

Diagnostika schizofrenie

Schizofrenní spektrum

Skupina onemocnění blízkých schizofrenii s častějším výskytem v příbuzenstvu

- „typická“ schizofrenie
- + schizotypní porucha
- + paranoidní porucha osobnosti
- + schizoafektivní porucha, depresivní typ
- + akutní schizoformní porucha
- + (afektivní poruchy s psychotickými příznaky)

Podtypy schizofrenie

pozitivní-negativní (typ I vs typ II)

deficitní – nondeficitní

familiární - sporadická

Schizofrenie **I. a II. typu** (nález na CT, negativní příznaky a špatná odpověď na AP)

Sy PM útlumu
Sy desoragnizace
Sy zkreslení reality



Skupina schizofrenií

4A: Narušení Asociací

Ambivalence

Oploštělý Afekt

Autismus



Endogenní psychozy

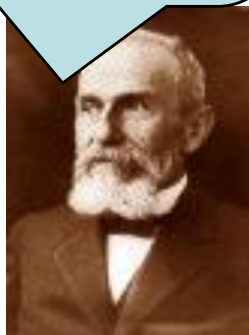
Systematická a
nesystematická sch



Příznaky 1. (specifické bludy a halucinace) a 2. **řádu**

Dementia Preacox

Časný nástup, chronický průběh,
deteriorace intelektu



Leonhardova koncepce endogenních psychóz

Dělení dle: psychopatologie (hlavně objektivních znaků)
průběhu poruchy
jejího vyústění a
rodinné anamnézy

- I: **skupina systematické schizofrenie** (pozvolný průběh, tělové halucinace, bludy, časně oploštěná afektivita, kontinuální, bez remisí, deteriorace osobnosti)
Porodní komplikace substance
- II: **skupina nesystematické schizofrenie** (rychlý nástup, zachovalá afektivita, remitující průběh a mírné postresykotické změny)
MZ 89% DZ 25%
- III: **skupina cykloidních psychóz** (náhlý začátek, multimodální halucinace, labilní afektivita, polární průběh, úplná úzdrava z epizody)
MZ 39% DZ 36%

DSM-IV kritéria pro schizofrenii:

Základy

- Charakteristické příznaky po dobu **jednoho měsíce**
- Sociální/pracovní dysfunkce
- Celkové trvání **> 6 měsíců**
- **Není způsobeno poruchou nálady**
- **Není způsobeno zneužíváním psychotropních látek ani somatickým onemocněním**

Kritérium A:

charakteristické symptomy

- Alespoň **dva** z následujících příznaků jsou přítomny po většinu času v období **jednoho měsíce** (nebo méně v případě úspěšné léčby).
 - Bludy
 - Halucinace
 - Dezorganizovaná řeč (častá tangencialita nebo inkoherence)
 - Silně dezorganizované nebo katatonní chování
 - Negativní příznaky tzn. emoční oploštělost, alogie, abulie

K diagnóze stačí pouze jeden symptom ze skupiny A, pokud jsou přítomny bizarní bludy nebo halucinatorní hlas, který komentuje chování pacienta nebo jeho myšlenky, případně pokud jsou přítomny dva hlasy vedoucí spolu dialog

Kritérium B:

společenská/pracovní dysfunkce

- Jedna nebo více hlavních funkcí jako práce, mezilidské vztahy, péče o sebe jsou po většinu času od propuknutí poruchy pod premorbidní úrovní
- NEBO pokud porucha propukla v pubertě, nedojde k dosažení očekávaných mezilidských vztahů, akademických nebo pracovních výkonů

Kritérium C: Celkové trvání

- Příznaky poruchy přetrvávají minimálně po dobu **6 měsíců**.
- V průběhu tohoto 6 měsíčního období musí být **alespoň po dobu jednoho měsíce** přítomny příznaky ze skupiny **A** (fáze aktivních symptomů). Trvání může také zahrnovat prodromální nebo reziduální období.
- Během prodromálního nebo reziduálního období se mohou vyskytovat negativní příznaky nebo 2 nebo více symptomů zahrnutých v bodu A v atenuované formě (**Počítá se tedy celkové trvání aktivního i reziduálního období**).

MKN-10 kritéria pro schizofrenii: Základy

- Charakteristické symptomy přítomny po dobu **1 měsíce**
- Pokud je přítomna porucha nálady, musí jí **předcházet** měsíc charakteristických symptomů
- není důsledkem organické mozkové poruchy nebo intoxikace alkoholem nebo jinou psychoaktivní látkou, závislostí nebo odnětím látky

MKN-10: charakteristické symptomy

Alespoň jeden z následujících příznaků:

G1

- Ozvučování myšlenek, vkládání nebo odnímání myšlenek, vysílání myšlenek.
- Bludy kontrolování, ovlivňování nebo prožitky pasivity, které se jasně vztahují k pohybům těla nebo údů, nebo specifickým myšlenkám, jednání nebo cítění; bludné vnímání.
- Halucinatorní hlasy, které neustále komentují chování pacienta nebo o něm mezi sebou rozmlouvají, nebo jiné typy halucinatorních hlasů, přicházejících z určité části těla.
- Trvalé bludy jiného druhu, které jsou v dané kultuře nepatřičné a nepřijatelné, jako např. náboženská nebo politická identita, nadlidské síly nebo schopnosti

MKN-10: charakteristické symptomy

Nebo alespoň 2 z následujících charakteristik

- Přetrvávající halucinace v kterékoli formě, když jsou doprovázeny buď prchavými, nebo neúplně formulovanými bludy bez jasného afektivního obsahu
- Neologismy, zárazy nebo vkládání do toku myšlenek a z nich vyplývající inkoherence nebo irelevantní řeč.
- Katatonní jednání
- “Negativní” příznaky, jako např. výrazná apatie, ochuzení řeči a oploštění nebo nepřiměřenost emočních reakcí

MKN 10 vs DSM IV

PODOBNOSTI

- V obou trvání příznaků alespoň 1 měsíc
- V obou odkaz na negativní příznaky
- Obě požadují pro diagnózu schizofrenie přítomnost bludů a halucinací

ROZDÍLY

- Charakteristické symptomy (větší důraz na PPR v MKN)
- Celková doba trvání příznaků (1 měsíc MKN vs. 6 měsíců DSM)
- Specifičtější a složitější seznam symptomů v MKN
- V MKN jsou zahrnuty schizotypní porucha a simplexní schizofrenie

Účinnost rozhodovacího modelu

- Senzitivita $a/(a+b)$
- Specificita $d/(c+d)$
- Pozitivní prediktivní hodnota
(Positive predictive value)
- Negativní prediktivní hodnota
(Negative predictive value)
- Prevalence
 $(a+b)/(a+b+c+d)$
- Efektivita
 $(a+d)/(a+b+c+d)$

Jaká je pravděpodobnost, že jedinec trpí nemocí, pokud je test pozitivní

Jaká je pravděpodobnost, že jedinec trpí zdrav, pokud je test negativní

$$d/(b+d)$$

Rozhodovací model

	+	-	
+	SP=a	FN=b	a + b
-	FP=c	SN=d	c + d
	a + c	b + d	

Příklad

Zadání

Při screeningovém snímkování za účelem vyhledání osob s TBC plic je u konkrétní osoby RTG nález označen za pozitivní. Jaká je pravděpodobnost, že osoba má skutečně TBC ?



Výskyt TBC v populaci je **1:1000**

Senzitivita rtg plic je **90%**

(test je pozitivní u 90% s TBC, u 10% je negativní)

Specifická rtg plic je **99%**

(jen u 1% zdravých bude pozitivní nález)

Ptáme se po pozitivní prediktivní hodnotě.

Řešení



	Rtg nález	Rtg norma
TBC	9	1
zdráv	110	9880

$$\text{PPH} = 9/(9+110)=0,0826$$

Pravděpodobnost TBC při pozitivním RTG nálezů je 0,0826 (pouze 8 % osob s pozitivním nálezem má skutečně TBC).

Prediktivní hodnoty testu jsou silně závislé na prevalenci choroby

Diagnostická síla klasifikací

	ICD-10	Diagnostická kritéria nebude splňovat min 25% pacientů, kteří trpí schizofrenií
senzitivita	65-75%	
specifická	80%	Diagnostická kritéria bude splňovat asi 10% pacientů, kteří schizofrenii netrpí
PPH	0,88	20% případů, kterým dle kritérii přisouzena dg schizofrenie tuto poruchu nemají
reliabilita	0,88	Jen v cca 15% se jako psychiatři neshodneme nad dg pacienta (schizofrenie ANO/NE)

Screening schizofrenie

Hledáme jedince v riziku rozvoje schizofrenie

V obecné populaci vyvine schizofrenii 1% jedinců

Screeningový test, který identifikuje jedince v riziku

Senzitivita 75%

Specificita testu	% falešné positivity
90%	93%
99%	57%
99,7	29%

Vysoké riziko, že budeme intervenovat u jedinců, kteří nikdy schizofrenii nerozvinou

Epidemiologické studie psychotických příznaků v běžné populaci

Studie	N	Soubor	Nástroj	Prevalence
Olfson et al, 2002	1005	US - primární kontakt s praktickým lékařem, velkoměsto (imigranti)	MINI	20,9%
Hanssen et al, 2003	7076	NL – stratifikovaný vzorek populace	CIDI	18,1%
Johns et al, 2004	8580	UK – populační vzorek z celonárodního průzkumu	PSQ	5,5%
King et al, 2005	4281	UK – etnické skupiny	PSQ	4,7-12,1%
Vega et al, 2006	3012	US/MEX – minorita	?	7-17%
Scott et al, 2006	10641	AUS - populační vzorek z celonárodního průzkumu	CIDI	11,7%

Prevalence psychotických symptomů

Symptom	Celoživotně	V posledním roce
Hypománie	5,8%	3,5%
Vkládání myšlenek	3,2%	1,8%
Paranoia	6,7%	4,4%
Zvláštní zážitky	5,1%	3,2%
Halucinace	2,1%	2,1%
Alespoň 1 (kumul.)	16,6%	10,4%

TABLE 1. Relative Risks^a for Selected Psychiatric Disorders

Disorder	Risk Ratio	Heritability Estimate
Mood disorders		
Bipolar disorder	7–10	0.60–0.70
Major depression	2–3	0.28–0.40
Anxiety		
All	4–6	0.30–0.40
Panic disorder	3–8	0.50–0.60
Autism	50–100	0.90
Schizophrenia	8–10	0.80–0.84
Substance dependence	4–8	0.30–0.50

^a Proportion of affected first-degree relatives of affected probands versus the proportion of affected relatives of nonaffected control subjects.

Rodinná anamnéza

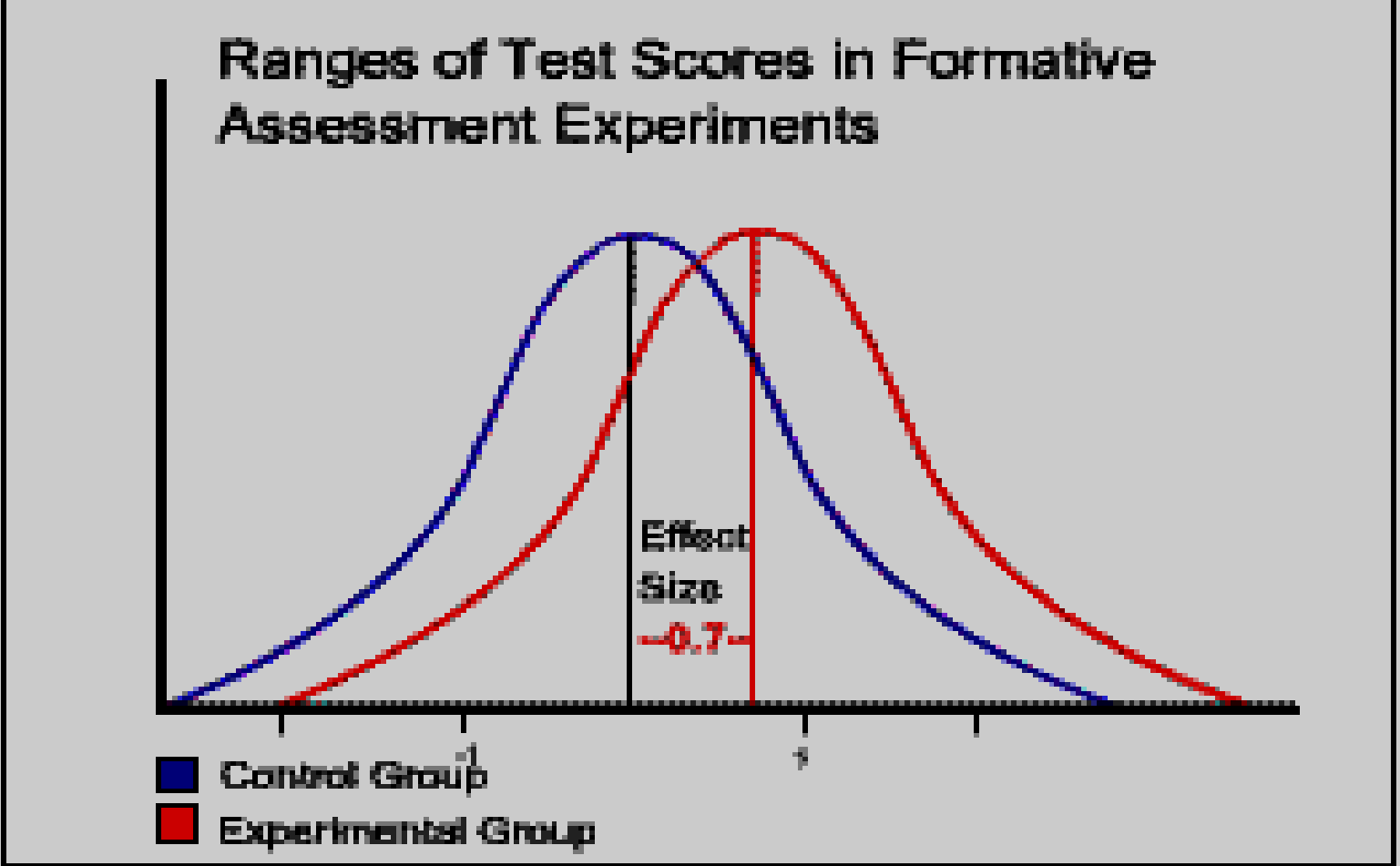
8-19% pacientů se schizofrenií má alespoň jednoho příbuzného prvního stupně se stejnou chorobou

Pozitivní RA má dobrou PPH pro schizofrenní spektrum, nižší pro vlastní schizofrenii

Negativní RA má nízkou NPH pro schizofrenní spektrum i vlastní schizofrenii

(negativní anamnéza má malou diagnostickou hodnotu)

	Cohen's <i>d</i>	NOL	<i>n</i> pro 80% Power
	0	.0	∞
	.1	.07	1,220
malý	.2	.15	306
	.3	.21	139
	.4	.27	107
střední	.5	.33	61
	.6	.38	39
	.7	.43	26
velký	.8	.47	20
	.9	.52	16
	1.0	.56	13
	∞	1.000	∞



	0.0	15	58.2%
MEDIUM	0.5	69	33.0%
	0.4	66	27.4%
	0.3	62	21.3%
SMALL	0.2	58	14.7%
	0.1	54	7.7%
	0.0	50	0%

Neuropsychologické vyšetření

Nejvíce diferencující kognitivní testy (ES):

Global verbal memory (1.41)

Performance IQ (1.26) vs Verbal IQ (1.10)

CPT (1.16)

VFT (1.15)

Stroop (1.11)

WCST (0.88)

TMT (0.80)

Pozornost (CPT)

Baterie kognitivních testů:

Senzitivita 80%

Specifická 75%

PPH pro screening 3%

1.11

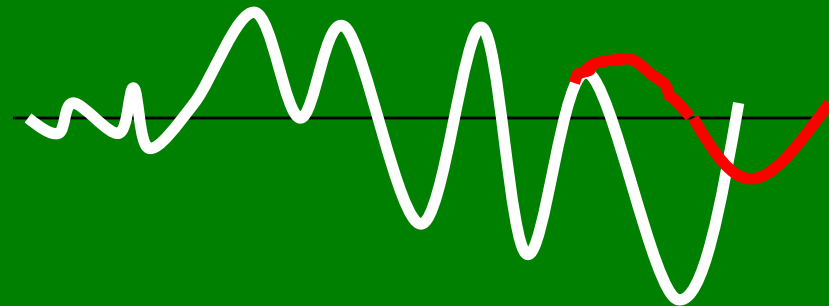
Neurofyzilogické nálezy

P300

Pozdní pozitivní komponenta EP (kognitivní komponenta)

Prodloužená latence (ES = - 0.57)

Snížení amplitudy P300 (ES = 0.85)



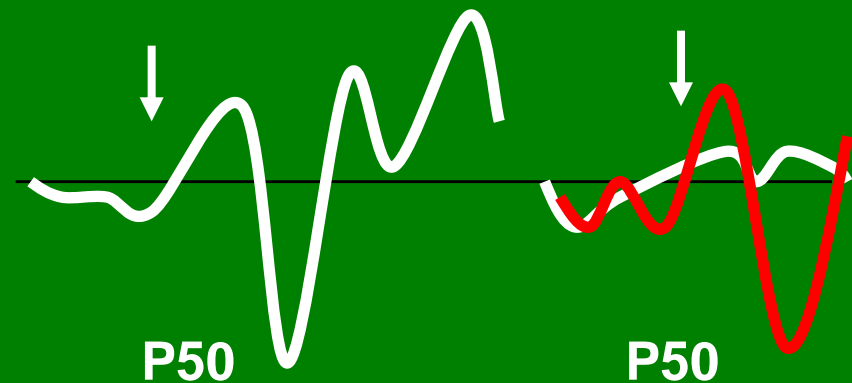
P50

Senzorické filtrování

Chybění útlumu (ES = -1.56) „marker vulnerability“

87% senzitivita 96% specificita

PPI (prepulzní inhibice)



Volumometrické metody u schizofrenie

Brain region	#Schiz.	#Controls	<i>N_d</i>	<i>d_c</i>	S,D, <i>d</i>	95% CI	%OL
L frontal	1046	1021	36	-0.39	0.47	-0.55--0.23	72.6
R frontal	979	972	33	-0.41	0.42	-0.56--0.26	72.6
Tot frontal	1602	1592	50	-	-	-	72.6
L temp	1041	989	31	-	-	-	78.7
R temp	999	946	30	-	-	-	78.7
Tot temp	1386	1332	39	-0.29	0.34	-0.46--0.18	78.7
L hipp	974	945	31	-0.55	0.51	-0.74--0.36	61.8
R hipp	922	892	30	-0.58	0.44	-0.74--0.41	61.8
L amyg	481	489	15	-0.39	0.53	-0.68--0.10	72.6
R amyg	548	561	17	-0.38	0.67	-0.72--0.04	72.6
L HAC	695	607	23	-0.41	0.44	-0.74--0.41	72.6
R HAC	669	569	22	-0.36	0.40	-0.54--0.18	72.6
L STG	605	547	17	-0.55	0.33	-0.72--0.38	61.8
R STG	590	532	16	-0.40	0.47	-0.40--0.65	72.6

U 62% vyšetřených nelze rozhodnout Schizofrenie ANO/NE

Funkční zobrazovací metody u schizofrenie

Brain region	#Schiz.	#Controls	<i>N</i> _d	<i>d</i> _c	S.D. _d	95% CI	%OL
L frontal task	178	212	12				66.6
R frontal task	193	204	11				66.6
<u>Tot frontal task</u>	413	466	20				52.6
L frontal resting	356	261	23	-0.48	0.74	-0.80--0.15	66.6
R frontal resting	356	261	23	-0.43	0.72	-0.74--0.12	72.6
<u>Tot frontal resting</u>	500	471	32	-0.65	0.64	-0.88--0.42	57.0
L temp task	254	226	10	0.43	0.82	-0.16-1.01	72.6
L temp resting	307	301	19	-0.13	0.76	-0.50-0.23	92.3
R temp resting	307	301	19	-0.05	0.90	-0.49-0.38	>92.3
L hipp	190	225	10	-0.13	0.78	-0.69-0.43	92.3
R hipp	190	225	10	-0.07	0.74	-0.60-0.46	>92.3

U 53% vyšetřených nelze rozhodnout schizofrenie ANO/NE

Proteiny mozkomíšního moku

- SELDI (surface-enhanced laser desorption ionisation) spektrometrie proteinů MMM
- „fingerprint“ proteinů
- Up regulace VGF-derived peptide a down regulace transthyretinu
- **Senzitivita 80-88%**
- **Specificita 95%**
- PPH v případě screeningu (45-50%) – odhadnutá, platila by pouze v případě, že test bude pozitivní i před propuknutím choroby

Stanovení diagnózy tak stále zůstává na klinickém hodnocení psychopatologie, anamnézy a průběhu onemocnění

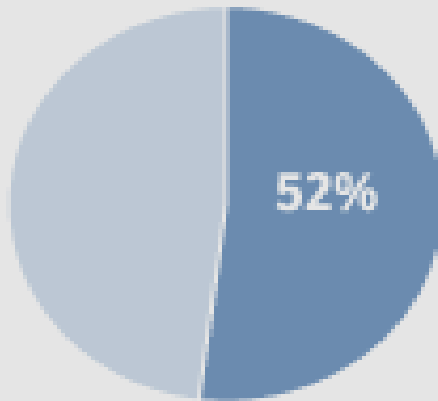
Ostatní vyšetření jsou pro diagnózu pomocná

Dobré screeningové vyšetření (zatím) neexistuje

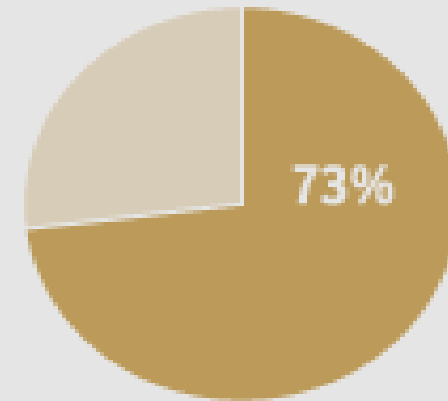
People with schizophrenia in poorer countries such as India appear to fare better than those in richer countries.

PATIENTS WITH FULL OR PARTIAL REMISSION FIVE YEARS AFTER DIAGNOSIS

Richer countries

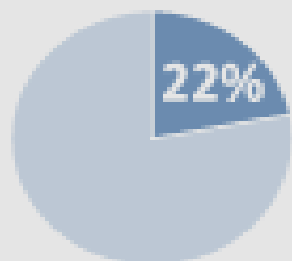


Poorer countries

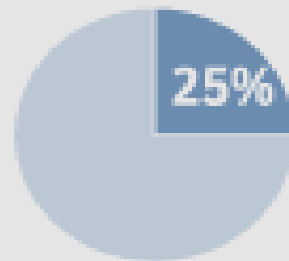


PERCENTAGE OF PATIENTS WHO SPENT 75 PERCENT TO 100 PERCENT OF THE TIME IN ACUTE PSYCHOSIS FIVE YEARS AFTER DIAGNOSIS

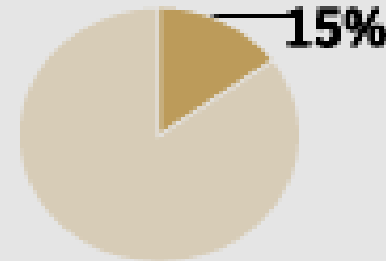
London



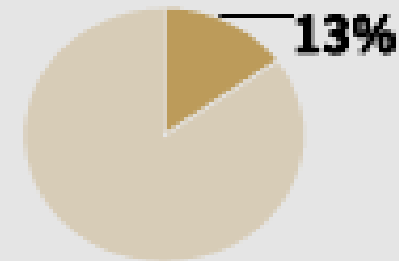
Washington



Agra, India



Ibadan, Nigeria



Délka života

Zkrácení délky života o 20-25% (15let)

Sebevražda - původní odhad 10-15%,

- metaanalýza (Palmer et al 2005) s 23tis pacienty **5.6%** (CI 3.7-8.5%), 70% v prvních 5ti letech nemoci

Zneužívání návykových látek (až 50% duální dg, až 85% závislost na nikotinu)

Somatická komorbidita (ICHS, DM, CHOPN, obezita, metabolický sy) – kombinace omezeného přístupu k adekvátní péči, omezená schopnost dodržovat léčebná opatření a nežádoucí účinky farmak

Neléčená schizofrenie

DUP (duration of untreated psychosis)

Kratší DUP je spojená s lepšou odpoveďou na AP terapiu

DUP nie je v korelacii s mierou kognitívneho deficitu

DUP je v korelacii s negatívnymi príznakmi, ale nie s pozitívnymi a celkovou psychopatológiou

DUP nemá dokázanú súvislosť s morfológickými abnormitami

DUP a následujúci priebeh ochorenia nie je jasný

Perkins et al 2005

Léčba schizofrenie

Klinický pokus

Longitudinální, prospektivní, intervenční

Otevřené sledování (nekontrolovaný pokus)

Naturalistické sledování (imituje reálnou klinickou praxi)

Riziko bias vysoké, nižší síla důkazů

Kontrolovaný klinický pokus

(RCT = randomized controlled trial)

Minimalizace bias (randomizace, restriktivní selekce, zaslepení, kontrolní skupina) někdy však za cenu snižování externí validity (omezená možnost generalizace)

Pacienti se schizofrenií
zařazení do RCT reprezentují
asi 15% skutečné klinické
populace s touto diagnózou

Validita pozorování

Interní (míra platnosti pozorování pro sledovaný vzorek)

Externí (míra platnosti pozorování pro jiný vzorek nebo populaci)

Interní validitu narušuje

- Náhodná chyba (chance)
- Systematická chyba (bias)
- Zavádějící faktory (confounding factors)

Publikační bias

Pozitivní výsledky klinických studií větší šanci publikování (dříve a s vyšším IF)

Při přímém srovnávání SGA studie v 90% favorizuje preparát sponzora studie

Externí validita

Stupeň možné generalizace výsledků pozorování vzorku na populaci

Reprezentativnost vzorku – nakolik vzorek odráží skutečné charakteristiky populace

Náhodný výběr (prostý, mechanický, stratifikovaný)
Selektivní výběr

Analýza kontrolovaného pokusu

Snížení relativního rizika

$$\text{RRR} = \frac{\text{výsledek v kontrolní sk.} - \text{výsledek v aktivní sk.}}{\text{výsledek v kontrolní sk.}}$$

Snížení absolutního rizika

$$\text{ARR} = \text{výsledek v kontrolní sk.} - \text{výsledek v aktivní sk.}$$

Number need to treat – počet osob, které je nutno léčit, aby se zabránilo rozvoji jednoho následku

$$\text{NNT} = 1 / \text{ARR}$$

Intention to treat analýza – hodnocení subjektů dle příslušnosti ke skupině bez ohledu, zda studii dokončí

On treatment analýza – hodnoceny jsou pouze subjekty, které dokončily celou studii (nedoporučuje se, riziko bias)

Validita kontrolovaného pokusu

Výběr vzorku (reprezentativnost vzorku)

Velikost vzorku (omezení vzorku)

Restrikce (eliminace závad)

Kontrolní skupina (komparace)

Randomizace (eliminace vlivů)

Zaslepení (eliminace observačního biasu) (jednoduše a dvojite z.)

Drop out (>20% předčasných ukončení je zatíženo významným bias)

DROP OUT v :

RCT s antipsychotiky 50-64%

RCT s antidepresivy: 24-37%

RCT u OCD 29-44%

RCT ostatní úzkostné poruchy 35-37%

V RCT se obvykle nevyskytují pacienti:

Starší, děti a ženy v reprodukčním věku

Somaticky nemocní

S jinou psychiatrickou komorbiditou (závislosti)

S chronickou formou nemoci

Nemotivovaní nebo nespolupracující

**Výsledky RCT jsou přes svoji
vysokou platnost (správnost)
málo informativní pro běžnou klinickou praxi**

	Cohen's <i>d</i>	NOL	SRD	NNT	<i>n</i> pro 80% Power
	0	.0	.000	∞	∞
	.1	.07	.056	17.7	1,220
malý	.2	.15	.112	8.9	306
	.3	.21	.168	5.9	139
	.4	.27	.223	4.5	107
střední	.5	.33	.276	3.6	61
	.6	.38	.329	3.0	39
	.7	.43	.379	2.6	26
velký	.8	.47	.428	2.3	20
	.9	.52	.475	2.1	16
	1.0	.56	.521	1.9	13
	∞	1.000	1.000	1.0	∞

NNT Antidepresiv

Dg	NNT	výsledek
GAD	5,5	(50% redukce)
OCD	3 (2,5-4)	(50% redukce)
PD	2,5 (2-4)	(50% redukce)
MB	4 (3-5)	odpověď
MB	9 (6-16)	remise
deprese	3 (2-5)	(50% redukce)
deprese	8 (5-11)	remise

NNT antipsychotik (Cochrain Review)

- 3 (2-5) pro 40% redukci BPRS
- Quetiapin (nelze hodnotit pro vysoký drop out: Que 53% a Plc 61% v 12 RCT)
- Aripiprazol NNT 5 (4-8) proti Plc, nebyl rozdíl proti FGA
- Risperidon a olanzapin srovnatelně účinné (rozdíly pouze v komerčních studiích, rozdíly v n.ú.)
- Zotepin NNT 3 (2-6) pro 20% redukci BPRS proti Plc

CATIE

- Nelze považovat za špatnou praxi volba perfenazinu při rozumném dávkování.
- Je-li hlavním parametrem účinnost a riziko váhového přírůstku a negativního ovlivnění metabolismu je nízké, volte olanzapin
- Clozapin je masivně podužívaný. Myslete na něj u pacientů s perzistujícími příznaky.
- Volte quetiapin, byl-li již pacient léčen jinak a konvenční terapie selhala
- Volte ziprazidon je-li u pacienta vysoké riziko váhového přírůstku nebo negativního ovlivnění metabolismu
- Volte risperidon jako kompromis.

Negativní příznaky

- Jaký preparát použít u pacienta s predominantními negativními příznaky?
- RCT obvykle u těchto pacientů chybí

Amisulpirid

- 7 DB RCT 4 AMI vs PLC, 3 AMI vs FGA
- ES 0,26 (NNT 7) proti PLC
- ES 0,08 (NNT 20) proti FGA

Dávkování 50-300mg, efekt koreloval s délkou trvání negativních příznaků

- **Clozapin** 3DB, 6 NB

Neprokázal účinek na primární negativní příznaky

- Pro ostatní AP neexistují přímé důkazy pro tuto skupinu pacientů

Doporučení

- Nízká dávka amisulpiridu jako 1.volba
- Aripiprazol a olanzapin jako 2.volba
- Clozapin není doporučen, neprokázal účinek u přetrvávajících negativních příznaků
- SSRI a NaSSA lze použít jako doplňkovou léčbu při rezistenci na předchozí postupy
- NMDA agonisté jsou ve fázi testování
- Doplnit psychosociální intervence, byť přímý důkaz o efektu chybí