

Predikce průběhu léčby schizofrenie

MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Schizofrenie je onemocnění s velmi proměnlivým průběhem. V klinické praxi jsme často tázáni, jaký bude průběh u konkrétního pacienta. Z literatury vyplývá, že pro predikci průběhu léčby je důležitá symptomatologie nemoci, přítomnost komorbidních duševních poruch, délka do zahájení léčby antipsychotiky, subjektivní hodnocení léčby, časový průběh odpovědi na léčbu. Otevřenou otázkou zůstává možnost využití objektivních laboratorních testů.

Klíčová slova: schizofrenie, predikce, léčba, remise, průběh.

Prediction of treatment outcome in schizophrenia

Schizophrenia is a condition with highly variable outcome. In clinical practice we need to answer questions about the course of the illness in particular patients. Current evidence suggests that clinical picture, co-morbid conditions, duration of untreated psychosis, subjective evaluation of the treatment, time-course of treatment response are all important in the outcome prediction. An open question remains if it will be possible to use objective markers for prediction.

Key words: schizophrenia, prediction, treatment, remission, outcome.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(4): 163–166

Úvod

V klinické praxi často stojíme před otázkou – kladenou nejen samotnými pacienty a jejich příbuznými – zda bude léčba konkrétního jedince trpícího schizofrenií úspěšná, či zda je pacient v nějakém ohledu rizikový. Dlouholetá klinická zkušenost, kodifikovaná v základních učebních textech, nám přináší určitá vodítka – lépe probíhá onemocnění u žen, jedinců bez rodinné zátěže, u akutních, výrazně floridních klinických obrazů, s výraznější expresí afektivních rysů, s rozvojem v pozdějším věku. Pokud bychom chtěli získat přesnější představu, musíme se obrátit na studie využívající poměrně komplikované metody, jako je diskriminační analýza, mnohočetná či kanonická regrese, analýza přežití atd. Takovéto studie dokáží u konkrétních dat kvantifikovat míru, s jakou je daná veličina spojená se sledovaným výsledkem léčby či jaká kombinace veličin, klinických rysů, umožňuje s vysokou mírou pravděpodobnosti výsledek léčby určit. Je poněkud obtížné takovéto údaje generalizovat a převádět do klinické praxe, nicméně na jejich základě získáváme představu o tom, které klinické rysy nemoci jsou důležité pro průběh léčby a můžeme se podle nich snažit přizpůsobovat léčbu konkrétních pacientů. V tomto textu se budeme věnovat několika klinickým rysům, které se zdají být významně spojeny s odpovědí na léčbu antipsychotiky v průběhu akutní exacerbace schizofrenie, s dosažením remise, s rozvojem relapsu či celkovým průběhem onemocnění. Přestože budeme probírat jednotlivé rysy samostatně, je potřeba

hned zpočátku zdůraznit, že jde o mnohaúrovňový problém, resp. že na to, zda pacient odpoví či neodpoví na konkrétní antipsychotikum, má vliv značné množství faktorů biologických, psychologických, ale i sociálních, jako je např. proces stigmatizace.

Odpověď na léčbu antipsychotiky

Psychopatologie

Charakter samotné symptomatologie schizofrenie do jisté míry určuje průběh léčby. Např. u pacientů s první epizodou schizofrenie je odpověď na léčbu (přít. u 73 % ze 104 pacientů) spojena s výraznějšími pozitivními i negativními symptomy na začátku léčby (1). Kromě vlastní symptomatologie rozhoduje o míře reaktivity na léčbu současný výskyt dalších duševních poruch, tj. komorbidita (2). Průřezové studie se zaměřily zejména na úzkostné a afektivní poruchy či závislosti. Úzkostné poruchy byly pozorovány u 31 % hospitalizovaných pacientů (3), panická symptomatologie byla spojena se závislostí (3) a výraznější floridní symptomatologií (4). V případě obsedantně-kompulzivní poruchy je literatura nejednotná, existují práce, které naznačují mírnější i závažnější symptomatologii (přehled v (5)), novější data ukazují výraznější depresivní a pozitivní příznaky u pacientů s komorbidní OCD symptomatologií (5). Co se týče závislosti na psychoaktivních látkách, jde o poměrně závažný problém, který přináší širokou škálu komplikací v léčbě pacientů se schizofrenií – udává se, že s užíváním psycho-

aktivních látek může mít problémy až 50 % pacientů; je spojena obecně s horším průběhem, včetně špatné compliance (6). Depresivní porucha je spojena se suicidálním jednáním, novější data však nepotvrzují předpoklad, že výraznější depresivní symptomatologie je spojena s lepší odpovědí na léčbu – tento vliv mizí poté, co jsou výsledky korigovány výskytem ostatní symptomatologie schizofrenie (7).

Longitudinální sledování výskytu komorbidit bylo provedeno u pacientů s první epizodou schizofrenie – u 32 % pacientů (ze 142) byla pozorována komorbidní duševní porucha – ve 12., 18. a 24. měsíci u nich došlo v porovnání s pacienty bez komorbidit k méně výraznému poklesu celkového skóre PANSS (8).

Délka neléčené psychózy

Delší doba od rozvoje nemoci do zahájení léčby antipsychotiky koreluje s delší dobou do dosažení remise (9), nižší redukcí pozitivních příznaků v průběhu 6 měsíců léčby (10). Pokud je delší než 1 rok, je přítomná vyšší míra reziduální symptomatologie (11) či výraznější bazální negativní příznaky (12).

Časná odpověď na antipsychotika

Velmi zajímavé jsou nálezy, které ukazují, že by bylo možné hodnotit odpověď na antipsychotika dříve než za 4–6 týdnů. Correll et al. (13) pozorovali u 87 chronických pacientů, léčených 20 mg flufenazinu, že nepřítomnost 20% redukce celkového skóre BPRS v 1. týdnu má 100% prediktivní hodnotu pro nepřítomnost

odpovědi ve 4. týdnu. Podobnou studii provedli Chang et al. (14) u 123 chronických pacientů léčených risperidonem: odpověď (definovaná jako 20% redukce celkového skóre PANSS) v 1. a 2. týdnu umožňovala správnou predikci odpovědi ve 4. a 6. týdnu u 81–83 % pacientů. Leucht et al. (15) hodnotili data 1 708 pacientů ze 7 klinických studií a zjistili, že pokud nedojde ke změně příznaků (resp. celkového skóre BPRS) v průběhu prvního týdne a menší než 25% redukcí ve 2. týdnu, k odpovědi ve 4. týdnu pravděpodobně nedojde (90% specifita). Velmi podobné výsledky zjistil Kinon et al. (16), který hodnotil data 1 077 pacientů z 5 klinických studií s atypickými antipsychotiky: klinický rozdíl mezi pacienty s rychlou odpovědí na antipsychotikum ve 2. týdnu a bez ní zůstává evidentní po dobu 3 měsíců. Zároveň 84% nonrespondérů ve 2. týdnu zůstalo nonrespondéry i ve 3. měsíci. Proti těmto nálezům, které naznačují, že by bylo možné rozhodovat o přítomnosti antipsychotické odpovědi již po 14 dnech jejich podávání, stojí nálezy, které ukazují, že odpověď na léčbu antipsychotiky je kontinuální jev: Emsley et al. (17) pozorovali, že odpověď na antipsychotikum narůstá kontinuálně v průběhu 8 týdnů.

Subjektivní vnímání léčby

Kromě výše uvedených více či méně objektivních parametrů mají značný význam i faktory spojené se subjektivním hodnocením nemoci a její léčby samotnými nemocnými. Např. pozitivní subjektivní reakce v úvodu léčby neuroleptiky je spojená s dobrými výsledky krátkodobé léčby (18). Blíže k významu subjektivního vnímání léčby např. viz (19).

Vícerozměrné analýzy

Odpověď na léčbu je komplexní proces, který je pod vlivem značného množství faktorů. Tento fakt se snaží postihnout studie, které analyzují význam několika klinických parametrů zároveň s předpokladem, že pomocí jejich kombinace bude možná přesnější predikce.

V roce 1999 provedli Robinson et al. (20) prospektivní sledování antipsychotické léčby 118 pacientů s první epizodou schizofrenie. Algoritmus léčby byl následující (následující kroky vždy při neúspěchu kroku předchozího): flufenazin 20 mg po dobu 6 týdnů – 40 mg flufenazinu 4 týdny – haloperidol 20 mg 6 týdnů – 40 mg haloperidolu 4 týdny – haloperidol + lithium – 3. neuroleptikum – klopazin do 900 mg. Ke statistické analýze průběhu odpovědi na léčbu byla použita analýza přežití, vliv prediktorů na odpověď na léčbu byl hodnocen

pomocí Coxovy regrese. Kumulativní odpověď na léčbu byla 1 rok od jejího zahájení přítomná v 87 %, medián (tj. střední hodnota) odpovědi na léčbu 9 týdnů. S odpovědí na léčbu bylo spojeno mužské pohlaví, perinat. komplikace (4 × hůře), závažnější psychóza, narušení pozornosti, rozvoj extrapyramidové symptomatologie. Nebyl prokázán žádný vliv premorbidní funkční kapacity, délky neléčené psychózy, bazální negativní či depresivní symptomatologie, syndromu dezorganizace, motorických funkcí, parametrů morfologie mozku hodnocené pomocí magnetické rezonance (velikost gyrus temporalis superior, hipokampu, komorového systému, celého mozku). Z pohledu studií, které byly uvedeny v předchozí části, jsou výsledky Robinsonovy analýzy v mnohém kontroverzní: zejména nepřítomnost vlivu délky neléčené psychózy, premorbidní funkční kapacity, bazálních příznaků schizofrenie či motorických funkcí – všechny mají v předchozích studiích pozitivní prediktivní hodnotu.

V roce 2001 publikovala Češková et al. (21) podobnou vícerozměrnou analýzu u 52 pacientů s první epizodou schizofrenie, léčených zejména atypickými antipsychotiky. K predikci odpovědi na léčbu pomocí diskriminační analýzy (tj. hledání kombinace faktorů, která dokáže co nejlépe odlišit pacienty, kteří na léčbu odpoví a kteří ne) byly využity zejména biologické markery nemoci (CT mozku, kvantitativní EEG, neuroendokrinologie, měkké neurologické příznaky, neuropsychologie). Signifikantní prediktory, tj. faktory, které umožnily odlišení pacientů podle odpovědi na léčbu, byly výsledky dexamethasonového supresního testu, velikost komorového systému mozku v obrazech CT, jako potenciálně přínosný parametr byl hodnocen relativní výkon alfa pásma elektroencefalogramu ve frontálních oblastech.

Remise

Že pacient odpoví na léčbu, pochopitelně neznamená, že jej tato léčba i „vyléčí“, tj. (v případě schizofrenie) že dojde k odeznění příznaků akutní exacerbace. Samotný pojem odpovědi na léčbu znamená, že dojde k určitému, např. 30% poklesu závažnosti příznaků. Z těchto důvodů se hovoří o nutnosti dosahování remise. Na tom, zda pacienti dosahují remise, se podílí podobné klinické faktory jako na odpovědi na léčbu. Pacienti, kteří byli v remisi 6 měsíců až 5 let po první epizodě schizofrenie, hodnotili léčbu antipsychotiky v době akutní fáze lépe než ti, kteří remise nedosáhli (22). Podobně jsou významné příznaky nemoci: negativní příznaky a funkční

kapacita před hospitalizací predikují remisi do 1 roku od hospitalizace (23). U pacientů v remisi byla výraznější depresivní symptomatologie v rámci 1. epizody než u pacientů s reziduální symptomatologií (24). Zajímavé jsou i výsledky SOHO studie: Novick et al. (25) publikoval výsledky 24měsíčního sledování z 3leté observační studie. 70% pacientů (ze 701) dosáhlo remise (6 měsíců CGI ≤ 3 , bez hospitalizace). S remisi byla spojena nižší závažnost negativních, kognitivních příznaků (hodnoceno spec. škálou CGI), s užíváním olanzapinu oproti jiným neuroleptikům včetně antipsychotik 2. generace (s výjimkou risperidonu) a se zaměstnaností.

Relaps

Pokud pacient dosáhne remise, je klinicky významné odhadnout, zda u něj hrozí rozvoj nové epizody, tj. predikovat relaps. Gaebel a Riesbeck dokázali správně predikovat relaps při rozvoji prodromálních příznaků za podmínky důkladného prospektivního sledování stavu v intervalech 14 dní (26). Významné bylo sledování psychopatologie, tj. sledování výskytu mírných pozitivních příznaků a celkového klinického zhoršení, zjevného zhoršení sociálního fungování a výskytu dalších prodromálních příznaků. Dále je známo, že stresové události spolu s mírou vyjádřených emocí predikují relaps – což bylo pozorováno v průběhu jednoletého sledování pacientů léčených depotními preparáty (27). Zajímavá je možnost využití laboratorních testů: Xiang et al. hodnotili hladiny klopazinu u 102 stabilizovaných pacientů v průběhu 1 roku a zjistili, že hladina 200 ng/l dělí pacienty v relapsu či v pokračující remisi se 73% senzitivitou a 80% specifitou a 63% pozitivní prediktivní hodnotou (28).

Průběh

V recentním (29) 3letém sledování pacientů se schizofrenií ($n = 5\,950$) 38,7% pacientů nedosáhlo remise, 15,7% dosáhlo remise, ale relabovalo, a 45,7% dosáhlo stabilní remise. Příznivější průběh byl pozorován u žen, u jedinců s lepším bazálním sociálním fungováním (samostatné bydlení, placené zaměstnání, partnerský vztah, kratší trvání nemoci). Opět existují data, která ukazují na význam délky neléčené psychózy: pacienti s první epizodou schizofreniformní psychózy ($n = 19$) s delší dobou neléčené psychózy (hranice 1 rok) mají při zahájení léčby výraznější negativní příznaky, po 6 měsících léčby však vykazují výraznější pozitivní symptomatologii a mnohem nižší úroveň funkční kapacity (30). Podobně délka neléčené psychózy u první epi-

zody schizofrenie predikuje výraznější postižení sociálního fungování – a to nezávisle na závažnosti symptomů (31). Dále se potvrzuje klinické pozorování o tom, že pozvolný rozvoj nemoci je spojen s výraznější závažností nemoci a tíží sociálního postižení – a to až 15 let po první epizodě (32). Význam má též emoční atmosféra rodiny: ve 2letém prospektivním sledování pacientů z 99 rodin, hodnocených standardním nástrojem (Munster Family Interview), byla s dlouhodobým průběhem (charakterizovaným mírou příznaků, psychosociálními dovednostmi, četností rehospitalizací) spojena vysoká míra rezignace, kritičnosti a vysoká emoční angažovanost (expressed emotions) (33).

Funkční kapacita

Zajímavé je i odhadování sociálního uplatnění pacientů pomocí klinických parametrů. Zaměstnanost či pokračování ve studiu 6 měsíců po první epizodě ($n = 71$) bylo spojeno se zachovalými kognitivními funkcemi (hodnoceno pomocí Wiskonsinského testu třídění karet, tj. exekutivní funkce), méně výraznými depresivními příznaky, vyšším socioekonomickým statutem (hodnoceným pomocí vzdělání matky), přitom nebyl nalezen vliv závažnosti psychotické symptomatologie (34). Ve větší studii ($n = 528$) byla hodnocena zaměstnanost 2 roky po exacerbaci schizofrenie – podobně jako v předchozí studii měl kromě předchozí zaměstnanosti vliv socioekonomický statut (dle úrovně vzdělání + vzdělání matky), dále úroveň kognitivních funkcí a úroveň sociálního fungování (35). Fungování v reálném světě u starších (50–85 let) pacientů se schizofrenií ($n = 78$) hodnotil Bowie et al. (36) a pozoroval, že kognitivní funkce predikují pracovní, interpersonální a komunitní fungování, zatímco deprese predikuje pracovní a interpersonální fungování a negativní syndrom predikuje interpersonální fungování.

Biologické markery a odpověď na antipsychotika

Kromě klinických faktorů, které můžeme v předpovědi průběhu léčby využít, existuje neustálé hledání objektivních, laboratorních parametrů, které by nám predikci usnadnily. Pozornost se zaměřuje na měkké neurologické příznaky (37), kognitivní funkce (38), parametry, které hodnotí neurobiologii onemocnění, jako např. morfologie či funkce CNS hodnocené pomocí zobrazovacích metod (39, 40) atd. Přestože existují pozitivní nálezy, je třeba říci, že cesta z laboratoře ke klinické praxi je stále ještě dlouhá.

Závěr

Z předchozího textu je zřejmé, že se jednotlivé rysy nemoci, spojené s charakteristikami průběhu schizofrenie a výsledky její léčby, značně překrývají. To samozřejmě odráží vztahy, které mezi pojmy jako odpověď na léčbu, remise, funkční kapacita atd. existují, resp. že tyto pojmy souvisí s podobnými procesy. Současné studie ukazují, že si máme všimnout klinického obrazu schizofrenie, komorbidních duševních poruch, máme sledovat subjektivní hodnocení léčby našimi pacienty a časový průběh ovlivnění symptomatologie antipsychotiky, snažit se zahajovat léčbu co nejdříve od rozvinutí klinického obrazu schizofrenie, máme věnovat pozornost i rodinám našich pacientů. Teprve budoucnost ukáže, zda budeme schopni pro odhad průběhu onemocnění využívat i některé laboratorní testy.

*Podpořeno grantovým projektem
IGA MZ ČR č. NR 9893-4.*

Literatura

- Ceskova E, Prikrýl R, Kaspárek T, Ondrusova M. Psychopathology and treatment responsiveness of patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005; 1: 179–185.
- Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America* 2003; 26: 115–139.
- Goodwin RD, Amador XF, Malaspina D, Yale SA, Goetz RR, Gorman JM. Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 61: 89–95.
- Ulas H, Alptekin K, Akdede BB, Tumuklu M, Akvardar Y, Kitis A, Polat S. Panic symptoms in schizophrenia: Comorbidity and clinical correlates. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2007; 61: 678–680.
- Ongur D, Goff DC. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: associated clinical features, cognitive function and medication status. *Schizophr Res* 2005; 75: 349–362.
- Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999; 35 Suppl: S93–100.
- Jager M, Riedel M, Schmauss M, Pfeiffer H, Laux G, Naber D, Gaebel W, Huff W, Schmidt LG, Heuser I, Buchkremer G, Kuhn KU, Ruther E, Hoff P, Gastpar M, Bottlender R, Strauss A, Moller HJ. Depression during an acute episode of schizophrenia or schizophreniform disorder and its impact on treatment response. *Psychiatry Res* 2008; 158: 297–305.
- Sim K, Chua TH, Chan YH, Mahendran R, Chong SA. Psychiatric comorbidity in first episode schizophrenia: a 2 year, longitudinal outcome study. *J Psychiatry Res* 2006; 40: 656–663.
- Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JMJ, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in 1st-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1183–1188.
- Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153: 519–525.
- Haas GL, Garratt LS, Sweeney JA. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness. *Journal of Psychiatric Research* 1998; 32: 151–159.
- Larsen TK, Johannessen JO, Opjordsmoen S. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis – Pathways to care. *British Journal of Psychiatry* 1998; 172: 45–52.
- Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 2063–2065.
- Chang YC, Lane HY, Yang KH, Huang CL. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 26: 554–559.
- Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 352–360.
- Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Sniadecki JL, Kane JM. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008; 102: 230–240.
- Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163: 743–745.
- Hogan TP, Awad AG, Eastwood MR. Early subjective response and prediction of outcome to neuroleptic drug therapy in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1985; 30: 246–248.
- Lambert M, Schimmelmann BG, Karow A, Naber D. Subjective well-being and initial dysphoric reaction under antipsychotic drugs - Concepts, measurement and clinical relevance. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: S181–S190.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JMJ, Geisler S, Koren A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R, Lieberman JA. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 544–549.
- Ceskova E, Drybak P, Hrobar P, Lorenc M, Prochazkova H, Spacek J. The changes of biological markers and treatment efficacy in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2001; 25: 323–335.
- de Haan L, van Nimwegen L, van Amelsvoort T, Dingemans P, Linszen D. Improvement of subjective well-being and enduring symptomatic remission, A 5-year follow-up of first episode schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 125–128.
- Jager M, Riedel M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkotter J, Heuser I, Kuhn KU, Lemke MR, Ruther E, Buchkremer G, Gastpar M, Bottlender R, Strauss A, Moller HJ. Prediction of symptom remission in schizophrenia during inpatient treatment. *World J Biol Psychiatry* 2007; 1–9.
- Oosthuizen P, Emsley R, Niehaus D, Koen L, Chiliza B. The relationships between depression and remission in first-episode psychosis. *World Psychiatry* 2006; 5: 172–176.
- Novick D, Haro JM, Suarez D, Lambert M, Lepine JP, Naber D. Symptomatic remission in previously untreated patients with schizophrenia: 2-year results from the SOHO study. *Psychopharmacology* 2007; 191: 1015–1022.
- Gaebel W, Riesbeck M. Revisiting the relapse predictive validity of prodromal symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007; 95: 19–29.
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 382: 58–64.
- Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ, Zhai YM, Li WB, Cai ZJ, Tan QR, Wang CY. Serum concentrations of clozapine and nortriptyline in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006; 83: 201–210.
- Haro JM, Novick D, Suarez D, Ochoa S, Roca M. Predictors of the course of illness in outpatients with schizophrenia: A prospective three year study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32: 1287–1292.
- Black K, Peters L, Rui Q, Milliken H, Whitehorn D, Kopala LC. Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophrenia Research* 2001; 47: 215–222.
- Barnes TRE, Leeson VC, Mutsaers SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2008; 193: 203–209.

32. Ropcke B, Eggers C. Early-onset schizophrenia. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2005; 14: 341–350.
33. Stricker K, Schulze Monking H, Buchkremer G. Family interaction and the course of schizophrenic illness. Results of a multivariate prospective study. *Psychopathology* 1997; 30: 282–290.
34. Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, Boronow JJ, Sullens A, Yolken R. Predictors of occupational status six months after hospitalization in persons with a recent onset of psychosis. *Psychiatry Research* 2008; 160: 278–284.
35. Mueser KT, Salyers MP, Mueser PR. A prospective analysis of work in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001; 27: 281–296.
36. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 418–425.
37. Prikryl R, Ceskova E, Kaspárek T, Kucerova H. Neurological soft signs, clinical symptoms and treatment reactivity in patients suffering from first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 141–146.
38. Wolwer W, Brinkmeyer J, Riesbeck M, Freimuller L, Klimke A, Wagner M, Moller HJ, Klingberg S, Gaebel W. Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 Suppl 5: 28–34.
39. Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hazlett EA, Buchsbaum MS. Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 72: 91–108.
40. Prasad KM, Sahni SD, Rohm BR, Keshavan MS. Dorsolateral prefrontal cortex morphology and short-term outcome in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 140: 147–155.

MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN

Jihlavská 20, 625 00 Brno

tkasparek@fnbrno.cz
