

VLIV FAKTORŮ ZE VNÍHO PROSTŘEDÍ NA ROZVOJ DUŠEVNÍCH PORUCH – PRVNÍ VÝSLEDKY

původní práce

Ladislav Hosák¹
Kristýna Hosáková¹
Dana Kamarádová Končelíková²
Jana Zapletalová³
Klára Látalová²

¹Psychiatrická klinika LF UK v Hradci
Králové a FNHK

²Psychiatrická klinika LF UP
v Olomouci a FN Olomouc

³Ústav lékařské biofyziky LF UP
v Olomouci

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.
Psychiatrická klinika FNHK
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz

SOUHRN

Hosák L, Hosáková K, Dana Kamarádová Končelíková D, Jana Zapletalová J, Klára Látalová K. Vliv faktorů zevního prostředí na rozvoj duševních poruch – první výsledky

Cíl: Přes veškerý dosažený pokrok nejsou výsledky léčby duševně nemocných uspokojivé, úplná uzdrava je spíše výjimkou než pravidlem. Jedním z důvodů je, že dobře neznáme příčiny duševních poruch, tudíž terapie nemůže být kauzální. Cílem této studie je hledání příčin duševních poruch v oblasti rizikových a ochranných faktorů zevního prostředí.

Soubor a metoda: Studie se účastnili nemocní s vážnými duševními poruchami (SMI – psychotické poruchy a poruchy nálady) a pacienti s poruchami úzkostnými (ANX), léčení na psychiatrických klinikách v Hradci Králové a Olomouci. Pomocí podrobného dotazníku jsme mapovali výskyt zevních rizikových a ochranných faktorů duševních poruch během celého života.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 47 nemocných ve skupině SMI (muži N = 22; průměrný věk 40,4 roku; nejčastější diagnózy deprese N = 14, schizofrenie N = 12, bipolární afektivní porucha N = 11) a 49 pacientů ze skupiny ANX (muži N = 15; průměrný věk 42,3 roku; nejčastější diagnózy smíšená úzkostně depresivní porucha N = 10, porucha přizpůsobení N = 9, panická porucha N = 6). Mezi skupinami SMI a ANX nebyly přítomny statisticky významné demografické rozdíly s výjimkou

SUMMARY

Hosák L, Hosáková K, Dana Kamarádová Končelíková D, Jana Zapletalová J, Klára Látalová K. The role of environmental factors in the development of mental disorders – first results

Objective: Regardless of all progress attained so far, the efficacy in the treatment of mental disorders is hardly satisfactory, a full recovery is rather an exception than a rule. One of the reasons is that we do not know the causes of mental disorders very well, so the therapy can not be causal. The aim of this study is to seek risk and protective environmental factors in etiology of mental disorders.

Method: At the university departments of psychiatry in Hradec Kralove and Olomouc, the patients with serious mental disorders (SMI – psychoses and mood disorders) and the subjects suffering from anxiety disorders (ANX) entered the study. We monitored the occurrence of environmental risk and protective factors in the lifetime using a comprehensive questionnaire.

Results: Forty-seven SMI patients (males N = 22; average age 40.4 years; the most frequent diagnoses major depression N = 14, schizophrenia N = 12, bipolar affective disorder N = 11) and 49 ANX subjects (males N = 15; average age 42.3 years; the most frequent diagnoses mixed anxiety-depressive disorder N = 10, adjustment disorder N = 9, panic disorder N = 6) entered the study. We did not find significant SMIXANX differences in demography apart from the

skutečnosti, že nemocní SMI častěji pobírali invalidní důchod a byli bezdětní ($P = 0,002$; $P = 0,025$; chí-kvadrát test). Kromě zvýšeného zneužívání kanabinoidů v souboru SMI ($P = 0,002$; Fisherův exaktní test) významné rozdíly mezi skupinami SMI a ANX nalezeny nebyly, pokud rizikové a ochranné zevní faktory byly studovány každý zvlášť. Hlavním výsledkem naší studie je však zjištění, že celková zátěž rizikovými faktory prostředí u skupiny SMI oproti ANX byla významně vyšší ($P = 0,034$; Mannův-Whitneyho U test).

Závěr: Pokud bude náš výsledek potvrzen i v dalším průběhu studie, jde o významný poznatek, využitelný v budoucnu v léčbě a prevenci duševních poruch.

Klíčová slova: poruchy nálady, schizofrenie, stres, úzkostné poruchy, zevní příčiny.

fact that the SMI patients received a disability pension and were childless more frequently ($P = 0.002$; $P = 0.025$; chi-square test). Except for a more frequent cannabis abuse in the SMI subjects ($P = 0.002$; Fisher's exact test), no significant SMIxANX differences were detected in individual risk or protective environmental factors. However, the most important result of our study is finding out that the global burden of environmental risk factors is more serious in the SMI versus ANX subjects ($P = 0.034$; Mann-Whitney U test).

Conclusion: If the result is confirmed in the extension of our study, it may help in the development of innovative treatment and preventative measures in mental disorders.

Key words: anxiety disorders, environmental factors, mood disorders, schizophrenia, stress.

ÚVOD

Celoživotní prevalence duševních poruch činí přibližně 12,0 až 47,4%.¹ Pokud se již duševní porucha rozvine, například demence, závislost na alkoholu či jiných návykových látkách, psychotické onemocnění nebo porucha nálady, obvykle pak přetrvává do konce života nemocného. Jiné duševní poruchy, jako například poruchy osobnosti nebo intelektu, jsou celoživotní. S výjimkou sebevražděného jednání či například těžké mentální anorexie, duševní porucha obvykle nevede k úmrtí pacienta, nicméně významně snižuje kvalitu jeho života a přináší významné finanční náklady jemu i celé společnosti.²

Přes veškerý pokrok, který byl v léčbě duševních poruch dosažen, výsledky současných terapeutických postupů nejsou zdaleka uspokojivé. Jsme schopni více či méně léčit prakticky celé spektrum duševních poruch, bohužel v mnoha případech je definitivní úzdrava nemocného spíše přáním než realitou. Jedním z důvodů je, že neznáme dobře etiopatogenezi duševních poruch, naše léčba je tedy spíše symptomatická než kauzální.³

U většiny duševních poruch je nezbytný jak genetický podklad, tak nepříznivé vlivy zevního prostředí, aby onemocnění propuklo.⁴⁻⁷ Pokud byly v minulosti zkoumány výhradně genetické nebo výhradně environmentální příčiny duševních poruch, výsledky byly nevyhnutelně zatíženy systémovou chybou. Řešením tohoto problému je současný výzkum jak faktorů genetických,

tak environmentálních při současném hledání, kde se tyto vlivy v organismu propojují. Některé takovéto nálezy již byly publikovány a replikovány, například souvislost exprese genu MAOA (monoaminoxidázy A) a prožívaného násilí v dětství s protispolečenským jednáním tohoto jedince v dospělosti.⁸

Současným přístupem k testování statistických interakcí mezi genetickými a environmentálními faktory v komplexní etiologii duševních poruch je celogenomová studie interakce s prostředím (the genome-wide environment interaction study; GWEIS).⁴ Tímto způsobem je podrobně zkoumán genom i „exposom“ (souhrn významných faktorů prostředí) daných jedinců. Moderním trendem je souhrnné hodnocení nejen faktorů genetických (polygenic risk score), ale i environmentálních (poly-environmental risk score) u každého subjektu. Kromě toho se ukazuje jako vhodné studovat skupiny psychiatrických poruch kumulativně, jako skupiny onemocnění, než zkoumat každou jednotlivou diagnózu zvlášť. Tento přístup je podporován řadou argumentů, například: a) diagnóza duševně nemocného se často během jeho života mění; b) komorbidity různých duševních poruch jsou časté a přetrvávají;⁹ c) ne všechny aktuálně užívané psychiatrické diagnózy mají dostatečnou validitu (například smíšená úzkostně depresivní porucha nebo schizoafektivní porucha); d) řada duševních poruch má významnou část svého

genetického podkladu společnou (například schizofrenie a bipolární afektivní porucha, dětský autismus a mentální retardace);¹⁰ a e) řada nepříznivých faktorů prostředí působí nespecifiicky (například závažný stres u někoho vyvolá epizodu deprese, u jiného epizodu psychotickou). K tomu přistupuje skutečnost, že u predisponovaných jedinců mohou různé faktory zevního prostředí vést k rozvoji stejné duševní poruchy, například schizofrenie může být asociována s prenatálními komplikacemi, ročním obdobím, kdy se budoucí pacient narodil, jeho zneužíváním kanabinoidů v dospívání nebo statutem uprchlíka do jiné země v dospělosti.¹¹ I když specifická vlivu jednotlivých zevních faktorů v tomto ohledu sama o sobě není vysoká, může se zvýšit jejich individuální kombinací v životě predisponované osoby. Podrobný přehled na téma interakce genetických faktorů a faktorů prostředí v etiologii duševních poruch publikovali Uher a Zwicker.¹² Při tomto typu výzkumu není nutno předem stanovovat žádnou hypotézu (hypothesis-free design, agnostic design), což bylo již dříve akceptováno u celogenomových asociačních studií v psychiatrii (genome-wide association studies; GWAS). U většiny duševních poruch se v etiologii uplatňuje spíše komplexní a postupná „souhra“ faktorů genetických a faktorů prostředí (GxGxExE) než jen jednorázová a jednoduchá interakce genů a prostředí (GxE). To, na co nepříznivý faktor prostředí působí, není „tabula rasa“, ale výsledek řady předchozích interakcí genomu a exposomu. Podstatné je také načasování vlivu faktorů prostředí. Pokud někdo například intenzivně zneužívá kanabinoidy v období dospívání, zvyšuje u sebe pravděpodobnost rozvoje schizofrenie podstatně více, než když stejné množství drogy zneužívá v šestém decenniu svého života. Genetický základ člověka, například ve vztahu k funkci osy hypotalamus – hypofýza – nadledvina, určuje míru jeho citlivosti k faktorům prostředí, například nakolik se u něj po psychotraumatizaci v dětství rozvine úzkost či deprese v dospělosti.¹³ Při hodnocení interakcí genů a prostředí v etiopatogenezi duševních poruch je rovněž nezbytné hledat genetické a environmentální faktory protektivní, nejen nepříznivé, kdy tento přístup v minulosti téměř nikdy uplatňován nebyl. Přitom například příznivý vliv šťastně prožitého dětství nebo dobrého sociálního zázemí jako prevence rozvoje duševní poruchy v dospělosti je všeobecně znám. Je však třeba zdůraznit, že studie typu GWEIS hodnotí interakce genů a prostředí jen z aspektu statistického. Na hledání kauzálních souvislostí neurobiologických pak musejí být zaměřeny studie následné.¹²

MikroRNA (miRNA) jsou malé, nekódující molekuly kyseliny ribonukleové (RNA), vyskytující se v lidském těle. Obsahují přibližně 22 nukleotidů a spolu s dalšími epigenetickými faktory se podílejí na regulaci genové exprese. Současné studie prokázaly, že miRNA jsou významnými biomarkery schizofrenie, bipolární poruchy, depresivní epizody i úzkostných poruch.^{14–17} Z tohoto důvodu je vhodné zahrnout do výzkumu komplexních příčin duševních poruch také sledování mikroRNA.

Cílem naší průřezové studie bylo zkoumat celoživotní přítomnost rizikových a ochranných faktorů zevního prostředí u vybraných duševních poruch. I když u tohoto typu výzkumu není nutno předem stanovovat žádnou hypotézu, lze předpokládat, že výskyt těchto faktorů bude

statisticky významně odlišný u vážných duševních poruch oproti duševním poruchám úzkostným. (Pozn.: Cílem našeho výzkumu je také hodnotit faktory genetické a epigenetické, za tímto účelem každému subjektu ve výzkumu odebíráme žilní krev. Výsledky genetických a epigenetických vyšetření však zatím nejsou a zřejmě dlouhodobě nebudou k dispozici z finančních důvodů, proto v tomto článku uvádíme jen zjištění týkající se faktorů zevního prostředí.)

SOUBOR A METODA

Soubor

Hodnotili jsme dvě skupiny subjektů:

- vážné duševní poruchy (serious mental disorders, SMI, konkrétně schizofrenie, porucha s bludy, akutní psychotická porucha, schizoafektivní porucha, depresivní epizoda, periodická depresivní porucha a bipolární afektivní porucha);
- úzkostné poruchy (anxiety disorders, ANX, konkrétně duševní poruchy skupiny F4 dle Mezinárodní klasifikace duševních poruch MKN-10).

Jednalo se o hospitalizované či ambulanti pacienti s příslušnými diagnózami na psychiatrických klinikách v Hradci Králové a Olomouci, kteří se svým zařazením do studie souhlasili. Podmínkou byl aktuálně kompenzovaný psychický stav, tj. před propuštěním z hospitalizace nebo v dlouhodobé ambulanti péči, nejednalo se o nemocné v akutním stadiu onemocnění.

Prováděná hodnocení

Psychiatrické vyšetření

Duševní stav každého z účastníků studie je diagnosticky zhodnocen zkušeným psychiatrem (L. H., K. L.).

Dotazník stresujících životních událostí

Pro účely našeho výzkumu jsme adaptovali mezinárodně užívaný dotazník GxE výzkumu schizofrenie EU-GEI (European network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions).^{18,19} Tento dotazník zahrnuje celý život zkoumaného subjektu, včetně jeho možných prenatálních komplikací a výrazných stresujících životních událostí u rodičů a prarodičů. Výskyt těchto životních událostí jsme hodnotili binárně – ANO či NE. Každá zkoumaná osoba vyplňovala uvedený dotazník samostatně, po úvodní instrukci výzkumovou sestrou.

Dotazovali jsme se pouze na ty rizikové faktory schizofrenie, u kterých je známa velikost efektu (effect size):^{20,21}

- pokročilý věk otce, když došlo k početí dotyčného jedince;
- pre- či perinatální komplikace;
- narození v zimě či na jaře;
- dětství strávené ve velkém městě;
- zneužívání či zanedbávání dané osoby v dětství;

- úmrtí některého z rodičů v dětství posuzovaného subjektu;
- zneužívání kanabinoidů;
- příslušnost k etnické minoritě.

U poruch nálady a úzkostných poruch jsme rovněž zjišťovali pouze ty environmentální rizikové faktory, kde byla velikost efektu stanovena:^{22–26}

- vážné chronické tělesné onemocnění;
- poranění mozku;
- nedostatečná úroveň tělesné aktivity;
- obezita;
- zneužívání alkoholu;
- kouření;
- stres ve spojení se zaměstnáním;
- jakákoliv významná stresující událost v dospělosti;
- emigrace;
- život v osamění.

(Pozn.: Některé z rizikových faktorů jsou pro poruchy nálady, úzkostné poruchy a schizofrenii shodné, například stresující události v dětství nebo zneužívání kanabinoidů, proto je uvádíme jen jednou.)

Stanovovali jsme také ty protektivní environmentální faktory u poruch nálady a úzkostných poruch, kde je jejich velikost efektu již známa:^{27–29}

- středomořská dieta;
- dostatečná tělesná aktivita;
- přítomnost podpůrného sociálního zázemí.

(Pozn.: Všem zkoumaným osobám jsme rovněž odebrali žilní krevní vzorek na genetické a epigenetické vyšetření DNA a mikroRNA. Jelikož tato vyšetření doposud z finančních důvodů nebyla provedena, kdy o výzkumný grant na tyto rozborů teprve budeme žádat, bližší podrobnosti těchto vyšetření zde neuvádíme.)

Statistický rozbor

Pro statistickou analýzu výsledků jsme použili statistický software IBM SPSS Statistics verze 22 (Armonk, NY: IBM Corp.). V kvantitativních parametrech byly soubory porovnány pomocí Mannova-Whitneyho U testu, respektive Studentova t-testu pro dva výběry. Pro porovnání souborů v kvalitativních parametrech byl použit chí-kvadrát test, respektive Fisherův přesný test (Fisher's exact test). Normalita rozložení dat byla testována pomocí Shapirova-Wilkova testu. Všechny testy byly prováděny na hladině významnosti 0,05.

Etické aspekty

Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a jejími dodatky k roku 2018.³⁰ Byla schválena Etickými komisemi Fakultní nemocnice Hradec Králové a Fakultní nemocnice Olomouc. Všichni účastníci dobrovolně podepsali „informovaný souhlas“.

VÝSLEDKY

Demografická a klinická data

Do skupiny SMI bylo zařazeno celkem 47 nemocných průměrného věku 40,4 roku, z toho 22 mužů. Do skupiny ANX vstoupilo 49 pacientů průměrného věku 42,3 roku, z toho 15 mužů.

Diagnostické složení bylo následující: SMI – schizofrenie N = 12, bipolární afektivní porucha N = 11, depresivní epizoda N = 9, periodická depresivní porucha N = 5, porucha s bludy N = 3, schizoafektivní porucha N = 3, akutní psychotická porucha N = 2, další diagnózy byly zastoupeny jen ojediněle. ANX – smíšená úzkostně depresivní porucha N = 10, porucha přízpusobení N = 9, panická porucha N = 6, generalizovaná úzkostná porucha N = 5, agorafobie N = 4, další diagnózy byly zastoupeny jen ojediněle. Statisticky významné rozdíly mezi skupinou SMI a ANX (chí-kvadrát test) nebyly shledány v těchto proměnných – věk, poměr mužů a žen, vzdělání (převažovali středoškolaři v přibližně 70 % případů, vysokoškolařů bylo přibližně 15 %), aktuální výkon zaměstnání (kolem 60 % aktuálně zaměstnaných) a soužití (přibližně 30 % aktuálně žijících v manželském či partnerském vztahu). Trend ke statistické významnosti byl shledán ve skutečnosti, zda pacient má nějakého partnera, ať již s ním žije, či nikoliv (SMI 80,9 %, ANX 93,9 %; P = 0,054; chí-kvadrát test). Pacienti SMI však statisticky významně více pobírali invalidní důchod (SMI 63,8 %, ANX 32,7 %; P = 0,002; chí-kvadrát test) a byli bezdětní (SMI 53,2 %, ANX 30,6 %; P = 0,025; chí-kvadrát test). Pokud jde o body mass index, ten byl nesignifikantně vyšší u subjektů SMI (SMI 27,9, ANX 25,9; P = 0,107; Mannův-Whitneyho U test).

Rizikové a ochranné faktory zevního prostředí

Pokud jde o jednotlivé rizikové a ochranné faktory zevního prostředí, uvedené výše, když byly hodnoceny každý zvlášť, statisticky významný rozdíl byl shledán pouze u zneužívání kanabinoidů. To bylo významně vyšší ve skupině SMI (SMI 17 % osob, ANX 0 % subjektů; P = 0,002; Fisherův exaktní test). Trend ke statistické významnosti se prokázal u dětství stráveného ve velkém městě (SMI 8,5 % osob, ANX 0 % subjektů; P = 0,054; Fisherův exaktní test), rovněž u úmrtí některého z rodičů v dětství (SMI 12,8 % osob, ANX 2,0 % subjektů; P = 0,057; Fisherův exaktní test). Nikde jinde statisticky významný rozdíl mezi skupinou SMI a ANX nalezen nebyl (Fisherův exaktní test).

Když však byly všechny rizikové a ochranné faktory sečteny, ukázalo se, že ve skupině SMI bylo rizikových faktorů zevního prostředí významně více než u nemocných ANX. U faktorů ochranných tento rozdíl zjištěn nebyl (tab. 1).

Při zobrazení pomocí kvartilových boxů se rozdíl součtu rizikových faktorů u skupin SMI a ANX jeví takto (graf 1):

Tab. 1. Celkový součet rizikových a ochranných faktorů zevního prostředí u zkoumaných souborů SMI a ANX

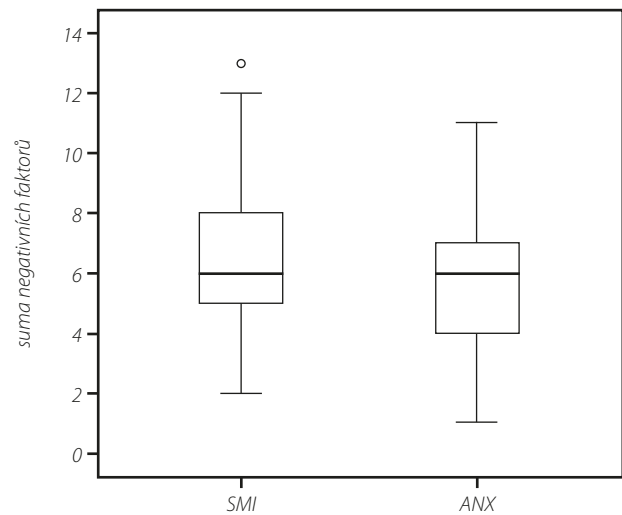
Proměnná		SMI (N = 47)	ANX (N = 49)	P (Mannův- Whitneyho U test)
Součet rizikových faktorů	Průměr	6,6	5,5	0,034
	SD	2,6	2,2	
	Median	6,0	6,0	
	Minimum	2	1	
	Maximum	13	11	
Součet protektivních faktorů	Průměr	1,2	1,3	0,746
	SD	0,7	0,6	
	Median	1,0	1,0	
	Minimum	0	0	
	Maximum	2	2	

DISKUSE

Hlavním našim zjištěním je skutečnost, že u vážných duševních poruch je celková zátěž jedince zevními rizikovými faktory prostředí vyšší než u duševních poruch úzkostných. Dalším našim poznatkem je, že zneužívání kanabinoidů je významně vyšší u skupiny SMI oproti souboru ANX. Rovněž jsme zjistili trend ke statistické významnosti u některých dalších proměnných – vážně duševně nemocní více trávili své dětství ve velkém městě a ve stejné době byli zatíženi úmrtím některého z rodičů. Pacienti SMI statisticky významně více pobírali invalidní důchod a byli bezdětní oproti skupině ANX.

Pokud jde o celkově vyšší zátěž zevními rizikovými faktory u vážných duševních poruch, dle našich znalostí tento jev doposud v odborné literatuře popsán nebyl.^{3,4,13,21,23,24,26} Vysvětlením je skutečnost, že v předchozí době byly jednotlivé rizikové faktory u různých duševních poruch typicky zkoumány zvlášť, nikoliv ve svém celkovém součtu.^{12,20} Co se týče vyššího zneužívání kanabinoidů u nemocných SMI oproti skupině ANX, zde je naše zjištění v souladu s mezinárodní literaturou.^{3,31} Pacienti s vážnými duševními poruchami jsou v obtížnější životní situaci oproti nemocným s úzkostí, z tohoto pohledu se zaměření aktuální psychiatrické reformy v České republice na vážně duševně nemocné jeví jako adekvátní.

Námi prezentované výsledky mají významná omezení. Na první pohled je zřejmé, že se jedná o data počáteční, pilotní, v budoucnu vyžadující mnohem rozsáhlejší zkoumání u větších souborů osob, včetně zdravých dobrovolníků. Vzhledem k demografickým specifikům České republiky s relativně geneticky a etnický homogení bělošskou populací nemusí být naše zjištění relevantní pro země s vyšší mezinárodní migrací obyvatel, ať již



Graf 1. Součet rizikových faktorů u skupin SMI a ANX

v rámci Evropy, či celosvětově. Stresující životní události jsou v naší studii posuzovány subjektivně, nicméně pro jejich vliv je rozhodující právě jejich subjektivní vnímání postiženou osobou, nikoliv jejich „objektivní“ hodnocení, které navíc může být více či méně zatíženo subjektivním přístupem „objektivního“ hodnotitele. V některých případech je „objektivní“ hodnocení výzkumného subjektu obtížné. Pokud někdo trpí epilepsií se záchvaty grand mal jednou za rok, jedná se o „vážně chronické tělesné onemocnění“? Pokud někdo kouřil 10 cigaret denně po dobu pěti let a nyní čtyři roky nekouří vůbec, jedná se o „kuřáka“? V takovýchto případech jsme se řídili vlastním klinickým úsudkem.

Pokud je nám známo, jedná se o první šetření tohoto typu v zemích střední Evropy, kdy rizikové a ochranné faktory zevního prostředí u různých duševních poruch jsou hodnoceny ve své komplexitě, v tomto ohledu je naše studie inovativní.

Studie dále probíhá, je zahrnován stále větší počet subjektů. Postupně plánujeme její rozšíření i na další pracoviště v ČR. Předpokládáme, že dříve či později získáme finanční prostředky na genetický a epigenetický rozbor krevních vzorků, které jsou již nyní všem jedincům zařazeným do studie odebírány.

ZÁVĚR

Výsledky našeho projektu mohou napomoci výzkumu komplexních příčin duševních poruch a tím také ke hledání nových léčebných a preventivních postupů. Zájemce o důkladnější poznání této problematiky můžeme odkázat na 15. světový kongres biologické psychiatrie, který se bude konat ve dnech 27. až 30. června 2021 ve Vídni, viz <https://www.wfsbp-congress.org/>.

LITERATURA

1. Kessler RC, Angermeyer M, Antohony JC et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007; 6 (3): 168–176.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle: IHME 2018. Dostupné na: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf
3. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins 2009.
4. Zwicker A, Denovan-Wright EM, Uher R. Gene-environment interplay in the etiology of psychosis. *Psychol Med* 2018; 48 (12): 1925–1936.
5. Ludwig B, Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Mol Psychiatry* 2016; 21 (11): 1490–1498.
6. Van der Auwera S, Peyrot WJ, Milaneschi Y et al. Genome-wide gene-environment interaction in depression: A systematic evaluation of candidate genes: The childhood trauma working-group of PGC-MDD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018; 177 (1): 40–49.
7. Schiele MA, Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes Brain Behav* 2018; 17 (3): e12423.
8. Ouellet-Morin I, Cote SM, Vitaro F et al. Effects of the MAOA gene and levels of exposure to violence on anti-social outcomes. *Br J Psychiatry* 2016; 208 (1): 42–48.
9. Plana-Ripoll O, Bocker Pedersen C, Holtz Y et al. Exploring Comorbidity Within Mental Disorders Among a Danish National Population. *JAMA Psychiatry* 2019; 76 (3): 259–270.
10. The Brainstorm Consortium. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360 (6395): eaap8757.
11. Modinos G, Lyegbe C, Prata D et al. Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Res* 2013; 150 (2–3): 356–365.
12. Uher R, Zwicker A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environment causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017; 16 (2): 121–129.
13. Huh HJ, Kim KH, Lee HK, Chae JH. The relationship between childhood trauma and the severity of adulthood depression and anxiety symptoms in a clinical sample: The mediating role of cognitive emotion regulation strategies. *J Affect Disord* 2017; 213: 44–50.
14. He K, Guo C, Guo M et al. Identification of serum microRNAs as diagnostic biomarkers for schizophrenia. *Hereditas* 2019; 156: 23.
15. Fries GR, Carvalho AF, Quevedo J. The miRNome of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2018; 233: 110–116.
16. Ferrua CP, Giorgi R, da Rosa LC et al. MicroRNAs expressed in depression and their associated pathways: A systematic review and a bioinformatics analysis. *J Chem Neuroanat* 2019; 100: 101650.
17. Murphy CP, Singewald N. Role of MicroRNAs in Anxiety and Anxiety-Related Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. Epub 2019 Sep 5.
18. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI). Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations. *Schizophr Bull* 2014; 40 (4): 729–736.
19. Quattrone D, Di Forti M, Gayer-Anderson C et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychol Med* 2019; 49 (8): 1378–1391.
20. Padmanabhan JL, Shah JL, Tandon N, Keshavan MS. The „polyenviromic risk score“: aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophr Res* 2017; 181: 17–22.
21. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2019; 4 (5): e229–e244.
22. Chang-Quan H, Xue-Mei Z, Bi-Rong D et al. Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature. *Age Ageing* 2010; 39 (1): 23–30.
23. Köhler CA, Evangelou E, Stubbs B et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018; 103: 189–207.
24. Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2016; 193: 165–174.
25. Stubbs B, Koyanagi A, Hallgren M et al. Physical activity and anxiety: A perspective from the World Health Survey. *J Affect Disord* 2017; 208: 545–552.
26. Swinnen SG, Selten JP. Mood disorders and migration: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 6–10.
27. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2010; 34 (3): 407–419.
28. Lai JS, Hiles S, Bisquera A et al. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 2014; 99 (1): 181–197.
29. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J et al. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Psychiatry* 2018; 175 (7): 631–648.
30. WMA Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects [homepage on the Internet]. The World Medical Association; 2019. Dostupné na: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
31. Guloksuz S, Pries LK, Delespaul P et al. Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry* 2019; 18 (2): 173–182.