

# Syndróm atenuovanej psychózy v DSM-5 a kognitívno-behaviorálna terapia

MUDr. Zdenka Trokanová

II. oddelenie, Psychiatrická nemocnica Veľké Zálužie

V posledných dvoch desaťročiach sa veda intenzívne zaujíma o ľudí prezentujúcich príznaky, ktoré by mohli byť prodrómami psychózy. Súčasťou neskorej prodromálnej fázy sú atenuované resp. podprahové psychotické príznaky. Od plne vyjadrených psychotických príznakov sa líšia vo svojej intenzite, frekvencii a trvaní. Do DSM-5 bol medzi poruchy určené na ďalšie skúmanie zaradený Syndróm atenuovanej psychózy (Attenuated psychosis syndrome). Včasnou detekciou a liečbou ľudí s vysokým rizikom rozvoja psychózy možno úspešne predísť prepuknutiu prvej psychotickej epizódy alebo aspoň oddialiť jej nástup. Kognitívno-behaviorálna terapia (KBT) sa v posledných rokoch stala evidence-based liečbou pre týchto ľudí a metaanalýza potvrdila, že pomocou nej možno asi v 50 % prípadov predísť konverzii do psychózy. KBT by mala byť vysokorizikovým pacientom ponúknutá ako liečba prvej voľby. Cieľom tohto príspevku je priniesť prehľad najnovších poznatkov z danej problematiky.

**Kľúčové slová:** prodrómy, psychóza, subklinické psychotické príznaky, rizikový duševný stav, kognitívno-behaviorálna terapia

## Attenuated psychosis syndrome in DSM-5 and cognitive behavioural therapy

For the past twenty years, there has been increasing academic interest in people presenting with potentially prodromal symptoms. A consistent feature of late prodromes is the presence of attenuated or subthreshold psychotic features. These differ from frank psychotic symptoms in their intensity, frequency and duration. Attenuated psychosis syndrome (APS) was introduced in DSM-5 as a condition for further study. Early detection and intervention in people at ultra-high risk of developing psychosis can be successful to prevent or at least delay a first episode of psychosis. Cognitive behavioural therapy (CBT) has become an evidence-based treatment option for these people in recent years and metaanalysis showed that conversions to psychosis can be reduced in about 50%. CBT should be offered as first line therapy to ultra-high risk patients. The aim of this paper is to bring an overview of the latest knowledge of the issue.

**Key words:** prodrome, psychosis, subclinical psychotic symptoms, at risk mental state, cognitive behavioural therapy

Psychiatr. prax; 2016; 17(1): 8–13

## Úvod

Vo výskume závažných duševných ochorení, akými sú psychózy a osobitne schizofrénia, bol dosiahnutý nepopierateľný pokrok. Napriek tomu svojimi dopadmi naďalej enormne zaťažujú ako pacientov, tak ich rodiny a celú spoločnosť. Na rozdiel od somatických invalidizujúcich ochorení (malignity, kardiovaskulárne ochorenia), ktoré väčšinou prichádzajú vo vyššom veku, psychické ochorenia začínajú najčastejšie u mladých ľudí. Okolo 75 % psychických porúch u dospelých začína pred 25. rokom života. Navyše, výskyt duševných porúch u mladých ľudí má v posledných desaťročiach stúpajúcu tendenciu. Vo veku 15 – 34 rokov je približne 60 % pracovnej neschopnosti spôsobenej duševnými poruchami alebo zneužívaním návykových látok. Pacienti často trpia duševným ochorením viac než štyri dekády, ich príspevky do ekonomiky spoločnosti sú minimálne, naopak náklady spojené s ich liečbou, invalidnými dôchodkami a sociálnou starostlivosťou o nich sú značné (1). Také relatívne málo časté ochorenie ako schizofrénia je u dospelých ľudí v Európe na šiestom mieste spomedzi hlavných príčin tzv. stratených rokov pre zdravotné postihnutie (2). Úpadok sociálneho fungovania sa ale netýka iba

pacientov s chronickou schizofréniou. Je prítomný už pri prvej psychotickej epizóde, keď býva spojený najmä s negatívnymi príznakmi. Dokonca už pred vypuknutím psychózy býva badateľné narušené fungovanie a postupne sa to zhoršuje. Pokles funkčnosti je aj jedným z hlavných prediktorov negatívneho klinického vyústenia stavu, vrátane konverzie do psychózy. V rizikovom období pred vypuknutím psychózy sa sociálny úpadok spája najmä s depresiou a sociálnou úzkosťou (1, 2).

Mnoho štúdií potvrdilo význam dĺžky trvania neliečenej psychózy (*duration of untreated psychosis – DUP*) pre dlhodobú prognózu pacientov s prvou epizódou psychózy. Pacienti s dlhou DUP majú pri prvom vyšetrení závažnejšie príznaky, horšie odpovedajú na antipsychotickú medicínu, majú vyššie riziko relapsu a celkovo dosahujú horšie výsledky v liečbe (1, 3). Každý rok neliečenej psychózy zvyšuje mieru budúcej nonresponzie o 6 % (4). Marshall a kolegovia vykonali systematický prehľad 26 štúdií a zistili priemernú DUP 103 týždňov. Novší prehľad 24 štúdií udával medián DUP 21,6 týždňa (1).

Vzhľadom na to, že nedošlo k žiadnemu prelomovému objavu na poli terapie psychóz, je úlohou klinickej praxe diagnostikovať rozvíjajúce

sa ochorenie čo najskôr a zlepšiť tak vyhladky pacienta. Ukazuje sa dokonca, že stojí za to realizovať preventívne opatrenia ešte pred prvou manifestáciou psychózy (2).

## Čo je „rizikový duševný stav“?

Väčšina pacientov prechádza pred vypuknutím prvej epizódy schizofrénie obdobím prodrómov, ktoré môže trvať až päť rokov (2). Trpia napríklad nespavosťou, sú nepokojní alebo depresívni, majú zhoršený kognitívny výkon a upadá ich sociálne a pracovné fungovanie. Popri tom môžu už v tomto období zažívať subklinické psychotické príznaky (*attenuated psychotic symptoms*). Od plne vyjadrených psychotických príznakov sa líšia menšou intenzitou, frekvenciou a trvaním (5). Retrospektívne (po vypuknutí schizofrénie) ľahko zhodnotíme uvedené príznaky ako prodromálne. V prospektívnom pohľade je situácia zložitejšia. Mnoho prodromálnych príznakov je nešpecifických a nemôžu byť osamotene použité ako prediktor hrozacej psychózy. Napríklad, mnohým prvým epizodám psychózy predchádza depresia, ale depresívna nálada u väčšiny pacientov nekončí nevyhnutne v psychotickom stave. Preto v prospektívnom pohľade hovoríme

o rizikovom duševnom stave (*at risk mental state – ARMS*), ktorého vyústenie v budúcnosti je nejasné. Môže dôjsť k prepuknutiu florídnej psychózy, alebo stav vykryštalizuje do depresívnej poruchy (s alebo bez psychotických príznakov), bipolárnej afektívnej poruchy, úzkostnej poruchy, alebo (najčastejšie) odznie bez potreby liečby (1, 6).

### Psychotické zážitky

Psychotické príznaky nezažívajú iba pacienti s psychózami, ale aj pacienti s nepsychotickými duševnými poruchami a nemalá časť všeobecnej populácie. Výskyt halucinačných zážitkov a bludného myslenia v bežnej populácii, ktorá nevyhľadá lekársku pomoc, sa udáva v rozmedzí 8 – 13 % (číslo je vyššie, ak sa počítajú aj hypnagogické a hypnopompické halucinácie) (1, 7). Psychotické zážitky (*psychotic-like experiences*) vo všeobecnej populácii sú spravidla prechodné a iba malá časť z nich (8 – 10 %) sa ročne rozvinie do psychotickej alebo nepsychotickej duševnej poruchy. Jim van Os navrhuje dichotomický model psychózy doplniť modelom, v ktorom je psychóza fenotypom rozšíreným naprieč klinickými a neklinickými manifestáciami. Na jednom konci takéhoto kontinua leží schizofrénia, uprostred sú nepsychotické duševné poruchy s podprahovými psychotickými zážitkami a na opačnom extrémе ležia psychotické zážitky u zdravých jedincov, ktorí nevyhľadávajú pomoc psychiatrov (6).

Subklinické psychotické príznaky sú neobvyklé mimoriadne zážitky majúce kvalitu, ktorú človek nikdy predtým nezažil. Nemôže ich porovnať s predchádzajúcimi skúsenosťami a hľadá pre ne vysvetlenie. Keďže tieto zážitky obvykle nie je možné vysvetliť „zdravým rozumom“, mnoho ľudí príde so zvláštnym vysvetlením, pripisujú ich pôsobeniu nadprirodzených síl alebo zámernému pôsobeniu druhých ľudí (1).

Patria sem **zmyslové zážitky** všetkých zmyslových modalít, ktoré nie sú zdieľané ostatnými prítomnými (počutie zvukov, hlasov, vnímanie pachov, dotykov, vidiny); zážitky **skresleného vnímania „self“** (napr. pocit vnútornej prázdnoty, odlišnosti od druhých ľudí, derealizácia, depersonalizácia); **vzťahovacie myšlienky** (napr. cítia akoby ich vonkajšie sily alebo iní ľudia ovplyvňovali, opisujú myšlienky, ktoré nepovažujú za svoje vlastné, čo môže viesť až k bludným zážitkom vkladania myšlienok, vnímajú skryté odkazy z televízie alebo novin) – v tejto fáze sú však ešte sami schopní zážitky spochybnit, presvedčiť samých seba „že sa im to iba zdalo“, po prechode do psychózy sa už zážitky stanú presvedčivými; **poruchy reči a motoriky** (napr.

ťažko hľadajú správne slová na vyjadrenie toho, čo chcú povedať, ich pohyby môžu byť neobratné, menej koordinované ako predtým) (1).

### Včasná detekcia

Napriek tomu, že existencia prodromálnych príznakov je dávno známa, v bežnej klinickej praxi sa liečba obvykle začína až po vypuknutí prvej epizódy florídnej psychózy. Posledných 15 – 20 rokov sa preto pozornosť výskumníkov sústredila na hľadanie nástrojov na včasné identifikovanie jedincov s vysokým rizikom rozvoja psychózy a samozrejme následne na hľadanie vhodných terapeutických intervencií, ktoré by boli schopné odvrátiť alebo aspoň oddialiť nástup psychózy (2). Robiť plošný skrining populácie by bolo nezmyselné a nákladné. Vo všeobecnej populácii je riziko tranzície do psychózy maličké (0,2 % ročne). Trikrát vyššie (0,6 % ročne) je u tých jedincov, ktorí zažívajú podprahové psychotické zážitky (6). Riziko sa dramaticky zvyšuje, ak sa podprahové psychotické zážitky kombinujú s ďalšími rizikovými faktormi. Napríklad, ak človek zažije jeden psychotický príznak, riziko, že sa u neho rozvinie psychóza v najbližších dvoch rokoch je iba 8 %. Ak má rodinnú anamnézu schizofrénie, riziko rozvoja psychózy do dvoch rokov je iba 1 %. Ale kombinované riziko týchto dvoch premenných pre rozvoj psychózy do 2 rokov je 25 %. Platí to podobne aj pre ostatné kombinácie subklinických psychotických príznakov napríklad s depresívnou náladou, stresom, vyhľadávaním zdravotníckej pomoci alebo s narušeným sociálnym fungovaním. Rozumným sa preto javí zamerať sa pri vyhľadávaní vysokorizikových jedincov na mladých ľudí, ktorí vyhľadávajú zdravotnícku pomoc najčastejšie pre nepsychotickú poruchu z osi 1 podľa DSM-IV (napr. depresia, úzkostné poruchy) a zažívajú subklinické psychotické príznaky sprevádzané stresom (1).

Na identifikovanie jedincov s **vysokým klinickým rizikom (Clinical High Risk – CHR)** rozvoja psychotickej poruchy boli vyvinuté dva koncepty a sety kritérií: **UHR (Ultra High Risk)** – jedinci s vysokým rizikom a **BS (Basic Symptoms)** – bazálne symptómy.

Stanovenie UHR stavu si vyžaduje prítomnosť jedného alebo viacerých nasledovných kritérií: 1. atenuované (oslabené, málo vyjadrené) psychotické príznaky (*Attenuated Psychotic Syndrome – APS*), 2. krátka psychotická epizóda trvajúca menej ako týždeň, ktorá spontánne ustúpi bez antipsychotickej medikácie alebo hospitalizácie (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms – BLIPS*), alebo 3. syndróm gene-

tického rizika a deteriorácie (*Genetic Risk and Deterioration – GRD*), teda genetická vulnerabilita (schizotypová porucha osobnosti alebo prvo-  
stupňový príbuzný s psychózou) plus významný pokles v psychosociálnom fungovaní (8, 9). Bazálne symptómy sú subjektívne prežívané poruchy v rôznych doménach (vnímanie, myslenie, reč, pozornosť), ktoré sa odlišujú od klasických psychotických príznakov, okrem iného aj tým, že náhľad zostáva zachovaný. Na identifikovanie oboch skupín pacientov boli vyvinuté a zdokonalené diagnostické nástroje s dobrou reliabilitou a validitou (2, 9).

Sebapovedzovací dotazník *Prodromal Questionnaire (PQ)* bol vyvinutý na skrining možných symptómov ARMS (10). Ak subjekt dosiahne určité hraničné skóre, odporúča sa, aby bol následne vyšetrený školeným špecialistom pomocou semi-štruktúrovaného interview, ako je CAARMS (*Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*), aby sa potvrdilo či naozaj spĺňa kritériá pre vysokorizikový duševný stav. CAARMS je považovaný za zlatý štandard v tejto problematike. Vyvinuli ho v Austrálii a umožňuje spoľahlivo detegovať ako vysokorizikových jedincov, tak aj už psychotických (5).

Pôvodný 92-položkový *Prodromal Questionnaire* je pre rutinný skrining v každodennej praxi príliš časovo náročný, existuje však aj 16-položková skrátaná verzia, ktorej validita je porovnateľná (10).

Zodpovedať otázku aké vysoké je riziko rozvoja akútnej psychózy u rizikových jedincov identifikovaných hore uvedenými nástrojmi sa pokúsila metaanalýza autorov Fusar-Poli a kol., z roku 2012 (27 štúdií, 2 502 pacientov). Ukázala, že po 6-tich mesiacoch konvertuje do psychózy 18 % jedincov, po 1 roku 22 %, po 2 rokoch 29 % a po 3 rokoch 36 %. Riziko prechodu do psychózy teda stúpa v čase. Je vyššie, čím vyšší je vek jedinca. Nezistili sa rozdiely medzi mužmi a ženami (11).

Podľa metaanalýzy publikovanej v decembri 2015 (33 štúdií, 4 227 sledovaných jedincov) najvyššie riziko tranzície do psychózy je u pacientov s BLIPS (krátka psychotická epizóda trvajúca menej ako týždeň, ktorá spontánne ustúpi) v porovnaní s APS a GRD podskupinou UHR kritérií (BLIPS > APS > GRD). APS podskupina bola najpočetnejšia (85 %), v porovnaní s BLIPS (10 %) a GRD (5 %). GRD podskupina sa vyskytuje zriedkavo a podľa výsledkov tejto metaanalýzy nie je spojená so zvýšeným rizikom psychózy. Bazálne symptómy použilo príliš málo štúdií, takže štatistické vyhodnotenie nebolo možné. Závěry ešte vyžadujú potvrdenie na väčších súboroch (12).

## Ciele včasnej detekcie

1. predísť prepuknutiu psychózy alebo jej nástup aspoň oddialit
2. keď už psychóza prepukla, skrátiť dobu trvania neliečenej psychózy na minimum
3. zlepšiť dostupnosť špecializovaných psychiatrických služieb pre pacientov (13)

Včasná detekcia zlepšuje adhérenciu k liečbe. V čase prepuknutia psychózy pacienti už sú v kontakte so špecialistom. Preto sú jednak skôr zachytení (DUP je prakticky nula týždňov) a jednak lepšie spolupracujú napríklad pri užívaní liekov. Diametrálne odlišná je situácia u pacienta, ktorý je (často proti svojej vôli) privezený do špecializovaného psychiatrického zariadenia až v čase plne rozvinutej floridnej psychózy. Takýto prvý kontakt so psychiatriou môže navždy poznamenať adhérenciu pacienta k liečbe a môže byť aj príčinou rozvoja PTSD, ak sú okolnosti pri prijímaní na hospitalizáciu obzvlášť dramatické (asistencia polície, fyzické obmedzenie) (1).

Pozoruhodné sú zistenia, že jedným z hlavných dôvodov dlhého trvania neliečenej psychózy sú sekundárne psychiatrické zariadenia. Výskumy ukazujú, že keď už je raz jediniec liečený pre úzkostnú poruchu alebo depresiu a takto diagnosticky „zaškatulkovaný“, terapeut akoby stratil dostatočnú vnímavosť voči psychotickým príznakom a okolo 40 % DUP je spôsobených touto neschopnosťou rozpoznať psychózu. Programy včasnej detekcie pomáhajú posilňovať u profesionálov v sekundárnych psychiatrických zariadeniach povedomie o ľuďoch s hroziacim rizikom rozvoja psychózy, čo pomáha skrátiť DUP (1).

Včasná detekcia je veľmi dôležitá z hľadiska prevencie sociálneho úpadku a sociálneho vylúčenia. Väčšina pacientov s prvou epizódou psychózy je nezamestnaných, zatiaľ čo ARMS jedinca sú v momente detekcie často ešte stále zamestnaní alebo navštevujú školu. Zhoršené sociálne fungovanie v ich prípade znamená napríklad, že sa už nestretávajú s priateľmi a neveria svojim kolegom, alebo vymeškávajú školu a majú časté konflikty s rodičmi a členmi rodiny. Existujú dôkazy, že izolácia po sociálnom stiahnutí sa rezultuje do nedostatku spätných väzieb na ich podivné a paranoidné myšlienky. Preto je dôležité, aby človek s ARMS zostal sociálne integrovaný a bol exponovaný realistickým a bludy spochybňujúcim názorom ostatných (1). Realita je koniec koncov sociálny konštrukt. Zostať v kontakte s realitou znamená zostať v kontakte s druhými ľuďmi (14).

## Komorbidity

Komorbidity je u ultra-high risk pacientov veľmi častá. Dve tretiny z nich majú afektívnu alebo úzkostnú poruchu, štvrtina má jednu alebo viac diagnóz týkajúcich sa abúzu návykových látok alebo závislosti (najmä kanabinoidy a alkohol) a takmer polovica má poruchu osobnosti (1, 8).

V štúdií s 509 ultra-high risk jedincami až 73 % z nich malo popri atenuovaných psychotických príznakoch komorbídnu diagnózu z Osi I podľa DSM-IV, z toho 40 % malo komorbídnu depresívnu poruchu. Štúdia bola doplnená metaanalýzou u 1 683 ultra-high risk osôb, ktorá potvrdila prevalenciu komorbídnej depresie 41 % a úzkostnej poruchy 15 %. Prítomnosť komorbídnej depresie a úzkosti sa spájala so závažnejšou psychopatológiou, narušeným globálnym fungovaním a mala vplyv na celkovú dlhodobú prognózu (8).

Výskum subklinických psychotických príznakov vo všeobecnej populácii ukazuje, že sa väčšinou objavujú v kontexte afektívnej dysregulácie. Pri úzkostných a depresívnych poruchách a pri hypománii sa psychotické zážitky vyskytujú často a môžu reprezentovať funkčne a etiologicky vysoko relevantný rys. Prítomnosť psychotických zážitkov pri týchto poruchách zároveň signifikantne ovplyvňuje ich prognózu (8).

Koncept „komorbidity“ v tomto kontexte je trochu problematický. Na jednej strane môžu príznaky depresie a úzkosti odrážať jadrové procesy emočnej dysregulácie a bludnú náladu prodromálnej psychózy. Na strane druhej ultra-high risk stav nemožno chápať výlučne ako prodromálnu fázu schizofrénie. Naopak, v tejto ranej fáze prezentácie ochorenia je primárna diagnóza nejasná a je prakticky nemožné odlišiť pacientov s nepychotickou poruchou (depresia alebo úzkostná porucha) s pridruženými atenuovanými psychotickými príznakmi od pacientov s počínajúcim psychotickým ochorením s depresívnymi a úzkostnými príznakmi. Objasní to až ďalší priebeh ochorenia (6, 8).

## DSM-5

Vyššie opísané snahy sa odrazili aj v aktuálnej americkej klasifikácii duševných porúch DSM-5, kde sa v kapitole Poruchy určené na ďalšie skúmanie po prvýkrát objavuje **Syndróm atenuovanej psychózy** (*Attenuated psychosis syndrome*). V českom preklade DSM-5 je použitý termín Prepsychotický syndróm. Je to syndróm podobný psychóze, hlavným kritériom pre jeho diagnostikovanie je prítomnosť aspoň jedného z troch príznakov: 1. bludy, 2. halucinácie, 3. dezorganizovaná reč. Avšak príznaky sú len mierne vyjadrené a skôr

prechodné, náhľad zostáva relatívne zachovaný, je zachovaná schopnosť kontaktu s realitou. Dôležitým kritériom pre diagnózu je nepohoda a stres, ktoré tieto príznaky jedincovi spôsobujú, takže si stav vyžiada klinickú pozornosť. Jediniec sám pociťuje nepohodu a/alebo funkčné narušenie v sociálnej oblasti a musí sám alebo na popud blízkej osoby vyhľadať pomoc. Nikdy (teraz ani v minulosti) neboli splnené kritériá pre diagnózu žiadnej psychotickej poruchy. Prevalencia syndrómu atenuovanej psychózy nie je presne známa, zdá sa byť mierne vyššia u mužov (7, 15).

Zaradeniu syndrómu atenuovanej psychózy do manuálu predchádzala búrlivá diskusia. Odporcovia napríklad namietali, že nejde o diagnózu v pravom slova zmysle, so všetkými potrebnými charakteristikami (odráža sa to aj v názve – syndróm). Analógiou zo somatickej medicíny je bolesť na hrudníku – symptómový stav, ktorý môže mať množstvo príčin a rôznych priebehov. Ďalšie obavy sa týkali novej stigmatizácie a diskriminácie osôb, ktorým bude stanovená táto diagnóza. A tiež, že zavedenie diagnózy povedie k zvýšenej preskripcii antipsychotík týmto ľuďom (16, 17).

## Neurozobrazovanie

Často je prítomné narušenie kognitívnych funkcií a negatívne príznaky. Nálezy zo zobrazovacích vyšetrení odlišujú skupiny jedincov so syndrómom atenuovanej psychózy od zdravých podobným spôsobom ako je tomu pri schizofrénii, iba sú menej závažné. Štrukturálne a neurochemické abnormality boli zistené najmä v prefrontálnom, prednom cingulárnom, medio-temporálnom a cerebellárnom kortexe. Ukazuje sa, že by mohli byť prediktormi rozvoja psychózy u ultra-high risk jedincov (7, 18).

Prospektívna longitudinálna neurozobrazovacia štúdia z r. 2014 sledovala 274 osôb s prodromálnymi príznakmi. Výsledky ukázali, že 35 pacientov, u ktorých sa neskôr objavili plne rozvinuté psychotické príznaky, malo výraznejšiu redukciu šedej mozgovej hmoty a expanziu tretej komory. Následná práca z r. 2015 u týchto pacientov skúmala vzťah medzi závažnosťou klinických príznakov (merané SOPS – Scale of Prodromal Symptoms) a zmenami neuroanatomických štruktúr. Vychádzala z prechádzajúcich nálezov u mladých ľudí s vysokým klinickým rizikom psychózy, že vysoká miera „neobvyklých obsahov myslenia“ počas prodromálneho obdobia je významným prediktorom prepuknutia psychózy. Výsledky ukázali, že vyššia miera subpsychotických prebludných príznakov na začiatku sledovania bola spojená s prudšou stratou šedej hmoty v prefron-

tálnom kortexe bilaterálne u tých jedincov, ktorí neskôr konvertovali do psychózy (19).

### Dysfunkcia dopamínu

Pri schizofrénii existujú robustné dôkazy o zvýšenej syntéze dopamínu, zvýšenom uvoľňovaní dopamínu a zvýšených bazálnych synaptických hladinách dopamínu. Molekulárne zobrazovanie označuje za hlavný lokus dopamínergickej dysfunkcie presynaptickú dereguláciu (20, 21) a tá je považovaná za „konečnú obvyklú dráhu k psychóze“. Kapacita syntézy dopamínu je v priemere zvýšená aj u jedincov vo fáze subklinických psychotických príznakov. Keďže nie všetci vysokorizikovní jedinci sú skutočne prodromálni, aj tu boli pozorované rozdiely. Zvýšená kapacita syntézy dopamínu je špecifická pre tých, ktorí smerujú k rozvinutiu akútnej psychózy a býva spojená so závažnejšími subklinickými symptómami, ale opäť iba u tých, ktorí smerujú k rozvinutiu psychózy. Neexistuje žiadny vzťah medzi kapacitou syntézy dopamínu a príznakmi u tých, ktorí neskôr nerozvinú psychotické ochorenie. Mnohí z tejto druhej skupiny naďalej zažívajú subklinické psychotické príznaky. V tomto ohľade sú podobní ľuďom vo všeobecnej populácii, ktorí zažívajú subklinické psychotické príznaky mnoho rokov bez rozvinutia psychotickej poruchy či bez zvýšenej dopamínergickej aktivity (20).

Uvoľňovanie dopamínu je väčšie u pacientov, ktorí sú akútne psychotickí, než u tých, ktorí sú v stabilnej remisii. Longitudinálna štúdia, v rámci ktorej boli pacienti skenovaní v prodromálnej fáze a potom znovu po tom, ako sa u nich rozvinula akútna psychóza, zistila zvýšenie syntézy dopamínu počas progresie z prodromov do prvej psychotickej epizódy. Tieto zistenia ukazujú súvislosť medzi väčšou dopamínergickou dysfunkciou a rozvojom závažnejších psychotických príznakov a naznačujú, že dysfunkcia dopamínergického systému je dynamická, stúpajúca so zhoršovaním sa poruchy (21).

### Kognitívny model

Kognitívna teória hovorí, že nie životná udalosť ako taká, ale skôr význam, ktorý jej dáme podmieni, ako veľmi nás ovplyvní. Nadväzuje tým na úvahy stoických filozofov. Napríklad grécky stoik Epictetus napísal v Enchiridione: „Ľudí neznepokojujú veci, čo sa dejú, ale ich mienka o týchto veciach“ (22). Aj pri rozvoji psychózy hrajú dôležitú rolu psychologické hodnotiace procesy (1). Subklinické psychotické príznaky samotné nie sú nevyhnutne stresujúce, distress vyvoláva ich chybná interpretácia. Spojenie sub-

klinických psychotických zážitkov s distressom zvyšuje pravdepodobnosť prechodu do psychózy. Malignejšia interpretácia je, ak sú zážitky pripisované pôsobeniu druhých ľudí, riadené zvonka a nekontrolovateľné, naopak menší stres sprevádza hodnotenie, ktoré pripisuje zážitky spirituálnym príčinám (21, 23). Subklinické halucinácie vedú k rozvoju floridnej psychózy častejšie vtedy, ak osoba rozvíja sekundárne bludné presvedčenia a hodnotenia (1).

Nielen kognitívne ale aj neurobiologické modely uznávajú, že rozhodujúcim faktorom pri rozvoji psychózy (najmä bludov) sú chybné hodnotenia a interpretácie neobvyklých zážitkov. Základom pre abnormálne hodnotenie je skreslený výber faktov (24). Rizikovní pacienti si vytvárajú úsudok na základe menšieho množstva informácií než kontrolná skupina. Toto robenie „unáhlených záverov“ (*jumping to conclusion*) je u nich spojené s narušením pracovnej pamäti a intoleranciou neistoty a nejednoznačnosti. Tento štýl reagovania možno pozorovať aj u pacientov s psychózou a ich zdravých príbuzných, mohol by byť teda znakom vulnerability k psychóze (24).

Detská trauma (psychologické, fyzické, emocionálne alebo sexuálne zneužívanie a emocionálne zanedbávanie) má u ultra-high risk jedincov vysokú prevalenciu a má vzťah k vysokorizikovému stavu. Tieto výsledky výskumov sú v súlade s nálezmi týkajúcimi sa detskej traumy pri psychózach (25).

Expozícia nepriaznivým sociálnym okolnostiam v detstve (zneužívanie, záťažové životné udalosti) vedie u jedinca k rozvoju **kognitívnych schém**, cez ktoré vníma svet ako ohrozujúci a má tendenciu prisudzovať negatívne udalosti a zážitky externým faktorom (napr. druhým ľuďom). Takto skreslené kognitívne schémy a hodnotiace procesy vedú k chybnému úsudku, chybné interpretácii neobvyklých zážitkov a postupnému formovaniu bludov (21).

Pri integrácii kognitívnych a biologických modelov bol rozhodujúcim výskum vplyvu dopamínergickej signalizácie na významnosť podnetov (*saliency of stimuli*). Dopamínová deregulácia vedie k odchýlnému priradovaniu významu podnetom (zvýšená pozornosť je venovaná aj neutrálnym neškodným podnetom – *hypersaliency for trivial stimuli*). Následná kognitívna interpretácia týchto prehnane významných podnetov vyúsťuje do psychotických príznakov. Popri genetických faktoroch aj nepriaznivé vplyvy prostredia v detstve narúšajú vývoj a senzitivujú dopamínergický systém a v rovnakom čase ovplyvňujú formovanie skreslených kognitív-

nych schém. Cez skreslené schémy jedinec príliš význačne podnety interpretuje ako ohrozujúce. Výsledná paranoidná interpretácia spôsobí ďalší stres a ďalšiu dopamínergickú dereguláciu. Tak vzniká začarovaný kruh, ktorý pravdepodobne (vzhľadom na ústrednú úlohu striata a dopamínu pri formovaní návykov) vedie k fixácii paranoidných myšlienok (21).

### Včasná intervencia

Metaanalýza z roku 2012 preskúmala desať štúdií, ktoré spolu zahrnuli 1 112 vysokorizikových pacientov, trvali 12 mesiacov a päť z nich sledovalo pacientov dlhodobo (2 – 4 roky). V štúdiách boli použité nasledovné terapeutické intervencie: antipsychotická medikácia (olanzapín, risperidon), omega-3 mastné kyseliny, kognitívno-behaviorálna psychoterapia, integrovaná psychoterapia, alebo ich kombinácia. Výsledky po 12-tich mesiacoch ukázali, že riziko nepriaznivého prechodu z prodromálneho štádia do prvej psychotickej epizódy sa u liečených znížilo v priemere o 54 %. Dlhodobé sledovanie pacientov (2 – 4 roky) potvrdilo pretrvávajúci preventívny efekt terapie, aj keď v menšej miere. Riziko vzniku psychózy bolo u liečených ešte stále nižšie o 36 %. Zmenšenie účinku liečby v priebehu času naznačuje, že intervencie pravdepodobne neposkytujú „imunitu“ voči psychóze v budúcnosti (9).

Viacero prác skúmalo účinky samotnej psychoterapie pri prevencii či oddialení nástupu psychózy. Porovnávané boli kognitívno-behaviorálna terapia, integrovaná psychologická intervencia, nácvik sociálnych zručností, rodinná psychoedukácia, kognitívna remediácia (26, 27). Povzbudivé výsledky viedli v roku 2015 k vydaniu usmernenia Európskej psychiatrickej asociácie (EPA), ktoré poskytuje evidence-based odporúčania týkajúce sa včasnej detekcie a intervencie u klinicky vysokorizikových (CHR) stavov pre rozvoj psychózy. V odporúčaní EPA udáva, že psychoterapeutickými (obzvlášť KBT) ako aj farmakologickými intervenciami je možné predísť prvej psychotickej epizóde u dospelých pacientov s vysokým klinickým rizikom alebo prinajmenšom oddialiť jej nástup. Odporúča sa, aby intervencie boli odstupňované, pričom najskôr by mala byť pacientovi ponúknutá KBT. Ak psychoterapia samotná neprinesie žiadny efekt, mala by byť doplnená nízkymi dávkami antipsychotík druhej generácie, s cieľom dosiahnuť stabilizáciu symptómov do tej miery, aby pacient mohol profitovať z psychoterapie. Takže neodporúča sa žiadne dlhodobé preventívne podávanie antipsychotík. Zároveň je potrebné u týchto jedincov venovať

pozornosť prípadným komorbídnym psychickým poruchám (najčastejšie ide o depresiu a úzkostné poruchy) a vhodne ich liečiť (27).

### Kognitívno-behaviorálna terapia

Holandský tím, ktorý vedie Mark van der Gaag, vyvinul kognitívno-behaviorálnu psycho-terapiu pre ultra high-risk pacientov (KBTuhr) špecificky zameranú na subklinické psychotické symptómy a kognitívne omyly, ktoré hrajú rolu pri vývoji bludov. V roku 2012 zrealizovali štúdiu, ktorá ju porovnávala s bežnou liečbou. U 5 705 pacientov, ktorí zväčša vyhľadali zdravotnícku pomoc pre komorbídnu poruchu, zrealizovali skrining pomocou dotazníka Prodromal Questionnaire. Z nich 864 pacientov so skóre 18 alebo viac na subklinických pozitívnych symptómoch bolo vyšetrených pomocou interview CAARMS. Vyšetrenie odhalilo, že 104 pacientov bolo už psychotických, ale ich stav nebol počas príjmu do psychiatrického zariadenia správne diagnostikovaný. Spolu 302 pacientov splnilo kritériá rizikového stavu. Z týchto pacientov 201 zahrnuli do štúdie, 98 bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala cieľnú KBTuhr + bežnú liečbu poruchy, kvôli ktorej vyhľadali pomoc a 103 bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala iba bežnú liečbu. Liečba trvala 6 mesiacov, stretnutia boli 1x týždenne. Spolu maximálne 26 sedení, priemerný počet bol 10 sedení. Výsledky ukázali signifikantný rozdiel, v KBTuhr skupine 10 pacientov (10,5 %) prešlo do psychózy, zatiaľ čo v skupine bežnej liečby to bolo 22 pacientov (21,8 %). Stav pacientov v oboch skupinách sa výrazne zlepšil. Na konci liečby po 6-tich mesiacoch 35 % bolo v remisii, po 12-tich mesiacoch 48 % a v 18-tich mesiacoch 63 % bolo v remisii.

Táto štúdia ukázala, že počet tranzícií do psychózy u ultra-high risk jedincov možno pomocou cieľnej intervencie znížiť približne o 50 % (13).

Následná analýza nákladov potvrdila, že cieľná KBT pre ľudí s vysokým rizikom rozvoja psychózy je efektívna a šetrí náklady. Prevencia prvej epizódy psychózy u vysokorizikových pacientov je menej nákladná ako výdavky na liečbu psychózy (28).

Existujú samozrejme aj protirečivé názory. Námiety sa týkajú obáv, či predčasná liečba nepovedie k stigmatizácii osôb. Dôkazy svedčia pre opak, KBT nezväčšuje stigmú, naopak kognitívna terapia znižuje negatívne hodnotenia neobvyklých zážitkov a je nestigmatizujúcou intervenciou pre mladých ľudí rizikových pre rozvoj psychózy (29).

### Manuál KBT pre ľudí s rizikom rozvoja prvej epizódy psychózy

Autori použili protokol vyvinutý Frenchom a Morrisonom, ktorý obohatili o **psychoedukáciu** o úlohu **dopamínu** a o kognitívnych omyloch. Hlavným cieľom tejto liečby je znížiť u pacientov aktuálny distress spôsobený zvláštnymi zážitkami, ktorý ich najviac zaťažuje.

Liečba má 3 hlavné komponenty:

**1. dôkladná edukácia** – ľudia so subklinickými psychotickými zážitkami sú v strese, majú silný pocit chorobnosti a obávajú sa, že strácajú kontrolu nad svojou myslou. Ponúknuté vysvetlenie príznakov a poznanie, že existuje primeraná liečba im dáva nádej a upokojenie, zníži distress a zmätok. Edukácia o dopamínovej supersenzitivite vysvetľuje pacientom aký vplyv má tejto jav na vnímanie (zvýšená pozornosť je venovaná neškodným neutrálnym podnetom) a myslenie (viac vtieravých myšlienok, vyvodzovanie kauzálnych súvislostí z náhodných koincidií, selektívny výber faktov, atď.) (1, 13).

**2. metakognitívny tréning** – keďže kognitívnych omylov si pacienti obvykle nie sú vôbec vedomí, cieľom metakognitívneho tréningu je zvýšiť náhľad pacientov na kognitívne omyly a ich vplyv na prežívanie, vnímanie a rozhodovanie. Sú tam cvičenia zamerané na monitorovanie kognitívnych omylov. Uvedomenie si kognitívnych omylov vedie ku korekcii sekundárnych interpretácií a hodnotení, a pomáha korigovať ich negatívny vplyv na myslenie a správanie (1). Bludy sa dajú chápať ako extrémna forma logického omylu, nepodloženého záveru (vyvodzovanie záveru „skokom“), v ktorom jediniec odvodzuje závery na základe nekompletného zhodnotenia faktov a ignoruje alebo minimalizuje protirečivé dôkazy (22). Najčastejšie kognitívne omyly:

■ **skreslený výber faktov (selektívna abstrakcia), robenie unáhlených záverov**

■ **selektívna pozornosť** voči ohrozujúcim podnetom – vidí nebezpečenstvo kdekoľvek

■ **sklon ignorovať protirečivé fakty** (*confirmatory bias, resp. bias against disconfirmatory evidence, BADE*) – všíma si fakty, ktoré potvrdzujú jeho podozrenie a ignoruje tie, ktoré ho naopak nepotvrdzujú; tendencia selektívne vyhľadávať, zaznamenávať a spracovávať informácie tak, aby zapadali do už vytvorených

schém; tento spôsob myslenia uľahčuje formovanie bludov

■ **negatívne očakávanie, pesimizmus** – zvyšuje stres a zároveň podceňuje vlastné kapacity jedinca

■ **skreslenie kovariancie** – preceňuje pravdepodobnosť kauzálneho vzťahu medzi nezávislými udalosťami.

Jednotlivé kognitívne omyly spolu samozrejme súvisia a navzájom sa prekrývajú (13, 22, 30).

**3. kognitívno-behaviorálne intervencie** – kognitívne intervencie sa venujú testovaniu a spochybnovaniu dysfunkčných myšlienok pacienta. **Distres spôsobuje interpretácia, nie zážitok samotný. Myšlienky a pocity nie sú fakty.** Pacienti sa učia hľadať alternatívne vysvetlenia danej udalosti, rozmyšľať nad dôkazmi na podporu danej myšlienky aj proti nej (1, 31).

Behaviorálne intervencie smerujú pacienta k odstráneniu vyhybavého a zabezpečovacieho správania, cieľom je konsolidovať dochádzku do školy či práce, posilniť interakcie s priateľmi a príbuznými a pokiaľ možno redukovat' užívanie kanabinoidov.

Pacienti dostávajú odporúčenia pre životný štýl:

1. prestaňte užívať marihuanu a ostatné drogy
2. buďte sociálne aktívni, robte bežné veci – stretávajte sa s priateľmi a chodievajte do školy či práce
3. hovorte o svojich neobvyklých zážitkoch s ostatnými ľuďmi, vyberte si na to priateľa alebo člena rodiny, ktorému veríte a považujete ho za cháparú a stabilnú osobu
4. nezaoberajte sa príliš paranormálnymi javmi a/alebo komplexnými filozofickými a existenciálnymi otázkami

Skúsenosť je taká, že u väčšiny pacientov sa stres rýchlo zníži. Vďaka liečbe sú menej úzkostní a depresívni a venujú menej pozornosti mimoriadnym zážitkom, tieto potom ustúpia do úzadia. Výhodou KBT je, že na rozdiel od antipsychotík nezaťažuje pacientov nepríjemnými vedľajšími účinkami a dokonca aj pre falošne pozitívne prípady (teda jedincov, u ktorých sa nerozvinie psychóza aj bez liečby) môže byť táto liečba prínosná (1).

### Záver

V roku 2013 bol v DSM-5 predstavený Syndróm atenuovanej psychózy. Bol to výsledok intenzívneho výskumného úsilia v posledných rokoch venovaného prodrómálnej fáze psychózy. Dôraz sa posúva smerom k včasnej identifi-

kácii rizikových pacientov a efektívnej prevencii. Cieľom liečby pacientov s potenciálnym rizikom rozvoja psychózy nie je len prevencia konverzie do psychózy, ale aj zlepšenie širokej škály problémov, ktoré títo mladí ľudia majú. Okrem toho, že sú stresovaní atenuovanými psychotickými príznakmi, často sú depresívni, úzkostní, majú samovražedné myšlienky, užívajú marihuanu alebo alkohol, majú slabé sociálne zručnosti a problémy vo vzťahoch. V tejto ranej fáze ochorenia (a diagnostickej neistoty) sú liečbou voľby psychosociálne intervencie. Sú pre pacientov najprínosnejšie a nezaťažujú ich vedľajšími účinkami. Najviac skúmaná bola KBT. Pomáha predchádzať tranzícii do psychózy posilňovaním nepsychotických vysvetlení tzv. mimoriadnych zážitkov a zároveň disponuje prepracovanou metodikou na zvládanie ostatných príznakov rizikového duševného stavu. Úlohou teraz je preniesť získané poznatky do praxe.

## Literatúra

- van der Gaag M, Nieman D, van den Berg D. *CBT for Those at Risk of a First Episode Psychosis. Evidence-based psychotherapy for people with an „At Risk Mental State“*. Oxford, UK, Routledge, 2013. 217 s.
- Schultze-Lutter F, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*. 2015.
- Fridgen GJ, Aston J, Gschwandtner U, et al. Help-seeking and pathways to care in the early stages of psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48:1033–1043.
- Pelayo-Terán JM, Diaz FJ, Pérez-Iglesias R et al. Trajectories of symptom dimensions in short-term response to antipsychotic treatment in patients with a first episode of non-affective psychosis. *Psychological medicine*. 2014;44:37–50.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39: 964 DOI: 10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x
- Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P, van Os J. Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychological Medicine*. 2014;44:17–24.
- American Psychiatric Association: *DSM-5, Diagnostický a statistický manuál duševných poruch, Prvné české vydání*. Praha, Hogrefe; 2015:825–828.
- Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid Depressive and Anxiety Disorders in 509 Individuals With an At-Risk Mental State: Impact on Psychopathology and Transition to psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(1):120–131.
- van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, et al. Preventing a first episode of psychosis: Metaanalysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophrenia Research*. 2013;149:56–62.
- Ising HK, Veling W, Loewy RL et al. The Validity of the 16-Item Version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to Screen for Ultra High Risk of Developing Psychosis in the General Help-Seeking Population. *Schizophrenia Bulletin*. 2012, April. doi: 10.1093/schbul/sbs068
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting Psychosis. Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):220–229.
- Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk. A metaanalytical stratification. *JAMA Psychiatry*. 2015 Dec 30;1-8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2324
- van der Gaag M, Nieman D, Rietdijk J et al. Cognitive Behavioral Therapy for Subjects at Ultrahigh Risk for Developing Psychosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Schizophrenia Bulletin*. 2012, Sept; 38:1180–8. doi: 10.1093/schbul/sbs105
- Addington J, van der Gaag M. Psychosocial treatments for clinical high risk individuals. *Schizophrenia Bulletin*. 2014, Oct; doi:10.1093/schbul/sbu140
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders: DSM-5. 5th ed*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing; 2013. 642 s.
- Tsuang MT, van Os J, Carpenter W et al. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr Res*. 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.004>
- Nelson B. Attenuated psychosis Syndrome: Don't Jump the Gun. *Psychopathology* 2014;47:292–296.
- Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis. A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Reviews*. 2010;34: 1207–1222.
- Chung Y, Jacobson A, He G et al.: Prodromal Symptom Severity Predicts Accelerated Gray Matter Reduction and Third Ventricle Expansion among Clinically High-Risk Youth Developing Psychotic Disorders. *Mol Neuropsychiatry*. 2015;1:13–22.
- Howes OD, Bose SK, Turkheimer F et al. Dopamine synthesis capacity prior to the subsequent onset of psychosis: an [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*. 2011 December;168(12):1311–1317. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11010160.
- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014 May 10; 383(9929): 1677-1687. doi:10.1016/S0140-6736(13)62036-X.
- Wright JH, Basco MR, Thase ME. *Učenie sa kognitívno-behaviorálnej terapii*. Trenčín, Vydavateľstvo F; 2008. 319 s.
- Brett C, Heriot-Maitland Ch, McGuire P, Peters E. Predictors of distress associated with psychotic-like anomalous experiences in clinical and non-clinical populations. *British Journal of Clinical Psychology* 2014;53:213–227.
- Broome MR, Johns LC, Valli I, et al. Delusion formation and reasoning biases in those at clinical high risk for psychosis. *B J Psych*. 2007;191:38–42.
- Kraan T, Velthorst E, Smit F et al. Trauma and recent life events in individuals at ultra high risk for psychosis: Review and meta-analysis. *Schizophr. res*. 2014.
- Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *B J Psych*. 2012;200:22–29; DOI: 10.1192/bjp.bp.109.066357
- Schmidt SJ, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry* 2015.
- Ising HK, Smit F, Veling W et al. Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: multi-centre randomized controlled trial. *Psychological Medicine* 2014, doi:10.1017/S0033291714002530
- Morrison AP, Birchwood M, Pyle M et al. Impact of cognitive therapy on internalised stigma in people with at-risk mental states. *B J Psych*. 2013;203:140–145.
- Praško J, Možný P, Šlepecký M a kol. *Kognitívne behaviorálna terapie psychických poruch*. Praha/Kroměříž, TRITON, 2007. 1063 s.
- Freeman D, Freeman J, Garety P. *Podezřivavost a paranoidní myšlenky. Jak jim porozumět a překonat je*. Praha, Portál; 2015. 197 s.

**MUDr. Zdenka Trokanová**  
II. oddelenie, Psychiatrická nemocnica  
Veľké Zálužie  
Rínok 334, 951 35 Veľké Zálužie  
[zdenka.trokanova@prvz.sk](mailto:zdenka.trokanova@prvz.sk)

