

## 2. Epidemiologie: výskyt, průběh, prognóza

*Lucie Motlová*

### 2.1. Prevalence, incidence

Schizofrenie se vyskytuje ve všech populacích na světě, ve všech geografických oblastech. **Prevalence** se pohybuje mezi 1,4–4,6 na 1000 osob<sup>[P1]</sup>. Tyto hodnoty je třeba považovat za přibližné, neboť v důsledku například věkově specifické mortality či migrace nemohou plně vystihovat demografické rozdíly mezi jednotlivými populacemi. Goldner et al.<sup>(21)</sup> analyzovali 18 prevalenčních a 8 incidenčních studií publikovaných v letech 1980–2000. V jednorroční prevalenci i incidenci se mezi studii zjistila výrazná heterogenita. Tento výsledek potvrzuje teorie o tom, že schizofrenie se v různých částech světa vyskytuje s rozdílnou intenzitou<sup>[P2]</sup>.

Neobvykle vysoká prevalence se zjišťuje v izolovaných populacích v severním Švédsku, v několika oblastech Finska a v některých oblastech Chorvatska, kde během 19. a začátku 20. století obyvatelstvo značně migrovalo. Na druhou stranu v protestantské komunitě Hutteritů v Jižní Dakotě, jejíž příslušníci žijí v endogamii, izolováni od okolního světa, se schizofrenie prakticky nevyskytuje, zato je tam vysoký výskyt deprese<sup>(37)</sup>. Výsledky rozsáhlé sběrné epidemiologické studie v USA<sup>(57)</sup> naznačují oproti ostatním studiím vyšší prevalenci jak úzce, tak široce definované psychotické poruchy. Výsledky jsou však obtížně interpretovatelné vzhledem k výrazným, například až třináctinásobným, rozdílům u věkové kategorie 18–24 let mezi jednotlivými centry. Řada falešně pozitivních výsledků mohla vzniknout v důsledku nezkušenosti vyškolených laiků, kteří se v této studii podíleli na určování diagnózy. Novější studie komorbidit (National Comorbidity Survey), probíhající rovněž v USA, určovala diagnózu »neafektivní psychózy« pomocí počítačového algoritmu, avšak ani takto stanovená diagnóza neodpovídala závěrům lékařů, kteří následně respondentům telefonovali<sup>(40)</sup>.

**Incidence** se uvádí v rozmezí 0,16–0,42 na 1000 osob v populaci<sup>[viz P11]</sup>. Jediná studie, která poskytla srovnatelná data o incidenci v různých populacích, je WHO studie deseti zemí (WHO Ten-Country Study: Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders, DOSMeD)<sup>(28,38)</sup>. Za začátek schizofrenie se většinou považuje první klinická manifestace příznaků. V této studii se incidence odhadovala z kontaktů s »první linií«, včetně tradičních léčitelů v rozvojových zemích, a byla monitorována prospektivně po dobu 2 let. Rozhovory s potenciálními případy a klíčovými informátory probíhaly za použití standardizovaných instrumentů. Jelikož se v 86 % ze 1022 pacientů první diagnostické příznaky schizofrenie manifestovaly do roka od prvního kontaktu, byl tento první kontakt akceptován jako validní měřítko počátku psychózy. Rozdíly ve výskytu schizofrenie mezi jednotlivými centry byly signifikantní (0,16–0,42 na 1000), pokud se použila širší kritéria (ICD-9). Avšak při použití užších kritérií – Schneidero-

Tab. 2.1. WHO studie 10 zemí: roční incidence na 1000 osob v populaci vystavené riziku, ve věku 15–24 let. Schizofrenie byla diagnostikována podle kritérií ICD-9, považovaných za »širší«, a podle jádrových symptomů – »užších« kritérií (Jablensky, 2000)

Země	Oblast	Širší kritéria (ICD-9)			Užší kritéria		
		Muži	Ženy	Obě pohlaví	Muži	Ženy	Obě pohlaví
Kolumbie	Cali	0,14	0,06	0,10	0,09	0,04	0,07
Česká republika	Praha	0,06	0,12	0,09	0,04	0,08	0,06
Dánsko	Aarhus	0,18	0,13	0,18	0,09	0,05	0,07
Indie	Chandigahr (venkov)	0,37	0,48	0,42	0,13	0,09	0,11
Indie	Chandigahr (město)	0,34	0,35	0,35	0,08	0,11	0,09
Irsko	Dublin	0,23	0,21	0,22	0,10	0,08	0,09
Japonsko	Nagasaki	0,23	0,18	0,21	0,11	0,09	0,10
Nigérie	Ibadan	0,11	0,11	0,11	0,09	0,10	0,10
Rusko	Moskva	0,25	0,31	0,28	0,03	0,03	0,02
UK	Nottingham	0,28	0,15	0,24	0,17	0,12	0,14
USA	Honolulu	0,18	0,14	0,16	0,10	0,08	0,09
USA	Rochester	0,15	0,14	0,15	0,09	0,08	0,09

vých příznaků prvního řádu – se centra mezi sebou v incidenci schizofrenie nelišila. »Jádrová« schizofrenie je patrně homogennější a objevuje se s podobnou frekvencí v různých populacích (tab. 2.1.).

Otázka, zda je schizofrenie častější u mužů nebo u žen, zůstává otevřena. Metaanalýza literatury publikované v posledních dvou desetiletích naznačuje vyšší riziko onemocnění schizofrenií pro muže. Avšak metodologické problémy analyzovaných studií jsou značné a existence skutečných pohlavních rozdílů zůstává kontroverzní. Nelze však vyloučit, že schizofrenie může u žen probíhat nerozpoznána. Mužské pohlaví se zdá být rizikovým faktorem pro závažnější, a tudíž snadněji rozeznatelnou formu schizofrenie<sup>(2)</sup>.

## 2.2. Začátek a časný průběh

Schizofrenie se poprvé manifestuje v **pozdní adolescenci a časně dospělosti**. Určit začátek onemocnění je těžké, protože schizofrenie většinou nezačíná psychotickými symptomy, ale spíše nespecifickými příznaky, jako je iritabilita, neklid a náladovost. Začátek onemocnění a jeho časný průběh byl studován u 232 subjektů s první epizodou schizofrenie v Německu<sup>(25)</sup>. Autoři použili semistrukturovaný rozhovor, určený ke zpětnému hodnocení počátku onemocnění a jeho časného průběhu. U 77 % případů se první příznaky nemoci objevily před 30. rokem, u 41 % před 20. rokem a u 4 % případů před 10. rokem věku. Největší riziko pro začátek schizofrenie představuje období mezi patnáctým a třicátým rokem, tedy koinciduje s hlavním obdobím sociálního zrání. Nejčastěji onemocnění začínalo postupně (68 %), akutní nástup – definovaný maximem psychotických příznaků do jednoho měsíce po nejčasnějších příznacích – se pozoroval u 18 %. Semiakutní typ (nejčasnější příznak více než jeden měsíc před, ale méně než jeden rok před maximem psychotických příznaků) mělo asi 15 % nemocných.

**Pro začátek onemocnění** byly nejtypičtější **negativní nebo nespecifické symptomy** (73 %), pozitivními symptomy začínala schizofrenie jen u 7 % nemocných, symptomy obou kategorií současně mělo 20 % jedinců. 27 % z 232 pacientů vyšetřených během první epizody nemoci nemělo prodromální fázi. Na dotaz, jaký byl úplně první symptom, pacienti nejčastěji uváděli neklid a depresi. Následovala úzkost, obtíže s přemýšlením a koncentrací, nedostatek sebevědomí a energie. Většina

těchto časných příznaků patří mezi dvě dimenze: negativní symptomy (ztráta energie, pomalost, obtížné myšlení a koncentrace) a afektivní symptomy (depresivní nálada, nedostatek sebevědomí a úzkost). Z toho je patrné, že již v začátku onemocnění – a to před první atakou – se vyskytují příznaky potenciálně spjaté s rizikem zhoršeného sociálního fungování, které jsou důležité pro pozdější průběh nemoci a kvalitu života. Tyto prodromy předcházely první psychotické epizodě u tří čtvrtin pacientů a trvaly přibližně 5 let.

Opakovaně se uvádí, že schizofrenie začíná u mužů o něco dříve než u žen. Ve studii prvních hospitalizací v Německu a Dánsku<sup>(25)</sup> začínala schizofrenie u žen o 3–4 roky později než u mužů, podobně ve WHO studii 10 zemí byl rozdíl 3,4 roku<sup>(26)</sup>. Jiné studie tyto rozdíly nezjišťují, případně zjišťují opak: ve studii v Indii se zjistil časnější začátek u žen<sup>(53)</sup>. Schizofrenie s **pozdním začátkem** je definovaná jako začátek po dovršení 40 let, pozdní parafrenie po dovršení 60 let. I v těchto případech se zjišťuje rozdíl mezi pohlavími: u mužů je onemocnění méně časté než u žen, a to v poměru 1 : 1,9 po dovršení 40 let a 1 : 4 až 1 : 6 po dovršení 60 let<sup>(25)</sup>.

### 2.3. Dlouhodobý průběh onemocnění

Průběh schizofrenie je velmi variabilní. Breier formuloval model chronické schizofrenie, při níž se **časné stadium** nemoci vyznačuje deteriorací, **střední stadium** relativní stabilitou a **konečné stadium** postupným zlepšením<sup>(8)</sup>. Model má oporu v údajích o konzumaci psychiatrické péče v nemocnicích: analýzou registrů dat z Victorie v Austrálii, Dánsku a Salfordu v Anglii prokázali Eaton et al.<sup>(15,16)</sup> pokles ve frekvenci rehospitalizací během času, což dle nich naznačuje progresivní zlepšování spíše než deterioraci v průběhu schizofrenie. Mannheimská kohorta, v níž bylo sledováno 56 pacientů (a která byla rovněž součástí studie WHO International Study of Schizophrenia, ISoS, viz níže), zjistila frekvenci hospitalizací během let 1978–1992. Průměrně se zjistilo 5,7 přijetí na pacienta, s maximem 19. Devět pacientů z celé kohorty mělo pouze jedinou – indexovou – hospitalizaci během celého průběhu sledování. Zjistil se signifikantní pokles potřeby hospitalizace s časem. Nicméně při sledování psychopatologie v této kohortě je zjevné, že pokles potřeby hospitalizace není doprovázen zřejmým poklesem psychopatologie, podobně neklesá ani sociální postižení. Jedinou signifikantní změnou je

nárůst počtu invalidizovaných lidí, ale tato změna nastává již během prvních 5 let pozorování. Vezmou-li se tyto dvě skutečnosti v úvahu, ukazuje se, že pouhé údaje o rehospitalizacích a přijetích nemohou být považovány za indikátor průběhu schizofrenie<sup>(3)</sup>.

Schizofrenie se po několika letech trvání může zlepšovat. Tento náález má oporu ve výsledcích longitudinálních studií: čím delší je doba sledování, tím větší je počet pacientů zlepšených či uzdravených. Například z 10 % zlepšených případů po dvouapůletém sledování se počet zvýší na 17 % po pěti letech<sup>(13)</sup> a až téměř k 60 % na konci dvaatřicetiletého sledování<sup>(28)</sup>. Povzbudivé výsledky přinesla i Mezinárodní studie schizofrenie – International Study of Schizophrenia<sup>(29)</sup>. Tato studie použila data 3 předchozích studií WHO a navázala na ně. První byla **Mezinárodní pilotní studie schizofrenie** (International Pilot Study of Schizophrenia, IPSS, WHO, 1973), v níž se zjistilo, že výsledky po 2 a 5 letech jsou lepší u pacientů v centrech z rozvojových zemí, druhá studie pátrala po faktorech určujících prognózu závažných duševních poruch – **Faktory určující výsledek závažných duševních poruch**, Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders, DOSMeD<sup>(38)</sup> a výsledky IPSS potvrdila. Třetí studie probíhala pod názvem **Hodnocení a redukce psychiatrické nemocnosti** – Assessment and Reduction of Psychiatric Disability, RAPyD<sup>(71)</sup>. Tato jedinečná data umožnila zmapovat dlouhodobý průběh onemocnění v osmnácti kulturně odlišných kohortách po 15 letech (DOSMeD a RAPyD) a 25 letech (IPSS), a to u 1633 subjektů. Podařilo se »vystopovat« přibližně 75 % případů. Polovina z nich dosáhla příznivého výsledku, avšak mezi různými geografickými oblastmi byly podstatné rozdíly. Regresní modely ověřily, že nejvýznamnějším prediktorem výsledného stavu po 15 letech byl průběh onemocnění v prvních dvou letech: čím kratší dobu trvaly psychotické příznaky v prvních dvou letech, tím mírnější byly v dlouhodobém horizontu symptomy, míra postižení a celkový průběh. Výsledek hovoří ve prospěch zastánců **včasné terapie** kombinující farmakoterapii s psychosociálními intervencemi. 16 % případů, u nichž se v prvních letech zjistil »nepříznivý« neremitující průběh s kontinuálními symptomy, dosáhlo v dlouhodobém časovém horizontu údravy. K podobnému výsledku dospěla i Vermontská longitudinální studie<sup>(28)</sup>. Tyto výsledky jsou významné, protože sytí terapeutický optimismus a odůvodňují kontinuální rehabilitaci a pracovní pokusy i u pacientů s průběhem, který je zpočátku nepříznivý.

Dlouhodobý průběh je modifikován sociokulturním prostředím. Toto tvrzení se opírá o rozdíly zjištěné v průběhu a výsledném stavu mezi pacienty z »třetího světa« a ze »západních« civilizací. Mezinárodní pilotní studie schizofrenie (IPSS, WHO, 1979) používala standardizovaná hodnocení a podrobná měřítka průběhu a výsledného stavu. V Indii, Kolumbii a Nigérii zjistila signifikantně vyšší podíl pacientů, kteří měli ve sledovaných parametrech lepší výsledky než pacienti z rozvinutých zemí. Například iniciální psychotická porucha remitovala během pětiletého sledování u více než 42 % pacientů v Indii a 33 % pacientů v Nigérii, zatímco většina pacientů v rozvinutých zemích měla časté relapsy, perzistující psychotické symptomy a celkové postižení. Navazující **Studie 10 zemí** (WHO-DOSMeD)<sup>(38)</sup> hodnotila průběh u 586 pacientů v Indii, Nigérii a Kolumbii, z nichž 20 % žilo na venkově. Za celkově lepší průběh a výsledek během dvouletého sledování (tab. 2.2.) v rozvojových zemích bylo zodpovědné především signifikantně vyšší procento pacientů zůstávajících ve stabilní remisi po dlouhá období po odeznění akutní psychózy, nikoli menší počet nebo kratší trvání psychotických epizod. Významnými prediktory tohoto výsledku bylo místo pobytu (»rozvojová« země), akutní začátek, rodinný stav (vdané, ženatí nebo žijící s partnerem) a přítomnost podpůrné sociální sítě (příbuzenstvo a blízcí kamarádi). Ženské pohlaví bylo obecně spjata s lepším výsledkem. Délka remise nesouvisela s udržovací farmakoterapií, která byla poskytnuta pouze malé části pacientů v rozvojových zemích. Nezávisle na WHO studiích referovala o příznivějším průběhu a lepším výsledném stavu u pacientů v rozvojových zemích řada dalších studií<sup>(43,56,62)</sup>.

Proč je tomu tak, nevíme. Je pravděpodobné, že na výsledném stavu se podílejí interakce mezi genetickou výbavou a specifickými aspekty prostředí. Rozdíly v průběhu a výsledku nemoci napříč populacemi a uvnitř nich mohou souviset s různou frekvencí predisponujících nebo protektivních alel kódujících proteiny účastníci se neurotransmitterové regulace nebo stabilizující membrány nervových buněk. Zatímco takové genetické diference nepochybně existují, o jejich roli v průběhu a prognóze schizofrenie nemůže být v současnosti řečeno nic specifického. Zato výrazný efekt psychosociálního prostředí na průběh a výsledný stav schizofrenie je přesvědčivý, protože rozdíly mezi rozvojovými a rozvinutými zeměmi jsou zjevné. Existence rozsáhlé sociální podpůrné sítě, tvořené širším příbuzenstvem i přáteli, a méně intenzivní orientace na výkon v tradičních společenstvích pravděpodobně

poskytují vhodné »chráněné« prostředí. Výsledky těchto studií přímo podtrhují význam psychosociálních intervencí snižujících míru stresu působícího na pacienta (viz níže).

Tab. 2.2. Dvouletý průběh a výsledný stav u 1070 pacientů – účastníků WHO studie 10 zemí. Rozvojové země: Kolumbie, Indie, Nigérie. Rozvinuté země: Česká republika, Dánsko, Irsko, Japonsko, Rusko, UK, USA (upraveno podle Jablensky, 2000).

Průběh	Pacienti v rozvojových zemích; n = 467 ( %)	Pacienti v rozvinutých zemích; n = 603 ( %)
Remitující průběh s úplnými remisemi	62,7	36,8
Kontinuální nebo epizodický průběh bez úplných remisí	35,7	60,9
Žádná kompletní remise během doby sledování	24,1	57,2
Nepřítomnost antipsychotické medikace během sledování	5,9	2,5
Medikace antipsychotiky více než 75 % sledované doby	15,9	60,8
Žádná hospitalizace během sledování	55,5	8,1
Poškozené sociální fungování během doby sledování	15,7	41,6

### 2.3.1. Psychosociální stres a průběh schizofrenie

Nepříznivé životní okolnosti ovlivňují průběh schizofrenie. Život v chaotické a hostilní rodinné atmosféře je chronicky stresující, podobně jako život ve společnosti ostrakizující pacienty v důsledku stigmatu (podrobně viz kap. 7.1. Schizofrenie a stigma). Rozpad sociální sítě, životní nejistota v důsledku dlouhodobé pracovní neschopnosti, nedostatek adekvátních pracovních příležitostí a bezdomovectví jsou jen některé z dalších negativních zkušeností.



### 2.3.1.1. Zhoršuje stres průběh schizofrenie?

Mozkové změny u schizofrenie nastávají i během první epizody a pravděpodobně i po ní: jedná se tedy o změny, které nelze vysvětlit v rámci klasické neurovývojové hypotézy (viz cit. 69 a kap. 4. Patogeneze: schizofrenie jako neurovývojová porucha). Absence nadměrné korové gliózy již jako důkaz o nepřítomnosti zánětlivých prenatálních nebo perinatálních změn nepostačí. Novější zobrazovací studie prokázaly progresivní změny mozkového objemu v čase i objemové změny hipokampu během první psychotické epizody<sup>(49)</sup>. Během první epizody schizofrenie byla popsána reverzibilní redukce objemu gyrus temporalis superior<sup>(41)</sup> a progresivní korová redukce u schizofrenie s časným začátkem<sup>(63)</sup>. Některé z těchto plastických změn v makroskopické architektuře, které nastávají během nemoci, nejsou specifické pouze pro schizofrenii, ale zjišťují se i u pacientů s afektivními poruchami.

Vznikají tyto změny v důsledku stresu? Neurotoxická spjatá s **glukokortikoidy** se při nich skutečně může uplatňovat. Narůstají důkazy o tom, že kortikosteroidy poškozují hipokampus u hlodavců a primátů. Hipokampální atrofie indukovaná kortikosteroidy může hrát důležitou roli v patogenezi celé řady neuropsychiatrických poruch. Znamky poškození hipokampu (dysregulace hypothalamo-hypofýzo-adrenální osy, HHA, v kombinaci s paměťovými poruchami) se zjišťují u afektivních poruch<sup>(34)</sup>. U schizofrenie se frekvence non-suprese během dexamethasonového supresního testu pohybuje mezi 0–70 %, průměrně kolem 20 %, což je mnohem nižší hodnota než u deprese, ale vyšší než v obecné populaci<sup>(59)</sup>. Rozmezí dosažených hodnot závisí na aktivitě pacienta, přítomnosti současných symptomů deprese a je ovlivněno hospitalizací. U klinicky stabilních pacientů, kteří užívají antipsychotika, je regulace HHA osy v normě, zatímco pacienti, kteří léky neužívají nebo jsou vyšetřováni v akutní fázi nemoci, vykazují její aktivaci<sup>(14)</sup>. Objev snížené exprese genu pro glukokortikoidový receptor ve frontálním kortexu u schizofrenie a velké depresivní poruchy doplňuje důkazy o abnormitách HHA osy u obou těchto diagnóz<sup>(68)</sup>. I přes doklady o abnormální interakci mezi glukokortikoidy a mozkem u deprese a schizofrenie zůstává řada otázek nezodpovězených.

Glukokortikoidová neurotoxická sice patrně není primárním patogenetickým mechanismem, avšak snížené neuronální a korové funkce, za něž je možná zodpovědná, mohou komplikovat úzdravu. Léky schopné odstranit tyto neuronální



změny dosud nemáme, zato můžeme uplatnit psychosociální intervence, které se v redukci škodlivého účinku stresu na pacientovo zdraví řadu let osvědčují (viz kap. 6. Terapie schizofrenie).

### 2.3.1.2. Životní události, emoční reaktivita a význam podpůrné sociální sítě

Životní události ovlivňují průběh psychotických poruch. Mechanismus, který se při tom uplatňuje, zcela jasný není. Myin-Germeys et al.<sup>(54,55)</sup> zjišťovali, zda životní události ovlivňují emoční senzitivitu vůči každodenním nepříjemnostem. 42 pacientů s psychotickou poruchou v klinické remisi zaznamenávalo do deníku události a hodnotilo svoji náladu. Zjistilo se, že životní události modifikovaly emoční reaktivitu na denní stres. Předpokládá se, že výskyt psychotických symptomů nebo jejich perzistence může být u zranitelnějších pacientů kumulací životních událostí ovlivněna.

Jedinci s neafektivní psychózou, velkou depresí a bipolární poruchou se v emoční reaktivitě na každodenní stres mezi sebou lišili: nejzranitelnější byli pacienti s psychózou<sup>(54,55)</sup>. Určitou roli má i používání méně efektivních strategií, jak se se stresem vypořádat<sup>(50)</sup>. Hultman et al.<sup>(36)</sup> zjistili, že doba mezi relapsem a událostí byla tím delší, čím větší schopnost vypořádat se s ním pacienti měli (měřítkem bylo aktivní vyhledávání podpory) a čím více opory v sociální síti se jim dostalo. Beznaděj, která je u pacientů v časných fázích schizofrenie častá (a jejíž výskyt je spjatý s horší prognózou), může větší zranitelnost vůči stresorům rovněž zprostředkovat<sup>(1)</sup>.

Studie, které sledovaly vliv životních událostí na etiologii a průběh schizofrenie, poskytly nejednoznačné závěry. Některé z nich našly během šestiměsíčního nebo jednoročního období předcházejícího relapsu nebo začátku onemocnění větší počet životních událostí, jiné nic podobného nezjistily<sup>(7)</sup>. Ventura et al.<sup>(65)</sup> prokázali, že rekurence psychotických symptomů nemusí být u lidí se schizofrenií jedinou odpovědí na stresující životní události. Mnoho pacientů na životní události reagovalo rozvojem nepsychotické depresivní symptomatiky.

### 2.3.1.3. Rodinná atmosféra ovlivňuje průběh schizofrenie

Zjištění, že frekvence relapsů během roku po hospitalizaci byla významně ovlivněna životní situací, do níž byli pacienti propouštěni, vzbudilo zájem o vliv rodinných interakcí na zdravotní stav pacientů se schizofrenií<sup>(46)</sup>. Souvislost mezi klinickým stavem duševně nemocných a kvalitou vztahu mezi pacienty a jejich blízkými v rodině se stala v padesátých a šedesátých letech hlavním tématem řady studií. Pacienti propouštění z psychiatrických léčeben (ještě před zavedením neuroleptik do klinické praxe) relabovali s větší pravděpodobností tehdy, když se vraceli ke svým rodičům nebo životním partnerům, než když žili samostatně či se sourozenci<sup>(67)</sup>. Toto zjištění platilo pouze pro pacienty s diagnózou schizofrenie, nikoli pro ostatní duševní poruchy<sup>(P31)</sup>. To, že mnozí závažně nemocní dali přednost anonymnímu životu v centrech měst před soužitím s příbuznými, dále podpořilo spekulace o tom, že příčinou jejich migrace byla snaha vyhnout se emočně přetíženým rodinným interakcím – ať už se jednalo o netoleranci a hostilitu na straně jedné nebo hyperprotektivitu na straně druhé. Sociální stažení a izolace mohly být tedy výsledkem ochranné »titrace« sociálního kontaktu. Psychofyzilogické studie z té doby tyto hypotézy potvrdily nálezem souvislosti mezi vysokými hladinami »nabuzení« (high arousal) a sociálním stažením. Těsné emoční vazby v rodině vedly podle těchto hypotéz k nadměrné stimulaci, v jejímž důsledku překročilo fyziologické »nabuzení« hranici, za níž se pacient už nedovedl se situací vypořádat<sup>(67)</sup>.

### Nadměrně vyjadřované emoce (High Expressed Emotions)

K měření emočních interakcí v rodině vyvinuli Brown a Rutter semistrukturované interview – Camberwell Family Interview<sup>(11)</sup>, které umožnilo škálovat kritičnost, hostilitu, emoční hyperangažovanost, vřelost a počet pochval vyjadřovaných na pacientovu adresu. Kritičností se rozumí komentáře vyjadřující odpor k pacientovu charakteru nebo jeho chování, z nichž je patrné, že dotazovaný má na pacienta vztek. Hostilita zahrnuje zobecňující kritické či odmítavé komentáře o pacientovi. Emoční hyperangažovanost znamená nadměrné vměšování se do pacientova soukromí, sklony k neúměrnému sebeobětování se či přehnanou identifikaci s nemocným.

Za vysoký skór (a zařazení do skupiny nadměrně vyjadřovaných emocí, HEE, High Expressed Emotions) zodpovídá především vysoká míra kritičnosti a hostility. Příbuzní, kteří dosahují vysokých skórů ve vyjadřování emocí (EE, Expressed Emotions), komunikují s pacientem obecně hůře: více mluví, méně se na nemocného dívají a poslouchají málo efektivně, zatímco příbuzní s nízkými skóry EE (LEE, Low Expressed Emotions) byli připravenější mlčet a poslouchat<sup>(42)</sup>. LEE příbuzní jsou tolerantnější a citlivější k pacientovým potřebám, zatímco jejich HEE protějšky mají tendenci rušivě zasahovat do komunikace, jsou intolerantní k pacientovým problémům a nevhodně či nepružně řeší vzniklé problémy. Zjistilo se, že míra EE u příbuzných významně souvisí s jejich názory na schizofrenii. Příbuzní, kteří pacienty hodně kritizovali, se domnívali, že pacient může svoje projevy kontrolovat a ovládat vůlí<sup>(67)</sup>.

Vztahu mezi nepohodou, kterou příbuzní prožívali, a jejich představami o schizofrenii se v kontextu nadměrně vyjadřovaných emocí zabývali Barrowclough et al.<sup>(5)</sup> Příbuzní, kteří měli tendenci k sebeobviňování, cítili větší nepohodu. Pochoopení kognitivních vzorců, které příbuzní uplatňují v chápání schizofrenie, je důležité pro porozumění jejich reakcím na nemoc a schopnost adaptace na problémy.

Bachmann et al.<sup>(4)</sup> zjistili, že příbuzní pacientů s první epizodou se výskytem HEE od příbuzných chronických pacientů nelišili (52,5 %, respektive 45 %). Kontrolní skupinu tvořili v této studii příbuzní depresivních pacientů, jejichž HEE hodnoty byly s populací příbuzných schizofrenních pacientů srovnatelné. Tato studie specifičnost EE u schizofrenie nepotvrdila. Heikkila et al.<sup>(32)</sup> zjistili HEE u příbuzných mladších a svobodných pacientů s první epizodou závažné duševní poruchy (schizofrenie a afektivních poruch). HEE tedy nesouvisely s premorbidními charakteristikami, symptomy ani diagnózou, ale s demografickými faktory – v tomto případě věkem a rodinným stavem nemocných.

## Dynamika rodinných vztahů a frekvence relapsů

Jsou kritické komentáře a hostilita příčinou zhoršení nebo jde o reakci na příznaky hrozícího relapsu? Studie na toto téma vyznívají spíše ve prospěch teorie o spouštěcím mechanismu **nadměrně vyjadřovaných emocí**. Kavanagh<sup>(39)</sup> analyzoval 23 naturalistických studií, v nichž bylo celkem 1222 pacientů

sledováno po dobu 9–12 měsíců. Pouze ve 3 z těchto 23 studií nenašel vyšší frekvenci relapsu u pacientů, kteří se po propuštění z hospitalizace vrátili k příbuzným s vysokými hodnotami EE. V rodinách s nízkými EE byla střední frekvence relapsu 21 %, oproti 48 % v HEE rodinách. Čtyři studie sledovaly pacienty po dobu 2 let: střední frekvence relapsu zůstávala v LEE rodinách malá (27 %), v HEE rodinách dosahovala 61 %. Leff et al.<sup>(46)</sup> sledovali vývoj onemocnění u pacientů s HEE příbuznými. Část z nich absolvovala psychosociální intervenci zaměřenou na snížení komunikační intenzity. Porovnáním průběhů onemocnění u pacientů, jejichž příbuzní intervenci neprošli, zjistili významně nižší počet relapsů u nemocných z rodin absolventů intervence (14 %), pokud současně dlouhodobě užívali neuroleptika a omezili s příbuznými kontakt. V rodinách bez intervence dosáhl počet relapsů 78 % i přes udržovací neuroleptickou medikaci. Na základě této a dalších studií navrhli faktory, které se uplatňují v prevenci relapsu (tab. 2.3.).

Tab. 2.3. Ochranné faktory v rodinném prostředí s vysokými hodnotami »vyjadřování emocí« (upraveno podle Leffa, 1996)

Kombinace faktorů	Frekvence relapsů během jednorozhodného sledování (%)
Častý kontakt, neužívá antipsychotika	92
Častý kontakt, užívá antipsychotika	53
Omezený kontakt, neužívá antipsychotika	42
Omezený kontakt, užívá antipsychotika	15

Brown et al.<sup>(10)</sup> zjistili, že dalším protektivním faktorem je **vřelost**, ale jen tehdy, když ji nedoprovází nadměrná emoční angažovanost. Ochranný vliv pravidelné antipsychotické medikace a omezeného osobního kontaktu s příbuznými se zjistil rovněž ve studii 125 pacientů s diagnózou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy, a to jak u pacientů s příbuznými nadměrně vyjadřujícími emoce, tak u pacientů z rodin s jejich nižšími hodnotami. HEE byly významným prediktorem relapsu a pacienti z HEE rodin trávili 3krát více času v nemocnici než pacienti z LEE rodin<sup>(52)</sup>.

Rada studií, které se zaměřily na vliv intervencí snižujících HEE, potvrdila jejich vliv na snížení výskytu relapsů a podpořila hypotézu o HEE jako spouštěči<sup>(33,60)</sup>. Efekt EE přetrvává dlouhodobě, rozdíly ve frekvenci relapsu lze zaznamenat

po 5<sup>(35,61)</sup> a 8 letech sledování<sup>(61)</sup>. Kavanagh<sup>(39)</sup> a další<sup>(7)</sup> na základě výsledků všech těchto studií došli k závěru, že HEE jsou významným prediktorem relapsu. Metaanalýza 26 studií<sup>(12)</sup> potvrdila, že vztah mezi EE a relapsem byl nejsilnější u pacientů s chronickou schizofrenií. Intervence, jejichž cílem je ovlivnit komunikační intenzitu v rodině, jsou popsány v kapitole 6.3.3.2. Rodinná psychoedukace.

## 2.4. Výsledný stav

Řadu let se v učebnicích traduje pravidlo třetin: jedna třetina pacientů se uzdraví, jedné třetině se epizody vracejí a jedna třetina má nepříznivý chronický průběh. Bližší pohled na výsledky studií však ukazuje, že toto pravidlo lze považovat pouze za velmi orientační. Porovnávat výsledky různých longitudinálních studií je mnohdy obtížné, protože záleží na výběru studované populace a celkové koncepci studie. Příkladem mohou být velmi rozdílné závěry dvou studií, které zkoumaly populaci chronicky nemocných. **Vermontská longitudinální studie** sledovala po dobu průměrně 32 let (22–62) 168 dlouhodobě hospitalizovaných pacientů, »kteří se dostatečně nezlepšili na chlorpromazinu«<sup>(27)</sup>. 60 % pacientů dosáhlo »dobrého výsledku« nebo dokonce »úzdavy«. Harding poté u 82 pacientů z této kohorty rediagnostikoval schizofrenii podle DSM-III a zjistil, že 68 % z nich nemělo pozitivní ani negativní příznaky nemoci: ve Škále celkového hodnocení (Global Assessment Scale, GAS)<sup>(17)</sup> dosáhli alespoň 61 bodů. Zcela jiné výsledky se zjistily v longitudinální studii 58 mladých chronicky nemocných pacientů, kteří byli v letech 1970–1980 hospitalizováni v rámci intramurálního programu **Národního institutu pro duševní zdraví** (NIMH Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia)<sup>(8)</sup>. Doba sledování byla 2–12 let. Pouze 20 % souboru dosáhlo příznivého výsledku, 78 % prodělalo relaps, 38 % se pokusilo o sebevraždu. Ve studii se zjistilo, že míra pozitivních a negativních symptomů v době, kdy byli pacienti léčeni optimální dávkou neuroleptik, signifikantně predikovala klinický stav, fungování pacientů a dobu, kterou následně trávili hospitalizacemi. Autoři studie upozornili na důležitý prediktor – odpověď na léčbu<sup>(8)</sup>. V **Mannheimské kohortě** (1978–1992)<sup>(3)</sup> se z původních 70 pacientů zařazených do studie během první ataky podařilo po 14 letech provést hodnocení u 56. Čtrnáct let po indexové hospitalizaci se zjistilo, že 60 % pacientů vykazovalo během devítiměsíčního sledování pozitivní nebo negativ-

ní symptomy, 25 % nemělo symptomy a nebylo během oněch 9 měsíců léčeno neuroleptiky, 15 % pacientů nemělo symptomy a byli léčeni neuroleptiky. Počet rehospitalizací byl průměrně 5,7 přijetí na pacienta, přičemž maximum bylo 19. Devět pacientů z 56 nebylo po indexové hospitalizaci nikdy rehospitalizováno. Potřeba rehospitalizací během let významně klesala. V asymptomatické skupině nebyla po prvních 6 letech zaznamenána žádná rehospitalizace, oproti tomu v symptomatické skupině se počty rehospitalizací během času neměnily. Pokud jde o dlouhodobý výsledek, přibližně 60 % těch, kteří onemocněli schizofrenií, mělo chronický průběh, aniž by po 14 letech došlo k poklesu příznaků. Přibližně 25 % se uzdravilo během prvních 5–6 let. Již první rok po indexové hospitalizaci mohou tyto skupiny být jasně odděleny. Pro ty pacienty, kteří patří do symptomatické skupiny o 14 let později, je pravděpodobnost výskytu pozitivních symptomů asi 2–7krát vyšší při průběžných hodnoceních během prvních 5 let pozorování než u druhých dvou skupin. Sociální fungování se časem signifikantně zhoršuje, ale celá změna nastane během prvních 5 let.

Historický trend ve výsledných stavech v důsledku **nově zaváděné farmakoterapie a změn diagnostických kritérií** studovali Hegarty et al.<sup>(31)</sup>. Analyzovali dostupnou literaturu o výsledku schizofrenie nebo dementia praecox od roku 1895 do 1992 a identifikovali 821 studií. 320 z nich, s 51 800 subjekty ve 368 kohortách, splňovalo kritéria pro zařazení do analýzy. Pouze 40,2 % pacientů bylo možné považovat za zlepšené po sledování v celkové průměrné délce 5,6 roku (doba sledování od 1 do 40 let). Výsledek byl signifikantně lepší, pokud byli pacienti diagnostikováni širšími diagnostickými kritérii (pak se zlepšilo 46,5 %) či nedefinovanými kritérii (41,0 % zlepšených), spíše než užšími kritérii (27,3 % zlepšených). Proporce pacientů, kteří se zlepšili signifikantně, se zvětšila po polovině století (v letech 1956–1985 v porovnání s lety 1895–1955, 48,5 % oproti 35,4 %), pravděpodobně vlivem zlepšené léčby a rozšířením diagnostického konceptu schizofrenie. Avšak v letech 1982–1992 se průměrná frekvence příznivého výsledku snížila na 36,4 %, snad v důsledku zavedení užších diagnostických kritérií. Celkově méně než polovina pacientů, u nichž je diagnostikována schizofrenie, se výrazně klinicky zlepši v době sledování trávající téměř 6 let<sup>(31)</sup>. Do jaké míry se na větším počtu méně příznivých výsledků v posledních deseti letech sledování odrážely rostoucí nároky »hyperkognitivní« společnosti orientované na výkon a změny v dostupnosti zdravotnické péče, zůstává nejasné.

## 2.5. Prognóza

Časné depresivní symptomy v kumulativní prevalenci 80 % před prvním přijetím predikují vyšší celková symptomová skóre během první epizody a nižší skóre pro afektivní oploštění během střednědobého průběhu<sup>(3)</sup>. Podobný závěr přinesla studie zkoumající hypotézu o neurovývojové etiologii schizofrenie. MacCabe et al.<sup>(48)</sup> sledovali skupinu schizofrenních pacientů, u nichž předpokládali absenci deficitů, a proto menší neurovývojové postižení: jednalo se totiž o pacienty, kteří velmi dobře fungovali a nastoupili na vysokou školu ještě před začátkem onemocnění. Oproti nestudujícím protějšům měli více depresivních symptomů a méně jádrových schizofrenních příznaků<sup>(48)</sup>.

Z výsledků longitudinálních studií lze odvozovat některé prognostické faktory, jejich spolehlivost je však nízká. Mnoho studií dospělo k velmi rozdílným výsledkům a řadu prediktorů se nepodařilo v jiných studiích znovu nalézt. Přehled klinicky relevantních faktorů a dostatečně validních prognostických indikátorů je uveden v tab. 2.4.

Tab. 2.4. Klinicky praktické a dostatečně validní prognostické ukazatele (podle Jablensky 2000, adaptovali Hafner a An der Heiden, 2003)

Sociodemografické charakteristiky (mužské pohlaví, nižší věk nebo nižší dosažená úroveň sociálního a kognitivního vývoje při začátku psychózy jsou spjata s horší prognózou)
Premorbidní osobnost (schizothymní, schizoidní nebo paranoidní premorbidní osobnost jsou spjata s horší prognózou)
Úroveň sociální a pracovní funkce, schopnost zastávat pracovní a sociální role před začátkem onemocnění (nižší schopnost zastávat role je spjata s horší prognózou)
Minulé psychotické epizody a úspěšná léčba – rychlá remise vs perzistující symptomy (rychlá remise je považována za prognosticky příznivý faktor)
Typ začátku onemocnění (akutní vs chronický) a trvání neléčené nemoci (akutní začátek a krátká doba trvání jsou prognosticky příznivé faktory)
Závažné negativní symptomy, kognitivní a sociální postižení v iniciálních fázích nemoci a během první epizody jsou spjata s horší prognózou
Chování během nemoci (sociálně nepřijatelné chování a nedostatečná ochota spolupracovat jsou prognosticky nepříznivé faktory)
Korová atrofie při prvním přijetí <sup>(66,19)</sup> je prognosticky nepříznivým faktorem
Zneužívání alkoholu a návykových látek před onemocněním nebo během něj jsou prognosticky nepříznivými faktory



