

Příčiny duševních poruch – obecné aspekty

prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.¹, Mgr. Jiřina Hosáková, Ph.D.²

¹Psychiatrická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Příčiny duševních poruch jsou komplexní, podílejí se na nich faktory genetické (bodové polymorfismy DNA, variace počtu kopií v oblasti DNA, epistáze genů) i faktory zevního prostředí (biologické, psychologické, sociální, spirituální), při interakcích genů a prostředí se pak nezdá uplatňuje epigenetika. Tento článek podává přehled hlavních obecných principů, které se uplatňují jako příčiny duševních poruch. K moderním trendům výzkumu patří například nové postupy genetického vyšetřování včetně inovativních statistických postupů zpracování jejich výsledků, objektivizace a kvantifikace vlivů zevního prostředí, vytváření nadnárodních multicentrických vědeckých konsorcií či hledání genetických a environmentálních faktorů preventivních.

Klíčová slova: duševní poruchy, příčiny, genetika, prostředí, epigenetika.

Causes of mental disorders – general aspects

Causes of mental disorders are complex. Both genetic (single nucleotide polymorphisms, copy number variations, epistasis) and environmental (biological, psychological, social, spiritual) factors participate in their etiology. Epigenetics frequently plays an important role in gene-environment interactions. This review sums up the basic knowledge on general principles in etiology of mental disorders. New DNA sequencing techniques including innovative statistical procedures, validation and quantification of environmental factors, creation of international multicentric research consortia or seeking of protective factors in etiology of mental disorders belong to recent trends.

Key words: mental disorders, causes, genetics, environment, epigenetics.

Historický pohled na příčiny duševních poruch

Jako první lékař o příčinách duševních poruch uvažoval Hippokrates (460–370 let před naším letopočtem) v antickém Řecku. Byl schopen klinicky rozpoznat například depresi nebo disociativní poruchu. Příčiny duševních poruch viděl v nerovnováze tělních tekutin, například melancholie měla být způsobena nadbytkem černé žluči. Psychické obtíže se pokoušel léčit zejména dietními opatřeními nebo přípravky z rostlin (1).

Pokud se přeneseme na naše území a blíže k současnosti, je možno zmínit například psychiatrickou učebnici od Myslivečka (2). Ten

jako příčiny schizofrenie uváděl vrozenou dědičnou dispozici, také však „duševní podněty“ (velké životní změny). Tehdy byly postulovány různé hypotézy příčin schizofrenie (infekční, intoxikační, autointoxikační, biochemické, endokrinní, metabolické, alergické aj.), výsledky příslušných studií však byly neprůkazné. Pokud jde o depresi, dle Myslivečka etiologickou roli měly hrát dědičné faktory, rovněž „thymopatická konstituce“ či nepříznivé životní události. U úzkostných poruch (psychoneuros) se v etiopatogenezi předpokládaly změny funkcionální, nikoliv organické. Podstatné byly psychické zážitky, současně také vrozené povahové rysy. Z uvedeného je patrné, že

v etiologii duševních poruch byly předpokládány vlivy jak biologické/genetické, tak faktory zevního prostředí.

Moderní obecné poznatky o etiologii duševních poruch

Souhrnně lze uvést, že dle aktuálních poznatků v etiologii duševních poruch mají vliv tyto faktory (3):

- Bodové polymorfismy DNA (single nucleotide polymorphisms, SNPs), a to časté s malým klinickým efektem nebo naopak vzácné, avšak s klinickým efektem velkým
- Variace počtu kopií v oblasti DNA (copy number variations, CNVs)

- Epistáze genů
- Faktory prostředí
- Epigenetika

To platí obecně u nejrůznějších typů psychiatrických onemocnění. Je překvapující, jak si jsou v tomto ohledu podobné i na první pohled klinicky nesourodé duševní poruchy, například demence, schizofrenie, poruchy nálady a úzkostné poruchy. Jednotlivé diagnostické entity se pak navzájem od sebe liší v zapojení konkrétních bodových polymorfismů, jejich celkovém počtu, počtu a rozsahu CNVs, genetických kombinací v rámci epistázy, konkrétních faktorů prostředí a epigenetických mechanismech. V následujícím textu budou tyto působící vlivy popsány podrobněji (3).

Jednonukleotidový (bodový) polymorfismus DNA

SNP je variace v jediném nukleotidu, která se vyskytuje v určité pozici v genomu, přičemž každá taková variace je přítomna v populaci alespoň v jisté patrné míře ($> 1\%$). Jednonukleotidové polymorfismy se mohou vyskytovat v kódujících oblastech genů, nekódujících oblastech genů nebo v oblastech mezi geny (intergenic regions). SNPs v kódující oblasti se dělí na dva typy – synonymní a nesynonymní. Synonymní polymorfismy nemají vliv na kódovanou aminokyselinovou sekvenci, zatímco nesynonymní SNPs ji mění. Nesynonymní polymorfismy se rozdělují na typ missense nebo nonsense. U polymorfismu missense nastává změna původně kódované aminokyseliny za jinou, což může měnit vlastnosti syntetizované bílkoviny, zatímco polymorfismy typu nonsense způsobují ukončení translace vznikem stopkodonu. Jednonukleotidové polymorfismy, které se nevyskytují v protein-kódujících oblastech mohou ovlivnit například sestřih genů, schopnost vázat transkripční faktor nebo mohou měnit sekvence nekódující RNA (viz epigenetika).

Časté bodové polymorfismy jsou takové, kde minoritní alela je přítomna alespoň u pěti procent jedinců v populaci. Časté SNPs byly nejdříve zkoumány, zejména v devadesátých letech minulého století, pomocí genetických asociačních studií. Ty byly založeny na nějaké hypotéze, například, že vznik schizofrenie je ovlivněn geny pro dopaminové D2 receptory, jelikož farmakoterapie schizofrenie s D2 receptory souvisí. Vyšetřováno bylo vždy jen několik málo polymorfismů u jednoho či několika genů, které se jeví jako relevantní.

Počty nemocných a zdravých dobrovolníků ve výzkumech dosahovaly desítek či stovek osob. Po roce 2000 začaly postupně na významu nabývat celogenomové asociační studie (genome-wide association studies, GWAS). Při tomto typu výzkumu žádná hypotéza předem stanovena být nemusela (hypothesis-free research). Jednoduše je geneticky vyšetřena skupina duševně nemocných osob s danou diagnózou a skupina zdravých dobrovolníků. Pokud jsou některé nalezené polymorfismy odlišné u nemocných oproti zdravým, automaticky se předpokládá, že způsobují danou duševní poruchu. Takto bylo původně vyšetřováno nejméně 500 000 SNPs, jejich počet však postupně dosahoval milionů. Nastal však statistický problém – při tak obrovském počtu vyšetření vzrostla pravděpodobnost falešně pozitivního výsledku. Proto bylo stanoveno, že hladina statistické významnosti (p) musí být menší, než 5×10^{-8} . Poté však nastal problém opačný – málokdy se některý z nalezených SNPs jevil být jako statisticky významný na celogenomové úrovni. Výsledky jednotlivých studií GWAS jsou uveřejňovány v katalogu, viz <http://www.genome.gov/gwastudies/>. V jedné studii GWAS bývají vyšetřovány desítky tisíc nemocných a obdobný počet zdravých dobrovolníků, aby bylo dosaženo statistické významnosti výsledků. Tyto studie jsou logisticky složité, finančně nákladné a navíc jejich výsledek nám nic neřekne o patogenezi onemocnění.

Vzácný bodový polymorfismus je takový, kdy minoritní alela je v populaci přítomna u jednoho až pěti procent jedinců. (Pokud je četnost výskytu minoritní alely menší než jedno procento, již se nehovoří o polymorfismu, ale o mutaci.) Vzácné SNPs začaly být brány v úvahu teprve v posledních letech, kdy se ukázalo, že časté SNPs s malým klinickým efektem ani zdaleka nevysvětlují celkovou dědivost (heritabilitu) u dané duševní poruchy (the missing heritability problem). Běžné studie GWAS nejsou schopny zachytit vzácné bodové polymorfismy, jejich detekce je možná až nyní díky pokrokům v technologiích sekvenování DNA (next-generation sequencing technologies – genotype imputation, custom genotyping arrays, whole-exome sequencing, whole-genome sequencing). Vzácné SNPs mají obecně význam u takzvaných komplexních poruch, což jsou téměř všechny duševní poruchy. V případě somatické medicíny se jedná například o hypertenzi. Vzácné SNPs mají velký klinický efekt proto, že významným způsobem zasahují do tvorby výsledného proteinu,

který má zásadní roli v určité neurobiologické dráze (pathway). K významným neurobiologickým drahám v psychiatrii patří například serotoninová či dopaminová neurostimulace, neurogeneze či neuroplasticita. Odhalení významu vzácných bodových polymorfismů způsobilo změnu paradigmatu ve studiu příčin duševních poruch. Dříve vědci soudili, že u častých duševních poruch (například u schizofrenie) mají zásadní význam časté bodové polymorfismy (předpoklad „common disease-common variants“). Poté se však objevil názor, že podstatné mohou být i polymorfismy vzácné (předpoklad „common disease-rare variants“). Vzácné polymorfismy ovlivňují například činnost kalciových iontových kanálů nebo funkci NMDA receptorů u schizofrenie, případně bipolární afektivní poruchy.

Variace počtu kopií

Jedná se o mikrolepci či mikroduplikaci DNA, dle aktuálně platné konvence o rozsahu nejméně 1 000 nukleotidových basí. Některé CNVs však zahrnují až miliony basí. CNVs mohou být zděděny po předcích či vzniknout de novo. Nově vzniklé CNVs by vysvětlovaly například diskordanci duševní poruchy u monozygotních dvojčat, kdy významně geneticky podmíněná duševní porucha u jednoho dvojčete přítomna je a u druhého není, přestože tato dvojčata mají téměř všechny geny shodné. Variace počtu kopií mohou vzniknout při meiotickém buněčném dělení či nedostatečných reparačních mechanismech DNA. CNVs jsou relativně časté, postihují přibližně 12 % lidské DNA. U duševně zdravých lidí však nepoškozují geny, významné pro činnost mozku. CNVs mohou zahrnovat jeden či více genů. Přítomnost CNV snižuje (u delece) či zvyšuje (u duplikace) tvorbu výsledného proteinu, což následně poškozuje vývoj a funkci mozku.

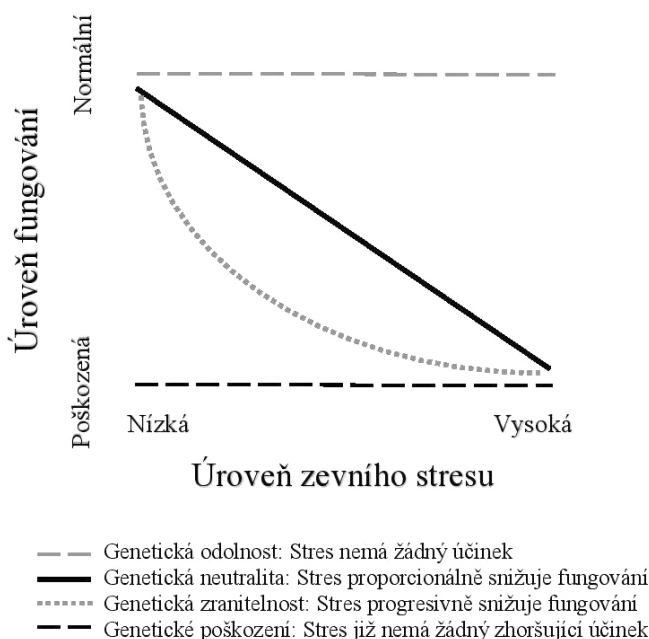
Studie typu GWAS nejsou schopny variace počtu kopií zachytit, je třeba genetických postupů modernějších. Přitom existenci variace počtu kopií a její význam v psychiatrii lékaři předpokládali již desítky let v minulosti. Klinicky byl popisován takzvaný velo-kardio-faciální syndrom (VCFS). Jde o delecii části 22. chromozomu s postižením patra, srdce a tváře daného jedince. Kromě toho bývá často přítomna schizofrenie – až ve 20 % případů, oproti 1 % jedinců v celkové populaci. Uvedená delece postihuje mimo jiné geny, které byly později odhaleny jako významné u schizofrenie, například gen pro katechol-O-metyltransferázu nebo gen pro prolin dehydrogenázu. Obecně lze

konstatovat, že pro vznik schizofrenie mají největší význam ty CNVs, které mohou být i vzácné, zato však mají vysokou penetranci (výrazně se projeví ve výsledném klinickém stavu), jsou spíše deletcemi, než duplikacemi, jsou spíše rozsáhlejší, než menší a bývají spíše nově vytvořené, než zděděné. CNVs jsou kromě schizofrenie významné rovněž u bipolární afektivní poruchy, mentální retardace, dětského autismu, poruchy aktivity a pozornosti nebo epilepsie. Zde vidíme etiopatogenetický i klinický překryv uvedených diagnóz. Výhodou výzkumu CNVs je skutečnost, že opět nepotřebujeme předem formulovat žádnou hypotézu. Znovu je však nevýhodou, že nález určitých SNPs nám nic neřekne o jejich významu v patogenezi příslušné duševní poruchy.

Epistáze genů

Epistáze je typ genové interakce, kdy jeden gen (epistatický) překryje fenotypický (klinický) projev dalšího/dalších genů (hypostatických). Jeden zevní znak je tedy u epistázy kódován více geny současně (oligogenní či polygenní dědičnost). Aktivita genu jednoho je tedy „maskována“ aktivitou genu jiného. Epistáze nemá vliv na genotyp (DNA), ale pouze na fenotyp (klinické projevy). Epistatických genů může být více, než jeden. Při výzkumu epistáze je základné, že ta může působit jen za určitých okolností (například při určitém vlivu zevního prostředí)

Obr. 1. Vliv zevních faktorů na fungování jedince v závislosti na jeho genetické výbavě (upraveno dle Nugent et al., 2011) (6)



či jen v některé fázi tvorby znaku (například při vývoji mozku prenatálně), nebo se epistáze projeví jen částečně.

Existuje několik hlavních epistatických interakcí, např. dominantní (stačí přítomnost jediné dominantní alely epistatického genu), nebo recesivní (musí být přítomny obě recesivní alely epistatického genu).

I v psychiatrii již byly některé případy epistáze zjištěny. Například asociální projevy daného jedince v dospělosti, zapříčiněné nízkou aktivitou monoaminooxidázy typu A a jeho zneužíváním v dětství, jsou zvyšovány či snižovány kombinací určitých polymorfismů genů pro katechol-O-metyltransferázu a dopaminový receptor typu D4.

Faktory prostředí

Faktorů prostředí je velmi mnoho druhů, můžeme je dělit na biologické, psychologické, sociální a případně i spirituální:

Biologické: Například abúzus alkoholu či drog těhotnou matkou budoucího pacienta, infekce či hladovění těhotné matky, perinatální komplikace, znečištění životního prostředí, dieta, léky, trauma mozku, abúsus alkoholu či drog pacientem, vážné tělesné onemocnění.

Psychologické: Například stres těhotné matky budoucího pacienta, zneužívání či zanedbávání v dětství, ztráta primární pečující osoby v dětství,

škola v dětství, ale i dospělosti, jakýkoliv stres během života, život ve velkém městě.

Sociální: Nucená emigrace, sociální znevýhodnění, status menšiny, nedostatečné sociální zázemí, tlak společnosti na štíhlost či pracovní výkonnost, dostupnost alkoholu či drog v dané společnosti, celospolečenské ekonomické faktory.

Spirituální: Například náboženské přesvědčení či obecná víra ve hlubší smysl života u daného jedince.

Faktory zevního prostředí mohou být do etiopatogeneze duševních poruch zapojeny na různé úrovni (4):

- Prenatální epigenetická dysregulace genomu (například viry, ethanol, léky či výživa těhotné matky)
- Přímé biologické poškození mozku pre- či perinatálně (například hypoxie, hemoragie)
- Postnatální rizikové faktory (například přímá potenciace patogenetických drah při zneužívání metamfetaminu nebo kanabinoidů u schizofrenie nebo poškození mozku kortizolem při stresu)

Vzájemný vliv genů a prostředí se může projevovat v podobě korelace anebo interakce (5):

- Korelace genů a prostředí (rGE)
 Zde genetické faktory ovlivňují, zda a jakému zevnímu prostředí jsme vystaveni. Dělí se na

- A) Pasivní – příkladem může být situace, kdy impulzivně agresivní otec často bije svého potomka bez ohledu na to, zda a co tento potomek právě provedl, ten jednání svého otce ovlivnit nemůže a je s ním geneticky propojen, tato expozice je geneticky podmíněna.
- B) Aktivní – jedinec (mimo jiné na základě své genetické výbavy) sám rozhoduje, jakému prostředí bude vystaven, například zda půjde s kamarády sportovat, nebo raději s jinými kamarády kouřit marihuanu.
- C) Evokativní – zde člověk (mimo jiné na základě své genetické výbavy) evokuje působení zevního prostředí vůči sobě, například pokud někoho fyzicky napadne, lze předpokládat, že tato oběť mu útok vrátí, až již v rovině fyzické či právní.

- Interakce genů a prostředí (GxE)

Genetické faktory ovlivňují, nakolik jsme vůči faktorům zevního prostředí citliví, zranitelní. Například po náročné bojové situaci jeden z aktérů neohroženě pokračuje v boji, zatímco

u druhého se rozvine posttraumatická stresová porucha, přestože situaci zažili oba stejnou a jako vojáci byli vycvičeni oba stejně.

V literatuře byly popsány různé modely interakce genů a prostředí (Obr. 1).

Epigenetika

Za epigenetické jsou označovány takové změny v genové expresi, které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence (struktury) DNA. Epigenetické mechanismy mohou být zděděny z buňky na buňku nebo z generace na generaci, tedy jak při mitóze, tak při buněčné meióze. Mohou však také vzniknout de novo, například vlivem diety, toxinů či léků, které užíváme, nebo stresu, který prožijeme. V minulosti byly za hlavní epigenetické regulační mechanismy považovány methylace DNA, chemické modifikace histonů a činnost mikroRNA, nyní k nim přistupuje působení dlouhých nekódujících RNA. Epigenetické procesy „zapínají“ nebo „vypínají“ činnost naší DNA, podobně jako můžeme pomocí vypínače zapnout nebo vypnout osvětlení v místnosti.

Methylace DNA: Ta probíhá zejména na takzvaných CpG ostrůvcích, v oblasti promotorů genů. Pokud je daná oblast methylována, klesá exprese genu, gen tudíž nepracuje, i když v DNA přítomen je. Není to však pravidlem, v některých případech může být exprese genu při methylaci DNA naopak zvýšena.

Chemické modifikace histonů: Histony jsou proteiny, kolem kterých je DNA obtočena v buněčném jádru, jinak by se tam pro své rozměry nacházet nemohla. Histony mohou být chemicky modifikovány například pomocí acetylace, methylace, ubiquitinace či sumoylace. To pak má za následek těsnost nebo naopak volnost DNA v prostorovém vztahu k danému histonu. Konkrétně například pokud je histon acetylován, DNA je kolem něj obtočena relativně volně a genová exprese může probíhat. Naopak pokud je histon deacetylován, DNA se k histonu přiblíží těsně, tudíž genová exprese neprobíhá.

MikroRNA (miRNA): Jedná se o jednovláknové řetězce RNA o délce 21–23 nukleotidů. Vznikají na základě transkripce nekódující DNA, žádný protein pomocí miRNA nevzniká. MikroRNA v cytoplazmě atakují molekuly mediátorové RNA (mRNA). Mediátorová mRNA má sloužit k vytváření proteinu, pokud však je poškozena či zničena ze strany miRNA, žádný protein ne-

vznikne. Takto je pomocí miRNA regulována genová exprese.

Dlouhé nekódující RNA (lncRNA): Jde o molekuly RNA větší, než 200 nukleotidů. Na jejich základě opět žádný protein nevzniká, mají regulační funkci v oblasti genové exprese.

Při výzkumu epigenetiky je problém v tom, že doposud všechny epigenetické mechanismy ani neznáme, jsou objevovány stále nové a nové (například hydroxymethylace DNA, fosforylace histonů aj.), tudíž je nemůžeme dobře zkoumat. Další záležitost spočívá v tom, že epigenetika sice reguluje činnost genů, nicméně je na funkci genů závislá. Chemické látky, potřebné pro epigenetické změny (například histonové acetylázy či deacetylázy), jsou proteiny a tudíž jsou kódovány geneticky. Existuje tedy řada zpětnovazebních mechanismů mezi geny a procesy epigenetickými, které ani v dnešní době nejsou dobře rozklíčovány.

Směry dalšího výzkumu příčin duševních poruch

V budoucnu se výzkum příčin duševních poruch bude dále rozvíjet jak v oblasti genetických, tak zevních faktorů.

Objevují se nové postupy genetického vyšetřování, například celoxomové sekvenování, celogenomové sekvenování nebo celogenomové epigenetické analýzy. Tímto způsobem je možno postupně získávat takové informace o genetickém podkladu u člověka, které donedávna byly nedostupné. Současně se genetické vyšetřovací postupy zlevňují. Analýza lidského genomu (Human Genome Project) na přelomu tisíciletí vyžadovala téměř 3 miliardy dolarů, oproti tomu dnes podrobná analýza DNA stojí řádově tisíce dolarů či méně. Jelikož duševní poruchy jsou z etiologického hlediska tzv. komplexní, kdy jsou zapojeny stovky až tisíce genů a každý z nich sám o sobě má jen malý vliv, nemá velký smysl hloubat nad významem každého z nich zvlášť. Místo toho se ve výzkumu propočítává takzvaný polygenní skór rizika (polygenic risk score), kde jsou rizikové geny pro danou nemoc u daného jedince hodnoceny ve svém souhrnu – kolik je přítomno rizikových polymorfismů a jak velký mají klinický efekt. Genetické polymorfismy, které jsou detekovány jako významné pro danou duševní poruchu, jsou při hodnocení výsledků studií sdružovány do etiopatogenetických

drah (pathways), konkrétně tedy například zda u schizofrenie hlavní významné polymorfismy ovlivňují dráhu dopaminergní, glutamatergní nebo dráhu neuroplasticity. Dále se ukazuje, že není vhodné zkoumat jednotlivé psychiatrické diagnózy izolovaně, protože rozdíl mezi jednotlivými diagnózami je spíše kvantitativní (porucha nálady-schizoafektivní porucha-schizofrenie; autismus-mentální retardace-hyperkinetická porucha-epilepsie), než kvalitativní a navíc diagnóza se u jedince během života může měnit (úzkostná porucha-abusus alkoholu-závislost na alkoholu-delirium tremens; emočně nestabilní porucha osobnosti-bipolární afektivní porucha). V moderním výzkumu se tedy jednotlivé duševní poruchy shlukují do větších skupin (například úzkostné duševní poruchy jako jeden celek), nebo místo diagnóz jsou zkoumány jen psychopatologické dimenze (například impulzivita, suicidalita či paranoidita).

S tím, jak se stále zdokonalují a zlevňují biologické vyšetřovací metody, větším problémem se paradoxně stává validní hodnocení etiologických faktorů zevního prostředí. Jakým způsobem je máme hodnotit a nakolik máme zjištěným výsledkům věřit? Nemocný schizofrenií nám například referuje, že v rámci středoškolského studia prožíval nadměrný stres, jelikož učivo bylo náročné, následně se u něj rozvinula duševní choroba. Bylo to však skutečně tak, že učivo bylo složité, nebo bylo jen standardní, které duševně zdraví spolužáci dobře zvládali a problémem bylo spíše oslabení kognitivních funkcí a psychické odolnosti našeho pacienta? Je tento nemocný, nyní ve věku 40 let, skutečně schopen si dobře vybavit, co prožíval při svém studiu ve věku 17 let, nebo jsou jeho vzpomínky již zkresleny (recall bias)? Nemáme se raději zeptat jeho rodičů, jak prožíval svá studia před lety? A nemohou být tyto dávné vzpomínky rodičů, nyní ve věku seniorů, rovněž zkresleny? Jiný pacient nám při dotazníkovém šetření příčin duševních poruch, kde zkoumáme stresové faktory, například uvádí, že své dětství strávil ve velkém městě, tj. v Praze s více než miliónem obyvatel. Je však Praha skutečně velké město, když například New York má přes 8 miliónů obyvatel a Peking 21 miliónů obyvatel? Je tedy námi používaný dotazník srovnatelný s těmi, používanými ve studiích z USA a Číny? Navíc i v rámci jednoho

města, ať již Prahy či Pekingu mohou být velké rozdíly. Existují vilové čtvrti s dostatkem zeleně, jiné části města však představují vyloučené lokality s problémy ekonomickými, ekologickými i sociálními. Velkým úkolem do budoucna tedy zůstává standardizace hodnocení faktorů zevního prostředí při studiu příčin duševních poruch.

Moderním trendem je vytváření velkých mezinárodních výzkumných konsorcií, ke zvýšení počtu studovaných jedinců. Pokud například u celogenomové asociační studie

schizofrenie je zapotřebí do sledování zahrnout řádově 50 000 pacientů a stejný počet zdravých dobrovolníků, aby výsledky byly statisticky validní, těžko lze tuto studii provádět jako monocentrickou v Hradci Králové, který má přibližně 90 000 obyvatel. Jinou novinkou je, že při výzkumu genetických podkladů i faktorů zevního prostředí v etiologii duševních poruch přestávají být opomíjeny faktory protektivní, které jsou neméně významné oproti faktorům rizikovým. I když má někdo například vyšší genetickou zátěž pro rozvoj deprese, toto může

být kompenzováno empatickým rodinným zázemím, vhodným životním stylem a psychologickým poradenstvím, takže duševní porucha u daného jedince nakonec nepropukne.

Závěr

Pátrání po příčinách duševních poruch není samoučelné, může přispět ke zlepšení prevence i individualizované terapie psychiatricky nemocných. Zájemce o hlubší poznání této problematiky mohou odkázat na novou učebnici, která je připravována k publikaci (3).

LITERATURA

1. Hosák L, Hrdlička M, Libiger J, et al. Psychiatrie a pedopsychiatrie. Praha: Karolinum; 2015.
2. Mysliveček Z. Speciální psychiatrie. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství; 1959.
3. Hosák L, Malekírad M, Látalová K. Etiology of mental disorders – concise, clear and synoptical. Praha: Karolinum;

2022; (In press).

4. Maric NP, Svrakic DM. Why schizophrenia genetics needs epigenetics: a review. Psychiatr Danub. 2012;24(1):2-18.
5. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. J Child Psychol Psychiatry. 2006;47(3-4):226-261.

6. Nugent NR, Tyrka AR, Carpenter LL, Price LH. Gene-environment interactions: early life stress and risk for depressive and anxiety disorders. Psychopharmacology (Berlin) 2011;214(1):175-196.