri et al., 2012), úbytek šedé hmoty (Levitt et al., 2010), nálezy prefrontálního laloku (Ohtani et al., 2014), temporální gyry (Xiao et al., 2013). Robustním nálezem u pacientů je zvětšení mozkových komor. Absence tohoto nálezu u prvních epizod psychózy je dávana do souvislosti s rozvojem aktivace mikroglie při zánětu (Cropley & Pantelis, 2014). Jednotlivé endofenotypy se daří prostřednictvím GWAS a SNP studií spojovat s kandidátními geny. Příkladem může být vazba genu pro neuregulin-1 či COMT Val58Met se snížením celkového objemu mozku, případně se ztenčením šedé hmoty (Addington et al., 2007).

Metabolické endofenotypy: V souvislosti s vyšším výskytem metabolických onemocnění u pacientů se schizofrenií jsou v literatuře

popsány i alterace různých endokrinních působků. Jedná se především o prolaktin, chromogranin A, inzulin či progesteron (Guest et al., 2011), zapojení zánětu, oxidativního stresu a dysregulace hypothalamo-hypofyzární (HPA) osy ve skupině pacientů v riziku rozvoje psychotického onemocnění (Perkins et al., 2015). Chan ve své práci identifikoval 26 analytů diskriminujících nezaléčené pacienty s první epizodou schizofrenie od kontrol. Metabolity tvořící tento diagnostický nástroj zahrnují soubor apolipoproteinů, interleukinu, ale například i testosteron (Chan et al., 2015). Vedle biologických materiálů lze k analýze metabolických parametrů použít i nálezy jednoprotionové rezonanční spektroskopie (Tandon et al., 2013).

1.3. Metabolom

Metabolom je 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.

Studie metabolomu u schizofrenie nacházejí alteraci v hladinách metabolomu lipidů (Kaddurah-Daouk et al., 2007) či aminokyselin (He et al., 2012); autoři identifikovali změny u ornithinu, argininu, glutaminu, histidinu a fosfatidilcholinu. Metabolismus tryptofanu je u pacientů se schizofrenií přesunut k cestě syntézy kynureninové a chinolinové kyseliny (Kindler et al., 2020).

Jako steroidní hormony označujeme látky organické povahy produkované endokrinními žlázami a jejich funkce jsou velmi široké. Toto působení probíhá cestou genomickou, kdy vazbou na intracelulární receptor a přesunem do jádra buňky fungují jako transkripční faktory (Zheng, 2009). Non-genomickou cestou je dosaženo modulace iontových receptorů různých neurotransmiterových systémů na membránách buněk (Barabás et al., 2018). Steroidy jsou látky lipofilní povahy a díky tomu mohou přecházet hematoencefalickou bariérou (Reddy, 2010). Bez ohledu na svůj původ jsou steroidy, které ovlivňují CNS, označovány jako neuroaktivní steroidy.

Termín neurosteroid použil poprvé Baulieu, když popsal nález dehydroepiandrosterion-sulfátu (DHEA-S) v mozku dlouhou dobu po provedení adrenaektomie a gonadektomie (Baulieu, 1981). Později bylo

zjištěno, že gliové buňky obsahují enzymatickou výbavu pro syntézu látek steroidní povahy. Postupně probíhá syntéza tří hlavních skupin steroidů. C21 – gestageny nebo také pregnanové hormony, C19 – androgeny nebo androstanové hormony a C18 – estrogeny nebo také estranové hormony. Kroky steroidového metabolismu probíhají podle přítomnosti jednotlivých enzymů buď v buněčném cytosolu, endoplazmatickém retikulu nebo v mitochondrii. Polární konjugáty 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 buněčné membrány.

1.3.1. Neuroaktivní steroidy a CNS

NAS interagují s četnými neurotransmiterovými systémy, mimo jiné s glutamatergním, GABAergním či dopaminergním systémem (Knytl & Mohr, 2016). Pregnenolon sulfát a DHEA-S působí pozitivně alostericky na NMDA receptory glutamatergního systému (Korinek et al., 2011). 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). Ovlivnění glutamátových a GABA receptorů je podmíněno podjednotkovým složením těchto receptorů.

Při akutním podání i při dlouhodobé administraci progesteronu dochází k elevaci dopaminu (Petitclerc et al., 1995). Naopak alopregnanolon dopaminergní transmissi tlumí (Laconi & Cabrera, 2002).

1.3.2. Neuroaktivní steroidy, duševní poruchy a stres

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 a antidepresiva mají vliv na úpravu alterovaných hladin neurosteroidů (Carta et al., 2012; Marx et al., 2008). U pacientů s depresivní poruchou jsou zaznamenány opakované nálezy alterace alopregnanolonu a dalších 3alfa redukovaných neurosteroidů (Uzunova et al., 2006).

Nálezů jednotlivých steroidů jsou v diagnostice deprese 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 o změnách hladin progesteronu, pregnenolonu, DHEA, DHEA-S a dalších (Longone et al., 2008). 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).

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). Dále se uvažuje, 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 neurotransmiterového systému, které je popisováno u schizofrenie (Gonzalez-Burgos et al., 2011). Ke zvýšené serotoninergní aktivitě u schizofrenie 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. Opakovaně replikovaným nálezem u pacientů se schizofrenií je elevace ranních hladin kortizolu a alterace diurnálního rytmu jeho sekrece (Gallagher et al., 2007). Zajímavou možností pohledu na souvislost mezi schizofrenií a neuroaktivními steroidy představuje takzvaný steroidní metabolom. Dle prvních studií by se mohlo jednat o relevantní nástroj k diagnostice schizofrenie (Bicikova et al., 2013). Jedná se o jedno z východisek naší práce. V Endokrinologickém ústavu ČR, ve spolupráci s našim pracovištěm, 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. Změněné hladiny DHEA, jeho sulfátovaného metabolitu a androstendionu souvisí s kognitivním deficitem, který nalzáme u schizofrenie (Ritsner & Strous, 2010). Medikace používaná v léčbě psychotických poruch má vliv na obnovení původní hladiny neuroaktivních steroidů (Marx et al., 2003). Zvýšení 3alfa5alfaTHP není pouze vedlejším efektem podávání olanzapinu, ale že se jedná o součást mechanismu jeho účinku (Ugale et al., 2004). 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.

Jako stres označujeme stav vedoucí k vychýlení rovnováhy organismu (McEwen, 2007). Hlavním prostředníkem odpovědi na stres je hypotalamo-hypofyzárně-adrenergní (HPA) osa (Holtzman et al., 2013). U pacientů se schizofrenií jsou opakovaně nalzány vyšší hladiny bazálního kortizolu, ale také následně jeho snížení při podávání antipsychotické medikace (Venkatasubramanian et al., 2010). Chronická dysregulace stresové reakce u pacientů se schizofrenií vede nejenom k zvýraznění symptomů nemoci, ale také ke zhoršení fyzického zdraví (Bradley & Dinan, 2010). Neuroaktivní steroidy by mohly na homeostázu stresové reakce působit zpětnovazebným mechanismem. GABAergní transmise má tlumivý vliv na HPA osu. 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).

V současnosti je za jednu z nejkvalitnějších metod k stanovení složek steroidního metabolomu považována hmotnostní spektroskopie (Conklin & Knezevic, 2020). Získané výsledky je nutné interpretovat na základě použitého vzorku, cirkadiálního rytmu, věku, biologického pohlaví, u žen navíc hraje důležitou roli i pohlavní zrání a menstruační cyklus (Brown, 2011).

2. Hypotézy a cíle práce:

Úloha neuroaktivních steroidů u schizofrenie nejasná. 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 týkají pouze izolovaných metabolitů.

Porovnáním skupiny zdravých sourozenců 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 podpořit zjištěním jejich možných interakcí s již popsaným 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 dalších 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. 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: $H(2) = 2,95$, $p = 0,23$; $\epsilon^2 = 0,05$]. Detaily uvádíme v tabulce 1.

		Pacienti (n=16)	Sourozenci (n=22)	Kontroly (n=29)	Celkem (n=67)
Pohlaví	Muži (%)	8 (50)	15 (68)	17 (59)	40 (60)
	Ženy (%)	8 (50)	7 (32)	12 (41)	27 (40)
Věk (roky)	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
Vzdělání	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 1: 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 2. Kromě jednoho byli všichni pacienti léčeni antipsychotiky.

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

Tabulka 2: Údaje o psychiatrické anamnéze pacientů.

Stran M.I.N.I. nebylo mezi skupinou sourozenců a kontrol zachyceno žádné psychotické onemocnění. Naopak onemocnění bylo potvrzeno u všech zařazených pacientů. 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.

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 3) 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 ($p < 0,05$).

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

Tabulka 3: Plazmatické hladiny vybraných neuroaktivních steroidů; ^a $p < 0,01$; ^b $p < 0,001$

4.3. Výsledky testování kognitivních funkcí

Hodnoty průměrů a mediánů Z-skórů pro každou s kognitivních domén jsou shrnuty v tabulce 5. 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 4) 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.

		Průměr (S.D.)	Medián
Vizuální paměť^a	Pacienti	-0,74 (0,55)	-0,84
	Sourozenci	0,13 (0,8)	0,34
	Kontroly	0 (0,73)	0,02
Verbální paměť^b	Pacienti	-1,34 (1,33)	-0,85
	Sourozenci	-0,67 (0,84)	-0,8
	Kontroly	0 (0,79)	-0,01

Psychomotorické tempo / rychlost zpracování informací^c	Pacienti	-0,7 (0,99)	-0,53
	Sourozenci	-0,14 (0,92)	0
	Kontroly	0 (0,57)	0,13
Abstrakce^a	Pacienti	-1,17 (1,58)	-0,46
	Sourozenci	0,7 (0,9)	-0,78
	Kontroly	0 (0,74)	0,03
Pracovní paměť^c	Pacienti	-0,7 (0,99)	-0,53
	Sourozenci	-0,14 (0,92)	0
	Kontroly	0 (0,57)	0,13
Pozornost	Pacienti	-0,22 (0,8)	0,09
	Sourozenci	0,08 (0,62)	0,25
	Kontroly	0 (0,74)	0,16

Tabulka 4: Popisné charakteristiky kognitivních domén: Z-skóry; ^ap < 0,01; ^bp < 0,001; ^cp < 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 rovnost zamítnuta 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 ($0,6568$). 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 ($0,5326$). 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 paměti ($r = 0,52$). Negativní korelace byla nalezena mezi PROG a abstrakcí ($r = -0,63$) (Tabulka 5). U sourozenců byla negativní korelace mezi TEST a verbální paměti ($r = -0,51$) a mezi PROG a pozorností ($r = -0,47$) (Tabulka 6). U kontrolní skupiny nebyla zjištěna žádná signifikantní korelace.

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

Tabulka 5: Korelace mezi hladinami neuroaktivních steroidů a doménami kognitivních funkcí – pacienti; *signifikantní korelace

	CORT	TEST	PROG	DHEA	DHT	DOC
Verbální paměť	-0,095	-0,51*	-0,02	-0,19	-0,12	0,15
Vizuální paměť	0,021	-0,06	-0,31	-0,35	-0,10	-0,10
Psychom. tempo	0,038	-0,24	-0,32	-0,07	-0,30	-0,19
Abstrakce	0,024	0,01	-0,36	-0,02	-0,30	-0,12
Pozornost	-0,09	0,13	-0,47*	-0,09	0,02	-0,38
Pracovní paměť	-0,10	-0,28	-0,28	-0,29	-0,33	-0,07

Tabulka 6: Korelace mezi hladinami neuroaktivních steroidů a doménami kognitivních funkcí – sourozenci; *signifikantní korelace

5. Diskuse

Analýza neuroaktivních steroidů zjistila vyšší hladinu kortisolu, testosteronu a dihydrotestosteronu u zdravých sourozenců v porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců a 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. Pacientům zařazeným do naší studie byla již podávána medikace ze skupiny antipsychotik. Ovlivnění hladiny NAS 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. Také metoda analýzy vzorků krevního séra mohla být příčinou negativních výsledků (Eser et al., 2006). Věk pacientů a zastoupení pohlaví ve všech skupinách byly srovnatelné. U žen jsme prováděli odběry ve folikulární fázi menstruačního cyklu. Nepostihnutým faktorem je tělesná hmotnost, na hladinu neuroaktivních steroidů však 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 neuroaktivní steroidy procházejí přes hematoencefalickou bariéru díky své lipofilní povaze (Hampl et al., 2015).

Naše výsledky potvrdily 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., 2013). Ačkoli méně prominující, tak i u zdravých příbuzných pacientů s první epizodou psychózy byl v minulosti popsán kognitivní deficit 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 identifikovali signifikantní postižení verbální paměti a abstrakce při porovnání se skupinou zdravých kontrol. Navíc se v těchto doménách nelišil výkon mezi skupinou pacientů a jejich zdravými sourozenci. Tyto nálezy podporují hypotézu, že verbální paměť a abstrakce mohou být vnímány jako kandidátní endofenotyp (Hou et al., 2016; Chu et al., 2019).

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.

Vzhledem k malému vzorku zkoumané populace nebylo v našem souboru možné analyzovat případné rozdíly mezi ženami a muži. Z těchto důvodů považujeme nemožnost analyzovat pohlavní rozdíly ve výsledcích jako jednu z limitací naší studie.

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).

Ve skupině pacientů byla hladina kortizolu asociována s lepším výkonem psychomotorického tempa a lepší pracovní pamětí.

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 lišily signifikantně skupiny pacientů a kontrol, kdy kontrolní skupina vykazovala hladiny tohoto steroidu vyšší. Stan kognitivních funkcí jsme objevili negativní korelaci ve skupině sourozenců mezi testosteronem a verbální pamětí. U kontrolní skupiny jsme žádnou korelaci neobjevili, což je v souladu s většinou dosavadních nálezů v literatuře. U naší zkoumané skupiny pacientů rovněž nebyla zaznamenána žádná korelace. Podobně jako u dalších neuroaktivních steroidů nalézáme u testosteronu a dihydrotestosteronu velkou variabilitu ve výsledcích dosavadních studií.

Mezi skupinami pacientů, zdravých sourozenců a kontrolami jsme nezaznamenali žádný rozdíl v hladině progesteronu, tak jak ukazují některé studie (Cai et al., 2018; Huang et al., 2021). U populace v riziku rozvoje psychotického onemocnění jsme rovněž nenalezli signifikantní posun v hodnotách progesteronu, ačkoli by se vzhledem k četným neuroprotektivním vlastnostem, které progesteron má, dala očekávat jeho alterace.

V naší studii byly hladiny progesteronu negativně asociovány s výkonem v abstrakci u pacientů s první epizodou psychotického onemocnění. Pozornost pak byla progesteronem negativně ovlivněna u skupiny zdravých sourozenců těchto pacientů.

V námi zkoumané kohortě pacientů, jejich zdravých sourozenců a kontrolní skupině, jsme nenalezli žádné signifikantní rozdíly v hladinách DHEA. Interakce mezi kognitivními funkcemi a DHEA nebyla pozorována u žádné z našich sledovaných skupin. Ritsner ve svém přehledu shrnuje nejednoznačné závěry z rozličných studií týkajících se kognitivního deficitu. Podobně jako u dalších neurosteroidů se výsledky jednotlivých studií pohybují od negativních korelací, přes nálezy nulových interakcí, až po pozitivní korelace (Ritsner, 2011).

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

DOC je z námi sledovaných metabolitů ten nejméně prozkoumaný. Souvislosti jsou nejčastěji popisovány při studiu závislosti na alkoholu v animálních i humánních modelech (Khisti et al., 2005).

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 patří malý počet probandů v jednotlivých skupinách, dále průřezový design studie bez následného prospektivního sledování a zařazení pacientů, kteří již začali užívat antipsychotickou medikaci.

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.

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).

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. 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/fpsyt.2013.00182>

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>

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing; Arlington, VA, USA, 2013

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>

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>

Bicikova, M., Hampl, R., Hill, M., Ripova, D., Mohr, P., & Putz, Z. (2011). Neuro- and immunomodulatory steroids and other biochemical markers in drug-naive 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>

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., 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>

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>

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>

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>

Cai, H., Zhou, X., Dougherty, G. G., Reddy, R. D., Haas, G. L., Montrose, D.

- M., Keshavan, 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>

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>

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)

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>

Eser, D., di Michele, F., Zwanzger, P., Pasini, A., Baghai, T. C., Schüle, C.,... & Romeo, E. (2005). Panic induction with cholecystokinin-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>

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)

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>

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>

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>

Gogos, A., Ney, L. J., Seymour, N., Van Rheenen, 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>

- 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>
- Guest, P. C., Schwarz, E., Krishnamurthy, D., Harris, L. W., Leweke, F. M., Rothermundt, 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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., Overall, 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., 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>

Huang, W., Li, Y.-H., Huang, S.-Q., Chen, H., Li, Z.-F., Li, X.-X., Li, X.-S., & 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>

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>

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>

Javitt, D. C. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, *47*(1), 4–16.

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)

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>

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>

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>

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>

Kindler, J., Lim, C. K., Weickert, C. S., Boerigter, 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>

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

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>

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>

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>

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

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-Moriñigo, 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>

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>

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., 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., 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>

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>

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>

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>

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>

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>

Perkins, D. O., Jeffries, C. D., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D.,... & Heinszen, 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)

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>

Ritsner, M. S. (2011). 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., 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>

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., Paštrňák, 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.

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>

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>

Serra, M., Pisu, M. G., Littera, M., Papi, G., Sanna, E., Tuveri, F.,... & 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>

Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). 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>

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., Kaspárek, T., Horáček, J.,... & Hájek, 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>

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>

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>

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>

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>

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2022). Národní portál psychiatrické péče. <https://psychiatrie.uzis.cz/cs/>

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>

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>

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>

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/>

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>

Yıldırım, O., Dogan, O., Semiz, M., & Kilicli, 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>

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>

7.1. 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., Bakštejn, 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 kariprazinem. *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), 132-13

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