

SUVREMENO RAZUMIJEVANJE I LIJEČENJE SHIZOFRENIJE

MEDICINSKA NAKLADA - ZAGREB

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU, MEDICINSKI FAKULTET

BIBLIOTEKA STALNOG MEDICINSKOG USAVRŠAVANJA

Poslijediplomski tečaj

SUVREMENO RAZUMIJEVANJE I LIJEČENJE SHIZOFRENIJE

Sva prava pridržana. Ova je knjiga zaštićena autorskim pravima i ne smije se ni djelomično reproducirati, pohraniti u sustavu za reproduciranje, fotokopirati niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način bez dopuštenja autora i izdavača.

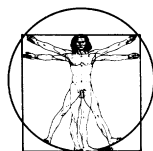
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET
KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU KBC ZAGREB

Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja
I. kategorije

SUVREMENO RAZUMIJEVANJE I LIJEČENJE SHIZOFRENIJE

Urednica i voditeljica tečaja

Prof. dr. sc. Vesna Medved



MEDICINSKA NAKLADA
Zagreb, 2009.

Sadržaj

Depresivni i deficitarni simptomi u shizofreniji kao faktori socijalne disfunkcionalnosti (Jasmina Grubišin)	x
Neurodegenerativni i neuroprotektivni mehanizmi u nastanku i liječenju shizofrenije (Vesna Medved)	xx
Neurokognitivni deficiti kod shizofrenije: istraživanja i klinička praksa (Leonida Akrap)	xx
Rizični faktori u shizofreniji – model međuigre gena i okoliša (Nikolina Jovanović, Vesna Medved)	xx
Antipsihotici: farmakodinamske i kliničke razlike (Marina Šagud, Alma Mihaljević-Peš)	xx
Ekstrapiramidne, metaboličke i druge nuspojave antipsihotika: sličnosti i razlike (Alma Mihaljević-Peš i Marina Šagud)	xx
Indikacije i mehanizam djelovanja ESTa elektrostimulativne terapije i TMSa transkranijalne magnetske stimulacije (Igor Filipčić).	xx
Psihodinamsko razumijevanje i psihoterapijski pristup psihotičnom bolesniku (Vlasta Štalekar)	xx

Predgovor

Poštovane kolegice i kolege,

cilj ovoga tečaja je upoznati vas s aktualnim spoznajama iz različitih teorijskih i praktičnih koncepta shizofrenije koji su nedovoljno poznati ili nedovoljno primjenjivani, a relevantni su u kliničkom radu. To su intervju s naglaskom na razlikovanju depresije od emocionalno deficitarnog stanja, farmakodinamska svojstva psihofarmaka iz kojih proizlaze faktori rizika razvoja metaboličkog sindroma, najnovije spoznaje iz područja neurobiologije i farmakogenetike koji su relevantni u razumijevanju neuroprotektivnog djelovanja lijeka i /ili terapijskog odabira. Osim toga, prvi puta u našoj zemlji predočit će se mogućnosti liječenja transkranijalnom magnetskom stimulacijom. U smislu njegovanja holističkog pristupa duševnom bolesniku polaznici će biti upoznati s osnovama obiteljske psihoterapije za psihotične bolesnike. Tečaj je namijenjen ponajprije psihijatrima, specijalizantima psihijatrije i liječnicima obiteljske medicine, te ostalim specijalistima koji se u svojem radu susreću s navedenom problematikom.

Voditeljica tečaja
Prof. dr. sc. Vesna Medved

Popis predavača

Prof. dr. sc. *Vesna Medved*, dr. med., redovni profesor psihijatrije

Prof. dr. sc. *Miro Jakovljević*, dr. med., redovni profesor psihijatrije

Prof. dr. sc. *Alma Mihaljević Peleš*, dr. med. izvanredni profesor psihijatrije

Dr. sc. *Marina Šagud*, dr. med., asistent na psihijatriji

Nikolina Jovanović, dr. med., znanstveni novak-asistent

Dr. sc. *Igor Filipčić*, dr. med., psihijatar

Mr. sc. *Jasmina Grubišin*, dr. med., psihijatar

Prim. dr. *Vlasta Štalekar*, dr. med., psihijatar

Leonida Akrap, prof. psihologije

Depresivni i deficitarni simptomi u shizofreniji kao faktori socijalne disfunkcionalnosti

Jasmina Grubišin

Heterogenost kliničke prezentacije shizofrenije opisuje tzv. peterokutni model simptoma koji obuhvaća pozitivne, negativne, afektivne, kognitivne i agresivne faktore. Floridni pozitivni simptomi lako su prepoznatljivi, dok su u usporedbi s njima negativni simptomi suptilniji, teže prepoznatljivi i teže se dijagnosticiraju. Stvaranje koncepta negativnih simptoma značajno je zbog toga što su oni već od Bleulera raspoznati kao patognomonični za shizofreniju i oni su ti koji najviše oštećuju bolesnika.¹ Za razliku od pozitivnih simptoma koji imaju epizodičan tijek i obično dobro odgovaraju na terapiju antipsihoticima, negativni simptomi su dugotrajni i slabije reagiraju na terapiju.

NEGATIVNI SIMPTOMI

Negativni simptomi shizofrenije su: zavrtnjeni afekt (smanjen opseg i intenzitet emocionalne ekspresije, smanjenje mimike, modulacije osjećaja i komunikativnih gesta), emocionalno povlačenje, osiromašen raport, pasivnost, apatično socijalno povlačenje, poteškoće apstraktnog mišljenja, gubitak spontaniteta, stereotipno razmišljanje, alogija (poremećaj u komunikaciji koji se manifestira kao reducirana fluentnost i produktivnost misli i govora), avolucija (reducirano smisleno, k cilju usmjereno ponašanje, nedostatak motivacije), anhedonija (nedostatak zadovoljstva), poremećaj pažnje (Tablica 1). Iako

su u svojoj kliničkoj prezentaciji manje dramatični nego pozitivni simptomi, upravo negativni simptomi determiniraju funkcioniranje bolesnika i ishod bolesti.

Negativni simptomi shizofrenije u fokusu su interesa zadnjih godina. Navedeni su među karakterističnim simptomima (kriterij A) u DSM-IV-TR kriterijima za shizofreniju.² Ovdje se radi o primarnim negativnim simptomima koji su intrinzički aspekt shizofrenije, perzistiraju i povezani su s lošijim kliničkim ishodom. Uz primarne, postoje i sekundarni negativni simptomi. Sekundarni negativni simptomi mogu biti odraz pozitivnih simptoma (pa su s njima i vremenski povezani), mogu biti nuspojava antipsihotika ili odraz institucionalizacije odnosno socijalne izolacije nametnute stigmom shizofrene bolesti. Negativni simptomi mogu biti sekundarni depresivnim simptomima ili socijalnoj deprivaciji. Među shizofrenim bolesnicima, oko 20% ima značajne primarne negativne simptome. Prevalenciju sekundarnih negativnih simptoma teže je procijeniti jer se oni mijenjaju ovisno o njihovim uzrocima i jer mogu biti superponirani na kronične, rezidualne primarne negativne simptome.³ Klinička ekspresija primarnih i sekundarnih negativnih simptoma ista je, usprkos njihovoj različitoj etiologiji. Detekcija i dijagnosticiranje negativnih simptoma može biti teško ne samo zato što je njihova klinička ekspresija manje očita

Tablica 1. Prikaz negativnih simptoma

SIMPTOM	KLINIČKE MANIFESTACIJE
Zaravnjen afekt	Nepromijenjivost izraza lica, monoton glas,
Osiromašena komunikacija	Reduciran kapacitet započinjanja i/ili održavanja konverzacije; oskudan, siromašan sadržaj
Osiromašen raport	Nedostatak interpersonalne empatije i otvorenosti u razgovoru; smanjena verbalna i neverbalna komunikacija
Avolicija	Pasivnost, reduciran kapacitet za započinjanja k cilju usmjerenih radnji
Apatija	Gubitak spontanosti i interesa, emocionalna neangažiranost i distanciranost,
Anhedonija	Nesposobnost doživljavanja zadovoljstva u uobičajeno ugodnim životnim aktivnostima kao što su rekreacija, hrana, socijalne interakcije i seksualni život
Nedruštenost	Socijalna izolacija zbog aktivnog ili pasivnog socijalnog povlačenja, smanjeno zanimanje i inicijativa u društvenim interakcijama
Psihomotorna retardacija	Ograničena pokretljivost tijela, spori pokreti
Poremećaj pažnje	Lako odustajanje od bilo kakvih zadataka, slab mentalni fokus

nego u pozitivnih simptoma, nego i zato što negativni simptomi mogu biti maskirani pozitivnim simptomima i mogu biti zamijenjeni afektivnim i kognitivnim oštećenjima. Pravilnom procjenom i dijagnosticiranjem negativnih simptoma mogu se isključiti komorbidni afektivni i/ili kognitivni poremećaji koji prikrivaju negativne simptome i tako napraviti distinkciju između primarnih negativnih simptoma i potencijalno reverzibilnih i kurabilnih sekundarnih negativnih simptoma.³

PATOFIZIOLOGIJA NEGATIVNIH SIMPTOMA: NEUROBIOLOŠKI I KOGNITIVNI MODEL

Današnji model patofiziologije shizofrenije opisuje da strukturne ili funkcionalne lezije prekidaju funkcionalni integritet neuronskih krugova, a poremećeno procesiranje informacija u ključnim regijama mozga povezano je sa specifičnim simptomima bolesti.⁴ S negativnim i afek-

tivnim simptomima povezuje se prefrontalni korteks, posebno mezokortikalni i ventromedijalni prefrontalni korteks, a dorzolateralni prefrontalni korteks povezuje se s kognitivnim simptomima.⁴ Značajno manji volumen prefrontalne bijele tvari (poglavito orbitofrontalne subregije) opisan je u shizofrenih bolesnika s izraženim negativnim simptomima (u usporedbi s onima sa slabije izraženim negativnim simptomima).^{5,6,7}

Godinama dobro poznata hiperdopaminergička hipoteza shizofrenije odviše je simplificirana i redukcionistička, pa je danas reformulirana i inkorporira hiperdopaminergiju ali i hipodopaminergiju u odgovarajućim moždanim putevima / krugovima. Naime, deficit dopaminergičke transmisije također je karakteristika shizofrenije. Iako postoje jasni dokazi za hiperdopaminergičku hipotezu, ona objašnjava samo pozitivne simptome shizofrenije. Posebno je robusno njome objašnjen

učinak antipsihotika. Međutim, klasični antipsihotici, koji su dopaminski antagonisti, mogu izazvati i ponašanje sukladno negativnim simptomima shizofrenije, i u eksperimentalnih životinja i na zdravim dobrovoljcima. Sličnost s nekim aspektima Parkinsonove bolesti (za koju znamo da postoji gubitak dopaminskih neurona) također podupire hipotezu dopaminskog deficita kao odgovornog za negativne simptome shizofrenije. Te opservacije su i dovele su do reformuliranja dopaminske hipoteze. Smatra se da je višak dopaminergične transmisije ograničen na mezolimbčki put i odgovoran je za pozitivne simptome shizofrenije dok je *smanjena* dopaminergička neurotransmisija u mezokortikalnim projekcijama u dorzolateralni prefrontalni korteks odgovorna za kognitivne i bar neke negativne simptome sch, a afektivni i dio negativnih simptoma odraz su deficitarne dopaminergičke transmisije u mezokortikalnim projekcijama u ventromedijalni prefrontalni korteks.^{4,5}

Razmatraju se i drugi neurotransmiteri, posebice serotonin i glutamat. Periferne koncentracije serotonina niže su u bolesnika s negativnim simptomima, u usporedbi sa zdravim kontrolama.⁸ Povezanost serotoninergične aktivnosti i negativnih simptoma pokazuje i superiorno djelovanje serotoninско-dopaminskih antagonista na negativne simptome, u usporedbi s klasičnim antipsihoticima.⁵ Istražuju se i novi antipsihotici koji djeluju modificirajući glutamatnu neurotransmisiju. Opisano je da aktivacija NMDA receptorskog kompleksa na glicinskom veznom mjestu pomoću glicina, D-cikloserina ili D-serina smanjuje negativne simptome u shizofrenih bolesnika.⁸

Neurokognitivni model objašnjava negativne simptome kao problem u generi-

ranju spontanih, voljnih radnji odnosno nemogućnost izvršenja voljnih aktivnosti u najširem smislu. Primjerice, bolesnik s negativnim simptomima će poslušno rješavati složene psihologijske testove kada to od njega tražimo, ali sam neće spontano započinjati gotovo nikakve radnje. U odsutnosti signala iz okoline, shizofreni bolesnik ne radi ništa ili samo perseverira. Takav se koncept može proširiti i na opće siromaštvo bazičnih aktivnosti, pokreta (gesta) i komunikacije koji su u podlozi biheioralnih znakova kao što su afektivna zaravnjenost i socijalno povlačenje.⁹

DEFICITARNI SINDROM U SHIZOFRENIJI

Primarni negativni simptomi nekad se nazivaju i deficitarni simptomi. Takva terminologija potencijalno dovodi do zabune i miješanja s *deficitarnim sindromom*, koji se odnosi na one shizofrene bolesnike u kojih su onesposobljavajući primarni negativni simptomi prisutni barem 12 mjeseci. Tako suvremena klasifikacija TSM-IV-TR izdvaja skupinu bolesnika s „*deficitarnom shizofrenijom*“ prema jasno definiranim kriterijima.

Trebaju biti prisutna barem dva od slijedećih šest obilježja, klinički značajnog intenziteta:

- Ograničen afekt
- Smanjen raspon emocionalne ekspresije
- Siromaštvo govora
- Suženi interesi
- Smanjen osjećaj za svrsishodne radnje
- Smanjena društvenost.

Dva ili više navedenih obilježja moraju biti prisutni barem 12 mjeseci i uvijek su bili prisutni za vrijeme razdoblja kliničke

stabilnosti (uključujući kronična psihotična stanja). Ti simptomi mogu ali ne moraju biti registrirani za vrijeme prolaznih epizoda akutne psihotične dezorganizacije ili dekompenzacije.²

Čini se da ta grupa bolesnika ima poseban oblik bolesti, jer se razlikuje u simptomima i znacima bolesti, tijeku bolesti, rizičnim i etiološkim čimbenicima, patofiziološkim korelatima i odgovoru na terapiju. Od znakova i simptoma bolesti, deficitarni bolesnici imaju izraženije negativne simptome ali i manje emocionalnosti (depresije, krivnje, hostilnosti i anksioznosti) i rjeđe su skloni zlouporabi droga. Također imaju blaže izražene sumanutosti socijalnog sadržaja, uključujući sumnjičavost. Kognitivna oštećenja deficitarnih bolesnika izraženija su nego u nedeficitarnih bolesnika. Deficitarni bolesnici imaju teži tijek bolesti, veću prevalenciju abnormalnih nevoljnih pokreta prije uvođenja antipsihotika i lošije socijalno funkcioniranje premorbidno. Početak prve psihotične epizode u takvih bolesnika je obično šaljajući, i dugoročno pokazuju slabiji oporavak nego nedeficitarni. Deficitarni bolesnici rjeđe stupaju u brak. Usprkos njihovoj niskoj razini funkcioniranja i većoj socijalnoj izolaciji, što bi prema očekivanjima povećalo u njih razinu stresa a time i rizik ozbiljne depresije, deficitarni bolesnici ipak imaju manji rizik oboljevanja od velikog depresivnog poremećaja i manji rizik suicidalnosti. Deficitarni bolesnici su izolirani i ozbiljno oštećeni ali se uglavnom ne žale, kao da i nisu svjesni svog oštećenja i nefunkcioniranja. Deficitarni shizofreni bolesnici češće se rađaju tijekom ljeta, dok nedeficitarni zimi. Deficitarna shizofrenija povezuje se s većim obiteljskim rizikom oboljevanja od shizofrenije i blagim simptomima,

nalik na deficitarne u nepsihotičnih rođaka deficitarnih bolesnika. Deficitarni su češće muškarci. Psihopatologija deficitarnih bolesnika odražava se i na terapiju: nemotiviranost, kognitivna oštećenja, manjkav osjećaj subjektivne patnje zbog vlastitog insuficijentnog funkcioniranja i asocijalnost umanjuju efikasnost psihosocijalnih intervencija kao i njihovu suradljivost pri uzimanju terapije.¹

PROCJENA NEGATIVNIH SIMPTOMA

Budući da su negativni simptomi tako važni za ishod i prognozu bolesti, važno je i mjeriti ih u kliničkoj praksi i kliničkim studijama. U kliničkim studijama mjerenjem negativnih simptoma mjeri se uspješnost farmakoterapije, psihosocijalnih, kognitivnih i biheviornalnih intervencija. U kliničkoj praksi, mjerenjem negativnih simptoma indentificiraju se bolesnici koji imaju značajne negativne simptome, a također se mjeri i uspješnost farmakoterapije i drugih terapija. Ljestvice koje se koriste za mjerenje negativnih simptoma su: PANSS (podljestvica negativnih simptoma), SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms), NSA-16 (Negative Symptom Assessment), SDS (Schedule for the Deficit Syndrome). Neke od negativnih simptome možemo lako primijetiti za vrijeme kliničkog intervjua i bez posebnih mjernih instrumenata, primjerice izbjegavanje kontakta očima, zapušten izgled, siromaštvo govora. Najšire primjenjivana ljestvica za mjerenje negativnih simptoma je SANS. SANS ima 25 čestica organiziranih u 5 podljestvica: afektivna zavravnjenost, alogija, anhedonija, avolicija – apatija i pažnja.¹⁰

Mjerne ljestvice imaju i svoja ograničenja. Niti jedna od navedenih ljestvica ne

omogućava definitivnu distinkciju između primarnih i sekundarnih negativnih simptoma. Također ne omogućavaju distinkciju između preklapajućih kognitivnih i afektivnih simptoma koji imaju sličnu kliničku prezentaciju. Iako mjerni instrumenti pomažu u dijagnostici i procjeni pojedinih simptoma, klinička procjena je ovdje, kao i u mnogim drugim situacijama, nezamjenljiva.

DEPRESIVNI SIMPTOMI U SHIZOFRENIJI

Depresivni simptomi prepoznati su još u prvim opisima shizofrenije. Depresivno raspoloženje, anksioznost, osjećaj krivnje, napetost, iritabilnost, zabrinutost često prate shizofreniju. Učestalost depresivnih simptoma u shizofrenih bolesnika studije bilježe u vrlo velikom rasponu od 7% do 75%. Iako je profil simptoma depresije u shizofrenih bolesnika sličan onome nepsihotičnih bolesnika, čini se da se depresija pojavljuje u skupini shizofrenih bolesnika

s određenim karakteristikama. Bolesnici svjesni svoje bolesti češće imaju depresivne simptome, dok su oni s deficitarnom shizofrenijom relativno „otporni“ na depresiju, unatoč lošem funkcioniranju i socijalnoj izolaciji. Sumnjičavost može biti povezana s većim rizikom depresije. Zloupotreba alkohola također je povezana s depresijom u shizofrenih bolesnika.¹ Tablica 2 prikazuje depresivne sindrome u shizofreniji.

Prisutnost depresivnih simptoma povezuje se sa lošijim ishodom, oštećenim funkcioniranjem, subjektivnom patnjom, većom učestalošću relapsa i rehospitalizacije i suicidalnošću. Depresivni simptomi pogoršavaju kvalitetu života¹¹ i povećavaju rizik suicida¹², psihotičnog relapsa i psihijatrijske hospitalizacije¹³. Depresivni češće koriste zdravstvene usluge (hitne službe, psihijatrijske ambulante); češće su opasni za sebe i druge (nasilnici i/ili žrtve, suicidalni), imaju više problema s ovisnošću, lošije socijalne i obiteljske odnose i kvalitete

Tablica 2. Depresivni sindromi u shizofreniji

Sindrom	
Depresivne sumanutosti i halucinacije	Depresivne halucinacije Sumanutosti krivnje Hipohondrijske sumanutosti Katastrofične sumanutosti
„Jednostavna“ depresija	Subjektivni osjećaj depresivnog raspoloženja Beznade Suicidalni planovi i/ili pokušaji Opservirana depresivnost
Specijalni simptomi depresije	Samoomalovažavanje Patološka krivnja Otopljenja percepcija Izgubljen afekt
Drugi simptomi depresije	Gubitak tjelesne težine Rano buđenje Gubitak libida

tu života, nižu razinu motiviranosti, nižu razinu funkcioniranja, lošije mentalno i fizičko zdravlje, slabiju suradljivost u uzimanju lijekova, i niže životno zadovoljstvo. Ta opažanja mogu biti povezana sa slabijom suradljivošću u uzimanju lijekova u bolesnika s komorbidnim depresivnim simptomima, što nadalje povećava njihov rizik od relapsa, hospitalizacije i egzacerbacije simptoma.^{14,15}

Govoreći o depresivnim simptomima u shizofreniji, valja spomenuti i termin *postpsihotične depresije* koji je danas manje popularan, iako po mnogo čemu problematičan. Kao prvo, taj termin implicira ozbiljnu depresiju kao direktan odgovor na psihotično iskustvo. Mnogi bolesnici razvijaju depresivne simptome dugo nakon egzacerbacije psihoze, tako da pojam *postpsihotična* gubi na značenju. Depresivni simptomi također često i prethode psihozi, u dva aspekta: (1) prije prve jasno deficirane psihotične epizode mnogi bolesnici imaju razdoblje nepsihotičnih simptoma koje traje tjednima/mjesecima i često uključuje depresivne simptome i (2) u bolesnika s psihotičnom epizodom u anamnezi, nekoj od slijedećih epizoda mogu prethoditi simptomi depresivnog raspoloženja, anksioznosti, iritabilnosti.¹

Procjena depresivnih simptoma u shizofreniji

Najčešće korištene ocjenske ljestvice za procjenu depresivnih simptoma u shizofreniji su *Calgary Depression rating scale for schizophrenics* i *Hamilton depression rating scale* (HAM-D).¹⁰

Calgary Depression rating scale for schizophrenics sadrži slijedeće čestice: depresija, beznade, samoomalovažavanje, osjećaj krivnje, jutarnja depresija, rano buđenje, suicidalnost, uočena depresija tijekom in-

tervjua. Prednost ove ljestvice je u tome što specifično mjeri depresiju a ne pozitivne ili negativne simptome niti nuspojave antipsihotične terapije.

Hamilton depression rating scale sadrži slijedeće čestice: depresivno raspoloženje, suicidalnost, insomnija, rad i aktivnosti, retardacija, agitacija, anksioznost, somatski simptomi, hipohondrija, gubitak tjelesne težine, uvid, dnevne varijacije, depersonalizacija i derealizacija, paranoidni simptomi i opsesivni simptomi. HAM-D je široko prihvaćena ljestvica za mjerenje depresije općenito.

Diferencijalna dijagnostika negativnih i depresivnih simptoma

Postoji klinička sličnost između negativnih, afektivnih i kognitivnih simptoma. Apatija, anhedonija i psihomotorna retardacija zajednički su negativnim simptomima i depresiji, dok su poremećaj pažnje i siromaštvo komunikacijskih vještina zajednički negativnim i kognitivnim simptomima.³ Te se vrste simptoma mogu međusobno preklapati. Na primjer, ozbiljna depresija koja prati shizofreniju, može se manifestirati kao zaravnjen afekt, siromaštvo govora, socijalno povlačenje, zapuštanje higijene, nezainteresiranost za društvene i rekreativne aktivnosti, osiromašen raport, zakazivanje na radnom mjestu. Međutim, antidepresivi mogu značajno poboljšati te simptome u depresivnog bolesnika ali oni ne popravljaju dugotrajne idiopatske negativne simptome shizofrenije. Navodimo nekoliko primjera preklapanja simptoma i poteškoća u diferencijalnoj dijagnostici. Da li su problemi u socijalnom funkcioniranju primarni negativni simptom ili sekundarni, povezan sa stigmom shizofrenije? Da li je afektivna

zaravnjenost primarni negativni simptom ili sekundarni efekt antipsihotične terapije (akinezija)? Da li su apatija i anhedonija primarne ili su dio komorbidne depresije? Da li je nesposobnost obavljanja svakodnevnih rutinskih aktivnosti primarni negativni simptom (poremećaj pažnje), sekundarni negativni simptom (sedacija uzrokovana terapijom) ili kognitivni deficit?

Depresija i negativni simptomi preklapaju se u mnogim aspektima. Poremećaj sna, gubitak apetita, nezainteresiranost, anhedonija, anergija, gubitak motivacije, psihomotorna retardacija, poteškoće koncentracije, poremećaj pažnje mogu se preklapati. Neki drugi simptomi, ipak su specifičniji za pojedinu domenu, primjerice, zaravnjeni afekt ubrajamo u negativne simptome, dok su jasno tužno raspoloženje i osjećaj krivnje znak depresije.

Većina istraživanja ipak navodi da su negativni simptomi indikator težine shizofrenije, dok su depresivni simptomi povezani s općim funkcioniranjem i subjektivnom kvalitetom života.^{16,17}

SOCIJALNA DISFUNKCIONALNOST

I negativni i depresivni simptomi negativno se odražavaju na socijalnu funkcioniranje shizofrenih bolesnika. Stupanj izraženosti negativnih simptoma određuje da li će bolesnik moći živjeti samostalno, održavati stabilne društvene odnose i raditi. Negativni simptomi mogu biti prisutni i između psihotičnih epizoda i u odsutnosti pozitivnih simptoma reducirati socijalno i radno funkcioniranje. Usprkos velikom napretku psihofarmakologije, antipsihotici još uvijek nisu dovoljno efikasni u liječenju negativnih dimenzija bolesti. U dijela psihijatarata to čak stvara pesimizam –

čemu evaluirati kompleksne negativne simptome kada nema odgovarajućeg lijeka?³ Sadašnja paleta antipsihotika i dalje ima ograničen učinak na negativne simptome, ali psihosocijalne intervencije (uz antipsihotičnu terapiju) mogu značano reducirati te simptome. Posebno je ovdje važno i rano otkrivanje bolesti. Skraćivanje trajanja neliječene psihoze (engl. DUP - duration of untreated psychosis) ima učinka na tijek bolesti i funkcioniranje bolesnika, sugerirajući sekundarnu prevenciju negativne psihopatologije u bolesnika s prvom psihotičnom epizodom. Bolesnicima otkrivenim i liječenim u ranim stadijima bolesti (kratak DUP) prevenira se eskalacija negativnih simptoma. Intenzitet deficita u takvih bolesnika ostaje približno onakav kakav je bio kad je liječenje započeto. To je na prvi pogled dokaz da rano otkrivanje i terapija mogu utjecati na srž procesa neurobiološkog deficita u shizofreniji i tako mijenjati (poboljšavati) tijek i prognozu na bolje.¹⁸

Shizofreni bolesnici s komorbidnim depresivnim simptomima imaju, dugoročno gledano, lošiji funkcionalni ishod u usporedbi s nedeprativnim. Njihova lošija kvaliteta života, češće korištenje zdravstvenih usluga i češći problemi sa zakonom poctavaju potrebu za specifičnim terapijskim intervencijama. Liječenje nepsihotične, depresivne dimenzije shizofrenije je kritički dio oporavka u takvih bolesnika.

Zbog svega navedenog, a i zbog činjenice da shizofrenija počinje u ranoj životnoj dobi, uzrokuje značajna i dugotrajna oštećenja, liječenje shizofrenije je vrlo složen proces koji obuhvaća rano otkrivanje bolesti, prepoznavanje kompletne kliničke slike, specifičnu farmakoterapiju usmjerenu prema simptomima i brojne rehabilitacijske postupke.

Literatura

1. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry Lippincott Williams & Wilkins; Tenth Edition edition, 2002
2. DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, 2000.
3. Möller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry* 2007;22:380-386
4. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press, 2008
5. Winograd-Gurvich C, Fitzgerald PB, Georgiu-Karistianis N, Bradshaw JL, White OB. Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin* 2006;70:312-321.
6. Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H et al. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000;57: 471-480.
7. Wible CG, Anderson J, Shenton ME et al. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study, *Psychiatry Res. Neuroimag. Sec.*2001;108: 65-78.
8. Rao ML, Moller HJ. Biochemical findings in schizophrenia and their putative relevance to pharmacologic treatment: a review. *Neuropsychobiology* 1994;30: 160-172.
9. Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroglu B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research* 2006;145:99-103
10. Sajatovic M, Ramirez LF. *Rating Scales in Mental Health*. Lexi-Comp Inc, 2006
11. Reine G, Lancon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108(4):297-303.
12. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001;15(2):127-135.
13. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999; 46(3):365-373.
14. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Kinon BJ The Burden of Depressive Symptoms in the Long-Term Treatment of Patients With Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007; 90(1-3): 186-197.
15. Heald A, Morris J, Soni SD. Characterisation of depression in patients with schizophrenia. *Indian J Med Res* 2008;127:544-550
16. Rocca P, Bellino S, Calvarese P et al. Depressive and negative symptoms in schizophrenia: different effects on clinical features. *Comprehensive Psychiatry* 2005; 46:304-310
17. Leifker FR, Bowie CR, Harvey PD. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: The influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Sch Research* 2009;115:82-87
18. Melle I, Larsen TK, Haahr U, et al. Prevention of Negative Symptom Psychopathologies in First-Episode Schizophrenia *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(6):634-640.

Neurodegenerativni i neuroprotektivni mehanizmi u nastanku i liječenju shizofrenije

Vesna Medved

Posljednjih pedesetak godina intenzivno se istražuju uzroci shizofrenije, iako su oni zasad uglavnom nepoznati, možemo liječenjem utjecati na tijek bolesti, a sve vjerojatnije i na nepoznate mehanizme koji bolest izazivaju.

Krajem 19. stoljeća Kraepelin je prvi iznio koncept da je shizofrenija progresivna bolest mozga. To je mišljenje tijekom desetljeća u različitoj mjeri prihvaćano ili odbacivano. Njegov suvremenik Emil Bleuler, koji je stvorio koncept shizofrenije, iznosi da je to rascijep duše s nekoliko mogućih ishoda. Jaspersu je bio bliži biologijski koncept, iako se on više bavio fenomenologijom. Nakon duge ere psihoterapije i obiteljske psihoterapije, a pod utjecajem prvenstveno razumijevanja djelovanja psihofarmaka, shizofrenija se ponovno shvaća kao bolest koja je biologijski uvjetovana.

Takvom shvaćanju prethodila su istraživanja prirodnog tijeka bolesti. Kraepelinovo istraživanje odvijalo se u današnjoj Estoniji gdje je došao do zaključka da je bolest kronično devastirajuća. Suvremenici su mu zamjerali da je njegova opservacija posljedica nerazumijevanja jezika.

Ovo shvaćanje održalo se do 60-ih godina 20. stoljeća kada su započele studije praćenja shizofrenih bolesnika u zajednici. Zamjećena je velika heterogenost tijeka bolesti, u oko polovine bolesnika ishod bolesti bio je povoljan, a u oko 20% devastirajući. Interesantne su studije koje su kroz

tridesetak godina pratile shizofrene bolesnike, a budući da je praćenje provedeno prije psihofarmakološke ere, možemo govoriti o prirodnom tijeku bolesti. U oko 10% bolesnika nađen je povoljan ishod bolesti. Aktualna istraživanja koja prate učinak psihofarmaka nalaze simptomatsku remisiju u oko polovine bolesnika, adekvatno socijalno funkcioniranje u oko 30%. Međutim simptomatska remisija uz adekvatno socijalno funkcioniranje u trajanju od najmanje dvije godine nalazi se tek u 13% bolesnika. Ovi podaci navode na razmišljanje ako se uzme u obzir prirodan tijek bolesti.

Jedno drugo praćenje u trajanju od 10 godina provedeno od 1990. do 2000. godine nalazi postojanje pozitivnih i negativnih simptoma tijekom prve godine, te opisuje da deterioracija koja se desi tijekom prve tri godine dalje uglavnom više ne napreduje, pa bi stanje nakon prve tri godine bilo i najbolji pretskazatelj tijeka bolesti. Važan čimbenik je vrijeme trajanja neliječene psihoze. Naime, što je period neliječenja duži to su ishodi u smislu globalnog funkcioniranja i izraženosti pozitivnih i negativnih simptoma lošiji, tj. lošiji je simptomatski i funkcionalni oporavak. Pokazano je naime da je dužina neliječene psihoze u svezi s progresijom morfoloških promjena na mozgu o čemu će kasnije biti riječi.

Aktualno je mišljenje da je liječenje prve psihotične epizode presudno za konačni ishod bolesti. Takozvani fenomen platoa se uspostavlja nakon 2 do 3 godine kada se ustabili psihopatologija i socijalna disfunkcionalnost. Zato se do tog perioda mora energično liječiti psihopatologija i socijalna disfunkcionalnost.

Mnogobrojna su istraživanja posvećena etiologiji i patofiziologiji shizofrenije. Gotovo je sigurno da je genetika najvažnija u etiologiji bolesti. Međutim u širem smislu aktualne su neuroanatomske teorije, metaboličke teorije, teorije apoptoze stanica, hipoteza neurogeneze i neurotransmitterske teorije. U ovom ćemo se izlaganju ukratko osvrnuti na neuropatološke nalaze i neurokemijsku disfunkciju, dok ćemo naglasak staviti na shizofreniju kao neurodegenerativnu bolest.

Postmortem studije apostrofiraju patologiju strijatuma u shizofrenih bolesnika, smanjenje prekusora acetilkolina u nukleus akumbes. Imunohistokemijski markeri za kolinergičke markere u strijatumu su značajno reducirani. Analizirana je i gustoća kolinergičkih vlakana u strijatumu shizofrenih bolesnika koji po dvadeset godina nisu uzimali terapiju, te je nađeno da

je njihova zastupljenost daleko manja u odnosu na liječene shizofrene bolesnike i naravno u odnosu na kontrolnu skupinu. Nalaz je interesantan i u odnosu na potencijalni učinak lijekova, a postavlja se i pitanje koje posljedice na neurokemijska zbivanja ima strijatalna patologija. Radioaktivno obilježeni markeri za dopamin pokazuju povećano nakupljanje u nukleus kaudatusu, putamenu, orbitofrontalnom korteksu, prednjem korteksu cingulatusu i temporalnom korteksu. To se odnosi na bolesnike sa shizofrenijom koji ne uzimaju terapiju.

Drugi interesantan pristup su istraživanja psihomimetika, npr. ketamina koji je agonost NMDA glutamatnih receptora. Pokazano je da on izaziva shizofrene simptome u zdravih dragovoljaca i egzacerbaciju simptoma u bolesnika sa shizofrenijom. Ketamin izaziva poremećaj mišljenja kao u shizofreniji. Glutaminergički NMDA antagonisti ketamin i fenilciklidin izazivaju u zdravih simptome koji nalikuju shizofreniji. LSD serotoniniski agonist i amfetamin dopaminski agonist izazivaju sindrom koji nije toliko sličan shizofreniji, pogotovo u odnosu na poremećaj mišljenja. Zaključno, vjerojatno je da je primarni patološki proces u strijatumu s posljedičnom dopaminskom i glutamatnom disfunkcijom.

Predominantno mišljenje 1980.-ih i 1990.-ih godina je bilo da je shizofrenija neurorazvojna bolest koja započinje u fetalnom razdoblju, razvija se u adolescenciji i trigerira u ranoj odrasloj dobi. Primjenom brain imaging tehnika pokazalo se da se radi o progresivnoj bolesti mozga čija je etiologija i patogeneza složena. Bazično postoji abnormalni neuralni razvoj, a potom neuralna degeneracija. Genetska alteracija zahvaća nekoliko regija i kromosomalne abnormalnosti. Utjecaj imaju i faktori okoline kao prenatalni stres i manjkava perinatalna skrb. Na kraju javlja se progresivna deterioracija i gubitak kortikalnog volumena posebno u prefrontalnom korteksu.

Morfološke promjene na mozgu započinju i prije pojave prve epizode. Studija NIMH iz 2001. godine potvrdila je Kraepelinov koncept da je shizofrenija progresivna bolest mozga. Kroz pet godina praćena je grupa adolescentnih shizofrenih bolesnika. Svakom od njih NMR je učinjen na početku praćenja, nakon dvije

godine i nakon 5 godina, a kako bi se dobi-
la dinamika promjena. Na početku psiho-
tičnog procesa nađen je značajni gubitak
volumena sive moždane supstance u fron-
talnim regijama koji se vremenom širio na
temporalne i parijetalne regije. Siva
moždana masa gubila se po stopi od 2 do
4% godišnje, a za usporedbu gubitak u
Alzheimer ovoj bolesti iznosi oko 5%
godišnje. U shizofreniji taj gubitak nije to-
liko agresivan i progresivan i nepoznato je
kakove je prirode budući ne završava letal-
no.

Značajna je studija u kojoj je longitudi-
nalno praćeno sto shizofrenih bolesnika.
Praćenje je trajalo 5 godina, NMR je učin-
jen na početku studije i nakon 5 godina.
Prosječno trajanje bolesti bilo je 11 godina.
Gubitak sive supstance nađen je u po-
dručju lijeve gornje frontalne aree, lijevog
gornjeg temporalnog girusa, desnog nuk-
leusa kaudatusa i desnog talamusa. Zak-
ljučuje se da postoji gubitak sive moždane
supstance analogno vramanu trajanja bo-
lesti i da je gubitak najizraženiji u pod-
ručju frontalne i temporalne aree. Ovo
praćenje je pokazalo da je gubitak korti-
kalnog volumena proporcionalan broju
hospitalizacija, tj. da svaki recidiv dovodi
do gubitka kortikalne mase. Iste rezultate
našla je i studija koja je obuhvatila 36 bole-
snika sa prvom psihotičnom epizodom
koji su praćeni godinu dana. Pokazano je
da je u bolesnika u odnosu na kontrolnu
skupinu došlo do smanjenja ukupnog vo-
lumena mozga, smanjenja volumena sive
supstance i povećanje lateralnih ventriku-
la. Gubitak volumena mozga bio je u
značajnoj korelaciji sa lošim kliničkim
ishodom.

Zaključak navedenih istraživanja je da
longitudinalne studije NMRom nalaze
promjene na mozgu već i u prvoj psiho-

tičnoj epozodi te da su te promjene progre-
sivne. U svezi sa time postavlja se pitanje
koja je uloga antipsihotika na te procese.
Prekliničke studije sa pojedinim atipičnim
antipsihoticima su pokazale da oni imaju
neurotoksično, neurogenetično i neuro-
protektivno djelovanje.

Samo je nekoliko kliničkih studija
uspoređivalo utjecaj tipičnih vs. atipičnih
antipsihotika na kognitivno funkcioniran-
je i morfološke promjene mozga. Odgovor
na ovo pitanje istraživala je multicen-
trična, randomizirana studija koja je uk-
ljučila 263 bolesnika sa prvim psihotičnim
mahom. Uspoređivalo se djelovanje halo-
peridola vs olanzapina, period praćenja je
bio tri godine, na početku liječenja, nakon
godine dana i nakon dvije godine ispiti-
vano je kognitivno funkcioniranje i učinjen
je NMR. Za skupinu bolesnika na halope-
ridolu je pokazano da progresivno tijekom
liječenja dolazi do smanjenja volumena
korteksa. U bolesnika liječenih olanzapi-
nom tijekom prve godine došlo je do mini-
malnog smanjenja volumena nakon čega
se javila tendencija uspostave volumena
korteksa kakav je bio na početku. Zak-
ljučno rezultati ove studije ukazuju na
određeno toksično djelovanje haloperidola
per se ili izostanak njegovog neuroprote-
ktivnog djelovanja i postojanje neuropro-
tektivnog ili neurotrofičnog učinka olan-
zapina.

Istraživanje morfoloških promjena na
mozgu shizofrenih bolesnika istraživala je
i osmogodišnja longitudinalna NMR stu-
dija koja je obuhvatila 96 bolesnika. Bole-
snici su liječeni olanzapinom i klozapi-
nom. Uočeno je da što je doza olanzapina
bila veća to su manje bile izražena atrofije
u gornjoj frontalnoj regiji. Istovjetno je
nađeno i za bolesnike na klozapinu, tj. u
bolesnika na većim dozama klozapina

promjene na girus frontalis superioru bile su slične onima u kontrolnoj skupini.

Jedno od mogućih objašnjenja navedenih rezultata je da lijekovi utječu na metaboličke procese na staničnom nivou, te preko toga na moždane strukture, ali je moguće da haloperidol ima toksični učinak. Naime ustanovljeno je da liječenje klasičnim antipsihoticima uzrokuje povećanje nukleusa kaudatusa sa promjenama na strijatalnim neuronima i promjenu morfologije dendrita u korteksu. Nameće se interpretacija da su promjene kortikalnog volumena posljedica patofizioloških procesa vezanih za shizofreniju, te da olanzapin, ali ne haloperidol, ublažava tu progresiju.

U uskoj svezi sa navedenim procesima je i period neliječene psihoze za koji je dokazano da značajno utječe na konačni ishod liječenja. Meta analize su pokazale da što je period neliječenja psihoze duži da je to ishod liječenja nakon 6 mj i nakon godine dala lošiji. Aktualno je mišljenje da je rano i adekvatno liječenje prve psihotične epizode presudno za tijek bolesti.

Dragocijene informacije o prirodnom tijeku bolesti bilježila je studija koja je pratila fenomenologiju u 90 bolesnika s prvom epizodom bolesti niz godina jednom mjesečno. Nađeno je da se tijekom prve godine značajno smanjuje prevalencija i pozitivnih i negativnih simptoma dok se u drugoj godini njihova prevalencija ustabili na 25%. Daljnjim praćenjem nije nađena veća promjena u psihopatologiji.

Meta analiza 43 studije uspoređivala je odnos trajanja neliječene psihoze sa terapijskim odgovorom. Nađeno je da što je period neliječenja duži to je ishod u smislu izraženosti pozitivnih i negativnih simptoma te globalno funkcioniranje slabije tj.

lošiji je simptomatski i funkcionalni oporavak. Ustanovljeno je da što je period neliječenja duži da su to izraženiji negativni simptomi. Stoga je trajanje neliječene psihoze pouzdani nezavisni prediktor.

Osim o vremenu trajanja naliječene psihoze uspostava remisije ovisi i o broju ranijih psihotičnih epizoda. Praćenje 70 bolesnika sa prvim psihotičnim mahom pokazalo je da je remisija uspostavljena nakon 4 tjedna u oko 86% bolesnika. Nakon drugog maha remisija se uspostavlja nakon u prosijeku 7 tjedana, a nakon trećeg maha liječenje do remisije traje 24 tjedna i duže. Ove opservacije ukazuju da recidivi omogućuju progresiju bolesti u smislu progresije bazičnih patofizioloških procesa i morfoloških promjena.

Zaključno, u kliničkom smislu razlikujemo četiri faze bolesti: premorbidnu, prodromalnu, fazu deterioracije i rezidualnu fazu. Podloga ovih kliničkih manifestacija su tri patofiziološka stadija. Neurorazvojni stadij odgovara premorbidnoj fazi, neuroplastični stadij ili stadij neurokemijske disregulacije odgovara fazi aktivne bolesti, a neurodegenerativni stadij je podloga rezidualnoj formi. Naglašavamo važnost terapijske intervencije antipsihoticima druge generacije u ranoj fazi bolesti budući je pokazano da oni sprečavaju progresivnu moždanu deterioraciju

Literatura

1. Lieberman JA et al: Neuropsychopharmacology 1966 : 14(3 suppl) : 138-215
2. Robinson D et al: Refers to years after recovery from the previous episode. Arch Gen Psychiatry 1999: 56 (3):241-247
3. Cahn et al: Brain Volume Changes in First Epizode Schizophrenia: A 1 Year Follow Up Study . Arch Gen Psychiatry 2002: 59 (11): 1002-1010

4. Thompson PM et al: Rate of Gray Matter Loss in Schizophrenia and Control Subjects . Proc Nat Acad Sci USA 2001; 98 (20): 11650-11655
5. Lieberman JA et al: Clozapine as. Chlorpromazine in the Treatment of Chinese Patients With First Episode Schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2003; 28 (5): 995-1003
6. Lieberman JA: Antipsychotic Treatment Effects on Symptomatic Outcome and Progression of Brain Pathomorphology in First Episode Schizophrenia: 14 study Sites. Am J Psychiatry 2003; 160 (8) 1396-1404
7. Lieberman JA: Natural History of Schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50 (11) 864-897
8. Van Haren et al: Gray Matter Loss in Patients With Schizophrenia at Baseline and 5 Year Follow Up. Neuropsychopharmacology 2007 ; 32 (10) 2057-2066
9. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain. 1999; 122 (pt 4): 593-624
10. Van Haren et al: Progression in Frontal Gray Matter Loss Is related to the Number of Psychotic Relapses. Neuropsychopharmacology 2007; 32 (19): 2057-2066
11. DeLisi LE: Schizophrenia and Progressive Brain Changes – A Historical View. Schizophr Bull 2008; 34:312-321.

Neurokognitivni deficiti kod shizofrenije: istraživanja i klinička praksa

Leonida Akrap

«Stvari dolaze prebrzo, izgubim se. Pazim na sve odjednom, a rezultat je da zapravo ništa ne opazim» (shizofreni pacijent)

POVIJEST KONCEPTA I METODA ISTRAŽIVANJA

Iako su još Kraepelin i Bleuler, pioniri proučavanja shizofrenije, kognitivne (intelektualne) deficite opisali kao temeljne manifestacije bolesti, do početka 90-ih godina prošlog stoljeća prevladavalo je shvaćanje kognitivnih deficita kao sporednih pojava, epifenomena drugih karakteristika ove bolesti poput halucinacija i sumanutošći (pozitivnih), odnosno povlačenja i motivacijskih činilaca (negativnih simptoma). Mada do sada nisu uvedeni u DSM i MKB klasifikacijske sustave kao dijagnostički kriteriji za shizofreniju (za što ima argumentata i zagovornika), dosljedno **suvremenoj koncepciji shizofrenije kao bolesti mozga**, posljednjih 20-ak god. dolazi do promjene istraživačke paradigme i «promocije» kognitivnih deficita iz sekundarnih u **fundamentalne simptome, direktne manifestacije neuropatologije shizofrenije**. Dijelom i zbog relativne mjerljivosti, tj. lakoće njihova operacionaliziranja (zadacima i testovima), kognitivni deficiti postali su ključne varijable u istraživanjima etiologije, tijeka i ishoda shizofrenije, ujedno i predmet i sredstvo istraživanja funkcioniranja mozga.

Porast interesa za kogniciju shizofrenih paralelan je s razvojem kognitivne neuroznanosti i tehnologije slikovnog prikazivanja

ja funkcioniranja mozga. Iz tog zajedništva dijelom dolazi i poticaj za dodavanje prefiksa neurokognitivni kojim se ističe kako su u centru pažnje cerebralne reprezentacije spoznajnih funkcija. Također, novom terminologijom nastoji se razlikovati kognitivne deficite od drugih promjena kognicije, npr. sadržajnih poremećaja mišljenja u shizofreniji. Doista, ako bismo kogniciju shvatili široko, kao spoznaju sebe i realiteta, shizofreniju bi se u cjelini moglo nazvati «velikim kognitivnim poremećajem».

Uobičajeno je zato (neuro)kognitivne deficite definirati uže: *kao privremenu ili trajnu ometenost mentalnih sposobnosti, počevši od nižih razina procesiranja informacija (pažnje, percepcije) do najsloženijih intelektualnih funkcija (apstraktnog mišljenja, pamćenja, učenja i opće inteligencije), koje registriramo i kvantificiramo (neuro)psihološkim testovima i zadacima.*

TEMELJNA I KLINIČKA ISTAŽIVANJA

Stručni i znanstveni radovi na temu kognicije shizofernih broje se tisućama! Opći im je cilj mogući uvid u prirodu i etiologiju shizofrenije ali i poboljšanje dijagnostike, prognoze i pomoći oboljelima. Po osnovnoj metodologiji najčešće se radi o interdisciplinarnim istraživanjima s ma-

njim brojem ispitanika koja koriste funkcionalne snimke mozga pri izvođenju određenog kognitivnog zadatka, obično kompjuterski prezentiranog u laboratorijskim uvjetima (više ili manje eksperimentalni nacrti) ili kliničkim istraživanjima koja pretežno uspoređuju rezultate dobivene u standardiziranim baterijama testova i zadataka poznatih grupa pacijenta (sch vs. normalni vs. druge kliničke skupine).

Metodološki problemi

U «šumi» često kontradiktornih podataka iz literature nije se lako snaći (zapravo se «od drveća šuma teško vidi»). Nestrpljiviji lako mogu steći dojam da je u shizofreniji ometeno gotovo sve i ništa posebno. Važno je procijeniti metodološku kvalitetu studija, odn. izvore ograničenja generalizacije rezultata. (Npr. često nije moguće komparirati rezultate studija koja koriste naizgled ili nominalno slične zadatke ali koji nisu normativno usklađeni po varijanci, diskriminativnosti (« težini»), senzornom modalitetu i sl.; pitanje veličine uzorka nije rješivo samo povećanjem broja ispitanika jer se tako nužno povećava heterogenost obuhvaćenih sch fenomena; ujednačavanje uzoraka po inteligenciji i obrazovanju može rezultirati uzorkom koji se sistematski razlikuje od stvarne populacije shizofrenih itd.).

Snalaženje u podacima otežano je i zbog terminološke zbrke. Npr. ista se funkcija naziva različitim terminima i mjeri raznolikim zadacima ili se pak isti zadatak koristi za operacionalizaciju različitih funkcija.

Najnovije vijesti: Ohrabrujuća su nastojanja oko unaprijeđenja metodologije istraživanja koje poduzima FBIRN (Functional Imaging Biomedical Informatics Research

Network), istraživački multicentrički projekt započet 2005. u SAD-u; pokušava se u svim uključenim centrima ujednačiti tehničke karakteristike snimanja MR i f MR-om, kriterije postavljanja dijagnoze i selekcije ispitanika, trening procjenjivača, izbor i tehnike prezentacije kognitivnih zadataka itd. Provode se koordinirana istraživanja na jedinstvenom, dosad najvećem uzorkom shizofrenih pacijenata koji je ikada ispitivan standardiziranom metodologijom (125 pacijenata i isto toliko kontrolnih ispitanika). Slično, inicijativa CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition) izrasla 2007. iz MATRICS-a (Measurement And Treatment Research To Improve Cognition In Schizophrenia), pokrenuta je s ciljem razvoja novih lijekova koji će direktno ciljati na ublažavanje kognitivnih deficita kod shizofrenih. U okviru projekta vrši se selekcija kognitivnih zadataka za svaku od ciljanih funkcija po jasno definiranim kriterijima (konstruktna validnost, dobre psihometrijske karakteristike, diferencira shizofrene od drugih skupina, primjenjivost na animalne modele, jasnoća veze s funkcionalnim ishodom sch itd.).

Ipak, koliko god izgledaju znanstveno, ni metode manipulacije mozgom niti metode za procjenu bihevioralnih manifestacija tih manipulacija nisu potpuno selektivne. Ne postoji niti jedna metoda utjecanja na mozak koja bi aktivirala samo 1 aspekt mozgovnog funkcioniranja, niti postoji mjera ponašanja (zadatak) koja odražava samo 1 psihološki proces. Uvid u funkcioniranje mozga shizofrenih može se dobiti samo konvergentnim i strpljivim prikupljanjem podataka iz više istraživačkih pristupa i metoda.

Rezultati istraživanja

Konkretna pitanja na koja istraživanja nastoje odgovoriti sažimaju se u sljedećim temama:

- *Kakav je profil (vrsta i izrazitost) neurokognitivnih deficita od shizofrenih bolesnika?*

Kao skupina, sch pacijenti postižu jasno slabije rezultate od normalnih ispitanika u većini neurokognitivnih zadataka i u *pravilu pokazuju generaliziranu disfunkcionalnost*. Ipak identificiraju se funkcije koje su jače, *diferencijalno* ometene. Najčešće se navode: (☞ vidi tabelu 1.)

- selektivna/kompleksna pažnja (što su zadaci složeniji i dulje traju, koriste «šum», više simultanih podražaja, interferenciju ili zahtijevaju tzv. paralelno funkcioniranje-to učinak shizofrenih više zaostaje za zdravima)

- brzina procesiranja informacija
- radna memorija ☞
- sekundarno verbalno pamćenje
- egzekutivne funkcije ☞ (Moguće je da su deficiti pažnje, radnog pamćenja i brzine procesiranja primarni, a zaostajanje ostalih funkcija posljedica je njihova prijenosa na višu razinu.)

- socijalna inteligencija, proširena novijim konceptima socijalne metakognicije, samomotrenja, ☞ “theory of mind” (teorije uma)...Istraživanja «source»/ «reality» kontrole (sposobnosti pamćenja i razlikovanja izvora informacija) sve više brišu jasne granice između klasičnih pojmova kognicije, simptoma i socijalnog funkcioniranja.

- *Koja im je učestalost i dijagnostička specifičnost, javljaju li se slični deficiti i kod drugih psihičkih poremećaja?*

Većina uzoraka shizofrenih osoba (njih oko 70%) pokazuju neke nkd., ali ih i do

50% u pojedinim zadacima postiže rezultate u okviru prosjeka. Unutar skupina shizofrenih velika je varijabilnost obrazaca deficita (vjerojatno bitno ovise i o premorbidnoj razini i strukturi sposobnosti) pa nisu dovoljno diferencijalno-dijagnostički validni. Vrlo slične deficite pokazuju teže depresivni pacijenti.

- *Kakav je longitudinalni tijek neurokognitivnih odstupanja u shizofreniji?*

Registriraju se kod djece pod rizikom od oboljevanja. I roditelji kasnije oboljele djece u prosjeku postižu nešto slabije rezultate u mjerema intelektualnih sposobnosti u odnosu na zdrave. Velika longitudinalna epidemiološka istraživanja pokazuju da su, uz socijalno izbjegavanje (shizoidne crte), neurokognitivni deficiti najraniji znak ili korelat kasnijeg razvoja sch. Procjenjuje se da oko 15-e god. života dolazi do ubrzanja zaostajanja opće intelektualne sposobnosti za zdravima. Iako pogađa osobe u cijelom rasponu inteligencije, čini se da kasnije oboljeli u prosjeku imaju premorbidno niži IQ (oko - 1 σ). Izvještava se da premorbidno niski IQ povećava rizik od oboljevanja od shizofrenije 3-13 puta.

Deficiti se pojačavaju u prodromalnoj fazi bolesti, umjereno variraju s težinom i akutnošću psihotičnih simptoma, ublažavaju se, ali ne nestaju potpuno niti u dobroj remisiji. Ne pokazuju značajniju progresiju tijekom trajanja bolesti, uglavnom su statični kroz duga razdoblja. Do 20% sch bolesnika ipak pokazuje progresivno propadanje kognitivnih sposobnosti.

- *U kakvom su odnosu sa psihotičnim (pozitivnim i negativnim) simptomima?*

Većina kognitivnih deficita samo je djelomično simptomatski ovisna: nešto veće kovariranje sa simptomima, tj. veću izraženost u akutnoj fazi bolesti pokazuju de-

ficiti pažnje i neposrednog pamćenja dok su deficiti izvršnih funkcija trajniji.

Neurokognitivni deficiti, uključujući i opće mjere intelektualne efikasnosti, značajno više koreliraju s negativnim nego li pozitivnim simptomima. Sa pozitivnim simptomima (slušnim halucinacijama) donekle je povezana auditivna radna memorija. Deficiti izvršnih funkcija, samoregulacije i samomotrenja mogu biti specifično povezani s deluzijama kontrole. Inače je veza izvršnih funkcija i negativnih simptoma veća i značajnija (možda zato što su i po definiciji slični?). Ima i radikalnih interpretacija ovih nalaza - da temeljni simptomi sch zapravo proizlaze iz kognitivnih deficita.

- *Postoji li povezanost neurokognitivnih deficita i funkcionalnog ishoda shizofrenije?*

Kognitivno funkcioniranje u cjelini, a osobito deficiti radnog pamćenja, pažnje i izvršnih funkcija, u odnosu na simptomatske i kliničke varijable, najbolji su pojedinačni prediktor funkcionalnog ishoda shizofrenije! Najjasnije su povezani s mjerama socijalnog funkcioniranja. Pozitivna veza s ishodom ostvaruje se i preko korelacija verbalnog pamćenja i izvršnih funkcija sa uvidom u bolest (indirektno utječu na suradljivost pacijenta u liječenju). Povoljan prognostički faktor je i viši globalni IQ.

- Koje su neuroanatomske strukture involvirane u shizofreniji?

Radi se o širokoj cerebralnoj disfunkciji, poremećajima u većem broju neuroanatomskih regija i funkcionalnih sustava. Najčešće se spominje prefrontalni korteks, osobito (DLPFC), temporalni režanj, hipokampus, bazalne ganglije...

Zanimljiv noviji nalaz: umjesto dugo prisutne ideje o «hipofrontalnosti», rezultati upućuju na disregulaciju veza DLPFC

koja se može manifestirati i hiper i hipo-aktivnošću (u odnosu na normalne), ovisno o vrsti zadatka koji se obavlja.

- *Može li se na kognitivne deficite djelovati lijekovima ili edukativno-terapijskim tretmanim?*

Uglavnom se smatraju terapijski refrakternima. Ima izvještaja o blagom povoljnom djelovanju treninga vještina ali sa slabim prijenosom u svakodnevni život. Smatra se da klasični antipsihotici imaju nepovoljne učinke na kogniciju, dok se novim generacijama antipsihotika pripisuje indirektan povoljan, ali nezadovoljavajući učinak. Neliječeni bolesnici ipak pokazuju vrlo sličan obrazac deficita kao i oni liječeni.

Identifikacijom cerebralnih reprezentacije deficita traže se potencijalne mete za razvijanje novih lijekova koji bi umjesto na simptome, direktno djelovali na poboljšanje kognicije shizofrenih. «Liječenje» neurokognitivnih deficita neki autori smatraju najvažnijim izazovom za psihijatriju u 21 st.!

IMPLIKACIJE ZA KLINIČKU PRAKSU

(Neuro)psihologijska dijagnostika

Ciljevi i metode

(Neuro)psihologijsko ispitivanje superiorna je metoda za utvrđivanje kognitivnih sposobnosti i deficita neke osobe, objektivnija i preciznija od bilo koje kliničke «od oka» procjene stručnjaka, prigodnih skala procjene ili samoprocjene pacijenta. Kliničkom psihologijskom obradom primarno se promatra i mjeri funkcioniranje i ponašanje pojedinca, za razliku od metoda slikovnog prikazivanja rada mozga koje zahvaćaju stanje ili aktivnost mozga, što

nema uvijek direktne implikacije za životno funkcioniranje. Ponekad se može detektirati funkcionalne deficite koji tim tehnikama (još) nisu detektibilni.

Klinički psihodijagnostički postupci su nešto neprecizniji ali obuhvatniji, realističniji i fleksibilniji nego li situacije eksperimentalnih i laboratorijskih mjerenja (koji minuciozno analiziraju pojedinačne funkcije u strogo kontroliranim uvjetima); zahvaćanjem većih segmenata ponašanja pružaju veće mogućnosti predikcije ponašanja pojedinca u svakodnevicu.

Važno je podsjetiti da se ne radi o mehaničkom, «psihotehničkom» postupku «testiranja» već sveobuhvatnoj proceduri koja sjedinjuje kliničke i psihometrijske metode, prati interakciju kognitivnih i emocionalnih aspekata ponašanja, integriira podatke o pacijentu iz svih dostupnih izvora. Psihodijagnostički pristup koji koristi samo 1 test odbačen je još 50-tih god., a umjesto ispitivanja pacijenata jednom standardiziranom baterijom zadataka, suvremeni pristup testiranju svih kliničkih skupina zahtijeva primjenu «*baterije različitih tehnika i metoda prilagođenih pojedincu*». Za razliku od opsežnih, standardiziranih neuropsiholoških baterija testova u užem smislu (namijenjene dijagnostici cerebralnih bolesti i oštećenja poput **Halstead-Reitan** ili **Luria-Nebraska**; uključuju zadatke za procjenu npr. afazija, aganozija., a daju i globalne «indekse organiteta»), u procjeni psihotočnog pacijenta češće se koristi kompozit različitih prigodno kombiniranih tehnika koje nisu normativno ujednačene.

Može se reći da je, u kontekstu naše teme, cilj kliničke psihodijagnostike utvrditi *individualni profil očuvanih i insuficijentnih kognitivnih funkcija* shizofrenog bolesnika uzimajući u obzir brojne aspek-

te i izvore podataka (anamnezu, opaženo ponašanje, fazu bolesti, somatsko stanje, faktore ličnosti, raspoloženja i motivacije, pacijentova shvaćanja svrhe ispitivanja itd.).

Podaci o kognitivnim sposobnostima dobiveni ovakvim psihodijagnostičkim postupcima:

1) pomažu u diferencijalnoj dijagnostici shizofrenije. Osobito doprinose ranom prepoznavanju sch u mladim gdje su smetnje učenja i koncentracije jedan od najčešćih prodromalnih ili ranih znakova bolesti. Mogu doprinjeti diferenciranju sch od sumanutog poremećaja.

2) Koristan su pokazatelj težine trenutnog stanja, odn. disfunkcionalnosti pacijenta. Što je stanje pacijenta regresivnije, zbog disimulacije i konfuznosti, manja je pouzdanost njegovih iskaza u tehnikama za ispitivanje ličnosti pa nam učinak u kognitivnim zadacima postaje «krunski svjedok» za procjenu tipa i težine psihopatologije. (Npr. ispodprosječna intelektualna efikasnost nekog studenta pouzdaniji je znak psihoze nego li bilo koje odstupanje u upitnicima ličnosti!).

3) Uvid u individualni profil deficita, odnosno očuvanih funkcija doprinosi razumijevanju prirode kognitivnih smetnji (subjektivni doživljaj ili objektivni deficit?, disfunkcija ili trajno oštećenje? i sl.),

4) pruža osnovu za planiranje tretmana općenito, ev. i kognitivne rehabilitacije, temelj je za procjenu koliko pacijent može profitirati od određenog tipa liječenja.

5) Koriste u procjeni «organiteta», kako kod trijaže pacijenata koje treba uputiti na snimanje mozga, tako i kod procjene komorbiditeta, npr. u kroničnih pacijenata kod sumnje na razvoj demencije,

6) u procjeni adaptacijskih mogućnosti i prognozi funkcioniranja u svakodnevnom životu pa

7) olakšavaju donošenje s tim povezanih administrativnih odluka (npr. procjenu preostale radne sposobnosti).

8) (Neuro)psihologijska obrada može biti sastavni dio kontinuiranog praćenja efekata psiholoških tretmana i učinka liječenja.

Dobiti od podataka dobivenih testiranjem su tim veće što je tješnja timska suradnja i veća povezanost dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Ipak, usprkos ovim argumentima, rastućim znanstvenim dokazima, pa i deklarativno općeprihvaćenom «kolektivnom stručnom znanju» o kognitivnim dis/funkcijama kao bitnim odrednicama slike, težine, tijeka i prognoze shizofrenije, praksa u nas poprilično kasni s implementacijom tih spoznaja. U svakodnevici psiholozi se nerijetko susreću s minoriziranjem ili površnim korištenjem podataka o kognitivnom/ intelektualnom funkcioniranju pacijenta za prognozu i planiranje tretmana. (Npr. «Molim vas, skratite proceduru: ne zanima me inteligencija pacijenta, nego samo jel? to shizofrenija ili nije.»)

Nesporazumi možda proizlaze iz nedovoljne međusobne komunikacije i nepreciznog žargona dviju struka. Npr. točno je da sam brojčano izraženi «IQ» nema veliki dijagnostički značaj, ali nije točno vjerovanje da je «inteligencija» za sch nešto nebitno i posve različito od «kognitivnih deficita» o kojima se čita u literaturi. Zapravo, mjerenje opće intelektualne sposobnosti integralni je dio procjene kognitivnih deficita i funkcioniranja psihotičnog pacijenta. Istovremeno, deficiti pojedinačnih funkcija odražavaju se na rezultate općih mjera inteligencije. Možete li zamisliti

ikakav zadatak na koji ne bi utjecale smetnje koncentracije, pažnje ili mentalna brzina?

Zato svaka (neuro)psihologijska procjena obavezno uključuje, često i započinje testom opće inteligencije, koji služi kao «baseline», ključ za procjenu validnosti i značenja svih ostalih ispitaničkovih rezultata, uključujući i one iz domene ličnosti i emocija.

U kliničkoj obradi, osobito teže ometanih osoba, preferiraju se *multifaktorski testovi inteligencije* poput **Wechslerove skale inteligencije za odrasle (WAIS, WAIS-R i WAIS III)** [☞] koji uključuje 10-ak subtestova, različitih zadataka od kojih mnogi zahvaćaju radno pamćenje, pažnju, brzinu procesiranja, izvršne funkcije itd. Prema dobivenim rezultatima psiholog postavlja i testira dijagnostičke hipoteze te dograđuje bateriju testova (npr. uočava da pacijent slabo pamti pa nadopunjuje ispitivanje specifičnim tehnikama za pamćenje poput **AVLT-a (Auditory verbal learning test)** ili **Wechslerove Skale pamćenja**.

Puno više od brojčanog rezultata govori analiza strukture (varijabilnosti) učinka u višefaktorskim testovima intelektualnih/kognitivnih sposobnosti. Iako ne postoji jednoznačan, stabilan i tipičan profil kognitivnih deficita koji se očekuje u svakog shizofrenog pacijenta

(na individualnoj razini saznanja iz temeljnih istraživanja samo ugrubo pokazuje gdje da ih tražimo), raspršenje rezultata oko «osobnog prosjeka» dobar je indikator težine patologije. Što su disproporcije ili oscilacije učinka u različitim zadacima veće, veća je vjerojatnost da je na djelu neki patološki faktor.

Analiza varijabiliteta rezultata bitna je i za razlikovanje *primarne* ili *premorbidne*

razine intelektualnih sposobnosti, očuvanosti *intelektualnog kapaciteta* i aktualne *efikasnosti* ispitanika. Od pomoći je usporedba učinka ispitanika u testovima stabilnih funkcija (npr. rječnika, opće informiranosti) ili u tzv. *testovima snage* (vremenski neograničeni) s *testovima brzine* (vremenski ograničeni, osjetljivi na distrakcije pažnje, poput **Revidirane serije beta**). Test-retest usporedba također može razjasniti je li neki deficit reverzibilan, situacijski uvjetovan ili jednostavno netočno izmjeren.

Nadalje, za konačnu procjenu pacijentova funkcioniranja *kvalitativna analiza* načina rješavanja zadatka, razumijevanje upotrebljenih kognitivnih strategija ili razloga zatajivanja u nekoj aktivnosti, može biti i važnija od samog testnog postignuća.

U konačnoj interpretaciji rezultata i zaključcima o pacijentu psiholog uzima u obzir cjelokupni kontekst, sva saznanja o pacijentu i sve faktore, uključujući i one ne-kognitivne prirode, koji su mogli utjecati na postignuće (obrazovanje, raspoloženje, razinu stresa, motivaciju, metakomunikaciju itd.). Naravno da je kontrola svih ovih činilaca još delikatniji zadatak kod se radi o psihotičnom bolesniku.

Osobitosti postupka kod shizofrenih pacijenata:

Postupak testiranja zahtijeva više truda, vremena, strpljenja i motivatorskih vještina ispitivača. Često se psihotičnog ispitanika mora dodatano poticati ili umirivati, omogućiti mu odmore ili testiranje rasporediti na više dana. Ponekad mu treba prilagoditi upute za rad pa čak i odstupiti od standardne procedure. Npr. može se pokušati pružiti pacijentu strateška pomoć, pokazati princip rješavanja i pratiti učli iz povratnih informacija (*«testing li-*

mits» pristup); pokušava se optimizirati sve okolnosti ispitivanja (uključujući i redukciju stresa) ne bi li se dobilo ispitanikovo maksimalno postignuće i tako procijenila očuvanost intelektualnog kapaciteta.

Od specifičnih faktora koji mogu promijeniti aktualne rezultate, izdvajaju se sedirajući efekti lijekova i velika zamornosti shizofrenih bolesnika koji utječu na opseg baterije i redosljed primjene pojedinih zadataka (začuduju istraživanja u kojima se ukupno trajanje obrade proteže i na 8 sati!). Interpretaciju rezultata otežavaju i pacijentovi deficiti samoopažanja te oskudnost verbalnih izvještaja tijekom rada.

Ne preporučuje se primjena testova koji se rješavaju samostalno, bez neposrednog vodstva ispitivača. Grupni rad ne dolazi u obzir!

Tretman

Saznanja o važnosti kognitivnih deficita, osobito o njihovoj povezanosti sa funkcionalnim ishodom shizofrenije, potiču promjene «filozofije» i «tehnologije» tretmana psihoza. Još od 1970-ih (sporađično), a intenzivno od početka 1990-ih istražuju se mogućnosti direktnog djelovanja na kognitivne deficite, njihova «liječenja» i ublažavanja vježbanjem. Razvijaju se metode tzv. **kognitivne remedijacije**, grupni i individualni tretmani koji pokušavaju djelovati direktno na kogniciju, a indirektno na poboljšanje efikasnosti i kvalitete svakodnevnog života shizofrenih pacijenata.

Primjenjuju se različite varijante klasične **kognitivne rehabilitacije** (tehnik vježbanja i kompenzacije oštećenih kognitivnih funkcija kod osoba s ozljedama ili bolestima mozga), često podržane kompjuteriziranim programima sa zadacima za pojedini

ne intelektualne funkcije (npr. **Cogpak**, **CogLab** i sl). Direktno trening specifičnih kognitivnih funkcija rješavanjem nekog tipa zadatka kombinira se sa učenjem verbalnih instrukcija, kompenzatornih strategija i mnemotehnika, vježbanjem metakognicije i socijalnih vještina i sl. Vrlo često su ove metode uklopljene u šire psihosocijalne i psihoedukativne programe (dominantno kognitivno-bihevioralnog pristupa). Jedan od prvih, možda i danas najobuhvatniji standardizirani program ovog tipa- **IPT (Intergrated Psychological Therapy)**, razvijen početkom 1990-ih (Brenner i dr.), u sukcesivnim koracima integrira trening deficitarnih neurokognitivnih funkcija, socijalne kognicije, socijalnih vještina i rješavanja problema.

Recentniji modeli **metakognitivne terapije (MCT)** usmjereni u su više na korekciju deficita sposobnosti metareprezentacije i disfunkcionalnih kognitivnih stilova (npr. prebrzog zaključivanja i pristranosti kauzalnih atribucija).¹

Rezultati prvih evaluacijskih studija bili su skromni, no novije metaanalize ukazuju na umjerene pozitivne učinke ovih tretmana na kognitivne sposobnosti, socijalne vještine čak i na simptomatska poboljšanja. Nisu zanemarivi ni nespecifični efekti poput povećanja samopouzdanja ili dobre prihvaćenosti ovih metoda kod samih pacijenta (zabavne su!).

Učinci tretmana bolji su kod mlađih pacijenata, tj. kod kraćeg trajanja psihoze te ukoliko su uklopljeni u šire psihosocijalne intervencije.

Manje su optimistični dokazi o prijenosu, generalizaciji i trajnosti pozitivnih učinaka u svakodnevnom funkcioniranju pacijenata. Ipak, malobrojne longitudinalne studije izvještavaju o trajanju povoljnih učinaka i do 8 mj. nakon tretmana.

☞ Egzekutivne (izvršne) funkcije

Pojam koji obuhvaća nadređeni sustav kognitivnih sposobnosti lociran uglavnom u frontalim područjima mozga, uključen u samoiniciranje, planiranje, organiziranje i kontrolu (monitoring) ishoda neke psihičke aktivnosti. Omogućuju osobi nezavisno i svrhovito ponašanje, a teža oštećenja imaju generalizirane manifestacije i u ponašanju i afektu (npr. apatija, bezvoljnost ili pak nekritičnost i ekscitiranost). Aktiviraju se zadacima selekcije i organizacije informacija, "problem solving"-a, testiranja hipoteza i strategija, zadacima određivanja kronološkog slijeda, formiranja pojmova, misaone fleksibilnosti, učenjem iz povratnih informacija ili promjene okolnosti... Također, ovaj sustav zadužen je za određivanje prioriteta, inhibiciju i "rješavanje konflikata" između različitih impulsa i akcija. Niže razine procesiranja poput održavanja pažnje, radne memorije i otpornosti na distrakcije također sudjeluju u izvršnom funkcioniranju. Najčešće korišten zadatak za ispitivanje deficita je **WCST (Wisconsin Card sorting test, Grant i Berg 1948.)**.

Faktorske analize PANSS-a izdvajaju «kognitivni faktor» koji čini se najviše korelira sa egzekutivnim funkcijama.

1 Na našoj Klinici u tijeku je adaptacija i priprema jednog od takvih programa razvijenog za grupni rad sa psihotičnim bolesnicima u Njemačkoj (S. Moritz i kolege, SMC Hamburg; u suradnji s Čipčić-Schmidt, Neuropsihologijski laboratorij Heidelberg).

☞ **Metareperzentacija i Theory of mind:**

Shizofreni pacijenti slabije reprezentiraju mentalna stanja i motive drugih, a neki imaju i manjkavu svijest o vlastitim stanjima i namjerama što značajno utječe na njihovu socijalnu prilagodbu. ToM deficiti «prvog reda» podrazumijevaju teškoće prepoznavanja i razumijevanja emocija, mišljenja te predviđanja namjera drugih ljudi na osnovi sadašnjeg ponašanja. Mogu se «mjeriti» zadacima shvaćanja ironije, indirektnog govora, prepoznavanja izraza lica i sl. Deficiti «drugog reda» od-

nose se na «znanje o znanju» druge osobe i uviđanju kako se njena mentalna stanja mijenjaju pod utjecajem promjena situacijskog konteksta (zadaci u stripu sa zaključivanjem «što A misli da B misli»). Deficiti su prvobitno opisani kod autista.

Čini se da ToM deficit nije trajna osobina ili dispozicija shizofrenih, često se gubi u remisiji, korelira sa generalnim kognitivnim deficitom i negativnim simptomima.

Primjer zadatka: pamćenje brojeva unatrag

Tablica 1: Subtestovi WAIS I WAIS – R skale inteligencije

VERBALNI SUBTESTOVI	OPIS	FUNKCIJE
opća informiranost	30 pitanja	opća znanja, verbalno razumijevanje
ightrječnik	definirati 30 zadanih riječi	verbalno razumijevanje, pojmovno mišljenje
shvaćanje	objasniti neka opća načela, npr. «zašto idemo u školu»	«zdravorazumsko» rasuđivanje, socijalna inteligencija
pamćenje brojeva	upamtiti nizove brojeva naprijed i unatrag	mehaničko pamćenje, radna memorija, pažnja i mentalna kontola
računanje	riješiti «napamet» računske zadatke	pažnja i koncentracija, radna memorija
sličnosti	izvesti nadređeni pojam iz 2 zadane riječi	formiranje pojmova, induktivno mišljenje
NEVERBALNI TESTOVI		
slaganje slika	slike u stripu složiti ispravnim redosljedom da se dobije smisljena priča	egzekutivne funkcije, socijalne inteligencija, sintetsko mišljenje, planiranje
nadopunjavanje slika	navesti što nedostaje na slici	perceptivna integracija i brzina
slaganje kocaka	pomoću kocaka složiti apstraktne likove po zadanom predlošku	perceptivna organizacija, vizualna analiza i sinteza, konstrukcijske sposobnosti
sastavljanje likova	složiti dijelove lika u cjelinu	perceptivno-spacijalna organizacija, vizuomotorna koordinacija
šifriranje	supstitucija brojeva simboloma	brzina procesiranja, okulomotorna koordinacija, pažnja, otpornost na distrakcije

Tablica 2: Vrsta, izrazitost i učestalost kognitivnih deficita kod SCH

FUNKCIONALNA DOMENA	MJERE	BLAŽI DEFICITI (-1 σ)	IZRAZITIJI DEFICITI (-1.5 do -3 σ)	UČESTALOST
Pažnja	CPT Backward masking t. Trail making t. Stroop t. ...	-jednostavne perceptivno-motorne reakcije -motorna brzina - kratkoročna koncentracija	- kompleksne perc.- motorne reakcije - selektivna pažnja - otpornost na distrakciju - brzina procesiranja informacija - dugoročna koncentracija	- 40-50 % jače ometenih
Pamćenje	WB Sp WAIS-M (IQ-MQ) RAVLT Benton TVR ...	- vizualno pamćenje - dugoročno pamćenje ?	- sekundarno verbalno pamćenje - kratkoročno pamćenje - radna memorija	50% umjereno-jače ometenih 70% IQ > MQ
Apstraktno mišljenje (egzekutivne funkcije)	VV WCST WB- sličnosti ...	- upotreba starih pojmova - deduktivno mišljenje	- formiranje novih pojmova - misaona fleksibilnost - serijalna organizacija - verbalna fluentnost	40-50 % umjereno-jače ometenih 30 % bez znakova ometenosti
IQ	WB-II WAIS-R ...	- verbalne sposobnosti (informiranost, rječnik)	- neverbalne sposob. - shvaćanje soc.i emoc.sadržaja	u prosjeku -1 σ 15-30 % bez znakova jače ometenosti

☞ Radna memorija

a) drugi korak (nakon senzornog) pamćenja informacije na koju usmjeravamo pažnju; kapacitet mu je 7 +/- 2 čestice.

b) kratkoročno pamćenje informacije (bez obzira je li «pristigla» iz senzornog ili je «izvučena» iz dugoročnog pamćenja) koja će biti upotrebljena u rješavanju zadatka na kojem se upravo radi.

Razlikuju se 2 sustava za procesiranje: fonološki i vidno-prostorni.

Literatura

1. Carter CS, Barch DM. Cognitive Neuroscience-based approaches to measuring and improving treatment effects on cognition in schizophrenia: the CNTRICS initiative. *Schizophr Bull.* 2007; 33: 1131-37
2. Garethy PA, Freeman D. Cognitive approaches to delusion: a critical review of theories and evidence. *Br J Psychol.* 1999; 38: 113-154
3. Green MF. What are functional consequences of neurocognitive deficit in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153:321-330.
4. Gold JM, Harvey D. Cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia* 1993; vol.16 (2):295-309
5. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:436-45.
6. McGurk S, Twamley EW, Sitzer D, i dr. A meta-analysis of cognitive remediation. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1791-1802
7. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andraesen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study. *Am J Psychiatry* 2005; 162:495-506.
8. Moritz S, Woodward TS. Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Cur Opin Psychiatry.* 2007; 20: 619-625
9. Potkin SG, Ford JM. Widespread cortical Dysfunction in Schizophrenia : The FIBRN Imaging Consortium (i drugi radovi u okviru specijalne teme). *Schizophr Bull* 2009; 35 :15-278
10. Snitz B, Daum I. The Neuropsychology of schizophrenia: A selective review (i dr. radovi u tematskom broju). *Journal of Neuropsychology* 2001; 12 (1):1-110.

Rizični faktori u shizofreniji – model međuigre gena i okoliša

Nikolina Jovanović, Vesna Medved

UVOD

Epidemiološke studije koje su istraživale obitelji sa članovima oboljelim od shizofrenije su pokazale da je shizofrenija bolest s visokim stupnjem nasljeđivanja. Na primjer, Danci su analizom svojeg nacionalnog registra pronašli da prvo koljeno oboljelih od shizofrenije ima 3.22 puta povećan rizik da će dobiti ovu bolest. Nasljednost, definirana kao udio fenotipske varijacije u općoj populaciji koji se može pripisati genetičkoj varijaciji između pojedinaca, u shizofreniji doseže čak 80%. Nakon što su ove opservacije višestruko puta potvrđene, nametnuo se niz pitanja zanimljivih i pacijentima, i neuroznanstvenicima i kliničarima – Kako se točno nasljeđuje shizofrenija? Koji je gen odgovoran za pojavu ove bolesti? Da li se ljudi s pozitivnom obiteljskom anamnezom mogu testirati i saznati kakva ih budućnost čeka? I najvažnije – kako se pojava bolesti može spriječiti ili izliječiti (pitanje manipulacije genetičkim materijalom)?

KOJA JE ULOGA GENA U SHIZOFRENIJI?

Unatoč velikim naporima znanstvenika, i uložnim sredstvima, danas još nemamo jednoznačne odgovore na ova pitanja. Štoviše, pokazalo se da su i neka pitanja pogrešno postavljena. Naime, danas za shizofreniju možemo reći da je multi-

faktorijalna bolest. Ne postoji jedan gen koji ju uzrokuje i koji bi se nasljeđivao prema mendelovskim principima, već se radi o promjenama u više gena, svaki s malim pojedinačnim učinkom. Na sličan način se nasljeđuju i druge kronične bolesti kao što su dijabetes ili hipertenzija. Zanimljiva je i donekle upozoravajuća i otriježnjujuća poruka koja je došla od britanskih psihijatarata Jonesa i Murraya da „geni kodiraju proteine, a ne deluzije ili halucinacije“. Dosad je međutim identificirano i potvrđeno nekoliko gena koji se dovode u vezu s patogenezom ove bolesti. To su geni koji kodiraju katehol-O-metil transferazu (COMT, 22q11), protein koji veže distrobrevin (DTNBP1, 6p22), neuregulin 1 (NRG1, 8p12-21) i tzv. *disrupted in schizophrenia 1* (DISC1, 1q42), kao i nekoliko neurotrofičkih čimbenika. Svi su uključeni u složene procese neuroplastičnosti i neurogeneze.

Znanstvenici su razvili nekoliko modela za istraživanje uloge gena u patogenezi shizofrenije. Ovdje ćemo ih samo kratko opisati jer nisu uži predmet ovog teksta, a o njima je lako dostupna opsežna literatura. Prvi je analiza vezanih gena (engl. *linkage studies*) koji ima za cilj pronaći regije kromosoma koji se zajedno prenose unutar obitelji i dijele ih oboljeli članovi obitelji, ali ne i oni koji su zdravi. Drugi važan model su studije povezanosti (engl. *association studies*) kojim se traže razlike u frekvenciji gena kandidata između nesrodnih zdravih

pojedina i oboljelih od shizofrenije. Tehnološki napredak danas omogućuje mnogo dinamičniji pristup ovoj problematici. Istraživanja na polju funkcionalne genomike i proteomike omogućuju nam da se analiziramo gene dok „rade“, njihove produkte proteine i njihove posttranslacijske promjene.

MODELI INTERAKCIJE GENA I OKOLIŠA (G X E) I KORELACIJE GENA I OKOLIŠA (rGE)

Danas je jedna od najatraktivnijih hipoteza o nastanku shizofrenije ona vezana uz složene procese interakcije genetičkih i okolišnih čimbenika. Radi se multidisciplinarnom pristupu koji okuplja epidemiologe, psihologe, psihijatre, genetičare, neuroznanstvenike i biostatističare. Ključni doprinos ovom konceptu na polju shizofrenije u suvremenoj psihijatriji su postavili Caspi, Moffit i suradnici na temelju navedene poznate Dundee studije. Radi se o prospektivnoj studiji u kojoj su pratili više od 1000 ispitanika od treće do 26. godine života. Zanimala ih je veza korištenja kanabisa i pojave izoliranih psihotičnih simptoma i/ili pune kliničke slike shizofrenije. Pronašli su da je u tom procesu važna uloga funkcionalnog polimorfizma gena koji kodira enzim katehol-metil transferazu (COMT). Osobe koje su bile nositelji alela *Val158* i koristile kanabis su bile pod značajno većim rizikom za razvoj psihoze. Oni koji su imali dvije kopije metioninskog alela (*Met158Met*) nisu imali povećan rizik. Zanimljive su kuloarske priče da je nakon objave ovog istraživanja velik broj znanstvenika „požurio“ analizirati svoj COMT *Val158Met* genotip.

Nakon ovog, uslijedio je niz istraživanja interakcije gena i okoliša (u anglosaksonskoj literaturi uobičajena je kratica G x

E), kao i korelacije gena i okoliša (rGE). Ovo posljednje se odnosi na to da geni ne samo kontroliraju prijemljivost na neki čimbenik iz okoliša, već i da, u suprotnom pravcu, kontroliraju i izloženost tom čimbeniku. To bi značilo da pojedinac obolijeva od neke bolesti jer ga njegov genetički materijal predodređuje da izabere neki visokorizični okoliš. Na primjer, čovjek ne mora imati samo genetički determiniranu osjetljivost na alkohol (G x E), već može imati i genetički determiniranu sklonost da uopće počne piti alkohol.

Zanimljiva je hipoteza, predložena od francuskih znanstvenika Le Strata, Ramoza i Gorwooda, a bazirana na Knudsovoj teoriji tumora „dvostrukog udara“, kojom predlažu da shizofrenija nastaje na način da najprije gen povezan s neurogenezom bude prenešen na potomka („prvi udarac“), a potom neki okolišni čimbenik nepovoljno djeluje na središnji živčani sustav tijekom njegova razvoja („drugi udarac“). Prema ovoj teoriji, potrebni su i osjetljivi pojedinac i okidač da bi se neurogeneza ozbiljno narušila i nastala shizofrenija. Da budemo precizniji, a koristeći istu terminologiju, možemo reći da je u patogenezi shizofrenije ključni „udarac“ nanešen regulaciji dopaminergičke transmisije. Naime, ranije spomenuti geni (neuregulin, dysbindin) igraju važnu ulogu u regulaciji glutamata i dopamina. Predložen je model u kojem bi interakcije ovih gena i ranih nepovoljnih okolišnih čimbenika (na primjer niska porođajna težina, hipoksija) dovele do suptilnih promjena neurogeneze što bi se kasnije očitovalo kroz promjene u kogniciji i osobnosti djeteta koje bi bilo osjetljivije na promjene u regulaciji dopamina. Do tih promjena može doći uzimanjem amfetamina ili kanabisa, a može ih uzrokovati i kronični stres, te do-

lazi do tzv. senzitivizacije dopamina i jakog otpuštanja dopamina u striatumu što je podloga javljanju pozitivnih shizofrenih simptoma

RIZIČNI OKOLIŠ I INCIDENCIJA SHIZOFRENIJE

Za rizične faktore iz okoliša u shizofreniji dokazano se uzimaju rana traumatska iskustva i upravo opisana zloraba kanabisa, a manje specifične su komplikacije u trudnoći (prenatalna izloženost virusnoj infekciji i loša prehrana) i perinatalna oštećenja. Istraživanja interakcije gena i okoliša vrlo su kompleksna u svom dizajnu. Naime, izuzetno je teško mjeriti učinak okolišnih čimbenika, a posebno je teško provesti eksperimente sa placebo grupom, ili pak razumjeti značenje rezultata s animalnih modela. Osim toga, okolišni čimbenici mogu varirati od blagih stresora svakodnevnice do teškog zlostavljanja u ranom djetinjstvu. Sve je više primjera koji ukazuju na to da pojava određenih životnih događanja ipak nije nasumična, te da je jedan od razloga agregacije psihijatrijskih poremećaja u nekim obiteljima i to što članovi dijele sklonost izlaganju stresogenim događanjima. Ako se vratimo na shizofreniju, i njezinu incidenciju, u većini udžbenika stoji podatak da od ove bolesti obolijeva otprilike 1-2% opće populacije, neovisno o spolu, rasi ili nacionalnosti, te da je ta brojka konstantna neovisno o mjestu i vremenu istraživanja. Međutim, najnovija istraživanja ruše ovu „dogmu“ i pokazuju da incidencija shizofrenije značajno varira između država i regija i da je oko 40% viša u muškaraca, a viša je i u migranata i onih koji žive u urbanim područjima. Štoviše, pokazano je da je rizik proporcionalan duljini života provedenog u gradu i veličini grada, ali još

uvijek ne znam što je to točno u gradovima što ih čini „opasnima“.

EPIGENETIKA

Korak dalje od ideje da je za sve odgovoran jedan gen, ili promjena u određenoj DNA sekvenciji, je mogao biti učinjen nakon još nekoliko važnih spoznaja. Kao prvo, jedna za drugom, studije nisu nalazile veliki učinak gena na nastanak bolesti (kod usporedbe osoba sa shizofrenijom vs. opća populacija), a kao drugo, pokazano je da su promjene u genskoj ekspresiji nakon izloženosti nekim okolišnim čimbenicima (pogotovo u ključnim razvojnim stadijima) – dugoročne. To je otvorilo prostor epigenetičkim istraživanjima. Epigenetika je grana biologije koja proučava interakcije gena i njihovih produkata, tj. sve što utječe na razvoj organizma, a nije promjena DNA sekvencije. Iako još nemamo jake i izravne dokaze o epigenetičkoj disfunkciji u shizofreniji, trenutno je vrlo važno to što je tehnologija na tom području sve bolja i za očekivati je da ćemo uskoro moći vrlo precizno ispitivati kako okolišni čimbenici djeluju na genom (ukupan genetički materijal kojeg organizam posjeduje) i dovede do promjene u ekspresiji gena, te kako sve to utječe na pojavu/kontinuitet bolesti. Naravno da se tu otvara i pitanje potencijalne reverzibilnosti epigenetičkih modifikacija, te mogućnosti terapijske intervencije, odnosno prevencije bolesti.

PROCJENA RIZIKA ZA NASTANAK SHIZOFRENIJE

Već je spomenuto da je nasljednost u ovoj bolesti oko 80%. Kod jednojajčanih blizanaca rizik za javljanje bolesti u oba je 46%, kod braće i sestara, te dvojajčanih blizanaca iznosi 15%, u djeteta čiji je jedan

roditelj bolestan 13%, a povećava se na 40% ako su oba roditelja bolesna. Iako je neupitna uloga nasljeđivanja, budući da je većina shizofrenih simptoma ponašajnog tipa, moguće je da psihički zdrava osoba razvije neke od njih, na primjer disocirano mišljenje, tijekom suživota s oboljelom osobom. Jednoajčani blizanci imaju gotovo potpuno identični genetski materijal i unatoč visokoj stopi od 46% javljanja bolesti među njima, s druge strane - 54% *ne* razvije ovu bolest što je još jedan dokaz u prilog tome da procjena rizika više ne može ići bez analize utjecaja okoliša.

Danas još ne postoje genetički testovi koji bi s velikom pouzdanošću mogli predskazati pojavu shizofrenije. Ponovit ćemo, razlozi su nedovoljno poznati geni koji povećavaju predispoziciju, te nesigurna penetracija interakcija gena i okoliša. Ipak, od velike je važnosti raspraviti samu ideju uvođenja testova. U tome mogu pomoći rezultati nedavno objavljenog istraživanja iz Australije kojim su ispitani stavovi ljudi prema predikciji genetičkog rizika za obolijevanje od depresije. Evo najvažnijih zaključaka:

- Pozitivna obiteljska anameza je glavni razlog odlaska na ovakvo testiranje;
- Strah od genetičkog determinizma i povrede privatnosti su glavni razlozi protiv odlaska na testiranje;
- Odlazak medicinskom osoblju u koje čovjek može imati povjerenja je u prednosti nad testiranjem na internetu.

Autori zaključuju da su od izuzetne važnosti obiteljski liječnik, edukacija opće populacije iz područja psihijatrijske genetike, dostupnost učinkovitog tretmana i sustava podrške korisniku.

ZAKLJUČAK

Zaključno možemo reći da je područje koje istražuje odnos gena i okoliša u isto vrijeme i izuzetno uzbudljivo i prilično daleko od mogućnosti izravne primjene u radu s bolesnicima. Ipak, zanimljiv je prijedlog da se spoznaje iz ovih istraživanja mogu primijeniti na objašnjavanje velike varijabilnosti u terapijskom odgovoru psihijatrijskih bolesnika. Naime, farmakološko liječenje bi zaista bilo dobro namijeniti, i tu bi se mogla očekivati istovremeno i veća učinkovitost, pojedincima čiji je genotip smanjeno osjetljiv na okoliš. Slično tome, psihoterapijske intervencije bi bilo bolje čuvati za osobe čiji su genotipovi osjetljiviji na okolišne čimbenike.

Literatura

1. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56: 162–8.
2. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;15;1117-27.
3. Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M and Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Archives of General Psychiatry* 1998; 55:67–74.
4. Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis—linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res*. 2005;79:59-68.
5. Goff D, Brotman A, Kindlon D, Waites M, Amico E. Self-reports of child abuse in

- chronically psychotic patients. *Psychiatry Res.* 1991;37:73–80
6. Jones P, Murray RM. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br J Psychiatry.* 1991;158:615-23.
 7. Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis – linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res.* 2005;79:59-68.
 8. Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P. The role of genes involved in neuroplasticity and neurogenesis in the observation of a gene-environment interaction (GxE) in schizophrenia. *Curr Mol Med.* 2009;9:506-18.
 9. Laursen TM, Labouriau R, Licht RW, Bertelsen A, Munk-Olsen T, Mortensen PB. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:841-8.
 10. Spauwen, L. Krabbendam, R. Lieb, H.U. Wittchen and J. van Os. Evidence that the outcome of developmental expression of psychosis is worse for adolescents growing up in an urban environment, *Psychological Medicine* 2006; 36:11.
 11. Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger JI Jr, Schuckit MA, Begleiter H. Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995; 19:1018-23.
 12. Rutter M. Understanding and testing risk mechanisms for mental disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009;50:44-52.
 13. Uher R. Gene-environment interaction: overcoming methodological challenges. In Rutter M, editor. *Genetic effects on environmental vulnerability to disease.* Chichester, UK: Wiley; 2008:13-20.
 14. Wilde A, Meiser B, Mitchell PB, Schofield PR. Public interest in predictive genetic testing, including direct-to-consumer testing, for susceptibility to major depression: preliminary findings. *Eur J Hum Gen* 2010; 18; 47–51.

Antipsihotici: farmakodinamske i kliničke razlike

Marina Šagud, Alma Mihaljević-Peješ

UVOD

Primjena antipsihotika je temelj liječenja shizofrenije, gdje se primjenjuju duže od pola stoljeća. Danas na raspolaganju imamo veliki broj antipsihotika, u svijetu postoji više od 60 antipsihotika u kliničkoj primjeni. Ne postoje dva antipsihotika sa identičnim receptorskim profilom. Poznajući sličnosti i razlike među njima, kao i osobine bolesnika, možemo odabrati onaj koji će dovesti do poboljšanja simptoma uz najmanji mogući rizik nuspojava.

RAZLIKE U FARMAKODINAMICI

U smislu farmakodinamike, razlike među antipsihoticima su slijedeće:

- 1) Afinitet prema dopaminskim D2 receptorima (u daljnjem tekstu samo D2 receptorima)
- 2) Brzina otpuštanja sa D2 receptora
- 3) Afinitet prema receptorima ostalih neurotransmiterskih sustava

Svi antipsihotici koji se danas nalaze u kliničkoj primjeni su dopaminergički D2 antagonisti, što su nam tijekom posljednjih 20ak godina potvrdile i PET i SPECT studije (Howes i sur, 2009). Općenito, smatra se da nema antipsihotičnog učinka ukoliko je okupiranost D2 receptora manja od 50%. Zauzetost oko 65% D2 receptora smatra se ključnom za terapijski (antipsihotični) učinak, veća od 72% dovodi do hiperprolaktinemije, dok okupiranost veća od 78% u striatumu receptora dovodi do ekstrapiramidnih nuspojava ali i disforije

(Kapur i sur, 2001, De Haan i sur, 2004; Alexopolus i sur, 2009). Okupiranost 65% D2 receptora postiže se sa slijedećim dozama antipsihotika: 1,5-2,1 mg haloperidola, 2 mg risperidona, 7,5 do 10 mg olanzapina (preuzeto iz Kapur i sur, 2001). Međutim, dok povišenjem doze okupiranost D2 receptora haloperidolom strmo raste (Kapur i sur, 2000), terapija olanzapinom u terapijskim dozama do uključno 20 mg dnevno dovela je do okupiranosti 57-65% strijatalnih D2 receptora. Olanzapin je tek u dozi od 45 mg dnevno, koja je mnogo viša od preporučenih terapijskih doza, doveo do okupiranosti navedenih receptora u visini od 80% (Attarbaschi i sur, 2007). Nadalje, klozapin i kvetiapin nikada ne prelaze granicu okupiranosti D2 receptora više od 65%, bez obzira na dozu, te stoga nikada niti ne uzrokuju EPS. Smatra se da je okupiranost D2 između 60 i 70% optimalna te da bi to zapravo trebao biti cilj terapije antipsihoticima (De Haan i sur, 2004). Zanimljiva je, međutim, činjenica da osobe koje dobivaju jednaku dozu istog antipsihotika pokazuju značajne razlike u okupiranosti D2 receptora (u rasponu od 38-87%) (Howes i sur, 2009). Nadalje, neki bolesnici ne pokazuju terapijski učinak niti pri optimalnoj blokadi D2 receptora. Dakle, okupiranost namanje 65% D2 receptora nužna je, ali ne i dovoljna za klinički odgovor (Howes i sur, 2009). Idealan antipsihotik trebao bi smanjiti dopaminsku hiperaktivnost u mezolimbikom

sustavu, kompenzirati dopaminsku hipokativnost u frontanom korteksu, a biti bez utjecaja na razinu dopamina u regijama mozga odgovornim za nastanak EPS i hiperprolaktinemije (Cassano i sur, 2007).

Vrijeme disocijacije s D2 receptora također je bitno. Antipsihotici se nalaze u kompeticiji s dopaminom za D2 receptore. Antipsihotici koji se kraće vrijeme nalaze na D2 receptoru, omogućuju djelovanje endogenog dopamina te na taj način „oponašaju“ fiziološko funkcioniranje dopaminergičkih neurona. S druge strane, antipsihotici koji se čvrsto vežu na te receptore, tamo ostaju čak i neko vrijeme nakon prijetka terapije, te onemogućuju djelovanje dopamina. Razlike u vremenu disocijacije prikazuje tablica 1.

Tablica 1. Vrijeme disocijacije (50%) s D2 receptora

Antipsihotik	Vrijeme disocijacije
Haloperidol	38 minuta
Klorpromazin	30 minuta
Risperidon	27 minuta
Olanzapin	17 minuta
Paliperidon	60 sekundi
Amisulprid	42 sekunde
Klozapin	15 sekundi

Prema Seeman, 2005

Antipsihotici s brзом disocijacijom imaju manje EPS i hiperprolaktinemije, ali postoji mogućnost brze pojave relapsa kod izostavljanja doze, ili naglog porasta endogene koncentracije dopamina prilikom stresne životne situacije. Čini se da isto vrijedi i za antipsihotike sa sporom disocijacijom, ali samo ako se primjenjuju u vrlo niskim dozama.

Haloperidol se najduže od svih antipsihotika zadržava na mjestu djelovanja. Izmjereno je da je koncentracija haloperidola u tkivu mozga bila 10 do 30 puta veća od optimalne serumske koncentracije, a poluvrijeme eliminacije haloperidola iz moždanog tkiva je iznosilo gotovo 7 dana, što znači da se u mozgu nalazi barem još 14 dana (Kornhuber i sur, 1999). Distribucija haloperidola međutim nije pokazivala razlike među pojedinim tkivima mozga (Kornhuber i sur, 1999). Spora eliminacija haloperidola iz moždanog tkiva vjerojatno je odgovorna za prolongirani učinak haloperidola i nakon ukidanja terapije te nakon što se koncentracija u plazmi više ne može odrediti.

Osim učinka na D2 receptore, postoje i značajne razlike o djelovanju antipsihotika na ostale neurotransmitterske sustave, što prikazuje tablica 2.

Amisulprid također ima značajan učinak antagonizma 5HT₇ receptora (Abbas i sur, 2009). Flufenazin, barem prema rezultatima jedne studije, ima i učinak blokade natrijevih kanala, dakle, djeluje kao stabilizator membrane neurona (Dong i sur, 2007). Iz tih razlika proizlaze pozitivni terapijski učinci, ali i nuspojave, što je prikazano u tablici 3. Na primjer, kvetiapin ima najveći afinitet za H₁ i α ₁ receptore. Stoga već u vrlo niskoj dozi od 50 mg dnevno ima sedativni učinak. Učinak na blokadu D2 receptora, obzirom na tek umjereni afinitet prema njima, očituje se tek pri 10 puta višim dozama (400-600 mg dnevno) (Alexopolus i sur, 2009). S druge strane, ziprasidon je u niskim dozama (20 mg dnevno) isključivo 5HT_{2A} blokator, dok učinak blokade D2 receptora (antipsihotični učinak) ima tek pri dozama od 120-160 mg dnevno (Alexopolus i sur, 2009). Slično, risperidon u do-

Tablica 2. Afinitet antipsihotika za receptore, prikazan kao Ki u nM

Antipsihotik	D2	5HT1A	5HT2A	5HT2C	5HT3	M1	H1	α1	α2
Haloperidol	1	7930	78	3088	>1000	1475	3630	46	360
Klozapin	125	770	12	8	69	1,9	6	7	8
Risperidon	3	490	0,6	26	N	N	155	2	3
Kvetiapin	160	2450	220	615	170	120	11	7	87
Olanzapin	11	<1000	4	11	57	1,9	7	19	230
Ziprasidon	4,8	3,4	0,4	1,3		>1000	47	10	190
Amisulprid	2,8	N	N	N	N	N	N	N	1600
Sertindol	12	5,5	0,1	1,5		2400	490	2	360

Napravljeno prema: Bymaster i sur, 1996, Prescribing information: Ziprasidon

Što je Ki niža, afinitet je veći: Visoki afinitet: Ki<40; Umjereni afinitet: Ki=40-100; Srednji afinitet: Ki=100-1000; Vrlo slab: Ki>1000, N=uopće ne utječe

zama nižim od 2 mg, klozapin nižim od 50 mg, a olanzapin nižim od 5 mg, dovode do blokade uglavnom 5HT2A receptora, u odnosu na D2 receptore (preuzeto iz Kapur i sur, 2001). Olanzapin također ima već u nižim dozama učinak na M1 receptore, što je vjerojatno jedan od razloga zbog kojih olanzapin čak i u visokim dozama ima vrlo nisku učestalost ekstrapiramidnih nuspojava. Stoga nije važno samo koji antipsihotik propišemo bolesniku, već i u kojoj dnevnoj dozi. Učinak antagoniz-

ma na receptore pojedinih neurotransmitterskih sustava pokazuje tablica 3.

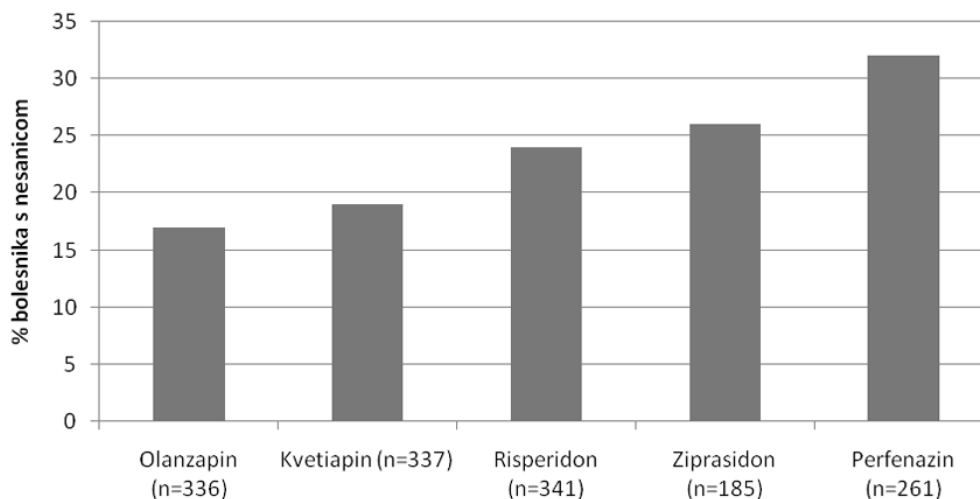
Klozapin i olanzapin, te potom kvetiapin, imaju značajan antihistaminski učinak. Stoga, uz antipsihotični učinak, klozapin, olanzapin i kvetiapin imaju dodatno i učinak u poboljšanju spavanja. Grafikon 1. pokazuje da su bolesnici liječeni olanzapinom i kvetiapinom, u CATIE studiji, imali nižu učestalost insomnije od bolesnika liječenih drugim antipsihoticima.

Tablica 3. Prikazuje učinak blokade pojedinih receptora

Blokada receptora	Učinak
Histaminski H1	Porast apetita/tjelesne težine, sedacija, vrtoglavica pri naglom ustajanju
α1 adrenergički	Hipotenzija, refleksna tahikardija, ublažavanje benigne hipertrofije prostate
α2 adrenergički	Antidepresivni učinak
M1 kolinergički	Ublaživanje ekstrapiramidnih simptoma; centralni učinci (oštećenje pamćenja i učenja) Periferni učinci (suhoća usta, opstipacija, tahikardija, oštećenje vida, retencija urina)
5HT2C serotoninergički	Blokada osjećaja sitosti: porast apetita/tjelesne težine, anksiolitički učinak
5HT2A serotoninergički	Ublaživanje negativnih simptoma; ublažavanje EPS; seksualne smetnje

Napravljeno prema: De Leon i sur, 2008; Sellin i sur, 2008; Stahl, 2008

Učestalost nesanicice u Catie studiji



Grafikon 1. Učestalost nesanicice u bolesnika uključenih u Catie studiju

Lieberman i sur, 2005, preuzeto iz: Kane and Sharif, 2008

RAZLIKE U FARMAKOKINETICI

Uvjet učinka antipsihotika jest njihova adekvatna koncentracija u središnjem živčanom sustavu. Ona ovisi o farmakokinetičkim obilježjima pojedinih antipsihotika, što je prikazano u tablici 4.

Polimorfizam enzima citokroma CYP 450

U ljudi se nalazi 8 do 10 različitih skupina enzima citokroma P (CYP) 450, koji imaju različite supstrate, iako se afiniteti pojedinih skupina enzima mogu i preklapati. Iako su primarno lokalizirani u hepatocitima, enzimi CYP 450 nalaze se i u bubrezima, plućima, koži i središnjem živčanom sustavu. Za metabolizam lijekova najvažniji su enzimi CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Upravo se aktivnost navedenih enzima u metaboliziranju lijekova smatra glavnim uzrokom inter i intraindividualnih farmakokinetičkih razlika. Naime, zapažene su razlike u aktivnosti ovih

enzima čak do stotinu puta među pojedinim osobama! One mogu biti uvjetovane genetskim polimorfizmom, dobi i izvana unesenim supstancijama. U tablici 5 prikazane su skupine enzima citokroma CYP 450 koje sudjeluju u metabolizmu antipsihotika.

S druge strane, sulpirid, amisulprid i paliperidon vrlo se slabo metaboliziraju te se velikim dijelom izlučuju uglavnom nepromijenjeni.

KOMBINACIJE ANTIPSIHOTIKA

Primarni cilj terapije shizofrenije je monoterapija antipsihotikom. Međutim, u kliničkoj praksi često se primjenjuje kombinacija dva antipsihotika. Sukladno, npr. algoritmu skupine Texas, takva je kombinacija indicirana nakon dovoljno duge terapije s najprije jednim antipsihotikom II generacije, te zatim drugim antipsihotikom, ili I ili II generacije, te potom mono-

Tablica 4. Farmakokinetička obilježja antipsihotika

Antipsihotik	Vrijeme za postizanje Cmax*	t 1/2 ** (sati)	Ujeca hrane na resorpciju
Klozapin	2,5 sata	8-12	Ne utječe
Olanzapin (tablete)	6 sati	21-54	Ne utječe
Olanzapin brzo raspadajuće tablete	Koncentracija detektibilna nakon 15-30 min	21-54	Ne utječe
Olanzapin (i.m. kratkodjelujući pripravak)	15 do 45 minuta	21-54 minute - ali je Cmax nakon doze od 5 mg 5 puta viša nego nakon peroralne primjene	-
Kvetiapin	1,5 sat	6	Umjereno utječe
Risperidon	1 sat	~24	Ne utječe
Ziprasidon	6-8 sati	7	Dvostruko više koncentracija ako se uzima s hranom
Amisulprid	Bifazična resorpcija: 1 i 3-4 sata	12	Obrok bogat ugljikohidratima a siromašan masnoćama značajno smanjuje resorpciju
Sertindol	10 sati	3 dana	Ne utječe
Flufenazin tablete	2-4 sata	16	Hrana ne utječe ali kofein može smanjiti resorpciju
Flufenazine depot	Dekanoat: 1 do 3 dana Enantat: 2 do 4 dana	Dekanoat: 4-12 dana (nakon jednokratne primjene, ali raste na 14 dana nakon višekratne primjene) Enantat: 4-6 dana	-
Haloperidol tablete	2,9 sati	14 sati	-
Haloperidol kratkodjelujući i.m.	10-20 minuta (Cmax je dvostruko veća nego kod peroralne primjene)		
Haloperidol dekanat	7 dana (ali kod nekih bolesnika samo 1 dan)	15 dana	-
Risperidon depot	3 tjedna	3-6 dana	-

Napravljeno prema: Dysken i sur, 1981; Jann i sur, 1985; Desai i sur, 2003; Chang i sur, 2004; Medori mi sur, 2006; Kane and Sharif, 2008; Product information Solian

* Vrijeme za postizanje vršne koncentracije

Tablica 5. Obilježja najvažnijih skupina enzima CYP450.

Skupina CYP 450	Supstrati	Inhibitori	Induktori
1A2	Klozapin Olanzapin Propranolol Teofilin Kafein Klomipramin Estradiol	Fluvoksamin Cimetidin Ciprofloksacin Oralni kontraceptivi Sok od grejpa	Dim cigarete Brokula, Kupus Omeprazol
2C9	Fenitoin Fluvastatin Ibuprofen Diklofenak Tolbutamid Varfarin Valproična kiselina	Fluvoksamin Umjereni inhibitor je fluoksetin Flukonazol	Prednizon Rifampicin
2C19	Amitriptilin Diazepam Moklobemid Omeprazol Pantoprazol Klomipramin Citalopram	Fluvoksamin Fluoksetin	Karbamazepin Rifampicin
2D6	Risperidon Haloperidol Flufenazin Sertindol Kodein Tramadol â-blokatori Neki antiaritmici (flekainid) Olanzapin (manjim dijelom) Kvetiapin (manjim dijelom)	Fluoksetin Paroksetin Slabi inhibitori su fluvoksamin i sertralin	Nije inducibilan
3A4	Ziprasidon Kvetiapin Sertindol (manjim dijelom) Antagonisti kalcija Statini Makrolidni antibiotici Alprazolam Karbamazepin Kinidin Ciklosporin Takrolimus Tamooksifen Inhibitori proteaze HIV-1 Testosteron	Fluvoksamin Klaritromicin Sok od grejpa	Karbamazepin Glikokortikoidi Hiperforin Fenobarbital Rifampicin

Prema: Zanger i sur, 2008; Hasselstrøm i Linnet, 2006

terapije klopazinom. U tom se slučaju indicirana kombinirana terapija klopazina s jednim od antipsihotika I ili II generacije (Argo i sur, 2008). U kliničkoj praksi najčešće su kombinacije klopazina ili olanzapina, koji su relativno slabiji blokatori D2 receptora, a imaju učinak na brojne druge receptorske sustave, s antipsihoticima koji su snažni ali i selektivni D2 blokatori, poput suplirida ili amisulprida (Zink i sur, 2010), ali i haloperidola i flufenazina.

ZAKLJUČAK

Veliki broj radova i klinička praksa ukazuju da sasvim sigurno ne postoji „najbolji“ antipsihotik, koji bi bio terapija prvog izbora za svakog bolesnika. Od budućnosti očekujemo individualni pristup bolesniku. Iako neprekidno raste naša količina znanja o farmakogenetici, slikovnim metodama prikaza, te odnosu koncentracije antipsihotika i kliničkog učinka, ove metode za sada nisu dio kliničke rutine. Međutim, poznavanje farmakodinamike i farmakokinetike svakog pojedinog antipsihotika koji imamo na raspolaganju, omogućuje nam odabir lijeka i doziranja prema osobinama bolesnika, vodećim simptomima psihotičnog poremećaja, kao i drugih obilježja koja utječu na liječenje.

Literatura

1. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL (2009) Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *205(1):119-28*
2. Alexopolus GS, Weiden PJ, Preskorn SH, Fahnestock PA, Carpenter D, Ross R, Docherty JP (2009) A roadmap to key pharmacological principles in using antipsychotics in the treatment of older patients. *J Clin Psychiatry 70 (1): 131-138*
3. Argo TR, Crismon ML, Miller AL, Moore TA, Bendele SD, Suehs B (2008) Texas medical algorithm project procedural manual. *Schizophrenia clinicians manual: 1-62*
4. Attarbaschi T, Sacher J, Geiss-Granadia T, Klein N, Mossaheb N, Lanzenberger R, Asenbaum S, Dudczak R, Kasper S, Tauscher J (2007) Striatal D2 receptor occupancy in bipolar patients treated with olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol 17: 102-107*
5. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology 14 (2): 87-96*
6. Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Ntoliu C, Sacchetti E, Siracusano A, Vita A (2007) Aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Clin Drug Invest 27(1):1-13*
7. Chang WH, Juang DJ, Lin SK, Huang JD, Lam YF, Jann MW, Chien CP (2004) Disposition of haloperidol and reduced haloperidol plasma levels after single dose haloperidole decanoate administration. *Human Psychopharmacol Clin Experim 10 (1): 47-51*
8. De Haan L, Lavalaye J, Van Bruggen M, Van Nimwegen L, Booij J, Van Amelsvoort T, Linszen D (2004) Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry 40: 290-296*
9. De Leon J, Sandson NB, K. L. Cozza KL (2008) A Preliminary Attempt to Personalize Risperidone Dosing Using Drug-Drug Interactions and Genetics: Part I. *Psychosomatics 49(3): 258 - 270*
10. Desai M, Tanus-Santos JE, Li L, Gorski JC, Arefayene M, Liu Y, Desta Z, Flockhart DA (2003) Pharmacokinetics and QT interval pharmacodynamics of oral haloperidol in

- poor and extensive metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenomics* 3(2):105-13.
11. Dong XW, Jia Y, Lu SX, Zhou X, Cohen-Williams M, Hodgson R, Li H, Priestley T (2007) The antipsychotic drug, fluphenazine, effectively reverses mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Psychopharmacology* 195(4):559-568
 12. Dysken MW, Javaid JI, Chang SS, Schaffer C, Shahid A, Davis JM (1981) Fluphenazine pharmacokinetics and therapeutic response. *Psychopharmacology* 73 (3): 205-210
 13. Hasselstrøm J, Linnet K (2006) In vitro studies on quetiapine metabolism using the substrate depletion approach with focus on drug-drug interactions. *Drug Metabol Drug Interact.* 2006;21(3-4):187-211
 14. Howes OD, Egerton A, Allan V, McGuire P, Stokes P, Kapur S (2009). Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: Insights from PET and SPECT imaging. *Current Pharmaceutical Design* 15: in press
 15. Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR (1985) Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinet* 10 (4)-315-333
 16. Kane JM i Sharif ZA (2008) Atypical antipsychotics: sedation versus efficacy. *J Clin Psychiatry* 69 (Suppl 1): 18-31
 17. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S (2000) Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:514–520
 18. Kornhuber J, Schultz A, Wiltfang J, Meineke I, Gleiter CH, Zöchling R, Boissl KW, Leblhuber F, Rieder P (1999) Persistence of haloperidol in human brain tissue. *Am J Psychiatry* 156: 885-890
 19. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP i sur (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353: 1209-1223
 20. Medori R, Mannaert E, Gründer G (2006) Plasma antipsychotic concentration and receptor occupancy, with special focus on risperidone long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol* 16 (4): 233-240
 21. Product information Solian: date of most recent amendment: 23.02.2009., Solian PI MKT#60777v5.0: 1-13
 22. Prescribing information: Ziprasidon (Geodon), revised: November, 2009, LAB-0273-16.0
 23. Seeman P (2005) an update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 162: 1984-1985
 24. Sellin AK, Shad M, Tamminga C (2008) Muscarinic agonists for the treatment of cognition of schizophrenia. *CNS Spectr* 13 (11): 985-996
 25. Stahl S (2008) Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacological actions challenge classical notions of antihistamines. *Trends in psychopharmacology. CNS Spectr* 13: 1-12.
 26. Tandon R (1998) Antipsychotic agents. U: Quitkin FM, Adams DC, Bowden CL, Heyer EJ, Rifkin A, Sellers EM, Tandon R, Taylor BP: *Current psychotherapeutic drugs*, second edition, Current medicine, Inc: 140
 27. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-1198
 28. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A (2010) Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opp Psychiatry* 23: In press.

Ekstrapiramidne, metaboličke i druge nuspojave antipsihotika: sličnosti i razlike

Alma Mihaljević-Peješ i Marina Šagud

Svako liječenje antipsihoticima popraćeno je nuspojavama, ali se profil nuspojava s novim antipsihoticima značajno promijenio. Prva generacija ili klasični antipsihotici nosili su sa sobom rizik za ekstrapiramidne nuspojave, pretjeranu sedaciju i usporenje kognicije. S drugom i trećom generacijom antipsihotika porastao je rizik, za cerebrovaskularne incidente, iznenadnu smrt, za pojavu metaboličkog sindroma s pojavom prekomjerne tjelesne težine, intolerancijom glukoze, rezistencijom na inzulin i dislipidemijom. Seksualna disfunkcija i problemi vezani uz trudnoću i dojenje, također su nepoželjne nuspojave antipsihotičnog liječenja. Posebni rizik u liječenju psihoza je hematotoksični učinak.

Za nuspojave antipsihotika možemo reći da ekstrapiramidne nuspojave i metabolički sindrom predstavljaju znatan problem u kliničkoj praksi, dok se ostale nuspojave pojavljuju sporadično kod pojedinih bolesnika. Sukladno tome ovdje ćemo posebno značenje dati upravo ekstrapiramidnim i metaboličkim nuspojavama, a ostale nuspojave ćemo samo pobrojati. Ekstrapiramidne nuspojave prate liječenje klasičnim antipsihoticima, dok su iznimno rijetke u drugoj i trećoj generaciji antipsihotika, koji se često u literaturi zovu i atipičnim antipsihoticima. Metaboličke nuspojave prate pretežno liječenje drugom i trećom generacijom antipsihotika, a u kliničkoj praksi zauzimaju danas sve veće značenje, ne samo zbog zdravstvenih rizi-

ka, već i zbog estetskih i stigmatizirajućih obilježja, što našim bolesnicima onemogućuje potpunu i kvalitetnu socijalnu reintegraciju.

EKSTRAPIRAMIDNE NUSPOJAVE

Ekstrapiramidne nuspojave dijelimo na rane i kasne. Rane ekstrapiramidne nuspojave uključuju distoničke reakcije, akatiziju i Parkinsonov sindrom, dok je tardivna diskinezija, kasna ekstrapiramidna nuspojava. Motoričke nuspojave nastaje primarno zbog blokade dopaminergičkih receptora u nigrostriatumu i posljedične hiperfunkcije acetilkolinergičkog sustava, što se klinički prezentira kao ekstrapiramidne nuspojave. Ove nuspojave jako su kompromitirale antipsihotičnu terapiju i dovodile do prekida uzimanja lijekova i učestalih recidiva bolesti. (Mihaljević-Peješ i Šagud, 2006.). Za razliku od ranih ekstrapiramidnih nuspojava, tardivna diskinezija nastaje kod dugotrajne primjene antipsihotične terapije koja uzrokuje hipersenzibilizaciju receptora, promjene koje mogu postati trajne. Ove nuspojave ne samo da kompromitiraju antipsihotičnu terapiju, već trajno stigmatiziraju bolesnika i uzrokuju pad kvalitete njegovog života. Upravo zbog toga dolazi do razvoja novih ili tzv. atipičnih antipsihotika, koji imaju značajno manje ekstrapiramidnih nuspojava, dijelom zbog toga što imaju značajno manji potencijal u blokadi dopaminergičkih receptora, a često u sebi

imaju inkorporiran antikolinergički učinak. Prvi takav antipsihotik bio je klopazin i sulpirid, a zatim slijedi cijela paleta novih antipsihotika, koje zovemo „atipični“ antipsihotici ili antipsihotici treće generacije, čiji se manji potencijal u nastanku ekstrapiramidnih nuspojava temelji i na međudodnosu antagoniziranja 5-HT₂ receptora i posljedičnog oslobađanja dopamina, koji se natječe za D₂ receptore s antipsihotikom. Posljedica je smanjenje ekstrapiramidnih simptoma u nigrostrijatalnom putu (Stahl, 2001.).

Rane ekstrapiramidne nuspojave pojavljuju se uobičajeno kod primjene viših doza klasičnih visokopotentnih antipsihotika, tipa haloperidola. Smanjuju se ili potpuno nestaju smanjenjem doze lijeka. Zapažene su međutim i značajne ekstrapiramidne nuspojave kod primjene nižih doza lijeka, kod pojedinih bolesnika.

Akutne distoničke reakcije javljaju se u približno 10% bolesnika. Radi se o sporoj, trajnoj mišićnoj kontrakciji ili spazmu, koji zahvaća vrat (tortikolis), čeljust (trismus), jezik (protruzija), oči (okulogirne krize) i cijelo tijelo (opsitonus). Mogu se javiti i kombinirane distoničke reakcije. Češće su kod mlađih muškaraca, ali se mogu pojaviti u oba spola.

„**Zečji sindrom**“ javlja se kasnije tijekom liječenja antipsihoticima, a karakteriziran je perioralnim tremorom. Neki autori smatraju da je preteča tardivne diskinezije, te je potrebno što prije riješiti ga mijenjanjem antipsihotika.

Akatizija je subjektivni osjećaj nemira, naročito prisutnog u nogama, te u svezi s tim i jake potrebe za stalnim kretanjem. Može se pojaviti bilo kada tijekom liječenja antipsihoticima i diferencijalno dijagnostički ju je teško razlučiti od nemira uslijed psihičkog stanja ili nekog drugog neurološkog zbivanja.

Parkinsonov sindrom sastoji se od trijasa simptoma: rigor, tremor i akinezija. Žene su pogođene češće. Poremećaj se može javiti bilo kada tijekom terapije, ali je najčešći u 40-im godinama života. Javlja se u 15% bolesnika.

Rigor je krutost mišića poput olovne cijevi. Mišić se opire pokretu i najbolje se ispituje na podlaktici, gdje se podlaktica pomiče po tipu „zupčanika“. (Uzun i sur., 2005.).

Akinezija je karakterizirana licem poput maske, bradikinezijom i nedostatkom pokreta. Može se zamijeniti s negativnim shizofrenim simptomima, tako da se dijagnoza mora temeljiti na više izvora informacija.

Tremor čine ujednačeni ritmični oscilirajući pokreti, koji su tipično sporiji od drugih tremora i vidljiv je u mirovanju. Tremor može biti unilateralan i bilateralan. Treba ga razlikovati od tremora drugih uzroka npr. Parkinsonova bolest, Wilsonova bolest i sl. Neparkinsonski tremor je finiji, brži i sklon je pogoršanju kod voljnih pokreta. Tremor zbog cerebralne bolesti je upravo takav i često ga prati nistagmus, ataksija i brzi govor.

Tardivna diskinezija je kasna ekstrapiramidna nuspojava i javlja se s nevoljnim koreoatetoidnim pokretima, osobito lica, usana i jezika pri dugotrajnoj primjeni antipsihotika (rijetko kraće od 6 mjeseci). U dugotrajnom liječenju klasičnim antipsihoticima vjerojatno i do 20% bolesnika razvije tardivnu diskineziju, a od toga 10% u teškom obliku. U povećanoj opasnosti su djeca, žene, starije osobe i osobe s poremećajem raspoloženja. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze Huntingtonova bolest, Wilsonova bolest, Tourettov poremećaj i sl. Jednom razvijena TD je ireverzibilna i progresivna. Treba razmisliti o prekidanju dosadašnje terapije, jer u

5-40% bolesnika dolazi do povlačenja kliničke slike. Kliničko iskustvo upućuje na podatak da klozapin ne dovodi do tardivne diskinezije i da primjena klozapina može ublažiti simptome. Pretpostavlja se da sama primjena klozapina ne smanjuje TD, već omogućava spontano povlačenje simptoma. To je u suglasju s literaturnim prikazima, koji upućuju da i klozapin u određenoj dužoj primjeni preko dvije godine može izazvati tardivnu diskineziju (Bruscas et al, 2007., Lin et al, 2008.).

METABOLIČKE NUSPOJAVE

Populacija shizofrenih bolesnika je pod većim rizikom za razvoj debljine, dijabetesa tipa 2, dislipidemije i hipertenzije u odnosu na opću populaciju (Barnett i sur., 2007.). Liječenje antipsihoticima druge i treće generacije također se povezuje s porastom tjelesne težine i drugim metaboličkim nuspojavama. Posebno se istražuje pojava metaboličkog sindroma i liječenja antipsihoticima. Metabolički sindrom je skup poremećaja koji uključuje poremećaj regulacije masti u tijelu, neosjetljivost na inzulin, povišen krvni tlak i trbušni tip debljine. Nazivi inzulinska rezistencija i sindrom x često se koriste za ovo stanje. Bolesnici koji pate od ovog sindroma imaju povećan rizik za obolijevanje od bolesti srca i krvnih žila te dijabetesa tip II. Metabolički sindrom nije jedna bolest već skup više njih: prekomjerna težina, poremećaj masnoća u krvi, poremećen metabolizam glukoze, hipertenzija, upala koja pogoduje razvoju ateroskleroze, genetički čimbenici, povišene vrijednosti nekih enzima jetre i mokraćne kiseline

Vodeće zdravstvene institucije nisu suglasne oko točne definicije ovog poremećaja. Američka organizacija NCEP (National Cholesterol Education Program,

2001.) metabolički sindrom definira postojanjem:

- trbušna debljina >104 cm (m), >88 (ž) uz barem tri sljedeća kriterija:
 - razine glukoze natašte ≥ 6.1 mmol/L
 - serumski trigliceridi ≥ 1.7 mmol/L
 - serumski HDL kolesterol < 1.03 mmol/L (m) <1.29 mmol/l (ž)
 - krvni tlak $\geq 130/85$ mm Hg
- Svjetska zdravstvena organizacija definira metabolički sindrom postojanjem netolerancija glukoze ili rezistencija na inzulin zajedno s dva ili više od sljedećih kriterija:
 - Hipertenzija >160/90 mm Hg
 - -Trigliceridi > 1.7 mmol/l i/ili HDL <0.9 (m) i <1.0 (ž)
 - Struk/bokovi > 0.9 (m) i 0.85 (ž) i/ili > ITM 30
 - Albuminurija >20 mg/min ili albuminurija/kreatinurija > 20 mg/g
- Internacionalno udruženje za diabetes predlaže sljedeće kriterije: Centralna debljina je odraz inzulinske rezistencije, ali mjere su etnički specifične. Glikemija natašte odraz je inzulinske rezistencije.
 - glavni kriterij: opseg struka > 94 cm za muškarce i >80 cm za žene
 - 2 od 4 dodatna kriterija
 1. HDL <1,03 mmol/l za muškarce; <1,29 mmol/l za žene
 2. trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l
 3. RR ≥ 130 mm Hg sistolički; ≥ 85 mm Hg dijastolički
 4. GUK > 5,6 mmol/l.

Većina istraživanja upućuje na činjenicu da primjena antipsihotika uzrokuje porast tjelesne težine. Porast tjelesne težine i metabolički poremećaji javljaju se upotrebom ne samo druge i treće, već i prve gene-

racije antipsihotika. Mehanizam porasta tjelesne težine veže se za histaminske receptore, 5HT_{2C} i M₃ receptore, kao i za sada nepoznate X receptore. Tako npr. porast tjelesne težine uz terapiju sulpiridom - selektivnim dopaminskim antagonistom, pokazuje da i bez utjecaja na dosad poznate receptore može doći do porasta tjelesne težine. Antagonizam 5HT_{2C} i H₁ veže se za porast tjelesne težine, a antagonizam M₃ receptora može mijenjati inzulinsku regulaciju. Receptor X može povećati inzulinsku rezistenciju, uvjetujući porast plazma triglicerida na tašte (Stahl, 2008.) Ovakvi podaci kazuju nam da je mehanizam metaboličkih promjena kompleksan i pod uplivom različitih čimbenika.

Odnos između porasta tjelesne težine uzrokovanog antipsihoticima i pojave dislipidemije nije još uvijek sasvim jasan. Neka istraživanja upućuju na zaključak da povećanje tjelesne težine i metabolički sindrom nisu sigurno povezani s liječenjem s antipsihoticima, ali pojava dislipidemije je značajno povezana s antipsihotičnim liječenjem (Birkeneas i sur., 2008.).

Antipsihotici se značajno razlikuju što se tiče potencijala porasta tjelesne težine i uzrokovanja metaboličkog sindroma. Klozapin i olanzapin izazivaju značajan porast tjelesne težine, dok je porast tjelesne težine uzrokovan risperidonom i kvetiapiinom umjeren. Ziprasidon i aripiprazol imaju vrlo mali rizik za porast tjelesne težine (Stahl, 2008.). Klozapin i olanzapin značajno povećavaju rizik pojave diabetesa i dislipidemije, kod risperidona i kvetiapina taj je rizik moguć, a ziprasidon i aripiprazol nemaju rizik za pojavu diabetesa i dislipidemiju.

Zaključno možemo reći da je shizofrenna populacija i liječenje antipsihoticima opterećeno rizikom za razvoj metaboličkih

promjena, što u konačnici rezultira većim rizikom za umiranje ne samo od srčanih bolesti već i od drugih uzroka. Zbog toga moramo povećati napore da spriječimo metaboličke promjene pravovremenom i sustavnom edukacijom naših bolesnika o ovom problemu.

DRUGE NUSPOJAVE

Kardiovaskularne nuspojave

Hipotenzivni učinak i tahikardija prate cirkulatorni kolaps. Ovakav razvoj može uzrokovati respiratornu depresiju i arrest. **Ortostatska hipotenzija** prati primjenu cuklopentiksola i kvetiapina. Kardijalni učinci prisutni su u smislu prolongirane ventrikularne repolarizacije, kojim se posebno odlikuje tioridazine, zbog čega se sredinom 2005. godine potpuno povlači iz uporabe. Klinička istraživanja pokazala su utjecaj ziprasidona i sertindola na produženje QTC intervala. Kardijalni učinci još su: depresija ST spojnice, prolongirani T valovi i sl. U literaturi se opisuje i **iznenadna smrt** kod primjene antipsihotika. Ne postoje sigurni dokazi koji bi povezali primjenu antipsihotika i povećanje incidencije iznenadne smrti kod shizofrenih bolesnika (Hotujac i Junaci, 2000.)

Endokrinološke nuspojave

Hiperprolaktinemija je nuspojava koju prati galaktoreja, menstrualni poremećaji, amenoreja i anovulacija kod žena. Kod muškaraca posljedica je impotencija i azospermija sa ili bez galaktoreje i ginekomaštije. Najveći utjecaj na hiperprolaktinemiju ima sulpirid, haloperidol, risperidon, olanzapin i klozapin. Ziprasidon prolazno povišuje nivo prolaktina.

Seksualne nuspojave

Seksualne disfunkcije posljedica su hiperprolaktinemije, ali i adrenolitičkog i

antikolinergičkog učinka antipsihotika (Jakovljević, 2001.). Tijekom terapije flufenazinom, haloperidolom i pimozidom česta je impotencija. Prijarpizam, poremećaji ejakulacije i bol pri orgazmu mogu se javiti pri primjeni klorpromazina, flufenazina, klorzapina i sl. Sertindol i risperidon dovode do smanjenja ejakulatornog volumena. Seksualne nuspojave često dovode do odbacivanja i neprihvatanja antipsihotične terapije.

Trudnoća i dojenje

Budući da ne postoje studije, koje bi nam jasno ukazale na sigurnu primjenu antipsihotika tijekom trudnoće i dojenja, možemo se osloniti samo na naše kliničko iskustvo i pojedinačna klinička izvješća. Prema preporuci FDA, jedino je klorzapin lijek, koji spada u B skupnu po sigurnosti primjene u trudnoći. To znači da nema dokazano teratogeni učinak na životinjama, a da kontroliranih kliničkih studija nema. Većina ostalih antipsihotika, pripada u C skupinu lijekova. Ti lijekovi imaju teratogeni učinak na životinjama, a kontroliranih kliničkih studija nema. Ti antipsihotici smiju se primijeniti samo u slučaju kad je korist veća od mogućeg rizika. Opća je preporuka da se liječenje antipsihoticima treba izbjegavati tijekom trudnoće, a naročito u prvom trimestru trudnoće. Ista je situacija i s dojenjem.

Kožne nuspojave

Osip, fotosenzitivnost, kožne pigmentacije i lupus nalik sindrom također se mogu naći kod primjene pojedinih antipsihotika. Klorpromazin dovodi do specifičnih promjena na koži koje se ispoljavaju plavo-sivo-metalnom obojenošću kože na mjestima izloženim djelovanju sunčevih zraka. Alergijski dermatitis i fotosenzitiv-

nost mogu se također pojaviti na početku liječenja i spontano se povući.

Očne nuspojave

Primjena klorpromazina izaziva nakupljanje smeđih zrnaca u prednjem i stražnjem dijelu rožnice, a možda i leće. Nema oštećenja vida. Zamagljen vid i midrijaza, kao periferni antikolinergički učinci, češći su kod promjene klorpromazina i tioridazina. Zamagljen vid se može naći i kod primjene ciklopiksola i risperidona, ali i flufenazina i haloperidola u kombinaciji s antikolinergikom.

Gastrointestinalne nuspojave

Periferni antikolinergički učinci mogu uzrokovati GI nuspojave poput suhoće ustiju, opstipacije, mučnine i povraćanja. Antikolinergički učinak uzrokuje hipotenziju i usporavanje peristaltike crijeva, što vodi u opstipaciju, ali i pojavu paralitičkog ileusa.

U početku liječenja zapažen je prolazan porast jetrenih transaminaza kod primjene nekih antipsihotika. Žutica je posljedicaolestaze, zbog disfunkcije žučnih puteva, češća je kod primjene klorpromazina i fenotiazina.

Hematološke nuspojave

Pri liječenju antipsihoticima mogu se javiti **leukopenija** sa smanjenjem broja leukocita ispod $3.5 \times 10^9/l$ i brojem granulocita do $1.5 \times 10^9/l$. **Granulocitopenija** se javlja pri smanjenju granulocita ispod $1.5 \times 10^9/l$, a **agranulocitoza** ispod $0.5 \times 10^9/l$. Klasični antipsihotici dovode do leukopenije i granulocitopenije u oko 5-15% bolesnika. Usporedne studije pokazuju da je incidencija klorzapinom uzrokovane leukopenije i granulocitopenije niža nego pri liječenju haloperidolom i klorpromazi-

nom (Hotujac i Junaci, 2000.). Incidencija agranulocitoze uzrokovane klozapinom je 1-2%, za razliku od 0.04-0.05% pri liječenju klasičnim antipsihoticima. Najčešće se javlja u prvih 18 tjedana liječenja, ali se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja. Ćini se da kombinacije dvaju i više antipsihotika predstavljaju značajan faktor rizika za hematološke nuspojave (Šagud i sur., 1999., Mihaljević-Peleš i sur.,2001.). Novi antipsihotici također nisu lišeni rizika pojave agranulocitoze, koja je opisana pri primjeni risperidona (Finkel et al., 1998.).

Tijekom liječenja fenotiazinskim antipsihoticima moguća je pojava trombocitopeničke i netrombocitopeničke purpore, hemolitičke anemije i pancitopenije. Mihaljević-Peleš i suradnici, opisali su slučaj trombocitopenije uzrokovane kombinacijom klozapina i flufenazina (Mihaljević-Peleš i sur, 2001.). U literaturi se također nalaze izvješća o trombocitopeniji na sam klozapin.

Zaključno možemo reći da su hematološke nuspojave potencijalno opasna komplikacija antipsihotičnog liječenja i potreban je oprez i praćenje krvne slike obavezno kod klozapina. Postojale su preporuke o praćenjima tijekom prvih tjedana, jednom tjedno, zatim jednom u dva tjedna, a potom jednom mjesečno. Međutim danas je jasno da opasnost postoji stalno. To se posebno odnosi na žene i pri pojavi infekcija, kada moramo posebno biti opreznii. Zato savjetujemo barem jednomjesečno kontroliranje broja leukocita pri liječenju klozapinom.

Agranulocitoza kad se pojavi karakterizirana je naglim početkom – soorom, ulceracijama usne šupljine, povećanom tjelesnom temperaturom, petehijama i malak-salošću. Letalitet je visok i iznosi 30%. Treba promptno prekinuti antipsihotično

liječenje, izolirati bolesnika i intenzivno liječiti infekciju.

Maligni neuroleptički sindrom

Spomenimo još i maligni neuroleptički sindrom, idiosinkratsku, rijetku i potencijalno fatalnu komplikaciju antipsihotičnog liječenja. Pojavljuje se prema procjenama u oko 1% bolesnika, na antipsihoticima, a muškarci su pod veći rizikom od žena. Češće se pojavljuje pri primjeni kombinacija antipsihotika, a posljedica je jake dopaminergičke inhibicije. Klinički znaci su: ekstrapiramidni simptomi (rigor do stupora), povišena tjelesna temperatura (preko 38 °C), promijena svijest, vegetativne disfunkcije, hipertenzija, tahikardija, tahipneja, znojenje, inkontinencija) i karakteristični laboratorijski nalazi (porast CPK, LDH, leukocitoza, mioglobinurija, acidoza). Smrtnost je između 10 i 20%. Smrt nastupa zbog kardijalne dekompenzacije ili respiratorne insuficijencije. Komplikacije mogu biti, bubrežna insuficijencija, rabdomioliza i respiratorne krize. Bolesnika je potrebno zbrinuti u jedinici intenzivne skrbi i primijeniti opću rehidraciju bolesnika uz praćenje vitalnih znakova. Najbolje liječenje je primjena elektrokonvulzivne terapije, a može se primijeniti bromergon i dantrolen. Bromergon međutim može ponovo akutizirati psihotičnu sliku, što otežava zbrinjavanje ovakvog bolesnika.

Neurološke i psihičke nuspojave

Snižavanja epileptičkog praga također je jedna od češćih neuroloških nuspojava antipsihotične terapije. O njoj naručito treba voditi računa kod primjene klozapina.

Psihičke komplikacije očituju se u vidu agitacije, depresivnog pomaka, hipersedacije i medikamentoznog delirija. Depre-

sivni pomak je relativno česta pojava nakon liječenja klasičnim antipsihoticima, ali se može vidjeti i pri liječenju s drugom i trećom generacijom antipsihotika. Nastupa obično nakon floridne, jako produktivne kliničke slike psihoze. Nije poznata prava etiologija ovog poremećaja. Antidepressivi kao dodatna terapija antipsihoticima, mogu biti od koristi pri olakšavanju tegoba bolesniku, ali je isto tako primjećeno, da depresivni pomak ima svoje trajanje od oko godine dana. Tada treba biti posebno oprezan jer u tom razdoblju postoji opasnost od pokušaja suicida. Hiperselecija posljedica je blokade histaminskih H1 receptora- najčešće kod klorpromazina, klozapina, olanzapina i kvetiapina. Medikamentozni delirij javlja se pri liječenju s antipsihoticima koji imaju jaki antikolinergički učinak.

Ostale nuspojave

Retencija urina posljedica je antikolinergičkog učinka i češća je kod primjene klorpromazina i tioridazina. **Salivacija i sialoreja s hipertermijom i vrtoglavicom** javljaju se pri liječenju klozapinom. Premda se radi o benignim nuspojavama, one bitno narušavaju izgled i kvalitetu života psihotičnih bolesnika.

Literatura

- Mihaljević-Peleš, A i Šagud M: Psihofarmakologija, u Suradna i konzultativna psihijatrija (ur. R. Gregurek i sur.), Školska knjiga, Zagreb 2006., 193-225
- Stahl SM: Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications, Second Edition, Cambridge University Press, 2001., 401-458
- Uzun S, Konzumplik O, Mimica N i Folnegović-Šmalc V: Nuspojave psihofarmaka, Medicinska naklada, Psihijatrijska bolnica Vrapčec, Zagreb, 2005., 19-28
- Bruscas MJ, Gonzalez F, Santos JL, Sanchez E. Tardive dyskinesia associated with clozapine treatment. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007. 263-964
- Lin C-C, Bai Y-M, Chen J-Y, Liou Y-J. Treatment of clozapine-associated tardive dyskinesia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008. 599-600
- Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsbi R, Heald A, Hill J, Millar H, Peveler R, Rees A, Singh V, Taylor D, Vora J, Jones PB. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidemia. *J Psychopharmacol*, 2007. 21:4:357-73
- Stahl SM: Antipsychotics, Stahl, s Neuroscience and Mental Health Pocketbook Series, Neuroscience Education Institute press, 2008.
- Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA, Faerden A, Jonsdottir H, Ringen PA, Friis S, Opjordsmoen S, Andreassen OA. Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Apr;28(2):132-7.
- Hotujac LJ, Junaci S. Antipsihotici, u Kliničkoj toksikologiji (ur. Z. Duraković i sur.), Grafos Zagreb, 2000. 356-365
- Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije, Medicinska naklada, Zagreb, 2001.
- Šagud M, Jakovljević M, Mihaljević-Peleš A, Tomić D, Di Cesare F. Agranulocytosis after Addition of Risperidone to Clozapine Treatment- A Case Report, *Psychiatria Danubina*, 1999., 11:153-158
- Mihaljević-Peleš A, Jakovljević M, Mrišić M, Šagud M. Thrombocytopenia associated with clozapine and fluphenazine, *Nord J Psychiatry*, 2001, 55:449-450
- Finkel B, Lerner A, Oyffe I, Sigal M. Risperidone-associated agranulocytosis. *Am J Psychiatry*, 1998., 155:855-856.

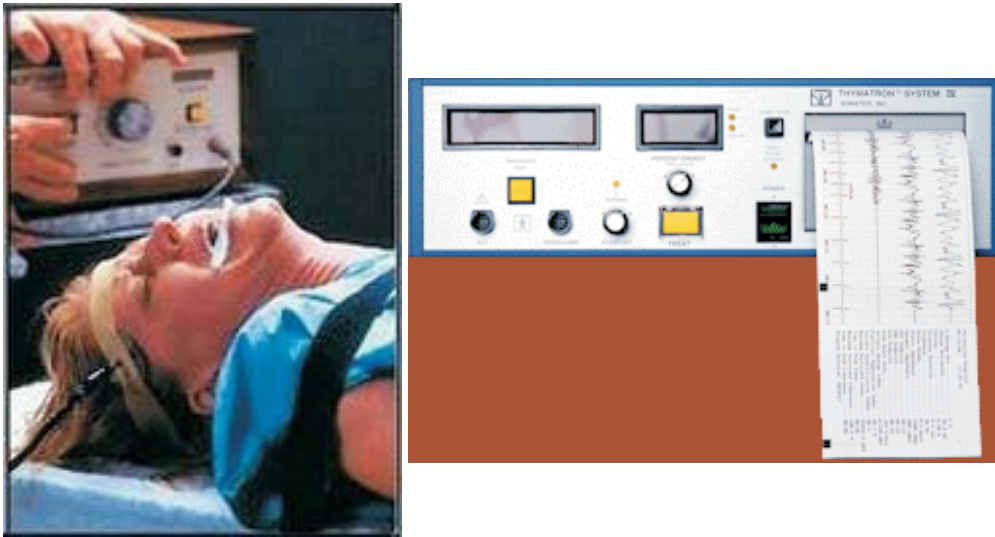
Indikacije i mehanizam djelovanja ESTa elektrostimulativne terapije i TMSa transkranijalne magnetske stimulacije

Igor Filipčić

Elektrostimulativna terapija EST ili (elektrokonvulzivna terapija (ECT) od svojrga otkrića, predstavlja uspješnu i sigurnu metodu liječenja psihijatrijskih poremećaja. EST je medicinski tretman koji provode specijalno obučeni i educirani zdravstveni timovi (psihijatar, anesteziolog i viša medicinska sestra VMS) na psihijatrijskom Odjelu posebnom opremom u za to primjenjivim uvjetima. (1) Invazivnost, gubitak pamćenja, povrede i druge značajne nus pojave, kroz povijest su glavni uzroci stvaranja negativnog stava i stigme u društvu, o terapiji koja u pojedinim slučajevima spašava život duševnih bolesnika. Kontrola ispravnosti primjene ESTa i edukacija stručnjaka pod direktnim su nadzorom krovnih psihijatrijskih udruga (Američke ili Europske psihijatrijske udruge psihijatara, kod nas Hrvatskog psihijatrijskog društva).(2) Meduna 1934 g., uočava povlačenje psihotičnih simptoma kao posljedicu nakontroliranih neuroloških izbijanja (epileptičkih napadaja) u shizofrenih bolesnika. Talijanski psihijatri Ugo Cerletti i Lucio Bini se koriste navedenim spoznajama te u Rimu 1938 god. prvi primjenjuju električnu struju za pobuđivanje epileptičkih napadaja, čime postaju osnivači današnje elektrostimulativne terapije. Spomenuti tretman bio je jednostavan za primjenu, te do pojave psihofarmaka biva jednim od osnovnih tera-

pijskih postupaka u liječenju psihijatrijskih bolesnika.(3,4)

Invazivnost terapije, njena nedovoljno selektivna uporaba kroz povijest, (česte aplikacije u nekontroliranim dozama i indikacijama u svrhu smirivanja i kontrole agresivnih i neposlušnih pacijenata) niz zabluda, nesklonost medija i raznih udruga, stvaraju i potiču u današnjem društvu strah i snažan otpor u svezi s primjenom elektrostimulativne terapije. (4) Unatoč snažnim pritiscima EST nalazi široku primjenu u svakodnevnoj psihijatrijskoj praksi, posebice zbog ograničenog djelovanja psihofarmaka i značajnog tehničkog napretka, te čestih egzacerbacija bolesti.(5) Elektrokonvulzivna terapija posljednjih tridesetak godina postaje stimulativna zahvaljujući učinkovitoj anesteziji i primjeni modernih kratko-pulsirajućih generatora koji omogućavaju titraciju doze električne energije i stimulaciju nedominantne hemisphere. Cilj današnje EST je maksimalni učinak uz minimalan rizik, što uključuje pravilnu dijagnostiku, indikaciju, nadzor i kontrolu uporabe. To postizemo primjenom sofisticiranih stimulatora putem kojih se istovremeno prati jačina aplicirane struje, otpori, kontroliraju neurološki i somatski ispadi putem EEGa, EKGa, EMNGa. Educirano osoblje uz nadzor i praćenje pacijenta prati kvalitetu, učinkovitost podražaja izraženog u postocima i vrijeme posljednje točke aplikacije,

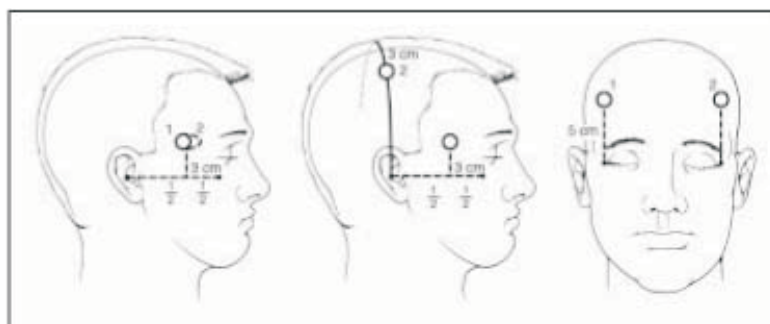


Slika 1.

čime se reguliraju nuspojave i pobija popularna terija o “gubitku pamćenja”.(6)

Tretman obuhvaća 6-12 aplikacija, dva do tri puta tjedno kroz mjesec dana. EST se aplicira u jutarnjim satima i to između 8 i 12h a pacijent nesmiije uzimati hranu ni tekućinu minimalno 12 h prije aplikacije, koja je pod strogim nadzorom anesteziologa. Pacijenti se uvode u opću anesteziju uz oksigenaciju i mišićnu relaksaciju, a tijekom aplikacije rutinski se nadgledaju tlak, puls i EKG.(2,3) Anesteziolozi za mišićnu relaksaciju rabe sukcinilkolin 1mg/kg, a za kratkotrajnu anesteziju propofol: 1.5-3 mg/kg.(7) Količina uporabljive energije određuje se na temelju strogo određenih kriterija, standarda od 60Hz u 0.75 milisekundi sa maksimumom trajanja stimulusa od 1.25 sekundi, frekvencije 30 - 70Hz, a trajanje aplikacije od 0.1 do 8 sec snage 25 - 504mC (5 - 99J). Pacijentov mozak se stimulira, korištenjem elektroda sa kratkim kontroliranim serijama električnih impulsa. Ovakav stimulus uzrokuje neurološko izbijanje, ali zbog aplikacije mio-

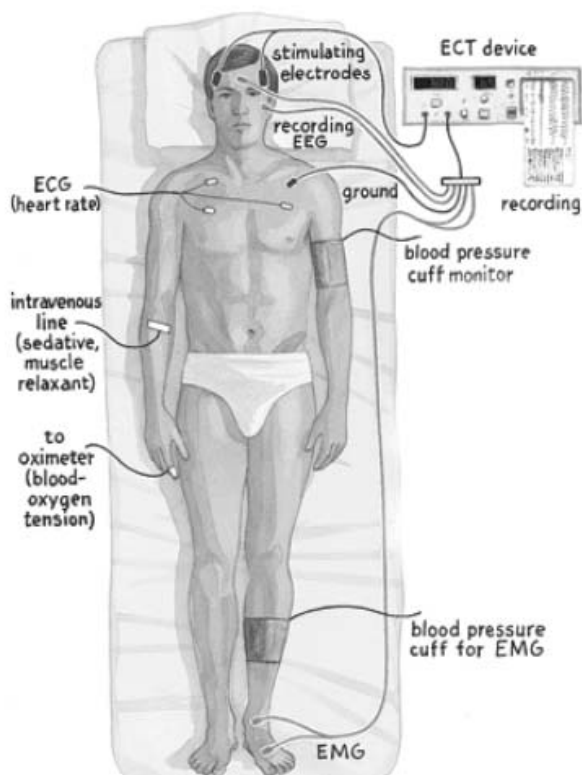
relaksansa i anestezije ne dolazi do konvulzija pacijentovog tijela, on se budi kroz nekoliko minuta, negira bolnost ili druge somatske tegobe izuzev blage smetenosti ili kratkotrajnog gubitka pamćenja. Spomenuta živčana izbijanja karakterizira direktna električna stimulacija neuro muskularnog aparata koji se manifestira toničkim periodom kontrakcija od 15 sekundi kojeg slijedi klonička faza od 20 sekundi.(3,8) Spomenuta aplikacija u trajanju od 25-60 sekundi označava se kao terapijski djelotvorna. Razlikujemo jednostranu ili obostranu aplikaciju. Bifrontotemporalnim položajem elektroda postiže se bolji učinak, a frontotemporalno postavljenom elektrodom na nedominantnoj strani skraćuje se period postaplikacijske konfuzije i gubitka pamćenja.(8) Smrtnost je minimalna (svega 2 slučaja na 100 000), a bolesnik kroz nekoliko minuta samostalno ustaje iz kreveta, razgovara, odlazi kući ili nastavlja bolničko liječenje. Fiziološki efekti primjene EST su trenutna parasimpatička stimulacija koja uzrokuje bradikardiju i hipotenziju, a potom za period



Slika 2

od minimalno jedne minute simpatička stimulacija koja izaziva tahikardiju, hipertenziju, dizritmiju, te moždane efekte; povišenje intrakranijalnog tlaka, otežanu oksigenaciju i povišenje intrakranijalnog i intraokularnog tlaka. Trenutno u znanstvenom svijetu postoji više od stotinu teo-

rija o načinu djelovanja elektrostimulativne terapije, a najcitiranije su antikonvulzivna, neuroendokrina i neurotransmitterska. Antikonvulzivna zastupa ideje o učenju i “reprogramiranju” mozga, a neuroendokrina se zasniva na stimulaciji hipotalamusa koji otpušta neuropeptide i ostale aktiv-



Slika 3.

ne tvari koje pokreću aktivnosti u mozgu. EST potiče promjenu u većini neurotransmiterskih sustava tako što povećava ekspresiju D₃ receptora u limbičkim strukturama dominantno u nucleus akumbensu.(9) Opetovanim aplikacijama ESTa dolazi do senzitivacije 5-HT_{1A} receptora na postsinaptičkim neuronima (presinaptički ne reagiraju), također postiže se pojačana senzitivnost 5-HT₃ receptora u hipokampusu i pojačno otpuštanje GABA i glutamata. EST smanjuje aktivnost noradrenergičkih i dopaminergičkih autoreceptora u lokus ceruleus i subst. nigri, što rezultira pojačanim otpuštanjem noradrenalina i dopamina.(10)

Elektrostimulativna terapija je indicirana za izrazito depresivne pacijente kod kojih nije postignut adekvatan terapijski odgovor na dotad primjenjivanu terapiju (psihofarmaci) ili koji iskazuju izrazito suicidalno ponašanje.(11) EST je spasonosna terapija za katatoni stupor (koji se može javiti u raznih psihijatrijskih poremećaja a najčešće u shizofreniji), praćen psihomotorom agitacijom, rigiditetom, katalepsijom, odsutnošću voljno nagonskih dinamizama. Navedeni bolesnici do pojave ESTa završavali su letalno.(12) EST se primjenjuje u oboljelih od, pospartalne psihoze i depresije u maničnih te bolesnika oboljelih od obuzeto prisilnog poremećaja. Učinkovita je i sigurna u djece, adolescenata te starije populacije psihijatrijskih bolesnika kod kojih je kontraindicirana farmakoterapija. EST se koristi u liječenju psihičkih komplikacija nekih neuroloških i tjelesnih bolesti, npr. u Parkinsonovoj bolesti (suicidalnost, halucinacije, psihotična depresija).(13)

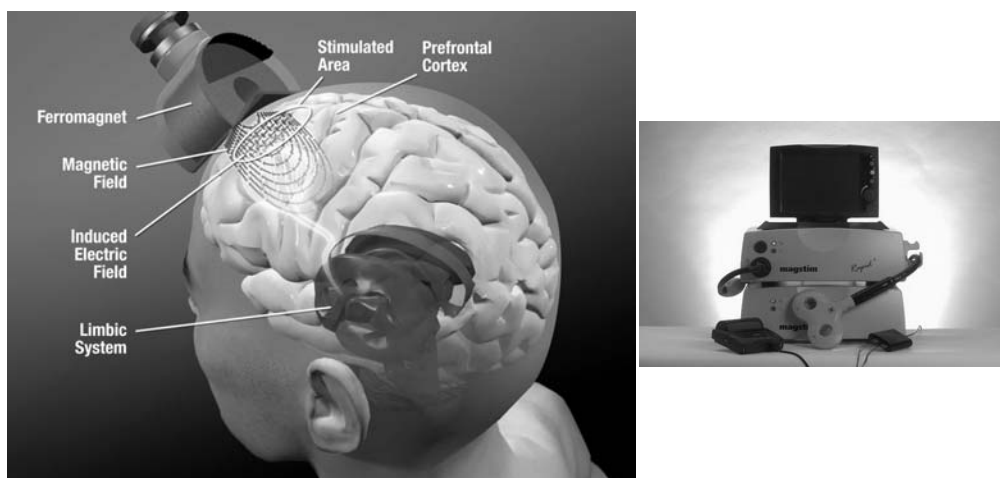
EST je terapija kod koje postizemo značajni napredak u 80% liječenih pacijenata (1), sa manjim rizikom od onog koji

se javlja pri jednostavnim operativnim zahvatima ili svakodnevnom uporabom antidepresivne terapije.

Apsolutne kontraindikacije EST a su tumori mozga, akutni infarkt miokarda, aneurizme te akutni cerebrovaskularni incident. Relativne kontraindikacije su tromboflebitis, nekontrolirane plućne i srčane bolesti glaukom i koštane frakture. Prije aplikacija EST, potrebno je provesti detaljne specijalističke (internistički) preglede, učiniti redovite laboratorijske pretrage krvi, fundus, EKG, CT te bolesnik mora dobiti placet od strane specijalista interne medicine i anesteziologije. Nakon indikacije za primjenu EST, pacijenta detaljno izvješćujemo jasnim govorom o razlozima, prednostima, mjestu, načinu i približnom broju aplikacija.(2,3) Poslije čega pacijent ili njegov službeno ovlašteni skrbnik dragovoljno (najčešće u prisutnosti "povjerljive osobe" i psihijatra) potpisuje informirani pristanak.

EST je po mišljenju vodećih stručnjaka u psihijatriji "zlatni standard" (najbolja moguća terapija) za teške poremećaje raspoloženja te druge psihijatrijske poremećaje koji pokazuju slab terapijski odgovor na standardnu farmakoterapiju.(4) Uspješno liječenje elektrostimulativnom terapijom provodi se na Psihijatrijskoj Klinici KBCa u Zagrebu od njenog osnivanja 1971 godine pa sve do danas, a rezultati ukazuju na visoku učinkovitost uz iznimno mali broj nuspojava.

Transkranijska magnetska stimulacija (TMS) je neinvazivna metoda stimulacije, kojom se potiče ekscitacija ili inhibicija neurona korteksa velikog mozga. Magnetsko polje prolazi kroz lubanju i elektromagnetskom indukcijom izaziva sekundarno magnetsko polje (električno

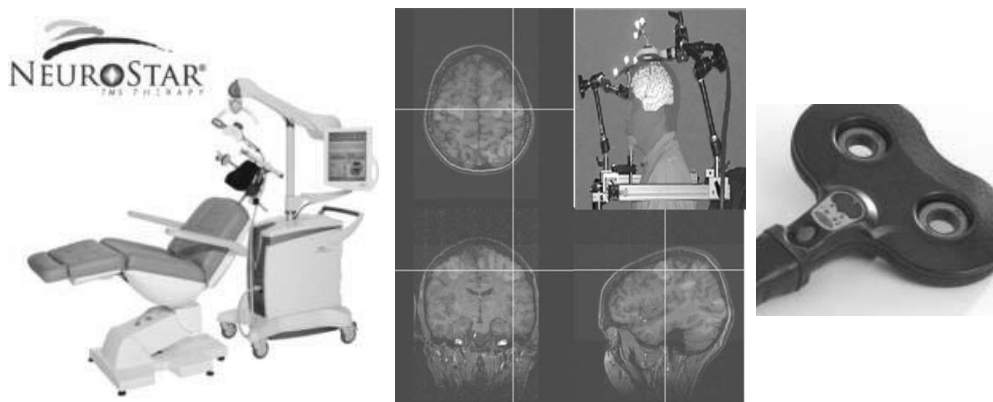


Slike 4 i 5.

polje) u mozgu stimuliranog pacijenta (14).

TMS rabimo u neurofiziološkim istraživanjima, u dijagnostici lezija mozga, u terapijske svrhe za liječenje duševnih i neuroloških bolesti i u fizijatriji za provedbu fizikalne terapije. Razlikujemo jednopulsnu i repetitivnu TMS. Jednopsna radi na frekvencijama od 1Hz i koristi se za dijagnostiku i mapiranje (provodi se stimulacijom vizualnog i motoričkog korteksa). Repetitivna stimulacija rTMS od 1-20 Hz koristi se za liječenje raznih poremećaja. (14,15) Frekvencijom od 1Hz postiže se ekscitacija, a rTMS (10-20Hz) postižemo inhibiciju stimulirane regije mozga (u liječenju depresije to je DLPFC-dorzo-lateralni prefrontalni korteks) što za posljedicu ima pojačano otpuštanje neurotransmitera. (16) TMS-om se pojačava ili smanjuje ekscitabilnost kortikospinalnih i kortikokortikalnih puteva ovisno o intenzitetu, položaju zavojnice i frekvenciji stimulacije. Razlikujemo nekoliko vrsta zavojnica (kružna, leptir ili osmica te konusna ili usmjeravajuća), a geometrija zavojnice određuje fokálnost i snagu indukcije magnetskog polja. Snaga stimulatora iznosi

2-3 T. Jedan ciklus liječenja traje 2 do 4 tjedna (10-20 tretmana), a jedan tretman od 20 do 30 min. Tijekom jednog tretmana aplicira se 1600 pulseva kroz 40 ponavljanja u trajanju od 2 i pauze od 28 sekundi. TMS proizvodi glasni klik (90-130 dB) u rasponu frekvencije (2-7 kHz), a navedena nuspojava rješava se slušalicama ili čepićima za uši. Kontraindicirana je primjena u djece mlađe od 2 godine. (14,16) Tijekom primjene EST-a dolazi do modulacije metabolizma serotonina (porast koncentracije), dolazi do promjene u koncentracijama TSH i kortizola, a nema promjene u koncentracijama: prolaktina, ACTH, FSH, LH. Stimulacijom lijeve hemisfere povećava se, a stimulacijom desne hemisfere mozga smanjuje broj limfocita. Povećava se otpuštanje dopamina u hipokampusu i striatumu, a vremenski period i broj stimulacija utječu na pojačano izlučivanje glutamata i glutamina. (17) Klinička terapijska primjena TMS-a: glavna indikacija su depresivni poremećaji (odobrenje u SAD-u, FDA 2008, a u Kanadi 2002) na temelju istraživanja najbolji rezultati postignuti se u srednje teškoj i teškoj epizodi depresije. (16,18) Klinička primjena i istra-



Slika 6.

živanja provode se i u sljedećim indikacijama (obuzeto prisilni poremećaj, PTSP, shizoafektivni i bipolarni afektivni poremećaj, autizam – komplikacije). Velik broj randomiziranih, kontroliranih studija u depresivnih bolesnika (n=3500), uz visok stupanj sigurnosti, minimalan broj nuspojava i nizak stupanj ispadanja. Učinkovitost je podjednaka učinkovitosti antidepresiva i elektostimulativne terapije (ECT), dobra je podnošljivost u kombinaciji sa psihofarmacima. Dobri rezultati postignuti su i u liječenju negativnih simptoma shizofrenije bez značajnijih nuspojava ili egzacerbacije shizofrenog procesa.(19) TMS nalazi značajnu primjenu i u drugim indikacijama, a osobito se pokazao učinkovit u velikom broju neuroloških poremećaja. Najčešće se primjenjuje u sljedećim neurološkim indikacijama: Mb. Parkinson, distonije, afazije, fibromialgija, amiotrofična lateralna skleroza, migrena, cerebrovaskularni inzult i epilepsije. Primjenjuje se i u liječenju tinitusa, fantomske boli i u provođenju fizikalne terapije. Liječenjem navedenih pacijenata postignuti su odlični rezultati, osobito treba istaknuti oboljele od Parkinsonove bolesti i stanja nakon preboljeg cerebrovaskularnog inzulta, gdje su remisije kvalitetne i dugotrajne.(20,21)

Najčešće nuspojave su glavobolja u 20%, te napetost i bol vratne muskulature u 20-30% pacijenta, važno je spomenuti da navedene nuspojave brzo prolaze. Jednopuslni TMS ne izaziva napadaje u zdravoj populaciji i u bolesnika, a rTMS izazva napadaje u 0,1% bolesnika, rizik se reducira pravilnom kalibracijom „tresholda“. Kontraindikacije su metalni implantati u glavi, implantirane medicinske pumpe, kohlearni implantat ventrikulo-peritonealni šant i kopče.(22) Tijekom primjene elektrostimulativne terapije dopuštena je primjena psihofarmaka, njihovom kombinacijom povećava se učinkovitost liječenja bez značajnijih nuspojava.

Literatura

1. Abrams R. Electroconvulsive Therapy, 3rd Edition. New York: Oxford University Press, 1997.
2. Electroconvulsive Therapy National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, June 10-12, 1985.
3. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (2 Volume Set) B.J. Sadock, Virginia A. Sadock 7th edition, 2000.
4. Rasmussen KG et al. Electroconvulsive therapy and newer modalities for the treat-

- ment of medication-retractory mental illness. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:552-556.
5. Sackheim HA et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285:1299-1307.
 6. Lawson JS et al. Electrode placement in ECT:cognitive effects. *Psychological Medicine.* 1990; 20:335-344.
 7. Tecoult E, Nathan N. Departement d'Anesthésie-Reanimation, CHU Dupuytren, Morbidity in electroconvulsive therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2001 Aug; 18(8):511-518.
 8. Bailine Sh; Rifkin A; Kayne E. Comparison of Bifrontal and Bitemporal ECT for Major Depression. *The American Journal of Psychiatry.* 2000; 157:121-123
 9. Newman ME et al. Neurochemical mechanisms of action of ECT: evidence from in vivo studies. *The Journal of ECT.* 1998; 14(3):153-171.
 10. Lammers CH, Diaz J, Schwartz JC, Sokoloff P. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry.* 2000 Jul;5(4):378-88
 11. Prudic J, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy and suicide risk *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 2:104-10; discussion 111-6.
 12. Malur C, Francis A. Emergence of catatonia during ect. *J ECT* 2001; 17(3):201-204
 13. Wengel SP, Burke WJ, Pfeiffer RF, Roccaforte WH, Paige SR. Maintenance electroconvulsive therapy for intractable Parkinson's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6(3):263-269.
 14. Alvaro Pascual-Leone, Nick Davey, John Rothwell, Eric M. Wassermann, Besant K. Puri *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*, 2002.
 15. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One.* 2009 Aug;4(8):e6725
 16. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2005 Mar;30(2):83-90.
 17. Sibon I, Strafella AP, Gravel P, Ko JH, Booiij L, Soucy JP, Leyton M, Diksic M, Benkelfat C. Acute prefrontal cortex TMS in healthy volunteers: effects on brain 11C-alphaMtrp trapping. *Neuroimage.* 2007 Feb 15;34(4):1658-64.
 18. Lisanby SH et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009 Jan; 34(2):522-34.
 19. Cordes J, Falkai P et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of negative symptoms in residual schizophrenia: rationale and design of a sham-controlled, randomized multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Nov;259 Suppl 2:S189-97.
 20. Boggio PS, Fregni F. et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord.* 2005 Sep;20(9):1178-84.
 21. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003 Mar;2(3):145-56.
 22. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol.* 2006 Feb;117(2):455-71.

Psihodinamsko razumijevanje i psihoterapijski pristup psihotičnom bolesniku

Vlasta Štalekar

Za razvoj pojedinca podjednako je važno i biološko i odnosno i okolišno. Razvojna psihopatologija integrira sva tri etiološka čimbenika upravo zbog toga jer su procesi koji su u podlozi ljudskog razvoja pod utjecajem višestrukih faktora. Presudan je roditeljski odgoj i sposobnost za razvoj prisnih odnosa. Obrasci koji nastaju u ranim godinama života utječu na odabir prijatelja, partnera i zanimanja te na sklonsot ponavljanju obrazaca iz prošlosti. Ponašanje usmjereno ka privrženosti (*attachment behavior*) igra značajnu ulogu tijekom cijelog životnog ciklusa.

PSIHODINAMSKE TEORIJE SHIZOFRENIJE I OPĆENITO O ZNAČAJU TEORIJE

Shizofrenija je sindrom heterogen po uzroku, patogenezi, kliničkoj slici, tijeku, terapijskom odgovoru i ishodu liječenja. Moderne formulacije i podjela na više teorijskih modela ukazuju na raznolike pristupe shizofreniji kao i na ishod povijesnih okolnosti tijekom razvoja psihoanalitičke misli. No, odvojene škole i zasebni koncepti u mnogome se preklapaju i nadopunjuju. Cooper (1977.) se zalagao za veću teorijsku fleksibilnost jer je smatrao kako različite dijagnostičke kategorije i različiti pacijenti zahtijevaju primjenu različitih teorijskih modela. Na neuroze je primjerice primjenjiva Freudova teorija

bazirana na konceptu intrapsihičkog konflikta, dok je za narcističke poremećaje primjerenije primijeniti Kohutove koncepte, dok borderline i psihotične poremećaje dobro konceptualizira teorija objektnih odnosa i razvojne teorije (npr. M. Mahler).

Suvremena dinamska psihijatrija nudi tri glavna psihoanalitička teorijska modela:

1. Ego psihologija koja se razvila iz klasične Freudove psihoanalitičke teorije
2. Teorija objektnih odnosa razvija se na temelju koncepta i doprinosa M. Klein a kasnije se (nakon rascijepa) formira britanska škola koju predstavljaju Fairbairn, Winnicott, Balint
3. Self psihologija svoj temelj ima u radu H.S. Sullivana i njegovoj interpersonalnoj psihijatriji, a danas počiva na teorijskim konceptima H. Kohuta.

Poznavanje tri glavna teorijska modela dinamske psihijatrije omogućuje terapeutu bolje snalaženje u nerijetko kaotično donesenim sadržajima bolesnika, omogućuje veću sposobnost konceptualizacije teškoća, cjelovitiju dijagnostičku procjenu koja se ne bazira samo na deskriptivnim kliničkim modelima, te konačno i veću kreativnost u terapijskom procesu.

Budući da se sve psihoanalitičke teorije bave ranim odnosima i pridaju značaj najranijem razvoju to nam govori da je upravo prvi odnos majka-dijete od iznimne

važnosti za cijeli život. Novija istraživanja uvijek uzimaju u obzir udruženo djelovanje i neurobioloških i psihoanalitičkih razmatranja (npr. Robbins, 1992.). Sve je prihvaćeniji koncept podudarnosti majke i djeteta, pri čemu su moguće različite kombinacije : a) dijete s predispozicijom i neurobiološkom podlogom za bolest uz zdravu, emocionalno stabilnu i „dovoljno dobru majku“ (Winnicott) ne mora ispoljiti manifestne znakove bolesti i b) ukoliko se majka ne zna ili ne može nositi s potrebama svog djeteta jer ne uspijeva biti *container* njegovim projektivnim identifikacijama i ne može empatizirati povećavaju se izgledi za deficitaran razvoj djeteta. Pozitivni simptomi bolesti, s naglim početkom imaju bolju prognozu i više se povezuju s intrapsihičkim konfliktom i poremećenim primarnim objektnim odnosima. Negativni simptomi shizofrenije dovode se u vezu s biološkim faktorima i ukazuju na deficit. Simptomi shizofrenije svjedoče o tome da je došlo do dramatične regresije na ranije razvojne faze te govore o fuziji selfa i objekta s posljedičnom fragmentacijom. Simptom je znak bolesti, ali ima i svoj adaptivni i komunikacijski značaj.

Što nam, dakle, pruža teorija?

Poznavanje teorijskih koncepata pruža nam okvir na temelju kojeg razumijemo, razmišljamo, sumnjamo, provjeravamo, klasificiramo i razrađujemo terapijski plan. Teorije i radne hipoteze predviđaju i one odnose koji nisu vidljivi ni odmah ni intuitivno. Određeni koncepti su nam potrebni kako bi se prevladala preplavljenost i kako bi se izbjegao kaos, te kako bismo odlučili što reći, kako i kada reći, a što je bolje ne reći (Gabbard).

Freud je 1911. god. opisom slučaja Schreber započeo sa sistematskim psihodi-

namskim teorijama shizofrenije. Do danas razvili su se klasični, interpersonalni, razvojni psihoanalitički modeli shizofrenije ili šire psihotičnih poremećaja, kao i modeli obiteljskih transakcija.

U ovom tekstu koristi se podjela psihoanalitičke teorije na : ego psihologiju, teoriju objektnih odnosa i self psihologiju, te posebno na obiteljsku teoriju.

PSIHOANALITIČKI MODELI

Ego psihologija

Freudova psihoanalitička teorija svoje uporište nalazi u dinamskoj, topografskoj, strukturalnoj, ekonomskoj i genetskoj perspektivi, odnosno u nabrojanih pet metapsiholoških koncepata koje je razvijao i nadopunjavao tijekom cijelog života. Njegov je doprinos doista značajan u razvoju ljudske misli jer je upozorio na nesvjesno koje uvelike upravlja mislima, osjećajima i ponašanjem svake osobe. Unutrašnji je život vrlo kompleksan, ispunjen konfliktnim željama i paradoksalnim nagonima koji postoje istodobno i međusobno se bore, pokušavajući se izraziti. Dokazano je da se iskustva iz djetinjstva neprestano prenose u sadašnje odnose.

Prema njegovoj teoriji nagoni su primarni, stalno traže put da se oslobode i zadovolje. Unutarnji konflikti stvaraju signalnu anksioznost koja pokreće obrambene mehanizme ega. Dobro je poznata hijerarhija obrana, a simptomi predstavljaju kompromis koji su istovremeno obrana od daljnjih proboja iz nesvjesnog ali i gratifikacija potrebe ili želje u prikrivenoj formi. Simptomi služe svojoj svrsi i nisu isključivo smetnja. Njegova teorija dobro opisuje neurotske i zrele obrane, dok se one psihotične (rane, razvojno prve) cjelovitije razumiju kroz teoriju objektnih od-

nosa i self psihologiju. Freud se nije bavio liječenjem shizofrenih bolesnika ali je prvi sistematski elaborirao psihodinamski model te bolesti.

S. Freud je u okviru svoje strukturne teorije ponudio model konflikta i shizofreniju definirao kao regresiju koja je odgovor na intenzivne frustracije i konflikte s vanjskim svijetom. U skladu sa strukturnim modelom psihičkog aparata smatrao je da je psihoza odraz konflikta između ega i vanjskog svijeta, dok je neuroza odraz konflikta ega i ida. Ovo sugerira da je razlika između neuroza i psihoza kvantitativne a ne kvalitativne naravi. Psihoza predstavlja negiranje stvarnosti koja se potom redefinira. Bolesnik regredira na ranije razvojne stadije, i to na one koji se kronološki podudaraju s vremenom psihološke traume.

U svojoj se konceptualizaciji koristio pojmom katekse tj. energijom vezanom za bilo koju intrapsihičku strukturu ili objektu reprezentaciju. Smatrao je da je shizofrenija karakterizirana dekatexsom objekata. Prema konceptu dekatexse emocionalno povlačenje proizlazi iz povlačenja libidnih investicija sa intrapsihičkih objektnih reprezentacija, dok je socijalno povlačenje posljedica povlačenja iz stvarnih odnosa. Reinvesticija u *self-image* klinički se manifestira kao bolesnikova grandioznost, onipotencija ili megalomanija, dok reinvesticija u *body-image* odgovara kliničkoj slici hipohondrije. Neki su autori taj koncept tumačili kao Freudovu primjenu modela deficita u nastanku shizofrenije.

Paul Federn bio je suvremenik Freuda, prvi je koristio koncept selfa anticipirajući tako razvoj self psihologije. On je bio kliničar koji se među prvima bavio shizofrenim bolesnicima. Za razliku od Freuda, nije sumnjao u mogućnost razvoja transфера kod shizofrenih bolesnika. Smatrao

je kako različite ego funkcije čine self. Razvijao je koncept ego granica : vanjske razgraničuju unutarne od vanjskog svijeta, dok unutarnje granice dijele svjesno od nesvjesnog iskustva. Na shizofreniju je gledao kao na bolest ega kod koje dolazi do gubitka energetske investicije u ego granice, te stoga do gubitka sposobnosti testiranja realiteta. Uslijed prekida potiskivanja dolazi do proboja razvojno ranijih, arhajskih ego stanja. Smatrao je, također, da mogu koegzistirati zrelija i arhajska iskustva što omogućuje bolesniku prilagodbu na vanjski svijet i onda kada je psihotičan.

H. S. Sullivan začetnik je interpersonalne psihijatrije, koja za razliku od nagonske teorije u centar stavlja odnos : čovjek je socijalno biće u potrebi i potrazi za odnosom. Vrlo se intenzivno bavio shizofrenim bolesnicima i bio je uvjeren da u etiologiji značajnu ulogu imaju poteškoće u najranijim interpersonalnim odnosima. Smatrao je da shizofreni bolesnik, koliko god povučen bio, ima kapacitet za interpersonalni odnos i razvoj transfera. Liječenje je shvaćao kao dugotrajni interpersonalni proces koji je usmjeren na rane teškoće iz primarnih odnosa.

Prema Sullivanu, shizofrenija počinje s majkom koja je pretjerano anksiozna i „predaje“ tenziju svom djetetu kao prekomjerno „ne-ja“ iskustvo. Dječji self sistem kompenzira ovu situaciju prekomjernom disocijacijom nauštrb vlastitog razvoja. Uznemirenost adolescentne dobi novim seksualnim potrebama predstavlja napad na tako kompromitiran self sistem. Velika anksioznost dovodi do dezintegracije selfa s prevladavajućim osjećajem užasa, ili prema Sullivanu „*ekstremno neugodnog ništavila*“, uz težnju osobe da se reorganizira, obnovi smisao i ponovo osjeća kao ljudsko biće. Razvoj psihoze tako predstavlja cijenu za narušeno testiranje

realiteta, pa je stoga shizofrenija više od bolesti, ona je adaptivna strategija kojoj je cilj izbjeći fragmentaciju i kaos, te je primjerice bolje biti proganjan nego biti ništa. Psihотиčno iskustvo obnavlja potrebu za (kakvo-takvom) sigurnošću i smislom, pa shizofrenija koja je rezultat kumuliranih traumatskih iskustava tijekom razvoja ujedno je i pokušaj adaptacije na nepodnošljivu stvarnost.

Teorija objektnih odnosa

Kao i Sullivanova, tako i ova teorija polazi od pretpostavke da je čovjek inherentno socijalno biće ili usmjeren na odnose. Već je Fairbairn uveo termin *objektni odnosi*, a Freuda radikalno napušta postavivši tezu da ljudi ne traže zadovoljenje nagona, već da zadovoljstvo dolazi iz odnosa sa drugima. Prema teoriji objektnih odnosa nagoni su usmjereni na traženje objekta. Teorija objašnjava transformaciju interpersonalnih odnosa u internalizirane reprezentacije odnosa, pri čemu se internalizira cijeli odnos a ne samo osoba.

Melanie Klein prihvaća bazični Freudov koncept ambivalencije i konflikta između ljubavi i mržnje, između instinkta života i instinkta smrti. Prema njenom shvaćanju dijete je ambivalentno prema dojci koju voli kada daje (hranu, sitost, ljubav, njeegu) i mrzi kada uskraćuje (glad, čekanje, frustracija). Dolazi do podjele na „dobru“ dojkicu koja sadrži projiciranu ljubav kojom se dijete voli, i „lošu“ dojkicu u kojoj je projicirana mržnja. Dijete internalizira i dobar i loš objekt što mu omogućuje da se naizmjenice osjeća podržano pa progone.

M. Klein isticala je ulogu psihološkog aspekta instinkta, nesvjesnih fantazija (*phantasy*, za razliku od *fantazije* koja je svjesna). Taj je potencijal dat apriorno s nagonima i omogućuje razvoj ka složeni-

jim stanjima. Kada počinje interakcija djeteta i vanjskog svijeta ono testira svoje phantazije u odnosu na realitet. Važno je istaći kako porijeklo mišljenja (kognicije) leži u procesu testiranja phantazija u odnosu na stvarnost.

Razvojne etape ili kako ih M. Klein naziva *pozicije* predstavljaju načine kako se organiziraju prva iskustva. Introjeksija majke započinje fizičkim senzacijama. Prototip ljubavi razvija se iz majčine prisutnosti koja je empatijski usklađena sa svojim djetetom, koje je nahranjeno i njegovano. Tako se formira pozitivno iskustvo selfa, pozitivno iskustvo objekta i pozitivno afektivno iskustvo. U stanju gladi, nedostupne dojke i stoga frustracije, dijete ugrađuje negativna iskustva selfa, objekta i negativne osjećaje ljutnje, bijesa i mržnje. Glavna motivacija za introjeksiju pozitivnih aspekata majke (parcijalni dobar objekt) proizlazi iz djetetovog straha od gubitka majke. Introjeksija lošeg aspekta majke složeniji je proces i dijete vjerojatno time postiže kontrolu, a možda i stoga jer intenzivno vezivanje za internaliziran hostilan objekt može biti odraz čežnje za pozitivnijim odnosom. Dok god traje splitting objekta, i ego je rascijepljen. Internalizacija dobrog objekta od presudne je važnosti za razvoj zdravih ego funkcija, smatrala je Klein.

Za *shizo-paranoidnu poziciju* naziv je izveden iz dominantnih obrana tog ranog razdoblja : splittinga („shizoidna“) i projekcija („paranoidna“), a razdoblje je karakterizirano progonstvenom anksioznošću. Ključni za razumijevanje te pozicije su obrambeni mehanizmi: splitting, projekcija, introjeksija, projektivna identifikacija i omnipotencija kojima se održavaju rascijepljeni dobar i loš objekt, što se odvija u oscilirajućim ciklusima

onoliko dugo kojiko je djetetu potrebno da stekne sposobnost integracije dobrog i lošeg parcijalnog objekta u cjelovit (dobra i loša dojka/ majka ista su osoba). Tim procesima razvoj napreduje do *depresivne pozicije* u kojoj prevladava briga za majku kao cjelovit objekt. U tom je razdoblju prisutna depresivna anksioznost, razvija se iskustvo brige za drugoga i osjećaj krivnje. Djetetu postaje važno da ne povrijedi voljeni objekt, dok u shizo-paranoidnoj poziciji brine da ono ne bude pozlijeđeno. **Winnicottov** koncept *ne/ dovoljno dobre majke* još je jedan od koncepata koji govori u prilog važnosti primarnog odnos majka-dijete. Majka nedostatnog empatijskog kapaciteta, koja ne ide ususret djetetovim onipotentnim potrebama pogoduje razvoju *lažnoga selfa*.

Razvojna teorija Margaret Mahler pruža inspirativan okvir ranog razvoja. Dijete prolazi kroz četiri razvojne faze: 1) autistična prva dva mjeseca života, 2) simbiotska od 2. - 6. mjeseca života, 3) faza separacije-individuacije sa svojim podfazama: *vježbanje* i *rapprochement* traje od 6. - 24. mjeseca, 4) razdoblje kada se uspostavlja konstantnost objekta (od 24. - 36. mjeseca života djeteta), što pada u vrijeme depresivne pozicije M. Klein. U povoljnim uvjetima razvoja i emocionalno dostupnih roditeljskih figura dijete napreduje u integraciji prvotno razdijeljene majke u jedinstven, cjelovit objekt koji se internalizira i koji je uvijek prisutan iznutra, a to je ujedno temelj za razvoj cjelovite, stabilno integrirane ličnosti.

Self psihologija

Heinz Kohut razvio je specifičnu teoriju koja podsjeća da je za osjećaj dobrobiti, očuvanje samosvijesti i kohezije selfa potreban odnos s drugom osobom, te da se rast i razvoj odvijaju cijelog života. Nedostaci/ deficiti ranog razvoja mogu se na-

doknaditi tijekom terapijskog procesa. Prema Kohutu, za razvoj selfa bitno je da dijete može zadovoljiti tri snažne potrebe: za zrcaljenjem, idealizacijom i potrebu nalikovati drugome. Dao je značajan doprinos *psihoanalitičkoj* misli i terapiji opisom triju oblika *selfobjekt transfera*: zrcalni, idealizirajući i blizanački transfer. *Selfobjekt* opisuje onu ulogu značajnih drugih koji zadovoljavaju te potrebe. Reparacija je dugotrajan proces izgradnje struktura koje se u djetinjstvu nisu mogle razviti s posljedičnim deficitom selfa odrasle dobi i zastojem upravo u onoj točki na kojoj je najizloženiji fragmentaciji. Svi oblici psihopatologije bazirani su ili na deficitima self struktura, ili na distorzijama selfa ili na slabosti selfa (Kohut, 1984.) Psihoterapija bazirana na istinskoj empatiji i razumijevanju bolesnikovih potreba pruža novu mogućnost, self strukture grade se u terapiji baš kao i u djetinjstvu, smatra Kohut, složenim procesima *transmutirajuće internalizacije*. Slično ukazuje i **teorija attachmenta** (Bolwby) koja ističe da je potreba za prisnošću, ugodom i sigurnošću kroz odnose s drugima svojstvena čovjeku svake dobi i nije znak nezrelosti ili patologije.

Obiteljska teorija i terapija

Obiteljska terapija započinje s istraživanjima obitelji sa shizofrenim članom sredinom 50-ih godina u SAD. U tretman shizofrenih bolesnika počinju se uključivati njihove obitelji jer se uočilo da nešto pogoduje održanju shizofrenih simptoma u obiteljskom miljeu i da je individualna terapija nedovoljna da to promijeni.

Kliničari i istraživači tog ranog razdoblja u razvoju obiteljske teorije i terapije zamijetili su da postoji odnos između nekih karakterističnih obiteljskih interakcija i ponašanja shizofrenih bolesnika. M. Bowen vodio je u NIMH-u u Bethesda

(1954.) projekt tijekom kojeg je hospitalizirao cijele obitelji shizofrenih bolesnika kako bi istraživao uloge i obrasce komunikacije, te se upravo ovaj smatra prethodnicom obiteljske terapije.

Prije toga, još je 1948. god. F. Fromm Reichmann uvela koncept *shizofrenogene majke* pridajući time prvi snažniji poticaj proučavanju odnosa i međusobnih utjecaja unutar obitelji, premda je koncept ostao kontroverzan jer opisuje majku koja je dominantna, hladna, odbacujuća, anksiozna, kompenzatorno prezaštitnička (uz supruga/ oca koji je najčešće pasivan, udaljen i neefikasan u svojoj ulozi).

Značajan je doprinos daljnjem razumijevanju obiteljske dinamike dao koncept tzv. *identificiranog pacijenta* koji je glasnogovornik obiteljske patologije, što ukazuje na to da se u ponašanju oboljelog člana sagledava cjelovit sistem u kojem je nastupio disekvilibriraj, te njegovi simptomi imaju određenu funkciju i obitelji su iz nekog razloga potrebani.

Koncept Browna i Ruttera nazvan *indeks ekspanzije emocija* (EE indeks) govori o kritičnosti, hostilnosti i pretjeranoj uključenosti. Istraživanja ukazuju da je u obiteljima visokog EE indeksa veća sklonost relapsu shizofrenog člana nakon hospitalizacije. Ovo, pak, ne znači da se optužuje roditelje da uzrokuju bolest svog djeteta, već ukazuje da obitelji sa shizofrenim članom trpe i da se ne uspijevaju nositi s bolešću. U istraživanjima i nadalje se nastoji razlučiti da li ponašanje shizofrenog člana izaziva visok EE odgovor ostalih članova obitelji ili rezultira stresnim odnosima visokog EE faktora.

Koncept žrtvenog jarca (*scapegoat*) E. Vogela i N. Bella opisuje način na koji se može postići jedinstvo obiteljske grupe ukoliko se žrtvuje jedan član. Ovaj kon-

cept kombinira mehanizme premještanja, projekcije i projektivne identifikacije kojima dijete bude uvučeno u napetosti između roditelja te tako odabrani/ označeni član ima značajnu ulogu jer ih oslobađa napetosti žrtvujući svoj razvoj.

Koncept dvostrukih poruka (*double bind*) iznijeli su autori: Bateson, Jackson, Haley, Weakland (1956.): dvostruke poruke sadrže kontradiktorne poruke s verbalno-sadržajne i neverbalno-emocionalne razine, uz zabranu da ta kontradikcija bude uočena i komentirana. Danas se na ovaj koncept više ne gleda kao na uzrok shizofrenih simptoma već kao na mehanizam koji ih održava.

Nakon ovih prvih otkrića i koncepata, te kasnijih brojnih pristupa (strukturalni, strateški, sistemski, dinamski, iskustveni, transgeneracijski itd.) stvarala se nova smisljena cjelina koju možemo konceptualizirati kao obiteljsku teoriju na temelju koje se razvija obiteljska terapija.

U disfunkcionalnim obiteljima nalazimo poremećaj strukture obitelji, poremećaj granica, uloga i vodstva, neprirodne saveze, neuspjehe u postavljanju i rješavanju problema, poteškoće u komunikaciji i ekspresiji emocija. Zbog patologije bračnog para zamjetna je konfuzija intrapsihičkih i interpersonalnih procesa : neintegrirane osobnosti žive u svijetu parcijalnih objekata, projektivno-introjektivnih identifikacija, iskrivljenih percepcija, neriješenih separacija što sve pogoduje ponavljanju obrazaca iz prošlosti i pokretanju masivnih obrana kod najvulnerabilnijeg člana. U svrhu zadovoljenja nesvjesnih potreba manipulira se emocijima, stavovima i seksualnošću, partnera se potiče na uloge iz primarnih objektnih odnosa.

O mogućem patogenom utjecaju obitelji na razvoj ukazuje i važeća klasifikacija

bolesti MKB 10 gdje su navedeni čimbenici koji utječu na stanje zdravlja, kao npr : a) Z 61: gubitak ljubavi u djetinjstvu, događaji koji su uvjetovali gubitak samopoštovanja u djetinjstvu, promjena strukture odnosa u obitelji, fizičko i seksualno zlostavljanje, b) Z 62 : sindrom lošeg postupanja, emocionalno zanemarivanje djeteta, nedovoljni roditeljski nadzor i kontrola, pretjerano roditeljsko šticeenje djeteta, neprijateljstvo prema djetetu i postupanje prema djetetu kao prema žrtvenom jarcu, neprikladan pritisak roditelja, c) Z 63: problemi u bračnom odnosu, nedovoljna potpora obitelji, odsutnost člana obitelji.

Psihoterapija psihoza je umijeće poticanja bolesnika na interakciju, umijeće da se ta interakcija pretvori u interpersonalni odnos bez obzira da li je bolesnikova komunikacija neverbalna ili verbalna. Ona je umijeće prepoznavanja da li taj odnos ima značajke ranog objektnog odnosa i sposobnost prepoznavanja da u odsustvu odnosa postoji „krik“ za odnosom, da je povlačenje način kako se shizofreni bolesnik brani od – za njega – prejakih podražaja ili zahtjeva iz vanjskoga svijeta. Valja razumijeti da prividno odsustvo transfera jest transfer nekih shizofrenih bolesnika, jer upravo ta udaljenost od terapeuta predstavlja repetitiju primarnih iskustava. F. Fromm Reichmann isticala je kako shizofrene osobe nisu sretne u svojoj izoliranosti. Oni su duboko osamljeni ljudi koji ne mogu prevladati strah od povrede ili odbacivanja, kao i nepovjerenje prema drugima zbog nepovoljnih i/ili traumatskih iskustava tijekom ranog razvoja.

To zahtijeva spremnost terapeuta da sudjeluje u odnosu kao bolesnikov primarni objekt što uključuje mogućnost stvaranja jednog vrlo složenog odnosa za koji je neophodno da terapeut konstantno radi na svom kontratransferu. Spomenuti proces u

terapeutu potiče vrlo intenzivne osjećaje kao što su ambivalencija, strah, agresija ili prekomjerno odobravanje pa je za mladog terapeuta nužna supervizija.

Terapijski se odnos često pogrešno postovjećuje s roditeljskim budući da radimo s bolesnikom koji je vrlo regresivan i sa snažnim simbiotskim potrebama. Ali, on nije dijete a terapeut nije roditelj. Svako poticanje bolesnika na regresivnost i ovisnost o terapeutu ne vode ka rastu i razvoju, ali gratificiraju onipotentne potrebe terapeuta. Kao što je pogrešno izjednačavati terapeute s roditeljima, tako se i bolesnici ne smiju identificirati s djetetom jer prvenstveno treba poštovati osobu u njezinom dostojanstvu, a i stoga jer su mnogi od njih prije izbijanja psihoze razvili brojne odnose i značajna postignuća koja nisu bila puka „pseudoadaptacija“.

Za svaki biološki i psihološki rast potrebni su određeni uvjeti, što se prvenstveno odnosi na neophodno vrijeme i postojan kontinuitet terapijskog odnosa. Tolerancija prema regresivnom ponašanju bolesnika je znatno smanjena jer ju je nadomjestila potreba koja je i odraz današnjih društvenih zahtjeva koji visoko vrednuju uspješnost, brzinu i stalni uspon na društvenoj ljestvici, pa se može zaboraviti da se radi o bolesnoj a ne o neuspješnoj osobi. Nerijetko se u obiteljskoj terapiji razotkriva upravo takav stav obitelji prema svom oboljelom članu.

I još nešto, poznato je kako su psihotičnim bolesnicima nesvjesni procesi „nadhvat ruke“ što za terapeuta može biti vrlo frustrirajuće. Bolesnik ga jednostavno „čita“ i ne može ga se prevariti. No ono što u njemu prepoznaje mogu biti, i najčešće jesu, parcijalni objekti kojima se percepcija i značaj mijenjaju ovisno o intenzitetu straha, deluzija i kognitivnih deficita. Te-

rapeut mora imati sposobnost za prisnost, empatiju, sadržavanje, postojanost odnosa s drugim ljudskim bićem, bez prosuđivanja, nametanja ili osuđivanja.

Sažeto prema Gabbardu, osnovna načela kojih se valja pridržavati tijekom psihoterapije psihoza su slijedeća: od velike je važnosti raditi na izgradnji odnosa, potrebna je fleksibilnost terapeuta s obzirom na način, setting i sadržaj terapije, pacijent i terapeut pronalaze i potom održavaju optimalnu distancu, terapeut mora kreirati „siguran prostor“ za bolesnika, terapeut preuzima ulogu „containera“, terapeut shizofrenom bolesniku služi kao pomoćni ego, mora biti autentičan i iskren s bolesnikom, odgađa interpretacije sve dok terapijska alijansa nije stabilna, terapeut mora poštivati bolesnikovu potrebu da bude bolestan.

Kernberg kaže: „Sve se opservacije kliničkih fenomena oslanjaju na teorije, a kada nam se učini da smo na teoriju zaboravili to samo znači da smo je usvojili i da je više nismo svjesni“. Dug je put osobnog i profesionalnog razvoja psihoterapeuta, ali je neophodan i vrijedi truda. Mladi će stručnjak na tom putu imati dvojbe, npr. čemu tolike polarizacije: konflikt ili deficit, klasična teorija ili self psihologija, redukcija napetosti ili težnja ka objektnom odnosu itd., budući da one mogu implicirati poticanje na opredjeljivanje za i protiv, ispravno i neispravno. Međutim, svaki je model validan u određenoj kliničkoj situaciji. Kod većine pacijenata nalazimo i deficit i konflikt, a terapeut je istovremeno i self-objekt i stvarni, odvojeni objekt za svoje bolesnike.

Zaključno se može reći da su u liječenju shizofrenih bolesnika nužni raznoliki terapijski pristupi i programi koji se, optimalno bi bilo, primjenjuju kaskadno slijedeći

tijek bolesti. Model liječenja valja uskladiti sa stadijem bolesti jer u jednoj tako kompleksnoj, multifaktorijalno uzrokovanoj kroničnoj bolesti ima i prostora i potrebe za farmakološkom terapijom, psihoterapijom i psihosocijalnom rehabilitacijom. Važna je, nadalje, edukacija oboljelih i njihovih obitelji, ali i zajednice u cjelini.

Literatura

1. Gabbard GO. *Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice*, Am Psych Press, 1994.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry/V*, Williams&Wilkins, 1989.
3. Hamilton NG. *Self and Others: Objects Relations Theory in Practice*, J.Aronson, 1988.
4. Greenberg JR, Mitchell SA. *Object Relations in Psychoanalytic Theory*. Harvard Univ.Press, 1983.
5. Kahn M. *Between Therapist and Client*, WH Freeman and Comp., 1991.
6. Pao PN. *Schizophrenic Disorders*, New YorkInt.Univ.Press, 1979.
7. Kohut H. *The Analysis of the Self*, New York, Int.Univ.Press, 1971.
8. Klein M. *Zavist i zahvalnost*, Naprijed, Zagreb, 1983.
9. From-Reichmann F. *Principles of Intensive Psychotherapy*, Univ.Chicago Press, 1950.
10. Cassidy J. Shaver PR. *Handbook of Attachment*, The Guilford Press 1999.
11. Pistole MC . *Adult Attachment Styles: Some Thoughts on Closeness-Distance Struggles*, Fam Proc, 1994. vol 33, 147-159
12. Štalekar V. *Obiteljska i bračna psihoterapija*. U: Jukić V, Pisk Z. *Psihoterapija*, Medicinska naklada i PB Vrapče Zagreb, 2008.
13. James O. *Zajeb... su vas*, VBZ Zagreb 2002.
14. Sharpe SA. *The Ways we Love*, The Guilford Press 2000.

Vesna Medved (urednica)
SUVREMENO RAZUMIJEVANJE I LIJEČENJE SHIZOFRENIJE

Izdavač:
MEDICINSKA NAKLADA
10000 ZAGREB, Cankarova 13

Suizdavač:
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Za izdavača
prof. ANĐA RAIČ

Urednica
ANĐA RAIČ, prof.

Slog i prijelom
BRANKO ŠIMAT

Oblikovanje naslovnice
ANDREA KNAPIĆ

Naklada 70 primjeraka

Digitalni tisak: MEDICINSKA NAKLADA, u veljači 2010.