

# ENGRAMI

---

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU  
PSIHOLOGIJU  
I GRANIČNE DISCIPLINE

4



Volume 32 Beograd, oktobar-decembar 2010.

# ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU, PSIHOLOGIJU I GRANIČNE DISCIPLINE

## JOURNAL FOR CLINICAL PSYCHIATRY, PSYCHOLOGY AND RELATED DISCIPLINES

Časopis ENGRAMI osnovao je prof. dr Dimitrije P. Milovanović 1979.

*Glavni i odgovorni urednik / Editor in chief*  
MIROSLAVA JAŠOVIĆ-GAŠIĆ

*Zamenik glavnog i odgovornog urednika  
Supplement editor in chief*  
SRĐAN D. MILOVANOVIĆ

*Pomoćnici urednika / Associate editors*  
MILAN B. LATAS  
MAJA IVKOVIĆ  
NAĐA MARIĆ  
OLIVERA VUKOVIĆ  
DUBRAVKA BRITVIĆ

*Urednički odbor / Editorial board*  
NIKOLA ILANKOVIĆ  
JEZDIMIR ZDRAVKOVIĆ  
VERA POPOVIĆ  
IVANA TIMOTIJEVIĆ  
MILICA PROSTRAN  
DUŠICA LEĆIĆ-TOŠEVSKI  
LJUBICA LEPOSAVIĆ  
DRAGAN MARINKOVIĆ  
ALEKSANDAR JOVANOVIĆ  
SANJA TOTIĆ  
ŽANA STANKOVIĆ  
ALEKSANDAR DAMJANOVIĆ  
DRAGAN PAVLOVIĆ  
GORDANA NIKOLIĆ-BALKOSKI  
DRAGANA STOJANOVIĆ  
NADA JANKOVIĆ  
DRAGANA ĐURIĆ-JOČIĆ  
NADA LASKOVIĆ  
IVAN DIMITRIJEVIĆ

*Izdavački savet / Consulting board*  
LJUBIŠA RAKIĆ  
JOSIP BERGER  
MILAN POPOVIĆ  
MIROSLAV ANTONIJEVIĆ  
JOSIF VESEL  
MILUTIN DAČIĆ  
SLAVICA ĐUKIĆ-DEJANOVIĆ (Kragujevac)  
MIRKO PEJOVIĆ  
JOVAN MARIĆ  
SRBOLJUB MILJKOVIĆ (Niš)  
ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ (Novi Sad)

*Internacionalni redakcioni odbor  
International editorial board*  
U. HALLBREICH (New York)  
D. KOSOVIC (New York)  
D. BLOCH (New York)  
P. GASNER (Budapest)  
N. ŠARTORJUS (Geneve)  
D. ŠVRAKIĆ (St. Louis)  
B. SAMUEL-LAJEUNESSE (Paris)  
G. MILAVIĆ (London)  
V. STARČEVIĆ (Sydney)  
V. FOLNEGOMIĆ-SMALC (Zagreb)  
M. JAKOVLJEVIĆ (Zagreb)  
S. LOGA (Sarajevo)  
J. SIMIĆ-BLAGOVČANIN (Banja Luka)  
Z. STOJOVIĆ (Herceg Novi)  
B. MITRIĆ (Podgorica)  
M. PEKOVIC (Podgorica)  
S. TOMČUK (Kotor)  
A. MIHAJLOVIĆ (Chicago)  
*Sekretar / Secretary*  
GORDANA MARIKOVIC  
*Lektor za engleski jezik*  
NELA BRITVIC  
*Lektor za srpski jezik*  
KATARINA VUKOVIĆ

Časopis ENGRAMI izlazi četiri puta godišnje.

Rešenjem Sekretarijata za kulturu SRS broj 413-124/80-2a časopis ENGRAMI je proizvod iz čl. 36, st. 1, tačka 7, Zakona o operezivanju proizvoda i usluga u prometu za koji se ne plaća porez na promet proizvoda.

### IZDAVAČ / EDITED BY:

UDRUŽENJE PSIHIJATARA SRBIJE I KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE  
SERBIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION AND THE CLINIC FOR PSYCHIATRY CLINICAL CENTRE OF SERBIA

ADRESA UREDNIŠTVA / ADDRESS OF EDITORIAL BOARD  
ENGRAMI, Klinika za psihijatriju KCS, Pasterova 2, 11 000 Beograd  
E-mail: institutzapsihijatrijukcs@yahoo.com

Časopis ENGRAMI je referisan u SCIndeks bazi (Srpski nacionalni citatni indeks)  
Journal ENGRAMI is listed in SCIndeks (Serbian national citation index)

# SADRŽAJ

## CONTENTS

### ORIGINALNI NAUČNI RADOVI/ORIGINAL ARTICLES

*Nada P. Marić, Miroslava M. Jašović-Gašić*

RANE INTERVENCIJE U PSIHOZAMA: KONCEPT, SADAŠNJE STANJE I PERSPEKTIVE .....	5
EARLY INTERVENTION IN PSYCHOSIS: CONCEPT, PRESENT SITUATION AND PERSPECTIVE .....	15

*Ilić Ivan, Nada P. Marić, Biljana Šaula – Marojević, Sladana Pavić,  
Zorica Kolašinac, Andelka Mijović*

INTENZIVIRANI EKSPLORATIVNI RAD SA MLADIMA – MOGUĆNOST RANE DETEKCIJE PSIHOZA .....	19
INTENSIFIED EXPLORATORY WORK WITH ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS - A POSSIBILITY OF EARLY DETECTION OF PSYCHOTIC DISORDERS .....	33

*Andrijana Branković, Nada P. Marić*

DUŽINA NELEĆENE PSIHOZE – DEFINICIJA TERMINA, OPIS PROBLEMA I UTICAJ NA PROGNOZU BOLESTI .....	35
DURATION OF UNTREATED PSYCHOSIS – THE DEFINITION, THE DESCRIPTION AND RELATION TO THE ILLNESS OUTCOME .....	42

*Slavica Đukić Dejanović, Milica Borovčanin*

NEUROPLASTIČNOST I NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U SHIZOFRENII .....	45
NEUROPLASTICITY AND NEW THERAPEUTI C APPROACHES IN SCHIZOPHRENIA .....	51

*Predrag Gligorović*

ELECTRO CONVULSIVE THERAPY - 73 YEARS JOURNEY OF CONSTANT IMPROVEMENTS .....	53
ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA – 73 GODINE DUGO PUTOVANJE KONSTANTNIH POBOLJŠANJA .....	56

Aleksandar Damjanović, Bojana Dunjić, Miroslava Jašović-Gašić	
VAŽNOST KOMPLIJANSE ZA PACIJENTE .....	57
IMPORTANCE OF THE COMPLIANCE FOR THE PATIENTS .....	61
UPUTSTVO AUTORIMA .....	63

## APENDIKS / APPENDIX

Odbor za edukaciju Svetske psihijatrijske asocijacije (WPA)	
RANE INTERVENCIJE KOD PSIHOTIČNIH POREMEĆAJA.....	67

# RANE INTERVENCIJE U PSIHOZAMA: KONCEPT, SADAŠNJE STANJE I PERSPEKTIVE

Nađa P. Marić  
Miroslava M. Jašović-Gašić

UDK: 616.892-085:616.895.8

## Kratak sadržaj

Nakon dugogodišnjih istraživanja, shizofrenija i srodnii psihotični poremećaji i dalje spadaju među najteže poremećaje u medicini. Bolja terapijska efikasnost tokom prve epizode, progresivne promene mozga u najranijim fazama poremećaja i uočavanje prodroma, tj. ranih simptoma i znakova bolesti pružili su osnovu istraživanja sindroma visokog rizika za psihozu. Pionirski rad u ovoj oblasti bio je usresređen na razvijanje i validizaciju specifičnih instrumenata za utvrđivanje prodroma i povišenog rizika. Iza toga, usledilo je ispitivanje stope konverzije u psihozu u kohortama individua pod povišenim rizikom, identifikacija prediktora konverzije u psihozu i analiza tipova intervencija koje mogu odložiti ili sprečiti razvoj kompletne kliničke slike psihotičnog poremećaja. Rezultati studija u kojima su pacijentima propisani antipsihotici druge generacije, uz terapiju prema principima kognitivo-bihevioralne teorije, ohrabrujući su. Koji su sledeći koraci?

Postoji nekoliko pravaca za dalja istraživanja: 1) identifikacija biomarkera konverzije u psihozu; 2) ispitivanje terapijskih sredstava izvan kruga antipsihotika, npr. onih sa neuroprotektivnim delovanjem, onih sa niskim farmakološkim rizicima, kao i ne-farmakoloških intervencija; 3) testiranje fazno-specifičnih intervencija (koncept razvoja psihoze u fazama); 4) ispitivanje povezanosti terapijskog odgovora u prodromima i toka bolesti; 5) praćenje pacijenata kod kojih se dijagnostikuje shizofrenija uprkos ranim intervencijama i poređenje sa ishodom kod onih koji nisu dobili specifične, rane intervencije; i 6) procenjivanje socijalnog i opštег funkcionalnog ishoda. Može se reći da su dosadašnja istraživanja donela krucijalne informacije, ali ono što sledi je prevođenje koncepta ranih intervencija na praksu putem posebno organizovanih službi, kao i kreiranje regulative na državnom nivou. U isčekivanju "leka za shizofreniju", koncept ranih intervencija bi mogao da bude ključna prekretnica.

*Ključne reči:* rane intervencije, psihoza, shizofrenija, prodrom

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

## KONCEPT

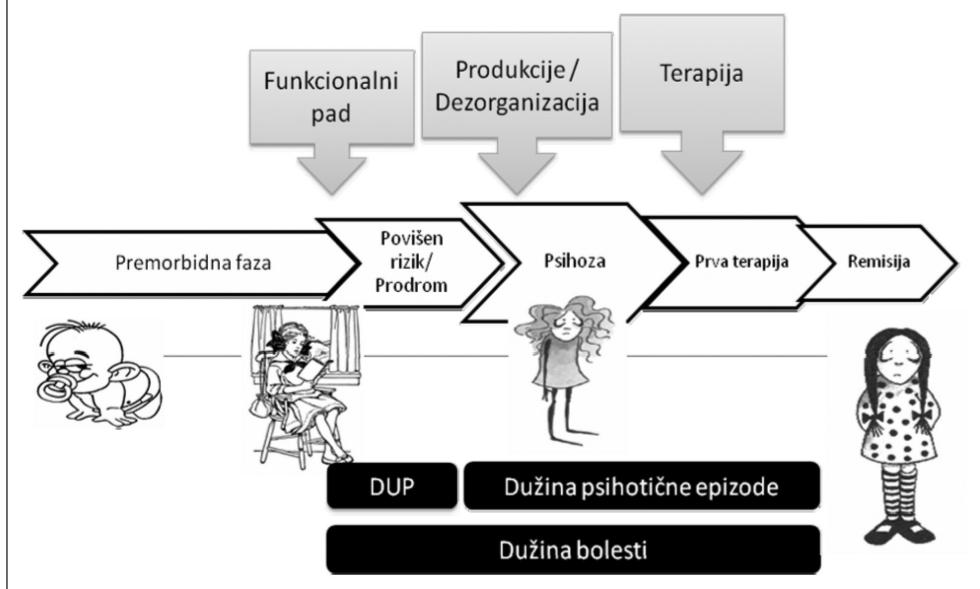
Rana dijagnostika i pravovremeno započinjanje lečenja intuitivno se doživljavaju kao korektni pristup u medicini i nije neobično da se ulažu naporci u cilju ranog pristupa pouzdanim metodama lečenja i povećanju šansi za prevenciju komplikacija i hroniciteta. Ilustracije radi, koristan je primer iz kardiološke prakse, gde se higijensko-dijjetetskim meraima, uz eventualno dodavanje statina ili aspirina, u velikoj meri može sprečiti ili odložiti pojavu hronične bolesti kakva je koronarna bolest, uz najozbiljniju komplikaciju, infarkt miokarda. Ako do infarkta miokarda dođe, jedini lek ostaje

angioplastika, a sekvele su zнатне. Informacije koje su proistekle iz naučnih studija etiopatogeneze koronarne bolesti, posebno diskretnih, početnih patofizioloških zbivanja i faktora rizika za njihov nastanak, doprinele su uočavanju puteva prevencije, a neposredno posle toga započeto je informisanje najšire javnosti. Dakle, prevodenjem naučnih saznanja na konkretna uputstva prijemčiva svakom pojedincu, kao i blagovremenim intervencijama zdravstvene službe, povećane su šanse za zaustavljanje oboljevanja u ranoj fazi, za prevenciju hronicite i eliminaciju komplikacija.

Psihijatrijske bolesti nastaju tokom dužeg vremenskog perioda, a do ispolja-

### *Faze u razvoju bolesti Illness development*

## Prepsihotična faza i rana psihozna



vanja celokupne kliničke slike često prođe i više godina. Najčešće se upravo u periodu postepenog razvoja simptomatologije osoba, i oni koji je okružuju, nadaju spontanom oporavku, osećajući izvesnu nelagodnost pri pomisli na kontakt sa službama zaštite mentalnog zdravlja (stigmatizacija) i čekajući, bez ikakvih informacija o ranim simptomima i značaju ranog lečenja (neobaveštenost).

Međutim, podaci savremenih studija pokazuju da su upravo *rane faze bolesti* (prva epizoda) ili još ranije *faze prodroma* (što znači ispod praga za postavljanje dijagnoze, ali sa pojačanim intenzitetom patoloških procesa na različitim nivoima organizacije CNS-a), najpovoljniji vremenski okvir da se modifikuje tok bolesti i spreči hronicitet (Shema 1).

Na primer, studije praćenja osoba sa *prvom psihotičnom epizodom* pokazale su da na samom početne kliničke prezentacije dolazi do najupadljivije, brze redukcije volumena sive mase u mozgu i to prvenstveno u frontalnim i temporalnim režnjevima, čime je dokazano da su u pozadini prve epizode psihoze vrlo intenzivni neuro-patološki procesi [1]. Osim toga, Pantelis i sar., [2] nedavno su pokazali da se i kod mladih osoba *povišenog rizika* za razvoj psihoze, pre pojave jasnih kliničkih simptoma, uočava ubrzana redukcija sive mase, prvenstveno u pojedinim strukturama temporalnog režnja. Podršku navedenim ispitivanjima moždane strukture pružile su i studije funkcionalne vizuelizacije mozga, potvrđujući hipoaktivaciju frontalnih režnjeva kod osoba sa prvom psihotičnom epizodom [3], dok su neuropsihološka ispitivanja pokazala da su egzekutivne funkcije već u prodromu slabije i da se mogu

koristiti kao sredstvo za ranu dijagnostiku, a oštećenje memorije se može shvatiti kao marker uznapredovale bolesti [4].

Navedene neurobiološke i funkcionalne promene, koje su samo neke od promena uočenih u prodromima [5] i koje se pojačavaju tokom prve epizode i u daljem toku bolesti, motiv su da se ubrzano traže dodatne metode dijagnostike i efikasnija terapija znatno šireg opsega od anti-dopaminergičke, što je poseban izazov za savremenu psihijatriju.

Uporedo sa istraživanjima pre-psihotičnih i ranih promena u psihozi, u mnogim razvijenim zemljama danas, postoji razgranata mreža službi za rane intervencije u psihozama, a vredno je pomenuti da se takođe razvijaju i centri za rane intervencije kod osoba sa bipolarnim poremećajem, depresijom, anksioznim i ostalim psihijatrijskim poremećajima. Razvoj službi (centara) za rane intervencije podržavaju rezultati istraživanja, a istraživanja se oslanjaju na centre kako bi ispitivanja usresredili na odgovarajuće, rane simptome. Na osnovu opisanog odnosa između nauke i prakse, strategijom koja se jednostavno može nazvati "korak po korak", polazi se u borbu sa vekovnim „neprijateljem“ čovečanstva, shizofrenijom.

### Istorijat ranih intervencija u psihozi / shizofreniji

Kada je reč o shizofreniji, sama ideja o značaju rane intervencije nije nova. Dr Ewen Cameron (1901-1967), inače profesor i psihijatar, ali i kontroverzni eksperimentator koji je dugo privlačio pažnju američke i svetske javnosti svojim smelim intervencijama, ne mireći se sa činjenicom progresije i nelečivosti psihija-

trijskih bolesti, u članku objavljenom u Američkom psihijatrijskom žurnalu 1938.g. naglasio je: „*Very early schizophrenia still constitutes a relatively unexplored territory. Entry into this territory calls for new ideas on the social problems involved in bringing the early schizophrenic under treatment, or where the treatment should be carried out and in what it should consist*“ [6]. Osim Ewen Cameron-a i Harry S. Sullivan (1892-1949), inače psihanalitičar, učenik Adolf Meyer-a i osnivač interpersonalne terapije u psihijatriji, upamćen je kao lekar koji je sa posebnim entuzijazmom pristupao osobama sa shizofrenijom radeći u *Shepard-Pratt* bolnici, u kojoj je vodio centar koji bi se mogao nazvati pretečom današnjih centara za rane intervencije (Maryland, USA) i gde je poseban akcenat stavljen na psihoterapijski rad sa psihotičnim pacijentima, uz udaljavanje od principa primene psihanalize isključivo na neuroze. Iskustva Sullivan-a iz ovog smelog poduhvata, koja su utoliko intrigantnija ako se zna da se radi o pre-farmakoterapijskom periodu, objavljena su posthumno u knjizi “*Schizophrenia as a Human Process*” [7].

U decenijama koje slede pojavili su se prvi antipsihotici [8], neposredno zatim, započela je era istraživanja najpre dopamina, a kasnije i drugih transmittera i ostalih funkcionalnih i strukturalnih promena u psihozi. Ciljna grupa za istraživače bile su većinom osobe sa već razvijenom kliničkom slikom. Intenzivniji razvoj koncepta ranih intervencija u psihozi beleži se tek nakon *sistematičnih istraživanja prve psihotične epizode*, čije su rezultate tokom osamdesetih objavili istraživači iz Velike Britanije (Crow i sa-

radnici, 1986 [9]) i SAD (Lieberman i saradnici 1992; Kane i saradnici, 1982 [10,11]) i ponovnog sagledavanja psihoza kroz dimenzionalni umesto kategorijalnog pristupa mentalnim bolestima [12]. Dimenzionalni pristup shizofreniji i ostalim psihozama, uz informacije dobijene neurobiološkim istraživanjima, u velikoj meri olakšalo je i sprovođenje anti-stigma kampanja širom sveta. U borbi sa stigmatizacijom preduslovi su upravo razvoj doživljaja bliskosti sa obolelim, umesto distanciranja, kao i znanje o moždanim procesima i biološkim osnovama simpoma, umesto stida, strahovanja ili mistifikacije.

Prvi centar za intervencije kod osoba sa ranom psihozom osnovali su psihijatri iz Melburna (Australija) oktobra 1992., pod nazivom “*Early Psychosis Prevention and Intervention Centre -EPPIC*” (*Centar za prevenciju i intervencije u ranoj psihozi*), a imao je za cilj da obezbedi kvalitetan pristup (baziran na terenskoj i institucionalnoj službi) osobama u kasnoj adolescenciji i ranom adultnom dobu, koji prolaze kroz fazu prvih psihotičnih iskustava, kao i da osigura negu tokom kritičnih faza tokom daljeg praćenja, u početku dve godine od prve detekcije simptoma, a kasnije i duže [13]. Posle iskustava eksperata iz Australije, inicijativa za otvaranje sličnih službi proširila se najpre na Veliku Britaniju, a zatim i na ostale zemlje zapadne Evrope, Sjeverne Amerike i Azije. Do sada u zemljama Balkana i istočne Evrope slična inicijativa na državnom nivou nije zvanično registrovana, osim u Grčkoj [14]. U ovom trenutku ima na stotine programa za rane intervencije širom sveta koji su organizovani na različite načine i pokrivaju

različit period od trenutka detekcije prodroma. Međutim, svima je zajedničko da se fokusiraju na posebne zahteve date populacije i njihovih porodica, koristeći psihoterapijske, farmakoterapijske i socioterapijske tehnike timskog rada.

Od značaja je spomenuti i organizaciju “*The International Early Psychosis Association*” (Internacionalno udruženje za rane psihoze”, [www.iepa.org.au](http://www.iepa.org.au)), prvo internacionalno udruženje ovog tipa, koje postoji od 1998.godine i ima za cilj bolje razumevanje ranih psihoza, kvalitetnije lečenje i unapređenje službi koje se bave psihozama. Udruženje ima preko 4000 internacionalnih članova i ove godine po sedmi put organizuje svetski kongres (održava se u decembru 2010. u Amsterdamu). Osim toga, IEPA je osnivač časopisa “*Early Intervention in Psychiatry*” koji izlazi redovno počev od 2007. godine, a zaslužna je i za izdavanje Internacionalnih vodiča u praktičnom radu sa ranim psihozama (*International clinical practice guidelines for early psychosis*). U saradnji IEPA sa WHO (Svetском zdravstvenom organizacijom), 2004. godine usvojena je Deklaracija “*The International Early Psychosis Declaration*” [15]. Dva navedena dokumenta, uz nedavno objavljene preporuke Odbora za edukaciju Svetске psihijatrijske asocijacije (WPA) pod naslovom “Rane intervencije kod psihotičnih poremećaja: Preporučene uloge za psihijatre” (dato u apendiksu ovog broja), postala su fundament prakse sa ranim psihozama. Oni su posebno korisni, jer sadrže jasne poruke, primenljive i razumljive za svakog pojedinca koji radi na očuvanju mentalnog zdravlja u svojoj sredini.

Sumirajući poruke ovih dokumenata, citiraćemo reči dr Benadeta Saracene (Benedetto Saraceno), direktora sektora za mentalno zdravlje WHO, koji je izjavio: “*We need committed people, we need good will people, we need grass roots people, because as indicated in the suggested actions of the Declaration this is a task for all of us. Each one with their possibilities and capabilities, but all together, and first of all with service users*” [16].

## SADAŠNJE STANJE

Usmeravanje na rane faze psihoza (prva epizoda, prodrom) i traženje najsigurnijeg i najefikasnijeg pristupa osobama sa povišenim rizikom, pred savremenu psihijatrijsku javnost postavilo je mnoga pitanja:

- Kada počinje psihoza i koliko dugo traje njena nelečena faza (*DURATION of untreated psychosis*)? Šta se dešava pre započinjanja lečenja?
- Kome se sve obraćaju osobe sa psihozom, pre nego što dođu do odgovarajućih centara?
- Kako povećati šansu da se osobe sa prodromalnim simptomima što pre upute na odgovarajuće mesto?
- Da li hospitalizovati osobu sa prvim psihotičnim simptomima?
- Da li i kako odabrati antipsihotik?
- Da li i kako primeniti psihoterapiju?
- Kako spriječiti komplikacije (npr. relaps, suicid, zloupotrebu supstanci, traumatska iskustva)?
- Kako intervenisati u okviru porodice?

- Kako sprečiti motivacioni pad i očuvati nadu tokom prve psihotične epizode?
- Kako se boriti sa stigmom?
- Kako obezbediti sredstva za razvoj centra za rane intervencije i održati visok intenzitet i kvalitet rada?

Iako nisu definitivni, odgovori na većinu navedenih pitanja postoje i činjenica je da je koncept ranih intervencija u psihozi posle skoro dve decenije razvoja podržan u mnogim razvijenim zemljama dodatnim sredstvima izdvojenim iz državnih fondova i određenim reformama u samom sistemu zdravstvene zaštite (za više informacija videti ref. [17]).

EI-timovi (*Early Intervention*) pokrivaju različite teritorije i u zavisnosti od toga razlikuje se i broj angažovanog osoblja, ali po pravilu u timu su, osim specijalisti psihijatra i lekara na specijalizaciji, obavezni članovi: psiholog, socijalni radnik, radni terapeut, nekoliko tehničara i menadžer (koordinator) tima. Timovi su angažovani na terenu, kao i u instituciji, a ne samo što je dostupnost preko nedelje veća nego u nespecifičnom servisu, već su i pojedini EI timovi dostupni i vikendima, kao i noću.

Zadatak EI-tima je da reaguje na potrebe osoba u početnoj fazi psihotičnih promena, da sprovodi preventivne programe, da vrši edukaciju i planira anti-stigma kampanje, da usmerava na EI-centre, da omogući prijem i neophodnu dijagnostičku obradu, da pruži najbolji dostupan tip lečenja i prati osobu do oporavka.

EI-tim odlikuje tzv. "fleksibilnost usmerena na korisnika". Od tima se očekuje da se rad obavlja i na mestima koja

ne moraju biti nužno u okviru zdravstvenih centara. EI tim je fleksibilan kada je u pitanju razvoj službe, jer se smatra da jedino u ravnopravnom dijalogu sa korisnicima (mladima, njihovom porodicom, osobama iz okruženja), Centar može da se razvija u skladu sa svojim cijevima.

Očigledno je da sprovođenje koncepta ranih intervencija u psihozama zahteva znatne organizacione modifikacije, ne samo u strukturi, već i u pristupu i rapoživosti osoblja, pa da se postavlja pitanje na kojim i kakvim argumentima se bazira EI-inicijativa i čime se opravdava veliko ulaganje kadrova, sredstava i vremena?

Prema Patel i McGorry [18], mentalne bolesti su hroničnog toka, ispoljavaju se u mladosti. Incidenca poremećaja iz grupe afektivnih, anksoznih, psihotičnih, poremećaja ishrane ili zloupotrebe supstanci najviša je u kasnoj adolescenciji i ranom adultnom dobu, a težina bolesti može biti takva da vodi doživotnoj invalidnosti. Kod većine nepsihijatrijskih bolesti hronicitet se pojavljuje kasnije i sa tim posledice, sagledane iz biološkog, psihološkog, socijalnog i egzistenciјalnog ugla, su drugačije.

Međutim, mladost je i doba duševnih turbulencija koje su samo faza u odrastanju, traju kratko i korak su ka sazrevanju, individuaciji i napredovanju. Stoga se postavlja pitanje - Da li EI povećavaju opasnost od "etiketiranja" mlađih?

Na ovo pitanje odgovor je vrlo složen i trebaće dosta vremena da se jasnije uoči korist vs. rizik [19]. Kao metod za precizniju procenu da li se osoba nalazi u prepsihotičnoj fazi ili fazi ulaska u prvu psihotičnu epizodu, Young i saradnici [20], predložili su operativne kriteriju

me, prema kojima je procena bazirana na tri grupe faktora rizika:

- incipijentni simptomi psihoze,
- funkcionalna oštećenja i
- hereditarni rizik (detaljnije videti Young i sar, [21]).

Navedeni kriterijumi proistekli su delom i na osnovu kriterijuma Miller-a, McGlashan-a i sar. [22], a koji su još 2003.godine postavili osnove efikasnije detekciju prodroma, prateći tri grupe promena:

- a) Promene u ponašanju, mišljenju i afektu:
  - Pojačana perceptivna osjetljivost
  - Neobična perceptivna iskustva
  - Magijsko mišljenje
  - Nejasni strahovi
  - Haotičan ili nepovezan govor
  - Izmenjeno, neuobičajeno ponašanje
  - Oskudnije emocije, socijalno zatvaranje
- b) Uočljiv pad postignuća:
  - Neobjašnjiv pad u radnoj ili školskoj efikasnosti
  - Pad koncentracije i motivacije
  - Zapuštanje lične higijene
  - Neveštost, nesnalaženje u svakodnevnim životnim okolnostima u suočavanju sa stresorima
- c) Udaljavanje od porodice i prijatelja:
  - Nezainteresovanost za prijatelje, uobičajene vannastavne aktivnosti, hobi, sport, izlaska
  - Pojačan doživljaj otuđenosti, izdvojenosti
  - Otuđenje ili neprijateljstvo prema bližnjima, ozlojeđenost, paranoja

Iako se primenom datih kriterijuma kod osoba koje se javljaju EI timu

može dobiti čak oko polovine takozvanih "lažno pozitivnih" slučajeva, Young i saradnici naglašavaju da su i "lažno" dijagnostikovani po pravilu oni kojima bi trebala neka vrsta pomoći [21].

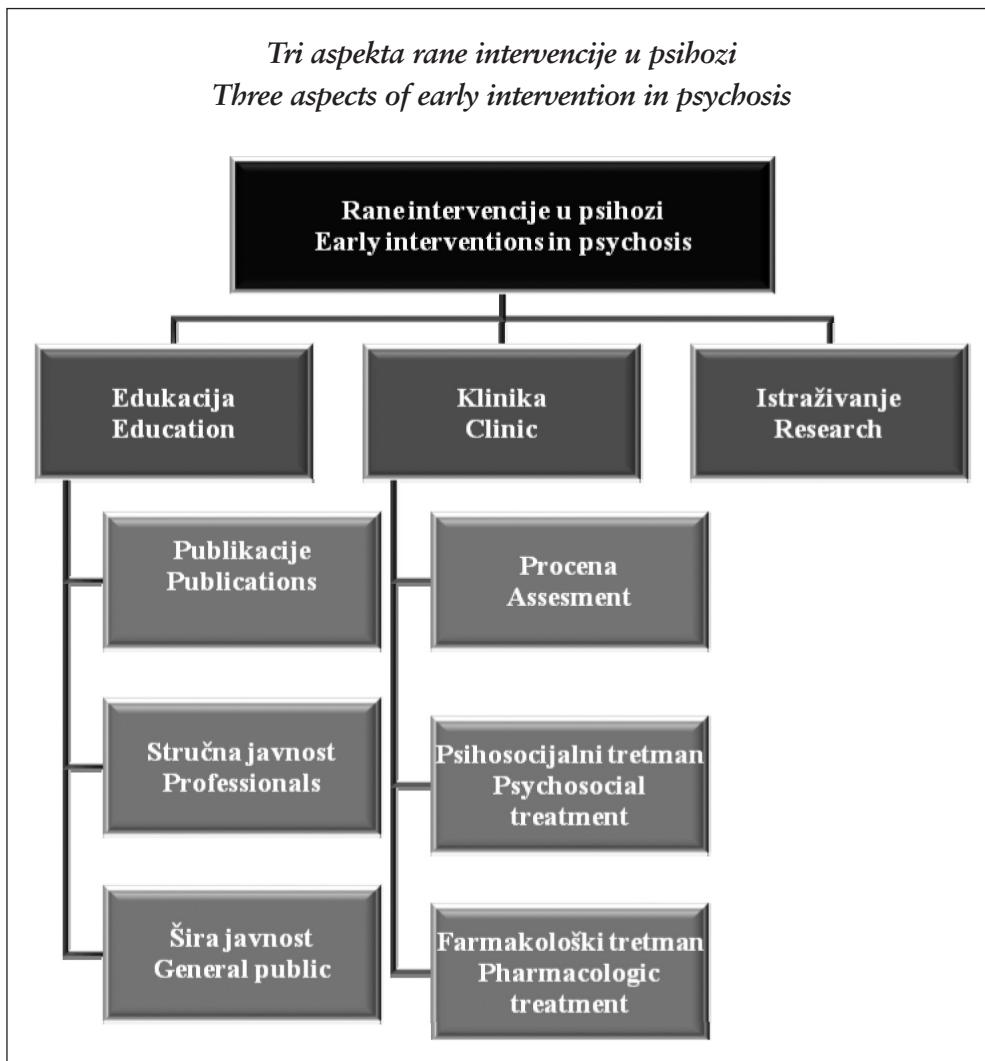
Nedostatak lečenja zastupnici EI smatraju daleko većim problemom od "prevremenog etiketiranja" ili "previše lečenja". Osim "etiketiranja", u stvarnosti, osobe kod kojih se pojavljuje duševni poremećaj bore se sa mnogim problemima: oni kasno dolaze do odgovarajuće specijalističke službe (često drastičnim metodama i protiv svoje volje), uz napor ostvaruju kontinuitet u kontaktu sa lekarom, retko dobijaju tretman koji izlazi u susret različitim dimenzijama njihovog problema i nemaju prilike da svoje teškoće podele sa sebi sličnima i da učestvuju u unapređenju zdravstvene zaštite. Nedovoljno organizovana zaštita povećava rizik od suicida, zloupotrebe supstanci, agresivnih ispada, profesionalne stagnacije i problema na nivou porodice, vršnjaka i društva, a produženi period bez terapije jasno je povezan sa lošijim ishodom psihoze [23]. Prospektivna studija kojom je praćeno 281 mlada osoba sa prvim psihotičnom epizodom u Norveškoj, potvrdila je da je intenzivni rad na edukaciji šire populacije značajno skratio period do započinjanja lečenja [24], dok je ranije započeto lečenje dokazano kao bitan faktor boljeg ishoda, kvalitetnijeg socijalnog oporavka, redukcije negativnog sindroma (bez razlike kod pozitivnog sindroma) kao i pada suicidalnog rizika posle godinu dana praćenja [25]. U nekoliko randomizovanih kontrolisanih studija dokazano je da niske doze antipsihotika i kognitivno-behavioralna terapija, kod osoba u prodromu, odlažu pojačavanje simptomato-

logije i razvoj pune kliničke slike [26]. U ovom trenutku najintraniganiji su studije koje će pokazati da li se vrlo benigne intervencije, na primer primena polinezasičenih masnih kiselina, vrlo rano, kod osoba povиšenog rizika, mogu pokazati korisnim [27].

Ujedno, ono što tek treba pokazati jeste kakav će efekat imati EI na tok poremećaja posle pet, deset i više godina. Nekoliko studija odgovarajućeg dizajna je u toku.

## PERSPEKTIVE

Podaci koje očekujemo u budućnosti zavise i od razvoja mreže centara EI, ali i od kvaliteta njihovih programa i samog rada. EI centri su dužni da obezbede lak pristup (informisanje javnosti), višegodišnje praćenje individua (u specijalizovanim timovima različitog profila stručnjaka) i primenu sofisticiranih istraživačkih metoda (Shema 2).



Naime, u tesnoj vezi sa istraživanjima moraju da postoje centri/službe, koji će biti lako dostupni, nestigmatizujući i priyatni mladim osobama u kojima bi se sprovodio multidisciplinarni tretman i odgovarajuća nega tokom dovoljnog vremenskog perioda.

Od istraživanja se očekuje dalje pojašnjenje "štete" koju nanosi neprepoznat i nelečen mentalni poremećaj (tzv. "neurotoksičnost psihoze"), kako sa psihosocijalnog aspekta, tako i u kontekstu genetskih, biohemijskih, strukturalnih i funkcionalnih neurobioloških parmetara, ali i upućivanje na odgovarajuće metode skrininga, prevenциje i lečenja.

U tom smislu, analize se odvijaju na različitim nivima ("top-down approach"):

1. Fenomenologija: shizofrenija je multifaktorijalna poligenetska bolesti, stoga se jedino kroz precizno utvrđivanje sindroma i dimenzija bolesti, dakle užih fenotipskih ekspresija specifičnih neurobioloških promena, može povećati dijagnostička i terapijska efikasnost.
2. Endofenotipovi i biološki markeri: endofenotipovi odražavaju genetsku vulnerabilnost kroz fiziološke parametre, oni su svojevrstan "duboki fenotip" fenomenologije, dok biološki markeri predstavljaju širi pojam jer mogu da potiču i od genetskih i od sredinskih faktora. Biološki marker je komplementaran endofenotipu samo ako je uslovljen sredinski, inače među njima postoji "preklapanje". U razumevanju psihoza, danas se smatra da je najoptimalniji pristup izučavanje endofenotipova (*trait*-markera genetske predispozicije) sa biološkim markerima sredinskih uticaja (*state*-markerima).
3. Genetska istraživanja.
4. Pregled pacijenta i pažljivo uočavanje simptoma, analiza razvoja kliničke slike, delovanja rizikofaktora u svim razvojnim etapama (prema postavkama neurorazvojne teorije [28]), posebno naslednih rizika.
5. Neropsihološko ispitivanje, sa posebnim osvrtom na radnu memoriju, pažnju, egzekutivne funkcije, brzinu procesiranja, socijalnu kogniciju i sl. (jedna od najčešće korišćenih baterija testova je Matrics - *The Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) [29].
6. Ispitivanje moždane aktivnosti: fMRI, PET (hipofrontalnost, promene aktivacije hipokampa) i EEG (posebno su interesantni evocirani potencijali p50, p300, prepulsna inhibicija (PPI) i "Mismasch" (MMNI), kao i EEG koherencija i gama talasi – frekvencije oko 40 Hz).
7. Ispitivanje struktura mozga: DTI (difuzioni tenzor-imidžing kojim se prate promene bele mase), MRI (redukcija sive mase u različitim regionima i intenzitetu, uočljiva od rane adolescencije).
8. Analiza proteina i enzima u vezi sa odgovarajućom transmisijom (GABA, Glutamat, Dopamin).
9. Genetika (npr. COMT, GAD-1, GMR-3 i A7-nikotin-R koji su u vezi sa neurotransmisijom ili DISC 1,2, BDNF, Neuroregulin ili Dysbindin, u vezi sa sinaptogenozom).

U zavisnosti od mogućnosti, centri bi trebalo da obavljaju sledeća ispitivanja, od kojih su prva dva i delimično treći neophodni u rutinskom radu, dok su ostala ispitivanja poželjna, mada ne uvek i dostupna:

Važan budući korak je zvanično usvajanje koncepta razvoja psihoze u fazama ("Clinical staging model"), koji, između ostalog, naglašava i različost/specifičnost terapijskih ciljeva i metoda, a u skladu sa fazom bolesti [30]. Ako bi se adekvatno koristio, model faznog razvoja psihoze doprineo bi preciznijoj dijagnostici i nozologiji, usmeravao bi na specifičan tretman za svaku fazu, olakšao bi "izlaz" onima kod kojih ne dođe do prelaska u sledeću fazu i uticao bi na smanjenje stigmatizacije.

Sumirajući, postoji nekoliko pravaca za dalja istraživanja:

- 1) Identifikacija biomarkera konverzije u psihozu;
- 2) Ispitivanje terapijskih sredstava izvan kruga antipsihotika, npr. onih sa neuroprotektivnim delovanjem, onih sa niskim farmakološkim rizicima, kao i nefarmakološkim intervencijama;
- 3) Testiranje fazno-specifičnih intervencija (koncept razvoja psihoze u faze);
- 4) Ispitivanje povezanosti terapijskog odgovora u prodromima i daljem toku bolesti;
- 5) Praćenje pacijenata kod kojih se dijagnostikuje shizofrenija uprkos ranim intervencijama i poređenje sa ishodom kod onih koji nisu dobili specifične, rane intervencije; i
- 6) Procenjivanje socijalnog i opštег funkcionalnog ishoda.

Shizofrenija je jedna od najtežih bolesti današnjice, od koje strada ne samo pojedinac, već i njegova porodica, ali i šira zajednica iz koje se mlada osoba

"izopštava" u fazi najvećih stvaralačkih potencijala i životne perspektive. Za osebe sa shizofrenijom, Sulivan je davno rekao da su "*najusamljeniji među usamljenima*" [31].

U isčekivanju "leka za shizofreniju" za kojim se traga najmanje 100 godina (od kada je Kraepelin ukazao na klinički entitet, a Bleuer ga pod sadašnjim imenom uveo u kliničku nomenklaturu), jedini nesumnjivo važan trenutak je (slučajno) otkriće antipsihotika, pre pola veka. Iako je kasnije zaključeno da su antipsihotici relativno nespecifični, nema sumnje da su oni bitno promenili mnoge aspekte lečenja osoba sa psihozom. Od tada, mnoge istraživačke grupe intenzivno su se bavile različitim biološkim, socijalnim i psihološkim aspektima bolesti, ali se otkrića od nesumljivog istorijskog značaja nisu pojavila.

Po mnogima, pokret ranih intervencijskih mogao da bude onaj važan događaj koji se pojavljuje na svakih 50 godina kad je shizofrenija u pitanju! Možda tako i bude, ali samo ukoliko u borbi za istorijski događaj ne pobedi "krštenje" bolesti novim imenom. Naime, sve glasnije se govori o tome da se isuviše stigmatizovan termin "shizofrenija" mora zameniti terminom sa neutralnom konotacijom. U igri su nazivi "*Dysfunctional Perception Syndrome*", "*The Salience Syndrome*", "*Integration Disorder*" (već usvojeno u Japanu, kao "*Togo Shitcho Sho*" [32] ili već pomalo zastareli DDD ("*Dopamine Dysregulation Disorder*", predlog R. Murray-a, Velika Britanija).

Sasvim je izvesno - izazov je pred nama!

# EARLY INTERVENTION IN PSYCHOSIS: CONCEPT, PRESENT SITUATION AND PERSPECTIVE

Nađa P. Marić  
Miroslava Jašović-Gašić

UDK: 616.892-085:616.895.8

## Summary

After the years of research, schizophrenia and related psychotic disorders are still among the most debilitating disorders in medicine. The greater treatment responsiveness during the first episode, progressive brain changes during early disease stages, and recognition of 'prodromal' or early illness signs and symptoms formed the basis for research on the psychosis risk syndrome

(“ultra-high risk” or “prodromal”). The pioneering era of research on early psychosis focused on the development and validation of specific assessment tools and the delineation of high risk criteria. This was followed by the examination of conversion rates in psychosis risk cohorts followed naturally, identification of predictors of conversion to psychosis, and investigation of interventions able to abort or delay the development of full psychosis. Results from studies that involved second-generation antipsychotics and cognitive behavioral therapy are encouraging. The next phase of research on prodromal phasis and ultra-high risk individuals is beginning.

There are several goals and future directions: 1) identification of biomarkers for conversion to psychosis; 2) examination of non-antipsychotic, neuroprotective and low-risk pharmacologic and non-pharmacologic interventions; 3) testing of potentially phase-specific interventions (“clinical-staging model”); 4) examination of the relationship between treatment response during prodromal phase and prognosis for the course of illness; 5) follow-up of patients who developed schizophrenia despite early interventions and comparison of the course with patients who did not receive early interventions; and 6) assessment of social and role functioning outcomes.

While the research conducted to date has already yielded crucial information, the translation of the concept into clinical services and governmental policy should be necessary in order to prevent chronicity and complications, as it was in case with psychotic patients for a long time.

**Key words:** *psychosis, schizophrenia, early intervention, prodrome*

Clinic for Psychiatry, Clinical Centre  
of Serbia, Belgrade, Serbia

Belgrade School of Medicine, University  
of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Literatura:

1. Pantelis C, Velakoulis D, McGory PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of Psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361:281-88.
2. Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, Kawasaki Y, Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(4):366-76.
3. Davidson L and Heinrichs R. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in Schizophrenia: A meta analysis. *Psychiatry Research* 2003; 122:69-87.
4. Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J et al. Neuropsychological Profiles in Different At-Risk States of Psychosis: Executive Control Impairment in the Early--and Additional Memory Dysfunction in the Late-Prodromal State. *Schizophr Bull* 2010; 0:sbp155v1-sbp 155.
5. Keshavan M, Berger G, Zipursky R, Wood S and Pantelis C. Neurobiology of Early Psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 187(48):s8-s18.
6. Cameron E. Early Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1938; 95:567-82.
7. Sullivan HS. Schizophrenia as a Human Process. New York. W.W.Norton & Co; 1962.
8. Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. *CR Congr Méd Alién Neurol (France)*; 1952b; 50:503-13.
9. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 148:120-27.
10. Lieberman JA, Alvir JM, Woerner M. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. *Schizophr Bull* 1992; 18:351-71.
11. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:70-3.
12. Kessler RC. Epidemiological perspectives for the development of future diagnostic systems. *Psychopathology* 2002; 35:158-61.
13. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996; 22(2):305-26.
14. International Early Psychosis Association Writing Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; pp. s120-4.
15. Bertolote J, McGorry P. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *Br J Psychiatry Suppl* 2005; 48: s116-9.
16. National Early Intervention Conference. Bristol, UK; May 19th 2004.
17. French P, Smith J, Shiers D, Reed M, Rayne M. Promoting recovery in early psychosis, London. Wiley-Blackwell; 2010.
18. Patel V, Flisher AJ, Hetrick S, McGorry P. Mental health of young people: a global public-health challenge. *Lancet* 2007; 369(9569):1302-13.
19. Francey SM, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010; 119(1-3):1-10.
20. Yung AR, Nelson B, Thompson AD, Wood SJ. Should a "Risk Syndrome for Psychosis" be included in the DSMV? *Schizophr Res* 2010; 120(1-3):7-15.
21. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, Phillips LJ, Bechdolf A, Buckby J, McGorry PD. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2008; 105(1-3):10-7.

22. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, McFarlane W, Perkins DO, Pearlson GD, Woods SW. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003; 29(4):703-15.
23. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:975-83.
24. Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannessen JO, Oppedsmoen S, Simonsen E, Rund BR, Vaglum P, McGlashan T. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:143-50.
25. Larsen TK, Melle I, Auestad B et al. Early detection of first-episode psychosis: the effect on 1-year outcome. *Schizophr Bull* 2006; 32:758-64.
26. Cannon TD, Cornblatt B, McGorry P. The empirical status of the ultra high-risk (prodromal) research paradigm. *Schizophr Bull* 2007; 33:661-4.
27. McGorry PD, Nelson B, Amminger GP et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry* 2009 Sep, 70(9):1206-12. Epub 2009 Jun 30.
28. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005 May;10(5):434-49.
29. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008; 165:203-13.
30. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry* 2010 Aug, 55(8):486-97.
31. Chatelaine KL. Harry Stack Sullivan: The Clinician and the Man. "Portraits of Pioneers in Psychology". Hillsdale. NJ Lawrence Erlbaum Associates; 2003.
32. <http://www.intervoiceonline.org/2010/2/7/renaming-schizophrenia1>.

---

**Nada MARIĆ**

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija  
Tel.: +381(0) 11 3065638  
Faks: +381(0) 11 3065638  
E mail: nadamaric@yahoo.com



# INTENZIVIRANI EKSPLORATIVNI RAD SA MLADIMA – MOGUĆNOST RANE DETEKCIJE PSIHOZA

Ivan Ilić<sup>1</sup>

Nađa P. Marić<sup>1,2</sup>

Biljana Šaula – Marojević<sup>1</sup>

Pavić Slađana<sup>1</sup>

Zorica Kolašinac<sup>1</sup>

Andelka Mijović<sup>1</sup>

UDK: 616.895-053.2-07:615.851

## Kratak sadržaj

Opravdano se smatra da je upoznavanjem prodromalnih i ranih manifestacija psihoze moguće preventivno delovanje na razvoj dalje simptomatologije i rezidua koje, ukoliko nisu adekvatno tretirane, dovode do redukcije kapaciteta ličnosti i ozbiljnih ograničenja u svakodnevnom funkcionisanju. Da bi zadaci i ciljevi u vezi sa rannom detekcijom psihoza u adolescentnom i mlađalačkom periodu bili ostvareni, neophodno je postojanje specijalizovanih timova koji se isključivo bave problematikom i psihopatologijom mlađih. Višestruko delikatan razvojni period adolescencije i mladalaštva je posebno značajan, upravo zbog inicijalne pojave simptoma i manifestacija psihoze. U radu su dati rezultati dve opsežne evropske studije praćenja koje su empirijski potvrđile značaj specijalizovanog, intenzivnog timskog rada u odnosu na standardni kada je reč o toku bolesti, socijalnoj i akademskoj adaptaciji, komplijansi i prognozi. Detaljno je prezentovan model intenziviranog eksplorativnog rada na ranoj detekciji psihoza koji se kreira i sprovodi u Odseku za mlađe Klinike za psihijatriju. Intenzivani ambulantni rad podrazumeva ispitivanje i lečenje u vremenski ograničenom periodu (3-4 nedelje) sa frekvencijom viđanja dva do tri puta nedeljno i povиenim intenzitetom eksploracije i tretmana. Da bi ispunio ciljeve, ovakav model zahteva određene institucionalne, organizaciono tehničke, kadrovske i stručne preduslove. Tok procesa je proaktivran, dinamičan, elastičan i odgovarajuće usmeren što doprinosi njegovoj efikasnosti. Proces rada u ovom definisanom periodu uključuje sve raspoložive eksplorativne i terapijske procedure po određenom redu dijagnostičkog prioriteta i terapijskih potreba (uključivanje psihologa, socijalnog radnika i drugih saradnika, medikamentozna terapija, kratki oblici psihoterapijskih intervencija).

Evaluacija i prospektivno praćenje opisanog procesa za svakog pacijenta je od izuzetne važnosti, kako profesionalne, tako i etičke. Psihotična simptomatologija adolescenata i mlađih ne mora uvek da bude znak psihotičnog oboljenja, već i tranzitorna manifestacija u sklopu složenih i disturbantnih razvojnih zbivanja. Princip ovakvog rada najčešće je kontinuirano praćenje tokom dužeg vremenskog perioda. U zaklučku naglašavamo značaj postojećeg servisa i očekujemo dalji razvoj prema principima koncepta ranih intervencija.

*Ključne reči:* eksploracija, adolescencija, psihoza, rana intervencija, timski rad

1 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Značaj rane detekcije psihoza i ranih intervencija sve više dolazi u fokus interesovanja i istraživanja stručnjaka. Opravdano se smatra da se upoznavanjem prodromalnih i ranih manifestacija psihoze, može preventivno delovati na razvoj dalje simptomatologije i rezidua koje, ukoliko nisu adekvatno tretirane, dovode do redukcije kapaciteta ličnosti i ozbiljnih ograničenja u svakodnevnom funkcionisanju. Tim pre što se psihotične manifestacije po pravilu javljaju u adolescentnom i mladalačkom dobu i stručnjaci koji rade sa ovom populacijom u prilici su da se u prvoj liniji susretnu sa ovom fenomenologijom. Adolescentni i mladalački period predstavlja teren dinamičkog odnosa između progresivnih (razvojnih) i regresivnih (pa i patoloških) snaga u procesu formiranja individue. Visoko individualna specifičnost „izlaznih rešenja“ u psihološkom i ponašajnom spektru adolescenata i mlađih može biti zbunjujući za stručnjake, tim pre što ona ne moraju da prate uobičajene sheme, obrasce i parametre date u klasifikacionim sistemima. Ova činjenica je utoliko tačnija ukoliko je pacijent mlađi, a poremećaj još uvek u ranoj i nepotpuno razvijenoj formi. Rad sa mladima predstavlja višestruko delikatan angažman, kako zbog specifičnosti adolescentno-mladalačkog perioda, tako i zbog potrebe za visokom differentnošću posebnih psihopatoloških ispoljavanja u tom periodu. Osim što je period mladalaštva karakterističan po inicijalnom javljanju simptoma i znakova psihotičnog oboljenja (bez obzira da li pripadaju shizofrenom ili afektivnom spektru), ovaj period

obeležavaju i vrlo specifična normativna ili psihopatološka dešavanja, vezana ekskluzivno za dati period. U tom smislu neophodno je razlikovati psihotičnost kao kvalitet propratnih manifestacija različitih adolescentnih poremećaja i psihozu kao psihijatrijski entitet, koja može biti maskirana nizom fenomena, eventualno protumačenih kao prenaglašena razvojna specifičnost ili simptomatologija nekog drugog psihijatrijskog poremećaja. Ova razlika je suštinska i implicira mnoga stručna i etička pitanja. Prema našem iskustvu, breme profesionalne odgovornosti je najteže upravo u ovakvim situacijama. Mogućnost pogrešne procedure može imati dalekosežne posledice po mlađu osobu. Neprepoznavanje psihoze na vreme, po pravilu ima negativne, često i nenadoknadive posledice po tok i prognozu poremećaja. Sa druge strane, preuranjeno zaključiti da mladi pacijent boluje od shizofrene ili afektivne psihoze, a da to ustvari nije tačno, znači ne samo odlaganje rešavanja stvarnih problema pacijenta, već i neadekvatno farmakološko lečenje medikamentima koji imaju snažne neurofiziološke, biohemiske i metaboličke efekte, nepovoljne za pacijenta. Zbog toga je jedan od centralnih zadataka upravo pažljiva diferencijalna dijagnostika sa svim svojim pratećim elementima i postupcima i rane intervencije [1].

Opravdanost rada na ranoj intervenciji kod psihoza potvrđuju i rezultati evropskih studija u toj oblasti. Važno je pomenuti da literatura izdvaja dve teme [2]:

- 1) Intervencija pre početka prve psihotične epizode (kod osoba u prodro-

malnom stadijumu ili kod onih koje nose povišen rizik);

2) Intervencija na samom početku epizode.

Intervencije na početku prve psihotične epizode (od značaja za aktuelni prikaz), analiziraju se iz dva ugla:

a) Programi za skraćivanje dužine nelečene psihoze (DUP, *duration of untreated psychosis*)

b) Specijalni programi za tretman osoba sa prvom psihotičnom epizodom.

Za svrhe aktuelnog prikaza biće ukratko opisane dve evropske studije u kojima je upoređena efikasnost specijalnih vs. standardnih programa ranih intervencija.

## LEO SLUŽBA (LAMBERTH EARLY ONSET)

Prva studija sprovedena je u Londonu, u okviru LEO službe (Lamberth Early Onset) sa ciljem da se proceni efikasnost intervencija kod rane psihoze dizajnom randomizovane kontrolisane studije (n= 144, starost u proseku 26 godina, dijagnoze F 20-F 29 (MKB - 10), kod 86 % prva epizoda bolesti). U studiju su uključeni svi oni kod kojih je psihotična epizoda ispoljila po prvi put ili se radilo o drugoj epizodi, uz preduslov da tokom prethodne epizode nisu bili lečeni. Metodom slučajnog izbora, 71 ispitanik je bio upućen u specijalizovani servis, čije su usluge obuhvatale dostupnost 24 časa, pažljivu i brzu dijagnostiku, terapiju odgovarajućim (malim) dozama antipsihotika druge generacije, kognitivno-bihevioralnu terapiju prema posebnim protokolima za psihozu, okupacionu terapiju i rad sa porodicom. Tim LEO servisa koji

je pružao navedene terapijske intervencije sačinjavali su: tim lider, psihijatar, specijalizant psihijatrije, klinički psiholog, trener okupacione terapije, četiri psihijatriske sestre i dva bolničara.

Intenziviran rad sa mladima odvijao se tokom 18 meseci, u kontinuitetu.

Standardni servis, u kome je lečeno 73 ispitanika, pružao je uslugu po tradicionalnom modelu.

Na kraju praćenja (18 meseci), pokazano je sledeće:

Prednost LEO u odnosu na tradicionalne službe:

1. Značajno bolja socijalna adaptacija, efikasnije korišćenje vremena za željene aktivnosti;
2. Viša ocena kvaliteta života;
3. Značajno bolja komplijansa;
4. Kvalitetniji, češći kontakt sa službom i značajno ređe hospitalizacije;
5. Redi akcidenti: smrt, problemi sa zakonom, nasilništvo, beskućništvo.

Između tradicionalne i LEO službe nije nađena razlika u pogledu: intenziteta pozitivnih simptoma (bio je sličan kod ispitanika posle osamnaest meseci bez obzira u kojoj se od dve službe lečio); Intenziteta simptoma opšte psihopatologije i depresivnosti.

Razlika u negativnim simptomima jeste uočena, u korist lečenih u LEO servisu, ali navedene razlike nisu dosegle nivo statističke značajnosti. Zaključak studije bio je da specijalizovani servis donosi značajnu korist u kontekstu kako kliničkih, tako i funkcionalnih aspekata prve psihotične epizode [3].

U kritičkom osvrnu na svoje rezultate, autori su rezultate u vezi sa simptomato-

logijom komentarisali u svetu veličine uzorka, uz napomenu da bi se tek povećanjem broja ispitanika i dužine praćenja mogli precizniji analizirati kako sindromi psihoze, tako i tok bolesti [4].

## OPUS STUDIJA

Druga značajna, obimnija i duža studija, izvedena je u Danskoj (Kopenhagen i Aarhus) i nazvana je OPUS studija [5]. U OPUS-u je bilo 547 ispitanika sa dijagnozama iz shizofrenog spektra postavljenim po prvi put, s tim da nisu primali antipsihotike duže od 12 nedelja pre uključivanja. Ispitanici su praćeni tokom pet godina. Ukupno 275 osoba bilo je u programu intenzivne intervencije, koji je podrazumevao, između ostalog i asertivni tretman u zajednici, psihopedukativni tretman sa rođicom, treninge socijalnih veština i sl., sa ciljem da se osoba sposobi da se sama nosi sa bolešću, da pravilno koristi lekove i da nauči kako da umanji ili kontroliše stres. Terapeuti su bili na raspolaganju svim radnim danima, a vikendom je postojala mogućnost telekomunikacije. Pristup lečenima bio je individualizovan - za svakog ispitanika osmišljen je odgovarajući plan. Zdravstveni radnici viđali su prosečno dešet pacijenata, za razliku od tradicionalog metoda lečenja u kojem je, između ostalog, razlika i u tome što je zdravstveno osoblje imalo i do 30 pacijenata za isto vreme.

Posle dve godine praćenja, kod osoba lečenih u specijalnom centru, pokazano je statistički značajno poboljšanje u odnosu na: redukciju pozitivnih i negativnih simptoma, manju zloupotrebu PAS i bolju komplijansu. Osim toga, za postizanje efikasnosti korišćene su bile niže doze antipsihotika, a zadovoljstvo lečenjem bilo je ve-

će. Posle dve godine, obe grupe ispitanika nastavile su lečenje u „običnoj“ službi, a nova procena izvršena je nakon tri godine (pet godina od uključivanja u studiju). Posle prelaska na uobičajen metod lečenja, bez dodatnih intervencija specijalnog tima, kod ispitanika obe grupe razlike u simptomima (pozitivnim, negativnim) nisu više bile uočljive, a slično je bilo i u pogledu prosečnih vrednosti primenjenih doza antipsihotika. Zloupotreba supstanci bila je smanjena posle dve godine, ali ne i posle pet godina, dok nije nađena razlika u intenzitetu depresije između grupa unutar prve dve godine, kao i posle pet godina, a slično je važilo i za suicidalno ponašanje. Najuočljivija razlika koja se održala i nakon pet godina tj. tri godine nakon što su se intenzivno lečeni vratili u rutinski sistem zaštite zdravlja, odnosila se na broj hospitalizacija. Naime, broj dana hospitalizacije bio je za 20% manju kod osoba čije je lečenje započeto specijalnim tretmanom [6,7].

Dakle, da bi zadaci i ciljevi rane detekcije psihoza u adolescentnom i mladalačkom periodu bili ostvareni, neophodno je postojanje specijalizovanih timova koji se isključivo bave problematikom i psihopatologijom mladih [1]. Na ovom mestu želimo da ukažemo na postojanje i da prikažemo specifičan rad na ranoj detekciji psihoza, jednog takvog tima koji funkcioniše 25 godina pri Klinici za Psihijatriju Kliničkog centra Srbije, aktuelno u okviru ambulantno-polikliničke službe kao Odsek za mlade (OZM).

## ODSEK ZA MLADE (OZM)

OZM tim je multidisciplinaran (što je u skladu sa činjenicom da je spektar manifestacija adolescentnih poremećaja prisutan u više životnih i funkcionalnih sfera). Osim

specijaliste psihijatra, uključuje psihologa, socijalnog radnika, defektologa i medicinske sestre. Svi članovi tima su, u domenu svojih struka, specijalno obučeni i edukovani za rad sa populacijom mlađih pacijenata, ali isto tako i za specifične probleme komunikacije i medijacije kao i za rad sa roditeljima. Pored uobičajenog stručno-psihijatrijskog armatoriјuma, razumevanje svih aspekata problematike mlađih, psihoterapijski pristup ali i ovladavanje prilagođenim individualnim i grupnim psihoterapijskim tehnikama, predstavljaju imperativ u radu sa mlađima.

U svom radu timovi za mlađe upućeni su na saradnju sa drugim kolegama, stručnjacima i timovima koji se bave mlađim pacijentima, ali i drugim oblastima psihijatrije (timovi za bolesti zavisnosti, odeljenja za punu i parcijalnu hospitalizaciju, farmakoterapijski timovi, naučno-istraživački timovi, itd). Na taj način ostvaruje se ekstenzija mogućnosti rada. Redovan i kontinuiran timski rad je krucijalni i esencijalni modalitet u radu sa mlađima [8]. Ovakva strukturirana aktivnost podrazumeva niz sadržaja od kojih većina ima značaj i za rano otkrivanje psihoza:

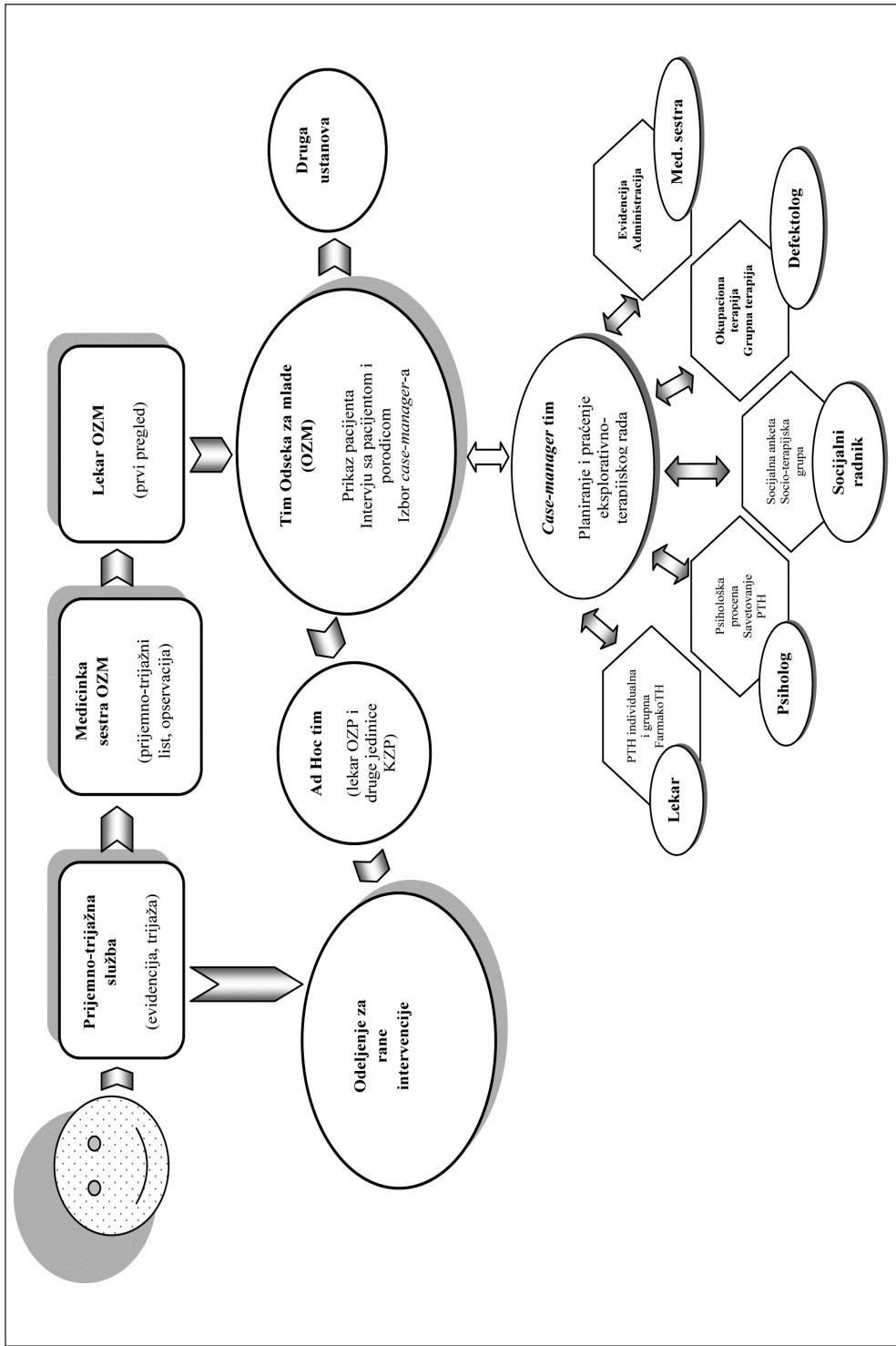
- Upoznavanje sa svim novopregledanim pacijentima u okviru OZM
- Definisanje i praćenje toka eksplorativnog i terapijskog rada sa svakim pacijentom
- Zajedničko viđenje pacijenta i članova porodice
- Evaluacija grupnog terapijskog rada unutar OZM
- Evaluacija rada sa roditeljima u okviru Savetovališta za roditelje OZM
- Uspostavljanje koordinacije i saradnje sa drugim kolegama, timovima i odeljenjima u okviru KZP

— Uspostavljanje i održavanje stabilnih interpersonalnih relacija, konstruktivne radne atmosfere i efikasne saradnje unutar tima

- Zajedničko razmatranje organizacionih pitanja i problema kao i svih značajnosti za funkcionisanje tima
- Priprema zajedničkih stručnih prezentacija i naučno-istraživački rad
- Evaluacija timskog rada

Prema svojim konkretnim ciljevima, naročito u radu sa inicijalnim psihičkim manifestacijama, razlikujemo nekoliko vidova timskog rada [8]:

- Obavezna timska procena svih novih pacijenata nakon prvog pregleda
- Periodično timsko sagledavanje eksplorativnog i terapijskog toka od strane svih članova (bez prisustva pacijenta) kada to potrebe nalaže
- Timsko sagledavanje grupnog psihoterapijskog rada za svakog pojedinačnog pacijenta (sastanak tima terapeuta nakon svake grupne psihoterapijske seanse)
- Povremena zajednička timska obrada, uz prisustvo pacijenta i članova porodice sa jasno određenim eksplorativnim i terapijskim ciljevima
- *Case manager team* kao poseban vid redovnog (svakodnevnog) timskog rada. Formira se u odnosu na svakog pacijenta i sagledava i usmerava celokupan tok rada sa njm. Obavezno ga sačinjavaju lekar i medicinska sestra, a prema potrebama ispitivanja i lečenja, uključuju se i drugi saradnici.



Pri Odseku za mlade, u cilju detekcije ranih psihoza, primenjujemo model intenziviranog eksplorativnog rada. Ovaj konceptualni model, u prvoj fazi, podrazumeva ispitivanje i inicijalno lečenje mладог pacijenta u vremenski ograničenom periodu (tri do četiri nedelje) sa učestalom frekvencijom seansi (dva do tri puta nedeljno) i sa povišenim intenzitetom eksploracije i tretmana, a u uslovi ma ambulantno-dispanzerske službe (polikoliničko-dijagnostičkog odeljenja Klinike za psihijatriju) [9]. U narednoj fazi sledi proaktivno, kontinuirano i redovno praćenje mладих pacijenata, u cilju pažljive opservacije i nastavka diferencijalne dijagnostike eventualno uočenih psihotičnih manifestacija u vremen skom toku, pri čemu se akcenat sa eksplorativnih tendencija postepeno pomer a ka integrativnom terapijskom procesu. Obzirom na temu rada, akcentovaćemo pre svega prvu eksplorativnu fazu, ali vodeći računa o prospektivnoj dimen ziji ovog rada, dati i informacije i o sledećoj, za finalnu procenu, odlučujućoj fazi.

Intenzivirani eksplorativni rad zasnovan je na određenim principima koji omogućavaju njegovu adekvatnu prime nu. Raspoloživost - predstavlja otvorenu pristupačnost uz mogućnost prihvatanja kako potencijalnim pacijentima, tako i kolegama. Angažovanost - podrazumeva spremnost na proaktivni pristup i rad. Racionalnost - obezbeđuje pažljivo i adekvatno korišćenje ljudskih i stručnih resursa. Ekonomičnost - vodi računa o isplativosti određenih procedura, kao i o činjenici da pojačan intenzitet na početku umanjuje potencijalne probleme u daljem toku. Elastičnost - ukazuje na mo-

bilnost sistema i spremnost na prilagođavanja. Efikasnost - obezbeđuje brzu i blagovremenu orijentaciju. Etičnost - u prvi plan stavlja potrebe pacijenta, kao i obezbeđenje osnovnog medicinskog principa: *primum non nocere*.

Razumljivo je da ovako složen model koji zahteva određene, već pomenute, institucionalne, organizaciono-tehničke, kadrovske i stručne preduslove nije moguće u odgovarajućim uslovima, prime niti na svakog pacijenta koji se javlja na šoj službi. Tako selekcija i trijaža određenih grupa pacijenata prilikom samog pri jema predstavlja važan inicijalni zadatak kojim određujemo i indikacije za prime nu ovog modela. Primenjujemo ga u sledećim situacijama:

- Kod kriza identiteta i kriza prilagođavanja čiji kvalitet i dubina ni su jasno evidentni
- Kod suicidalnih ili autodestruktivnih kriza
- Kod procene ugroženosti drugih, porodičnog ili socijalnog funkcio nisanja
- Kod kriza sa jasnim subakutnim psihotičnim manifestacijama i/ili dezorganizacijom (naročito ako se javlja prvi put)
- U situacijama kad subjektivna trpnja pacijenta predstavlja značajan motivacioni faktor

Iz navedenog vidimo da najveći broj razloga uključuje i mogućnost postoja nja inicijalnih manifestacija eventualnih, manje ili više prikrivenih, dešavanja koja impliciraju psihotičnost ili psihozu [9].

Proces intenziviranog eksplorativnog rada neraskidivo je povezan i integrisan sa timskim radom, njegovim zadacima, sagledavanjima i procenama. Sastoji se iz

niza sledećih suksesivnih ali i međusobno povezanih i proizmajućih komponenti: trijaže, inicijalnog intervjeta, timskog sagledavanja, definisanja bitnih sadržaja (simptoma, problema, manifestacija, itd) i nejasnoća u vezi njih, kreiranja eksplorativnog i terapijskog plana, dodatnih kliničkih ispitivanja, ponovne preglede i terapijski rad, saradnje sa drugim timovima i evaluacije.

Navedena shema predstavlja tok procesa u intenziviranom eksplorativnom radu, uz naglašavanje timskog pristupa koji je prisutan u gotovo svakom segmentu eksplorativnog toka, a naročito kada je u pitanju rana detekcija psihoza. Proces eksploracije počinje trijažom.

## TRIJAŽA

Pri Odseku za mlade postoji zaseban trijažni sistem koji podrazumeva da prvi kontakt sa pacijentom, u odgovarajućim prostornim uslovima, uspostavlja medicinska sestra (koja automatski postaje član *case manager* tima) i koja prikuplja inicijalne relevantne podatke, a istovremeno pruža informacije o načinu rada Odseka za mlade i priprema pacijenta za susret sa lekarom. Nakon toga sledi inicijalni intervju lekara sa svim elementima svog sadržaja. Nakon toga, pacijent se obavezno prezentuje timu gde se utvrđuju prikupljeni podaci sa definisanjem simptomatologije i problematike, a potom i kreira eksplorativni i terapijski plan kao i eventualna dodatna ispitivanja. Zakazuju se kontrolni pregledi tokom iste nedelje, uz paralelno sprovodeњe psihološke eksploracije, komunikacije sa socijalnim radnikom i defektologom. Po potrebi uključuju se i drugi ti-

movi, planira eventualna hospitalizacija ili preusmeravanje. Ovaj proces se redovno evaluuira kroz neki od vidova timskog rada, a posebno za svakog pacijenta, u eksplorativnoj fazi gotovo svakodnevno, u okviru *case manager* tima. U procesu detekcije ranih psihoza, jedna od najznačajnijih eksplorativnih aktivnosti je detaljna psihološka eksploracija.

## PSIHOLOŠKA EKSPLORACIJA

Već je bilo reči o važnosti diferenciranja psihotičnosti koja je deo adolescentne krize, upotrebe psihoaktivnih supstanci ili drugih poremećaja i stanja sa mogućim regresivnim pomacima i psihoze kao psihijatrijskog entiteta. Ova diferencijalno-dijagnostička procena je istovremeno i najkompleksniji, najodgovorniji i najizazovniji zadatak kliničkog psihologa. Složenost tog zadatka leži u više faktora:

- U samom konceptu psihoze, koji danas sagledavamo kao ekstremni deo spektra poremećaja na kontinuumu psihopatološko-normalno, a koji uključuje određene biološke osnove isprepletane sa promenljivim ponašajnim fenomenima [10-18]. Problem je dodatno usložnjen i specifičnostima shizofrenog ili afektivnog vida manifestovanja. Tako granice između psihoze, psihotičnosti i nepsihotičnog nisu jasno definisane i tu su i klasifikacioni sistemi, kao i merni psihološki instrumentarijum, od relativne pomoći.
- U već pomenutom i opisanom dijagnostičkom odnosu između progresivnih i regresivnih tendencija

u razvojnom procesu tokom adolescencije i mladalaštva koji je karakterističan za izbijanje prve psihotične epizode, a pri čemu su odstupanja od uobičajene kliničke fenomenologije i obrazaca manifestovanja, više pravilo nego izuzetak.

- U psihološkom instrumentarijumu i njegovoj prilagođenosti ovom zadatku. Naime, treba imati u vidu da su su testovni rezultati sinteza još uvek zdravih kapaciteta, aktivnih mehanizama obrane i onih instanci ličnosti oštećenih nastalim poremećajem. Tumačenje ovih rezultata u adolescentnom dobu vrlo je specifično i individualno prilagođeno [19].
- U spremnosti i sposobnosti mladog pacijenta da adekvatno saraduje u procesu eksploracije. Ovo je uslovljeno određenim karakteristikama adolescencije i mladosti (narcistička povredljivost, sukob tendencija ka zavisnosti i samostalnosti, ambivalencija prema ispitivaču koji je doživljen kao eksenzija roditeljskih figura, itd.), zatim konkretnim uslovima u kojima se određuje potreba za testiranjem, ali i stepenom eventualne narušenosti saradnje postojećim stanjem. Psihološko testiranje je proces koji mladog pacijenta stavlja u aktivnu poziciju, tako da njegova nesaradljivost obezvredjuje potencijal psihološkog metoda, a rezultate čini interpretativno beskorisnim. Zbog toga je od velike važnosti postepena priprema, kao i pažljivo određivanje pogod-

nog trenutka za psihološku eksploraciju mladog pacijenta.

## RAD SA RODITELJIMA

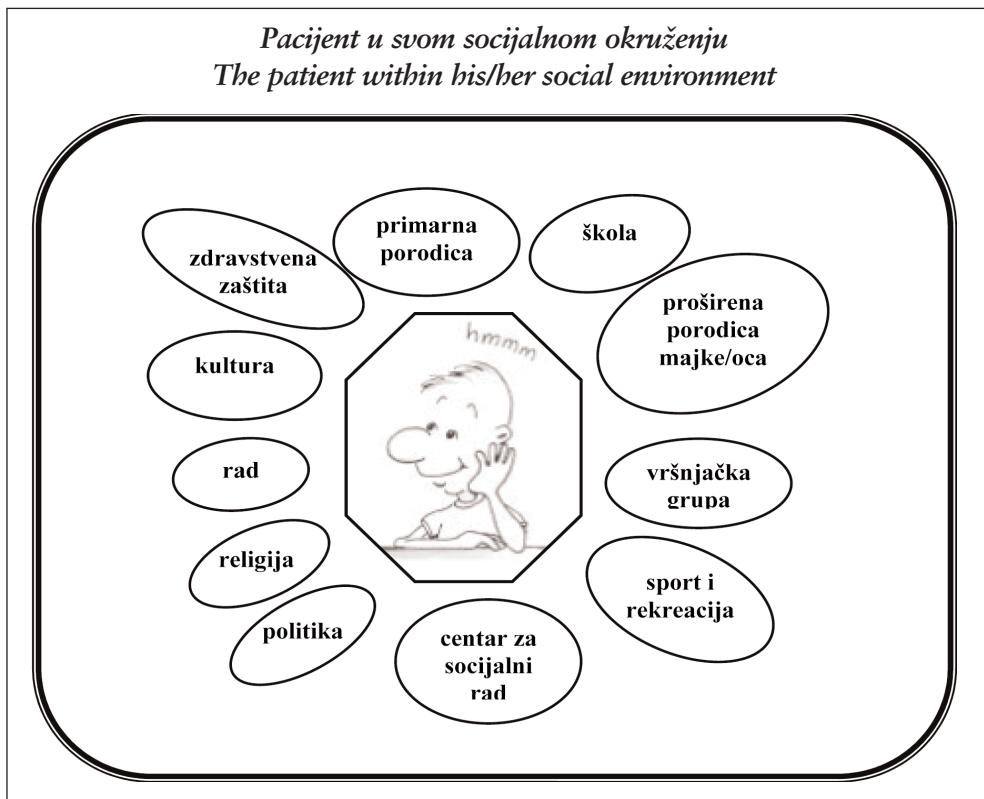
U eksplorativnom procesu sa mladim pacijentom, naročito onima kod kojih postoje suspektne psihotične manifestacije, od velikog je značaja rad sa roditeljima. Nisu retki slučajevi da adolescentni ili mlađi pacijent odbija dolazak u ustanovu i tada se roditelj prvi obraća za pomoć timu. Od roditelja se mogu dobiti svi relevantni podaci, kako o razvojnom procesu tako i o prodromima i početku bolesti. U okviru Odseka za mlađe, komunikaciju sa roditeljima obično uspostavlja psiholog koji istovremeno vodi i savetovalište za roditelje. Uspostavljena veza roditelj-psiholog posreduje između mlađe osobe i tima. Psiholog planira dodatne, po potrebi i intenzivne kontakte sa roditeljima u okviru savetovališta. Zadaci ove komunikacije su višestruki. Pre svega, psiholog pomaže roditelju da bolje razume i da se adekvatnije postavi prema manifestacijama psihičkog poremećaja, čime olakšava njihove strahove i uznemirenost. Psiholog prema javljanje mladog pacijenta timu, a u daljem toku radi na korekciji pogrešnih roditeljskih predstava o detetu, poremećaju koji manifestuje kao i nerealnim očekivanjima, uz jasno određivanje domena odgovornosti. Osnovna ideja je da se uspostavi atmosfera konstruktivne saradnje između svih učesnika eksplorativno-terapijskog rada. Često se dešava da se mlađi pacijent (iz mnogobrojnih razloga) prvo obrati za pomoć psihologu i tada psiholog posreduje između mlađe osobe i tima, uz procenu o momentu

uključivanja roditelja. Celokupan rad psihologa kako na testovnoj proceni tako i u okvirima savetovališta za roditelje, obavezan je sadržaj elaboracije čitavog tima. Redovan član Odseka za mlađe je i socijalni radnik koji u domenu svoje struke učestvuje u svim fazama rada sa mladim pacijentima.

## AKTIVNOST SOCIJALNOG RADNIKA

U inicijalnoj fazi rada sa mladim pacijentima socijalni radnik se upoznaje sa pacijentom, porodicom, uspostavlja odnos poverenja i saradnje i prikuplja sve podatke koji mogu biti od značaja. Pristup socijalnog radnika je holistički. U osnovi pristupa je poimanje čoveka, nje-

govog rasta, razvoja i potencijala koje poseduje ali i bogatstva njegove okoline koja pomaže ili odmaže ispoljavanju njegovih potencijala. Kada se kaže „upoznati pacijenta”, to ne znači da je neophodno sagledati samo problem pacijenta tj. njegove psihičke tegobe, već se polazi od pretpostavke o stalnom, dinamičkom i recipročnom odnosu između ličnosti i spoljašnje sredine, od pretpostavke o značaju fizičke i spoljašnje sredine za razvoj ličnosti i o međusobnom uticaju razvojnih potencijala sredine i razvojnih potencijala koji se nalaze u biološkoj osnovi individue. Shodno ovakvim pretpostavkama, neophodno je pacijenta videti kao deo šireg sistema. Položaj pacijenta u okruženju moguće je i shematski prikazati na sledeći način.



Upoznavanje sa pacijentom i njegovim socijalnim okruženjem ima za cilj da socijalni radnik sagleda i proceni relacije koje pacijent neguje i razvija sa svojom okolinom. Te relacije mogu biti slabe, nerazvijene ili sporadične; relativno snažne, uhodane, stabilne; konfliktne, stresogene. U inicijalnoj fazi socijalni radnik procenjuje koji su resursi, a šta su teškoće i shodno tome procenjuje koje su imlikacije za intervenciju. Dakle, da bi se procenilo mikrosocijalno okruženje pacijenta, odnosno gde su potencijni resursi u lečenju a gde teškoće, otežavajući elementi koji doprinose ispoljavanju tegoba i koji će biti otežavajući faktor u lečenju, neophodno je pre svega prikupiti podatke. Prikupljanje podataka počinje od pacijenta (onoliko koliko je u stanju da daje informacije i adekvatno procenjuje), zatim od članova porodice kroz jedan ili više struktuiranih razgovora, a nakon toga se uspostavlja kontakt sa relevantnim sistemima u okruženju. Predušlov je da se pacijentu i porodici pojasni značaj kontakata, prikupljanja podataka i intervencija socijalnog radnika, nakon čega oni daju svoju saglasnot. U eksplorativni proces socijalnog radnika najčešće se uključuju:

- Zdravstvene ustanove – ukoliko se pacijent već negde lečio ili obavio neke dijagnostičke procedure, a porodica ne poseduje dokumentaciju, socijalni radnik zvanično dopisom upućuje molbu da se isti dostave. Zdravstvene ustanove mogu dati i veoma značajne podatke o saradnji sa pacijentom i porodicom.
- Škole – socijalni radnik najčešće odlazi u najavljenu posetu i obavlja razgovor sa svima koji mogu

da daju podatke od značaja o pacijentu: kakav je uspeh postizao, da li je redovno pohađao nastavu, kako je uspostavljao kontakt sa nastavnim kadrom, da li se družio sa ostalim đacima, da li je kontaktirao psihologa, kakva je saradnja sa roditeljima i sl. Isto tako, dobijaju se podaci da li je neophodno administrativno rešenje nekih pitanja kao što su, na primer izostanci. Kada su u pitanju studenti, ovakva socijalna anketa retko se obavlja na terenu (studentima je najčešće potrebna pomoć oko regulisanja statusa školske godine).

- Radna sredina (ukoliko je zaposlen) - kontaktom sa relevantnim osobama dobijamo podatke o poнаšanju pacijenta u radnoj sredini: efikasnost u radu, stav prema nadređenima, da li je disciplinski kažnjavan i zašto, koliko često koristi bolovanja, da li uspostavlja neformalne odnose sa kolegama i kog su kvaliteta.
- Nadležni centar za socijalni rad – ovaj kontakt važan je kako bi se dobila informacija da li su na bilo koji način bili uključeni u rešavanje određenih problema pacijenta i njegove porodice i koji su to problemi (npr. nepovoljna materijalna situacija, maloletnička delinkvencija, nasilje u porodici), dokle se stiglo u rešavanju problema i sl.
- Članovi šire porodice, susedi, prijatelji i sve druge osobe koje mogu dati podatke od značaja, a u kasnijim fazama mogu biti uključeni i u proces lečenja.

Ovo su samo neki od izvora informacija koje su socijalnom radniku dragoce-

ne u inicijalnoj fazi. Najbolje je ukoliko se podaci prikupe u prvih par nedelja. O svim saznanjima socijalni radnik izveštava na timskim sastancima, a pismeni izveštaj obavezni je deo medicinske dokumentacije.

Međutim, prikupljanje podataka nije jedini i primarni cilj u inicijalnoj fazi, već i uspostavljanje dobrih, partnerskih odnosa sa sistemima u okruženju, koji bi bili dragoceni u lečenju u smislu saradnje i partnerstva da bi se socijalna i profesionalna rehabilitacija odvijale paralelno sa medicinskom.

## KONTINUITET I PRAĆENJE

Neki autori sa pravom ističu da je pitanje psihoteze u adolescenciji pre pitanje prognoze, nego dijagnoze. Sa tog aspekta, dalje praćenje kroz redovan i kontinuiran rad sa pacijentom postaje imperativ i dalja komunikacija sa pacijentom usmerava se na intenzivirano praćenje u cilju provere dobijenih eksplorativnih rezultata. Vremenski okvir ovog praćenja proteže se od minimum 24 meseca do 5 godina, a intenzitet se prilagođava stanju i potrebama terapijskog tretmana. U tom periodu svi dijagnostički rezultati zadržavaju status radne dijagnoze.

Organizacija daljeg kontinuiranog i redovnog dijagnostičkog i terapijskog praćenja pacijenta takođe je neraskidivo vezana za permanentnu timsku elaboraciju, kroz odgovarajuće vidove timskog rada. Tim određuje i usmerava sledeće sadržaje i aktivnosti u ovom procesu:

- Medikamentoznu terapiju koja se primenjuje prema algoritamski ustanovljenim psihofarmakološkim principima u odnosu na određene poremećaje i stanja.

- Individualni rad sa pacijentom koji obuhvata širok spektar mogućnosti, od klasičnih intervencija u krizi, preko suportativno-savetodavnih angažmana, do primene različitih psihoterapijskih tehnika (za pacijente sa psihotičnim manifestacijama pre svega kognitivno-bihevioralnih ili integrativnih). Nosilac individualnog rada može biti lekar, ali i psiholog ili defektolog, zavisno od potreba i ciljeva u konkretnom radu sa pojedinačnim pacijentom.
- Grupnu psihoterapiju (sa elementima socioterapije), koja se sprovodi u frekvenciji jednom u dve nedelje. U Odseku za mlade postoje dve formirane male grupe pacijenata (4-8 članova), razvrstane prema prirodi psihopatologije i terapijskim ciljevima. Grupe su otvorenog tipa i omogućavaju uključivanje novih pacijenata. Grupni rad je pod stalnom supervizijom tima.
- Intervenciju psihologa, koja podrazumeva kontinuitet rada sa roditeljima, a takođe i rad sa preuzetim pacijentima u individualnom radu prema predviđenom programu. Od posebnog značaja za dijagnostiku su i periodična psihološka retestiranja u cilju produženog dijagnostičkog praćenja. Ove aktivnosti se utvrđuju i zakazuju kroz zajedničku procenu, tokom kontinuiranog rada *case manager* tima.
- Intervencije socijalnog radnika iz domena ove struke, prema potrebama i specifičnostima situacije, u

porodici, školi ili centrima za socijalni rad.

- Konsultacije sa drugim timovima i službama u slučaju potrebe preusmeravanja pacijenta, hospitalizacije ili upućivanja na somatsko lečenje. Preusmeravanja se obavljuju u situacijama kada pacijent svojim godinama izade iz odgovarajućeg adolescentnog i mladalačkog uzrasta (a potreba za daljim lečenjem i praćenjem i dalje ostaje prisutna), ili kad razvoj odredene problematike ili psihopatologije iziskuje uključivanje specifičnog lečenja koje se adekvatnije može sprovesti u odgovarajućim timovima (npr. za bolesti zavisnosti, za afektivne ili shizofrene psihoze, intenzivnu psihijatrijsku negu, zatvorene tipove odeljenja, itd.). Hospitalizacije, kompletne ili parcijalne, u slučaju potrebe sprovode se u međutimskom (konzilijarnom) dogovoru sa odgovarajućim timom stručnjaka pri Klinici za psihijatriju.

## DILEME

Koncept intenziviranog eksplorativnog i terapijskog rada u pristupu osobama na početku psihotičnog poremećaja otvara mnoga pitanja i dileme. Prvo pitanje koje se nametnulo jeste ima li opravdanja ulagati sredstva i napore da se služba intenzivnih intervencija kod osoba sa prvom psihotičnom epizodom promoviše, ili su argumenti za rane intervencije slabi i nedovoljni?

Za odgovor na ovo pitanje, osim informacija iz LEO službe i OPUS studije, važno je osvrnuti se i na podatke studije

koju su u Švedskoj pokrenuli Culiberg i sar. [20], fokusirajući se na komparaciju kliničkog i funkcionalnog statusa kod dve grupe lečenih, ispitanih retrospektivnom i prospективnom metodom i analiziraj unutar tri godine od početka bolesti. U retrospektivnu grupu ušli su oni koji su lečeni uobičajenim metodom, dok je prospективna grupa bila tretirana u centru koji je nudio poseban program baziran na novim, savremenijim informacijama iz domena biološke i socijalne psihijatrije. Ukratko, iako druga i treća godina praćenja nisu bile bitno različite prema utrošenim materijalnim sredstvima, značajna ušteda zabeležena je u prvoj godini i to gotovo duplim smanjenjem troškova lečenja u službi za rane intervencije. Glavna ušteda ostvarena je smanjenjem broja hospitalnih dana, imajući u vidu da su se rane intervencije odvijale dispanzerski i na terenu. Aktuelni podatak proizišao je iz praćenja vrlo male grupe ( $n=61$ ) i može se očekivati da bi razlike bile još uočljivije u masovnijoj primeni specifičnog terapijskog pristupa.

Na kraju, osnovano je zapitati se koliko treba da traje intenzivirani tretman u službi za ranu intervenciju? Nema sumnje da je već sada dovoljno dokaza o efikasnosti jednogodišnjeg odnosno dvo-godišnjeg tremana, koji je u većini slučajeva prekidan jer su sredstva koja su obezbeđena bila iscrpljena i stoga što je bilo neophodno proveriti rezultate i sumirati efekte pre daljeg obraćanja fondovima i zvaničnicima. Savremena javnost za sada je bez odgovora šta bi bilo promenjeno u toku bolesti i sudbini mlađih osoba ako bi tretman trajao i više godina, i pita se da li je etički odobriti sredstva samo za godinu ili dve, a zatim nastaviti sa tradicionalnim pristupom za koji se zapaža da daje nepovoljniji ishod?

Analitičari problema ranih intervencija, Birchwood i Fiorillo [21], promoteri su ideje da minimum intenzivnog praćenja ne bi smeо biti kraći od pet godina, a u tom pravcu govore i studije objavljene tokom poslednje decenije (...). U ovom trenutku, u toku su samo sporadične studije praćenja trajanja preko dve tj. tri godine, i od njih očekujemo dalje argumente „za“ i „protiv“ intenziviranog tretmana nakon prve psihotične epizode.

## PERSPEKTIVE (UMESTO ZAKLJUČKA)

U Velikoj Britaniji otislo se najdalje sa promocijom koncepta intervencije u najranijim fazama psihoza i organizacijom odgovarajućih službi [22,23]. Rezultat je niz zvaničnih dokumenata razmatranih tokom protekle decenije i usvojenih na državnom nivou. Osim toga, postoje i vodiči za primenu ranih intervencija u praksi [24]. Glavni zadatak koji imaju službe rane intervencije u psihozi jeste da se smanji dužina nelečene bolesti na maksimum 3 meseca, kao i da se:

- \* fokusiraju na populaciju starosne dobi 14 – 35 godina,
- \* primenjuju specijalan tretman tokom prve tri godine od prve epizode,
- \* omoguće da na jednog koordinatora ide maksimum 10–15 pacijenata u jednom momentu, a na 250,000 stanovnika jedan tim, da godišnje u timu bude maksimalno 120-150 pacijenata, kojima će deo nege pružati 1-2 lekara i sve ostalo će biti bazirano na tretmanima zdravstvenih saradnika i sestara.

U međuvremenu, na nama u Srbiji je da se što efikasnije organizujemo i počnemo sa strukturisanjem službi za osobe u prvoj psihotičnoj epizodi i određeno vreme nakon toga, prema principima ko-

ji su već primjenjeni u mnogim zemljama razvijenog sveta. Organizovanje službi za rane intervencije je glavna inicijativa koja u ovom trenutku pojačava nadu da će osobama sa psihotičnim poremećajem, a njih je u našoj zemlji minimum 1000 svake godine, budućnost biti bolja. U nasim uslovima, pri Odseku za mlade Klinike za psihijatriju, uz saradnju kolega i korespondentnih timova, postoji spremnost i zainteresovanost da se ovaj, po našem mišljenju veoma koristan metod rada, neguje i unapređuje. Naravno da bi se dati koncept razvijao u progresivnom pravcu, pored entuzijazma potreban je i odgovarajući odnos upravnih struktura, kao i šira društvena podrška. Aktuelni prioritet je kadrovsko upotpunjavanje tima sa jednim stalnim lekarom specijalistom, kao i pridruženim lekarima u toku edukativnog procesa (trenutno u timu radi samo jedan lekar specijalista - šef Odseka za mlade). Takođe je neophodno obezbediti odgovarajuća tehnička sredstva za obavljanje opisane složene i multidisciplinarnе aktivnosti (u šta spada odgovarajući testovni materijal, osavremenjeni upitnici i anketni listovi, kao i edukativno-informativni materijal, kako za pacijente i članove porodice, tako i za stručnu javnost). Organizacijska povezanost je važna kako unutar struke u okviru Klinike za psihijatriju, tako i sa drugim timovima koji se bave problematikom mlađih i njihovom psihopatologijom. Naročito bi bilo značajno uključivanje u zajedničke projekte sa onim organizacijama koje okupljaju mlađe, pre svega srednjim školama i fakultetima, ali i sportskim, društvenim i institucijama kulture. Na ovaj način, u značajnoj meri, proširio bi se i zaokružio domen sadašnjih, relativno skromnih, mogućnosti.

# **INTENSIFIED EXPLORATORY WORK WITH ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS - A POSSIBILITY OF EARLY DETECTION OF PSYCHOTIC DISORDERS**

**Ivan Ilić<sup>1</sup>**

**Nađa P. Marić<sup>1,2</sup>**

**Biljana Šaula – Marojević<sup>1</sup>**

**Pavić Slađana<sup>1</sup>**

**Zorica Kolašinac<sup>1</sup>**

**Anđelka Mijović<sup>1</sup>**

## **Summary**

There is a good evidence to confirm that understanding of prodromal or early psychotic manifestations could be preventive in terms of symptoms progression and residual symptoms. If psychosis is not treated properly, the consequences appear as limitation of personal capacity or reduction in everyday functioning. In order to detect psychosis early in adolescence or young adulthood, special teams focused exclusively on early interventions are necessary. Adolescence and young adulthood are particularly delicate and important as the time of initial symptoms and first manifestation of illness. This paper summarize results of two European prospective studies that confirmed the significance of specialized, intensive team work in comparison to standard one in terms of illness course, social and academic achievements, compliance and prognosis.

In details, the paper presents model of intensified exploratory work with adolescents and young adults directed towards early detection of psychosis, which is created and practiced on Section for adolescents and young adults on Clinic for Psychiatry. Intensified outpatient practice consists of examination and treatment in time limited period (three to four weeks) with frequency of two to three times weekly. In order to achieve its goals, the model needs certain institutional, organizational, personal and educational conditions. The process is proactive, dynamic, flexible and directed, therefore it is considered as highly efficient. Applied techniques include all available explorative and therapeutic procedures, while the choice depends on priorities and patient's needs (the inclusion of psychologist, social worker and other co-workers, drug therapy, short psychotherapy). Evaluation and follow-up of every patient is particularly important ethically, as well as medically. Psychopathology of adolescence and young adults is not necessarily psychotic in origin, but could be transitory phenomenon of complicated and disturbing developmental processes. Thus, the program is based on continual, prospective therapeutic relation. In conclusion, we emphasise the significance of presented service and we express our strong hope that Section for adolescents and young adults on Clinic for Psychiatry will continue to develop on principles of early intervention concept.

**Key words:** exploration, adolescence, psychosis, early intervention, team work

<sup>1</sup> Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Literatura:

1. Kastratovic Z. Rad sa mladim pacijentima u psihiatriji. Prvi deo: Inicijalna faza tretmana. Sprint, Beograd. 2004.
2. Killackey E, Yung AR. Effectiveness of early intervention in psychosis. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(2):121-5.
3. Craig TK, Garety P, Power P, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 2004; 329:1067.
4. Garety PA, Craig TK, Dunn G, et al. Specialised care for early psychosis: symptoms, social functioning and patient satisfaction: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006; 188:37-45.
5. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):762-71.
6. Petersen L, Nordentoft M, Jeppesen P, et al. Improving 1-year outcome in first episode psychosis: OPUS trial. *Br J Psychiatry* 2005; 48:s98-s103.
7. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L, et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial: A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophrenia Res* 2006; 83:29-40.
8. Ilic I, Stankovic Z, Arsic A, i sar. Teamwork in exploration and treatment of young outpatients. Makedonski medicinski pregleđ - Abstract book of IV Macedonian psychiatric congress and international meeting. 2009:63; suppl 74:51.
9. Ilic I, Stankovic Z, Saula-Maroević B, i sar. Intenzivirani eksplorativno-terapijski rad sa mladima u ambulantnim uslovima. Knjiga apstrakata II konгреса Drustva za deciju i adolescentnu psihijatriju i sroдne stuke Srbije. 2010:45.
10. Maier W. Recent Progress in Genetic of Schizophrenia. U: Paunović VR, urednik. Shizofrenija na razmeđu milenijuma. Beograd: Medicinski fakultet; 2004. st. 29-53.
11. Flett GL, Vredenburg K, Krames L. The continuity of Depression in Clinical and Nonclinical Samples. *Psychological Bulletin* 1997; 121 (3): 395-416.
12. Van Os J, Verdoux H, Maurice-Tison S, Gay B, Liraud F, Salamon R at al.. Self-reported psychosis-like symptoms and the continuum of psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1999; 34:459-63.
13. Van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A, Strauss (1969) revised: a psychosis continuum in the general population? *Schizophrenia Research* 2000; 45: 11-20.
14. Verdoux H, Van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophrenia Research* 2002; 54: 59-65.
15. Johns LC, van Os J. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical Psychology Review* 2001; 21(8): 1125-41.
16. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Med* 2002; 32: 347-58.
17. Krabbendam L, Myin-Germeys I, DeGraaf R, Vet al. Dimensions of depression, mania and psychosis in the general population. *Psychological Med* 2004; 34: 1177-86.
18. Hanssen M, Bak M, Bijl R, Vollebergh W, van Os J. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Brit J Clin Psychology* 2005; 44:181-91.
19. Šaula-Maroević B. Psihološka dijagnostika u adolescenciji. U: Janković N., Jovanović A (urednici). Praktikum psihodiagnastičke metode. Beograd: Narodna knjiga, Medicinski fakultet; 2003: 239-56.
20. Cullberg J, Mattsson M, Levander S, et al. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish 'Parachute Project' and Two Comparison Groups. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114:274-281.
21. Birchwood M, Fiorillo A. The critical period for early intervention. *Psychiatr Rehabil Skills* 2000; 4: 182-98.
22. Shiers D, Lester H. Early intervention for first episode psychosis *BMJ* 2004;328:1451
23. Edwards A, Harris MW, Bapat S. Developing services for first-episode psychosis and the critical period. *Br J Psychiatry* 200; 187:s91-s97.
24. Department of Health. The mental health policy implementation guide. London: Department of Health; 2000.

Ivan Ilić

Klinika za psihiatriju Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Tel.: +381 (0) 11 3662090  
E mail: drivanicilic@yubc.net

# DUŽINA NELEČENE PSIHOZE – DEFINICIJA TERMINA, OPIS PROBLEMA I UTICAJ NA PROGNOZU BOLESTI

Andrijana Branković<sup>1</sup>  
Nađa P. Marić<sup>2,3</sup>

UDK: 616.895-02-036:616.895.8

## Kratak sadržaj

Koncept dužine nelečene psihoze (DNP) izazvao je veliko interesovanje tokom poslednje dekade usled verovatne povezanosti sa terapijskim ishodom i značaja koji ima za prevenciju psihotičnih poremećaja, posebno shizofrenije. U ovom radu data su objašnjenja pojma DNP, analizirane su njegove komponente i prikazani problemi i izazovi u oblasti metodologije i ispitivanja DNP. Osim toga, ukratko se iznosi pregled literature koja pojašnjava koncept i naglašava njegov značaj.

Prema dostupnim podacima, DNP utiče na ishod poremećaja koji zavisi od faze u kojoj je započeto lečenje, a takođe doprinosi verovatnoći pojave relapsa. Takođe, danas postoje i istraživanja povezanosti DNP i ostalih aspekata ishoda, na primer negativnog sindroma i kognicije, koja su u radu data kroz pregled dve meta-analize. Važno je naglasiti da se intenzivno nastavljaju istraživanja DNP i da su jedan od važnih pokazatelja uspeha lečenja započetog tokom različitih faza bolesti, ali praćenje DNP predstavlja i meru kvaliteta informativnih i edukativnih kampanja u okviru programa ranih intervencija. U našoj sredini prvi korak u borbi za skraćenje DNP je utvrđivanje dužine nelečene psihoze, a odmah zatim i pokretanje aktivnosti na nivoj službi zdravstvene zaštite i šire, radi informisanja javnosti o ranim psihotičnim ispoljavanjima i mogućnosti za odgovarajuće (ranije) intervencije.

**Ključne reči:** dužina nelečene psihoze, shizofrenija, rane intervencije

- 1 Bolnica za psihijatriju, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Beograd, Srbija
- 2 Klinika za psihijatriju Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
- 3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

## UVOD

U terminima koje je koristio ?repelin (Kraepelin), shizofrenija je nazvana demencija prekoks (*dementia praecox*). U savremenim terminima, moglo bi se reći da se radi o emocionalnoj, kognitivnoj i bihevioralnoj deterioraciji koja počinje u periodu adolescencije/ranog adultnog doba. U oba slučaja, proces dubokih neurobioloških i bihevioralnih promena počinje rano. Koliko rano, odnosno, kada? Pregledom studija praćenja toka bolesti iz druge polovine XX veka, jasno se uočava da patološki proces, iako može da dovede do različitih ishoda kada je reč o simptomatologiji i funkcionalnoj očuvanosti u odnosu na premorbidni period, ipak ima dinamiku koja se odvija u dve faze: prva je vremenski ograničena i tada je deterioracija progresivna, ushodna, a u drugoj fazi, koja je nalik na „plato“, oštećenja na fenomenološkom planu i u domenu adaptivnih kapaciteta manje-više stagniraju [1]. Da bi se razumeo patološki proces u osnovi opisane dinamike promena, danas se analiziraju programirani procesi neuralnog (dis)konektiviteta, proučava se „rana“ u odnosu na „kasnu“ neuropatologiju i moždani (dis)funkciju, ali se razmatraju i različiti tipovi neurodegeneracije (npr. ekscitotoksičnost, pad kognitivne rezerve i sl.) [2-6].

Međutim, kada se dešava prva molekularna ili funkcionalna „greška“ koja otvara vrata daljem procesu progresivne deterioracije, koju pojedini istraživači na osnovu posmatranja napredovanje reduktivnih promena sive mase mozga u početnim fazama psihoze nazivaju „šumski požar“ [7] i dalje se samo naslućuje.

Jedno je sigurno, proces ne počinje tek tada kada su ispunjeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze shizofrenije prema MKB-X ili DSM-IV, a još manje onda kada se, sa već uznapredovalom bolešcu, pojedinci iz

našeg okruženja javljaju na pregled. Ono što danas znamo je da su prodromalne faze procesa period niza intenziviranih neurobioloških promena (morpholoških, funkcionalnih, neuropsiholoških) uz vrlo diskretne kliničke znake, ali da su ujedno i prilika za efičasnije lečenje i poboljšanje ishoda bolesti [8,9]. Stoga je objašnjavanje koncepta dužine nelečene psihoze prvi važan korak za skretanje pažnje naučne i stručne javnosti na šansu da se interveniše dok bolest još uvek nije uzela maha.

## DUŽINA NELEČENE PSIHOZE – DEFINICIJA I DESKRIPTIJA

Rani stadijum psihotičnog poremećaja je obično veoma težak kako za obolelju osobu, tako i za članove njene porodice i osobe iz njenog najbližeg okruženja. Pokazalo se da u mnogim slučajevima protekne značajan vremenski period dok se osobi kod koje su se javili prvi psihotični simptomi ne pruži odgovarajući tretman i da lečenje obično počinje sa određenim zakašnjenjem.

Vreme od pojave prvih psihotičnih simptoma, pa do započinjanja adekvatnog medikamentoznog tretmana, predstavlja *dužinu nelečene psihoze (DNP)*.

U cilju lakšeg razumevanja i definisanja razloga za odlaganje započinjanja procesa lečenja psihotičnih poremećaja, period nelečene psihoze može se posmatrati kao celina na koju utiču tri komponente [10]. Prva je period koji protekne od pojave prvih simptoma do obraćanja obolelog za pomoć, druga se odnosi na vreme koje prode od obraćanja za pomoć, pa do upućivanja na referentnu psihijatrijsku službu i treća je period između pregleda/prijema u odgovarajuću zdravstvenu ustanovu do započinjanja adekvatne terapije [11]. S tim u vezi, napomi-

njemo da ima autora koji se zalažu da DNP bude isključivo period pre no što se osoba nađe u kontaktu sa odgovarajućom službom, a da je od tog trenutka, bez obzira na to koliko traje „kruženje“ po zdravstvenim službama ili odlaganje propisivanja odgovarajuće terapije, u pitanju nova pojava, a to je DNB (dužina nelečene bolesti) [12].

Prepreke koje doprinose produžavanju DNP u svakoj od pomenutih faza moguće je prevazići adekvatnim intervencijama sprovedenim na više nivoa: javnim kampanjama i informisanjem putem prilagođenih publikacija i medija, angažovanjem nadležnih državnih ustanova, kao i u okviru primarnih i sekundarnih zdravstvenih centara [13].

Nagle promene u ponašanju ili floridna afektivna simptomatologija olakšavaju identifikovanje psihotičnog poremećaja [14]. Međutim, određene nespecifične manifestacije mogu da odlože postavljanje prave

dijagnoze, a samim tim i pružanje adekvatnog lečenja. Prepoznavanje ranih znakova psihoze ili čak prave psihotične epizode može otežati i priroda samih manifestacija bolesti, kao i postojeće socijalno okruženje/kontekst. Siromašno premorbidno funkcionalisanje takođe može dovesti u dilemu da li je u pitanju pad socijalne aktivnosti u okviru rane psihoze, ili se radi o problema u prilagođavanju [15]. Osim toga, ukoliko se rani znaci ne jave naglo nego se razvijaju postepeno, mogu se protumačiti u kontekstu depresije ili socijalne fobije, a ne kao pojava psihotične epizode. Psihotične manifestacije tokom adolescencije mogu izazvati dalje dileme jer su neobične ideje, iskustva i ponašanje, socijalna izolacija i izmene funkcionalisanja često karakteristika adolescentnog doba [16]. Zapravo, period nelečene psihoze može biti produžen u slučajevima gde su prisutna sva tri pomenuta

*Shema 1. Komponente dužine nelečene psihoze (DNP), adaptirano prema Brunet i sar, 2007[11].*

*Scheme 1. The components of duration of untreated psychosis (DUP), adapted from Brunet et al, 2007 [11].*

#### **Komponente dužine nelečene psihoze**

##### odlaganje traženja pomoći

zakasnelo upućivanje pacijenta na  
odgovarajuću psihijatrijsku ustanovu

zakašnjenje sa uvođenjem  
odgovarajuće terapije

----- *period nelečene psihoze* -----

*x-----x-----x-----x-----x-----*  
početak obraćanje obraćanje započinjanje  
psihoze za pomoć zdrav. ustanovi lečenja

faktora: loše premorbidno funkcionisanje, postepeno razvijanje ranih simptoma i početak adolescencije [17].

Od faktora koji mogu da precipitiraju pojavu psihotičnog poremećaja i da utiču na prođenje perioda nelečene bolesti ispitivani su određeni psihobiološke karakteristike, premorbidna ličnost i način funkcionisanja, vrsta simptomatologije, hereditet, porodične relacije, kao i funkcionisanje unutar samih zdravstvenih službi [18].

Vrlo interesantno pitanje je da li je prođeni DNP determinanta lošeg ishoda, ili postoji mogućnost da je duži DNP samo jedan od markera podtipa bolesti koju karakteriše nepovoljnija prognoza? [19] Ovo je intrigantno pitanje koje za sada ostaje otvoreno.

Problemi i odlaganje početka lečenja obolelih od psihotičnih poremećaja su do datno potencirani odnosom društvene sredine prema mentalnim oboljenjima i prema psihijatrijskim pacijentima uopšte. Kod osoba sa mentalnim poremećajima obično postoji negativna samoprocena, nesigurnost i nisko samopoštovanje, a često i doživljaj da ih okolina stigmatizuje [20].

Porodica i prijatelji obolelog imaju značajnu ulogu u prepoznavanju problema i pružanju podrške u traženju medicinske pomoći. Pokazano je da dobra saradnja sa porodicom utiče na skraćenje perioda nelečene psihoze i smanjenje rizika od prisilnih hospitalizacija [21]. Pri tome, porodica je obično pod uticajem svojih ranijih iskustva sa zdravstvenim službama. Ukoliko su se u porodičnoj anamnezi već javljale psihijatrijske bolesti, porodica često pokazuje veću toleranciju na neobična ponašanja, a može i izbegavati obraćanje psihijatrijskim ustanovama usled prethodnih neprijatnih iskustava, što sve može doprineti prođenju perioda nelečene bolesti [22].

## METODOLOŠKA PITANJA

U većini do sada rađenih studija fokusiranih isključivo na DNP, instrument za procenu perioda nelečene psihoze bio je intervj. Retrospektivne ankete, kao i samouputnici, nisu pokazali dovoljnu specifičnost i validnost da bi mogli da budu primenjeni sa dovoljnom pouzdanošću.

Prvi korišćeni upitnik osmislio je Beiser 1993. godine [23]. Predviđeno je da se upitnik primenjuje među članovima porodice i prijateljima osobe kod koje se javila prva psihotična epizoda. Zasniva se na retrospektivnoj analizi razvoja bolesti, uz pomoć liste simptoma koja nezavisno procenjuje kritične faze toka bolesti, kao što su pojava prvih uočljivih simptoma, početak prominentnih psihotičnih simptoma i vreme obraćanja za pomoć.

Prvi semistrukturisani intervju konstruisao je Hafner sa sar. 1992. godine [24]. Da ti intervju za procenu pojave i ranog toka shizofrenije (IRAO) obuhvatio je segmente „socijalne biografije“, „puteve pružanja pomoći“ i empirijski sastavljenu listu od 65 simptoma shizofrenije. Ovaj instrument kasnije je proširen, tako da sada uključuje i simptome poremećaja raspoloženja, a omogućio je procenu simptoma na početku i u ranoj fazi razvoja bolesti.

Početkom milenijuma pojavio se kraći instrument, odnosno kombinacija intervjuja i upitnika NOS - *Nottingham Onset Schedule* [25]. NOS predstavlja kratak standar-dizovan intervju, jednostavan za primenu, kojim ispitivač procenjuje simptome karakteristične za početak psihotičnog poremećaja. Predstavlja pouzdan put za registrovanje ranih psihotičnih promena i relativno precizno identifikovanje ključnih momenata u razvoju psihotičnog poremećaja.

U novije vreme, najviše korišćen instrument je *Intervju za procenu pojave prvih simptoma shizofrenije (Symptom Onset in Schizophrenia - SOS Interview)* [18]. Najviše je korišćen u zemljama Severne Amerike (SAD i Kanada) [18,26,27]. Uz pomoć strukturisanog intervjeta, koji se obavlja sa pacijentom i članovima njegove porodice ili osobama iz najbližeg okruženja, retrospektivnom procenom se dolazi do validnih podataka o vremenu pojavljivanja ranih prodromalnih simptoma i/ili razvijanja pu-

nog psihotičnog sindroma. Ovaj upitnik procenjuje 15 prodromalnih simptoma (disforično raspoloženje, poremećaj spa-vanja, ideje odnosa, sumnjičavost, neobičan misaoni sadržaj, poremećaje mišljenja, perceptivne distorzije, prolazne halucinacije, prolazne sumanutosti, poremećaje funkcionalanja, socijalno povlačenje, bezvoljnost, smanjenje emocionalnog izražavanja, smanjenje emocionalnog doživljavanja i druge poremećaje ponašanja) i četiri psihotična simptoma (halucinacije, sumanute ideje, dezorgani-

*Tabela 1. Instrumenti procene dužine nelečene psihoze*  
*Table 1. Instruments for assesments of duration of untreated psychosis*

AUTOR/AUTHOR	NAZIV/NAME	DOMEN/DOMAIN	TIP / TYPE
Beiser i sar, 1993. Beiser et al, 1993. [23]	“Establishing psychosis onset”	Porodica/okruženje Family/Environment Rani i psihotični simptomi/ Early psychotic symptoms Trenutak traženja pomoći/ The moment of seeking help	Upitnik / Questionnaire
Hafner i sar,1992. Hafner et al, 1992. [24]	IRAO	“Socijalna biografija” “Social biography” “Putevi pružanja pomoći” “Pathways to care” Simptomi shizofrenije Symptoms of schizophrenia Simptomi poremećaja raspoloženja Symptoms of mood disorders	Intervju / Interview
Singh i sar, 2005. Singh et al, 2005. [25]	NOS	Rani simptomi i progresija psihoze Early symptoms of psychosis and progression	Intervju + Upitnik Interview+Questionnaire
Perkins i sar, 2000. Perkins et al, 2000. [18]	SOS	Porodica/okruženje Family/Environment Prodromalni i psihotični simptomi Prodromal and psychotic symptoms	Intervju / Interview
Riecher-Rossler i sar, 2006. Riecher-Rossler et al, 2006. [12]	BSIP	Prodromalni simptomi i prediktori psihoze Prodromal symptoms and prediction of psychosis Skrining Screening	Upitnik / Rater Administred Questionnaire

zovano mišljenje, dezorganizovano poнашање) који се rangiraju по критеријуму интензитета и учестьности јављања.

Procena ranih симптома и њиховог значаја је пре свега заснована на субјективном доživljaju оболеле особе и особа из њене околине, с тим да је primećeno да окружење prodromalne znake болести најчешће не доživljava као манифестацију psihičkog оболjenja. Најчешћи разлоzi odlaganja traženja помоći су стигматизација у вези са duševnim bolnicama i neobaveštenost o značaju ranог леђења. Упркос развоју инструмената за детекцију DUP-а и даље постоје одређени проблеми. У свим досадашњим студijама se do ključnih saznanja dolazilo retrospektivним путем, koji je relativno nepouzдан i nepogodan за precizna merenja, ali i neminovan за одређени домен анализа. Ono што је изазов јесте развој инструмената за скрining, ма колико то intuitivno delovalo delikatno kada су psihoze u pitanju, које по дефиницији подразумевaju pad sposobности testiranja realnosti. Међутим, резултати FEPSY (*Early Detection of Psychosis*) студије спроведене у Швајцарској показали су да је скрining процедура могућа и да је корисна за процену ризико-фактора, prodroma i drugih indikatora ranog стadiјума shizofrenije [12]. У овој студији је као инструмент за скрining коришћен BSIP (*Basel Screening Instrument for Psychosis*) сачинjen od листе са 46 ајтема, која обухвата prodromalne симптоме по критеријумима DSM-III-R класификације [28], као и предикторе psihoze opisane u literaturi (сocijalno propadanje, zloupotreba droga, prethodna psihiatrijska оболjenja i nasledni faktori). Особе за које је проценjeno да су под ризиком да развију psihozu dalje su praćene tokom периода од пет година. Od ukupno 50 испитаника, za sada je njih 16 прогредирало do punog psihotič-

nog poremećaja. Ova студија je још u toku, ali je dosadašnjim rezultatima почетно потврђена validnost i значај navedene скрining-методе.

## DUŽINA NELEČENE PSIHOZE

Mnoge студије су показале да je prosečno vreme trajanja DNP oko dve godine [10]. Pregledom iz dosadašnje literature показано je da većina оболелих u proseku добијe одговарајуће леђење u првih шест месецi, uz manji broj onih kod којих zakašnjenje iznosi i po nekoliko godina [29].

Jedina slična студија koја je obuhvatila relativno mali узорак особа sa psihočnim poremećajem na široj teritoriji Beograda, показала je da je симптоматологија trajala u proseku 8 meseci (raspon 4-24 meseca) pre bilo kakve иницијативе за помоћ, da je od почетка иницијативе до првог контакта sa здравственом službom prošlo oko 3.5 meseci (raspon 0-18 meseci) i da je do dolaska psihiјатру trebalo u proseku 0.5 meseci (0-4 meseca). Подаци за region Beograda nisu se bitno razlikovali od осталих источно- и централно-evropskih centara uključenih u istraživanje, које je putem ankete analiziralo начине које користе pacijenti da bi дошли до одговарајуће здравствене услуге („pathways to care“) i samim tim bilo je методолошки другачије od savremenih студија fokusiranih isključivo na DNP [30].

## OSVRT NA REZULTATE ISTRAŽIVANJA O DNP I UTICAJU NA ISHOD BOLESTI

Резултати meta-анализе која je obradila 26 студија првих psihočnih epizoda su pružili čvst dokaz о tome da особе код којих период нелечene psihoze duže traje имају i teži tok болести u pogledu симптоматологије, kva-

liteta života i socijalnog funkcionisanja u prvih 6-12 meseci od započinjanja lečenja [10].

Meta-analiza koja je obuhvatila 43 rada o dužini trajanja perioda nelečene psihoze kod prve epizode shizofrenije iz 28 različitih svetskih zdravstvenih centara, pokazala je da se pri kraćem trajanju DNP, posmatrano u odnosu na težinu ukupne psihopatologije, pozitivne i negativne simptome i funkcionalni ishod, postiže bolji odgovor na antipsihotičnu terapiju [31]. U vreme započinjanja terapije, dužina trajanja perioda nelečene psihoze je korelirala sa težinom negativne simptomatologije shizofrenije.

## OSVRT NA ISTRAŽIVANJA INTERVENCIJA ZA SKRAĆIVANJE DNP

### I UTICAJ NA ISHOD BOLESTI

Skandinavska TIPS (*Treatment and Intervention in Psychosis*) studija sprovedena u Norveškoj i Danskoj ukazala je na značaj društvene edukacije i ranih terapijskih intervencija u skraćenju perioda nelečene psihoze [32]. Primenjeni program rane detekcije bazirao se na strategijama edukativne i anti-stigma kampanje koja je sprovedena među zdravstvenim radnicima i na široj populaciji, kao i na radu tzv. timova za ranu detekciju koji su u roku od 48 sati zainteresovanim nudili savete i odgovore na pitanja o psihotičnim poremećajima. Rezultati su pokazali da je period nelečene psihoze bio drastično skraćen u slučajevima gde su pomene intervencije bile sprovedene i da se poboljšanje održavalo u onim oblastima gde se nastavilo sa sprovođenjem ove kampanje [33].

U Engleskoj su takođe sprovedene dve edukativne kampanje, u timovima EDIT (*Early Detection and Intervention Team*) u Birmingemu i Mančesteru i OASIS (*Out-*

*ach and Support in South London*) u Londonu [34]. Ove kampanje su se zasnivale na saradnji obučenih timova sa vladinim i ne-vladinim službama i članovima lokalne zajednice u cilju sprovođenja društvene edukacije o načinima prepoznavanja ranih upozoravajućih znakova psihotičnih poremećaja i značaju traženja pravovremene medicinske pomoći. Po kompletiranju studija u Birmingemu i Londonu registrovano je značajno povećanje (preko 50%) broja osoba sa prvom psihotičnom epizodom koje su consultovale svoje lekare opšte prakse za pomoć. Takode je potvrđena i neophodnost saradnje sa školama, univerzitetima i omladinskim službama, kao i sa multimedijalnim servisima u cilju edukacije mladih o mentalnom zdravlju.

## ZAKLJUČAK

Konsenzus o ranim psihozama [35] nagašava značaj ranog započinjanja lečenja, jer je u tom slučaju zapažena ne samo bolja prognoza, već je umanjen i dalji uticaj bolesti na socijalno, profesionalno i lično funkcionisanje obolelih, kao i njihovih najbližih.

Istraživanja DNP sprovode se u mnogim delovima sveta i to kako na regionalnom i državnom nivou, tako i u saradnji sa zemljama u okruženju. U našoj sredini prvi je korak u borbi za skraćenje DNP utvrđivanje dužine nelečene psihoze, a odmah zatim i pokretanje aktivnosti na nivou službi zdravstvene zaštite i šire, radi informisanja javnosti o ranim psihotičnim ispoljavanjima i mogućnosti za odgovarajuće intervencije.

Nadamo se da će DNP u bliskom vremenu postati jedan od problema sa kojim smo se suočili, razumeli ga i iskoristili da unapredimo svoje veštine, na dobrobit nas samih, ali i naših pacijenata, njihove rodbine i društva u celini.

# DURATION OF UNTREATED PSYCHOSIS – THE DEFINITION, THE DESCRIPTION AND RELATION TO THE ILLNESS OUTCOME

Andrijana Branković<sup>1</sup>

Nada P. Marić<sup>2,3</sup>

## Summary

The concept of duration of untreated psychosis (DUP) attracted much interest during the last decade because of its possible relationship to treatment outcome and implications for prevention of psychotic disorders, especially schizophrenia. In this paper we explain the components of DUP and review methodological problems of DUP assessment. Additionally, we summarize the literature concerning the concept and its importance.

Evidence suggests that duration of untreated psychosis may be related to ease of reducing psychotic symptoms once treatment begins for first episode patients, and there is some evidence of a relationship to likelihood of relapse. Also, investigation of the relationship of DUP to other long-term outcomes such as negative symptoms and cognitive functioning were shown.

It is important that there should be more thorough investigations of DUP, its correlates, and the extent to which it does mediate any advantages of earlier intervention. Assessment of DUP in our surrounding is strongly recommended as an essential component of early psychosis programs.

**Key words:** *Duration of untreated psychosis, schizophrenia, early intervention, methodology*

## Literatura:

1. McGlashan TH. Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull* 2006; 32(4):609-13.
2. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:637-48.
3. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37(4):399-406.
4. Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review. *Encephale* 2006; 32(2 Pt 1):244-52.
5. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry* 2009; 63(3):196-201.
6. Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H, Poulton R, Caspi A. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 2009; 166(1):50-7.
7. Jindal RD, Keshavan MS. Neurobiology of the early course of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(7):1093-100.
8. Keshavan MS, Berger G, Zipursky RB, Wood SJ, Pantelis C. Neurobiology of early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2005; 48:s8-18.
9. Thompson P, Vidal C, Giedd J, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:11650-5.
10. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P & Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and in cohorts of first-episode outcome patients – A systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:975-83.
11. Brunet KF, Birchwood M, Lester H & Thornhill K. Delays in mental health services and duration of untreated psychosis. *Psych Bull* 2007; 31:408-10.
12. Riecher-Rossler A, Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Drewe M, Fuhr P, Pfluger M, Radu W, Schindler Ch & Stieglitz R-D. The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study – design and preliminary results. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115:114-25.
13. Power P, Iacoponi E, Reynolds N et al. The Lambeth Early Onset Crisis Assessment Team Study: General practitioner education and access to an early detection team in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2007; 191(51): s133-9.
14. Morgan C, Abdul-AI R, Lappin JM et al. Clinical and social determinants of duration of untreated psychosis in the AESOP first-episode psychosis study. *Br J Psychiatry* 2006; 189:446-52.
15. Larsen TK, Johannessen JO & Ojordsmoen S. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis. Pathways to care. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172:45-52.
16. McGorry P, McFarlane C, Patton G et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence – A preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:241-9.
17. Brunet K, Birchwood M, Lester H, Iqbal Z, Thornhill K & Coles S. Treatment delay and pathways to care in early psychosis: The trouble with ambiguous cases. *Schizophr Res* 2006; 86:S40.
18. Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: The symptom onset in schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr Res* 2000; 44:1-10.

19. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 1999; 46(7):899-907.
20. Franz L, Carter T, Leiner AS, Bergner E, Thompson NJ, Compton M. Stigma and treatment delay in first-episode psychosis: a grounded theory study. *Early Interv Psychiatry* 2010; 4:47-56.
21. Cole E, Leavey G, King M, Johnson Sabine E & Hoar A. Pathways to care for patients with a first episode of psychosis – A comparison of ethnic groups. *Br J Psychiatry* 1995; 167:770-6.
22. Verdoux H, Bergey C, Assens F et al. Prediction of duration of psychosis before first admission. *Eur Psychiatry* 1998; 13:346-52.
23. Beiser M, Erickson D, Fleming JA, Iacono WG. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150(9):1349-54.
24. Hafner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidke A et al . IRAOS: An instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 6:209-23.
25. Singh SP, Cooper JE, Fisher HL, Tarrant CJ, Lloyd T, Banjo J et al . Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophr Res* 2005; 80:117-30.
26. Judge AM, Estroff SE, Perkins D, Penn DL. Recognizing and responding to early psychosis: A qualitative analysis of individual narratives. *Psychiatr Serv* 2008; 59:96-9.
27. Compton M, Goulding S, Ramsay C, Addington J, Corcoran C, Walker E. Early Detection and Intervention for Psychosis: Perspectives from North America. *J Clin Psychiatry* 2008; 5(6): 263-72.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III-R, 3rd edn-revised. Washington DC. American Psychiatric Association; 1987.
29. Norman RMG & Malla AK. Duration of untreated psychosis: A critical examination of the concept and its importance. *Psychol Med* 2001; 31:381-400.
30. Gater R, Jordanova V, Maric N et al. Pathways to psychiatric care in Eastern Europe. *Br J Psychiatry* 2005; 186:529-35.
31. Perkins DO, Gu H, Boteva K & Lieberman JA. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A critical Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-804.
32. Johannessen JO, Larsen T, Joa I, Melle I et al. Pathways to care for first-episode psychosis in an early detection healthcare sector. Part of the Scandinavian TIPS study. *Br J Psychiatry* 2005; 187:s24-8.
33. Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: Effects on clinical presentations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(2):143-50.
34. McGlashan T, Joa I, Larsen TK et al. Educational information campaigns are critical to reducing duration of untreated psychosis. *Schizophr Bull* 2007; 33:486.
35. Bertolote J & McGorry P. Early interventions and recovery for young people with early psychosis: Consensus statement. *Br J Psychiatry* 2005; 187(48):s116-9.

---

Nada MARIĆ

Klinika za psihiatriju, Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija  
Tel.: +381(0) 11 3065638  
Faks: +381(0) 11 3065638  
E mail: nadamaric@yahoo.com

# NEUROPLASTIČNOST I NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U SHIZOFRENIJI

Slavica Đukić Dejanović  
Milica Borovčanin

UDK: 616.895.8-085

## Kratak sadržaj

Neuroplastičnost je sposobnost mozga da vaskulogenezom, sinaptogenezom i neurogenezom odgovori na različite stimuluse. Eksperimentima na animalnim modelima, dovedena je u pitanje dogma da su u moždanim strukturama odraslih nervni putevi fiksni, zaokruženi i nepromenljivi. Adultna neurogeniza je kompleksni proces koji počinje proliferacijom progenitornih ćelija, praćen usmeravanjem u određeni neuralni podtip, morfološkim i fiziološkim sazrevanjem funkcionalnih nervnih karakteristika, a završava se nastajanjem novih, funkcionalno integrisanih neurona. Brojni fiziološki, patološki i farmakološki, spoljašnji i unutrašnji faktori, regulišu sinaptičku integraciju i plastičnost: od neutrofina, medijskog kamenata, stresa, čak i epi napada, do fizičke aktivnosti, učenja, hormonskog uticaja. Pokazano je da je neuralna proliferacija stem- ćelija u hipokampusu snižena kod shizofrenih pacijenata, što može doprineti rasvetljavanju patogeneze ovog mentalnog poremećaja. Rasvetljavanje etiopatogeneze shizofrenije i uvođenje novih lekova (uzročna terapija?) u terapiju ovog poremećaja, ostaju ključna pitanja srednjevekovne psihofarmakologije. Aktuelna istraživanja etiopatogeneze shizofrenije usmerena su na ulogu neurogenize i neurotrofičnih faktora, primarno na dopaminergički sistem, ali i na sertonergički, GABA-ergički i glutamatergički sistem. Nalazi koji se odnose na uticaj tipičnih i atipičnih antipsihotika na neuroplastičnost mozga shizofrenih pacijenata su oprečni. Nova farmakoterapijska istraživanja usmerena su na razvoj nove generacije antipsihotika: selektivnih D<sub>3</sub> antagonista, agonista NMDA glutamatskih receptora i selektivnih agonista nikotinskih α-7 receptora. Antipsihotici mogu da promene intracelularne kaskadne mehanizme, utičući na neurotrofične i neurotoksične odgovore *in vivo* i *in vitro*. Sva saznanja o proliferaciji, migraciji, opstanku, diferencijaciji neurona i ćelijskoj smrti, kao i formiranju sinapsi, mijelinizaciji, molekularnoj genetici, mogu biti u službi dizajna novih molekula u tretmanu shizofrenije.

**Ključne reči:** neuroplastičnost, shizofrenija, farmakoterapija, antipsihotici

Klinika za psihijatriju, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

„Kombinovanjem svih tih grafičkih elemenata- spajanjem linija, crtica, mrlja i njihovim međusobnim kontrastom, dobija se čista linearnost, a volumenost- plastičnost, trodimenzionalnost, ako se tim elementima doda i efekat senke i svetla, crnog i belog“ [1].

„Plastična deformacija materijala odvija se pod dejstvom spoljašnjeg opterećenja, koje izaziva odgovarajuće unutrašnje napone i promenu oblika polaznog materijala, odnosno trajne deformacije. Ukupna deformacija je rezultat deformacije svakog pojedinačnog kristalnog zrna materijala, čije deformacije u principu ne moraju biti identične“ [2].

## NEUROPLASTIČNOST MOZGA ODRASLIH SISARA: ISTORIJSKI PRILAZI PROCESU NEUROGENEZE

Neuroplastičnost je sposobnost mozga da vaskulogenezom, sinaptogenezom i neurogenoze odgovori na različite stimuluse. Eksperimentima na animalnim modelima dovedena je u pitanje dogma da u mozgu odraslih ne mogu nastati novi neuroni.

„U moždanim centrima odraslih, nervni putevi su fiksni, zaokruženi i nepromenljivi. Sve može umreti, ništa ne može da se regeneriše.“ (Santiago Ramon y Cajal, 1913.)

Ova izjava bila je jedna od ključnih po stavki neuronauka, da je neurogenoze ograničena na prenatalni i rani postnatalni razvoj, kao i da mozak odraslih sisara nije sposoban da omogući ovaj proces. Međutim, Ezra Alen (Ezra Allen) je 1912. godine izneo prve dokaze da novi neuroni mogu biti stvoreni u mozgu odraslih sisara. Džozef Altman (Joseph Altman) je 1965. godine ukazao na potvrđio nastanak novih

neurona u gyrus dentatus hipokampa odraslih pacova, ukazao na njihovo postnatalno stvaranje u subventrikularnoj zoni i opisao detaljno migraciju u olfaktorni bulbus, gde se oni finalno diferenciraju u neurone. Majkl Kaplan (Michael Kaplan) je potvrdio ove rezultate koristeći tehnike elektronske mikroskopije, ali zbog određivanja célijskog fenotipa isključivo po morfološkim kriterijumima, Allen-ovi i Kaplan-ovi rezultati nisu prihvaćeni u istraživačkim krugovima neuronaučnika.

Fernando Notebom (Fernando Nottebohm) je demonstrirao da značajan broj novih neurona nastaje u pevačkom sistemu odraslih ptica, reaktivizujući interesovanje za izučavanje adultne neurogeneze sisara osamdesetih godina prošlog veka. Početkom devedesetih godina, Hiter Cameron (Heather Cameron) i Elizabet Gould (Elizabeth Gould) u fokus stavljuju, po treći put, otkriće adultne hipokampalne neurogenoze pacova [3].

Aktuelni nalazi pokazuju da novostvorenii neuroni u mozgu odraslih ispoljavaju jedinstvena svojstva tokom faza sazrevanja, što ukazuje da njihova integracija u već postojeće neuralne krugove može biti specifični doprinos. Prepostavka je da adultna neurogenoze nije samo puka zamena izgubljenih neurona, već razvojni proces koji omogućava širok kapacitet plastičnosti u svrhe preoblikovanja već postojećih krugova, u odgovoru na iskustva tokom života [4].

## NEUROGENIČNI MOŽDANI NEURONI

Moždani regioni koji podržavaju neurogenozu označeni su kao neurogenični. Termin neurogenično implicira prisustvo nezrelih prekursorskih célija i mikro-

sredinu koja je permisivna za produkciju novih neurona. U mozgu odraslih sisara dva su neurogenična regiona, koja su opšteprihvaćena: olfaktorni sistem i hipokampus. U olfaktornom sistemu, prekursorne ćelije se nalaze u anteriornom delu subventrikularne zone u zidu lateralne komore. One migriraju „lančanom migracijom“ duž rostralne migratorne struje u olfaktorni bulbus, gde diferenciraju u granularne ili perigromeluralne interneurone. U hipokampusu su prekursorne ćelije nađene u subgranularnoj zoni gyrus dentatus-a, odakle migriraju u granularni ćelijski sloj i sazrevaju u funkcionalne ekscitatorne granularne ćelije. [5].

Ostaje nepoznato da li je neurogenese ograničena na ove dve specifične moždane regije. Nalazi ukazuju na nastanak novih neurona i u drugim moždanim regijama, uključujući neocortex, striatum, amygdala i hipotalamus, mada o tom pitanju i dalje nije postignut konsenzus.

## REGULACIJA PROCESA NEUROGENEZE

Adultna neurogenese je složen proces, koji ima više faza: počinje proliferacijom progenitornih ćelija, njihovim daljim usmeravanjem u određeni neuralni podtip, morfološkim i fiziološkim sazrevanjem nervnih karakteristika, a završava se nastajanjem novih, fukcionalno integrisanih neurona [6]. Brojni fiziološki, patološki i farmakološki, spoljašnji i unutrašnji faktori, regulišu sinaptičku integraciju i plastičnost: od neurotrofina, medikamenata, stresa, čak i epi napada, do fizičke aktivnosti, učenja, hormonskog uticaja. Pokazano je da dinamički

faktori utiču na različite faze neurogenese, uključujući ekspanziju (proliferaciju), diferencijaciju (neuralnu, naspram glijalne), kao i opstanak nervnih ćelija [5].

Mikroglija, imuno-kompetentne ćelije mozga i deo stem-ćelija, aktivirane su brojnim patološkim stimulusima i sposobne su da sekretuju inflamatorne faktoare. Aktivacija mikroglije iradijacijom ili bakterijskim lipopolisaharidima, redukuje hipokampalnu neurogenezu. Dve grupe površinskih ćelijskih molekula, koji su uključene u mnoge aspekte ćelijске migracije, aksonsko navođenje i sinaptogenezu su Eph receptori tirozin kinaze i njihovi ligandi. Sinapsini su familija neuralnih, obogaćenih, sinaptičkih vezikularnih proteina, koji imaju ulogu u neurotransmisiji, a takođe utiču i na neurorazvojne procese. U ćelijama sisara, proliferacija je uglavnom kontrolisana tokom G1 faze ćelijskog ciklusa, a upravo su ciklini proteini ćelijskog ciklusa koji ga u najvećoj meri pospešuju. Nalazi ukazuju da epidermalni faktor rasta (EGF) ne igra važnu ulogu u regulaciji adultne hipokampalne neurogenese. Pоказано је да fibroblastni faktor rasta-2 (FGF-2) reguliše hipokampalnu neurogenezu. Faktor rasta sličan insulinu (IGF-I), peptid perifernog sistema, potentni je regulator hipokampalne neurogenese. Vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF), osim što reguliše vaskulogenezu i angiogenezu, regulator je i hipokampalne neurogenese [3].

Neurotrofični faktori su ekstracelularni signalni molekuli koji igraju važnu ulogu u razvoju, ali i u odrasлом mozgu [7]. Klase neurotrofičnih faktora su sledeće: neurotrofini (faktor rasta nerava (NGF), neurotrofični faktor stvoren u

mozgu (BDNF), neurotrofin-3 (NT-3), NT-4 i NT-5, koji deluju preko tirozin kinaze (trk) i p75 receptora) i neurotrofični citokini (cilijski neurotrofični faktor, CNTF i interleukin-6, IL-6). Intenzivno je izučavan BDNF i pokazana njegova uloga u učenju i memoriji, kao i sinaptičkoj plastičnosti. BDNF omogućava hipokampalnu neurogenezu, podstiče opstanak, ali ne i proliferaciju. Redukcija BDNF singnalnog puta mogući je patogenetski mehanizam nastanka bipolarnog poremećaja i shizofrenije [5].

Gyrus dentatus hipokampa dobija signale iz različitih moždanih regiona aferentnim projekcijama aksona, koji otpuštaju brojne neurotransmitere. Ekscitatorični neurotransmiter glutamat igra ključnu ulogu u regulaciji hipokampalne neurogeneze, ali je njegova regulacija kompleksna i zavisna od različitih receptora [8]. GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu, a GABA-posredovana aktivnost neophodna je za sinaptičku integraciju novostvorenih granularnih ćelija u hipokampusu. Potrebno je razjasniti ulogu, precizan mehanizam i receptorske interakcije noradrenergičkog, dopaminergičkog i holinergičkog sistema u kontekstu neuroplastičnosti i neurogeneze. Uloga sertotonina u regulaciji adultne hipokampalne neurogeneze je kompleksna, zavisi ne samo od ekspresije receptorskog podtipa, već i od stanja samog organizma. Prenos signala serotoninom indukuje neurotrofine i faktore rasta, koji mogu povratno da utiču na neurogenezu. Neuralni progenitori hipokampa produkuju endokanabinoide i ispoljavaju kanabinoidne receptore-1 (CB1), što ukazuje na ulogu endokanabinojdног sistema u regulaciji hipokampalne neurogeneze.

Pored klasičnih neurotransmitera, neuropeptidi igraju važnu ulogu u neurogenesi (neuropeptid Y, supstanca P, neuropeptid VGF). Muški i ženski polni hormoni moduliraju adultnu hipokampalnu neurogenezu, kao i parakrini signalni molekuli (Wnt, Notch, BMPs, Shh).

CREB (cAMP response element-binding protein) je transkripcioni faktor na distalnom kraju cAMP signalne kaskade. Aktivira se fosforilacijom (pCREB) na nekoliko različitih mehanizama, uključujući kaskadu neurotrofičnih faktora. Stimulacijom cAMP puta, povećava se broj ćelija koje se dele i omogućava opstanak novostvorenih neurona.

Protein kinaza B (Akt), važna je serin/treonin kinaza, koja je uključena u brojne signalne kaskade neurotrofičnih i receptora faktora rasta, kao i monoaminskih receptora.

Stres je najpotentniji inhibitor adulte hipokampalne neurogeneze, a pokazano je da stres redukuje opstanak novostvorenih hipokampalnih ćelija. Trajanje stresa čini se nije krucijalno, obe paradigme i akutni i hronični stres, smanjuju ćelijsku proliferaciju.

Postoje dokazi da adrenalni, stres hormoni, igraju važnu ulogu u razmatranim procesima. Hipokampus ima visoku ekspresiju adrenalnih sterodinih receptora, a glukokortikoidi su regulatori hipokampalne neurogeneze, sposobni da utiču na ćelijsku proliferaciju, diferencijaciju i opstanak. Inhibicija hipotalamičko-hipofizne osovine (HPA) adrenalektomijom ili sličnim drugim metodama, a u svrhe uklanjanja cirkulišućih adrenalnih steroida, pojačavaju neurogenezu.

Stres povećava i oslobođanje glutamata u hipokampusu, a pojačana ekscitatorna transmisija redukuje ćelijsku proliferaciju. Aktivacija NMDA recepto-

ra inhibira ćelijsku proliferaciju, dok blokada ima suprotne efekte. NMDA receptorski antagonizam takođe prevenira egzogeno, kortikosteroidima- indukovano smanjenje ćelijske proliferacije.

Proinflamatori citokini, IL-1 $\beta$  i TGF, mogu doprineti dejstvu stresa na neurogenezu, verovatno suprimirajući normalnu ekspresiju BDNF [9]. Eritropoetin (EPO) je citokin koji igra ulogu u započinjanju eritropoeze u uslovima hipoksije, a zanimljivo je da je ekspresija EPO receptora pojačana u shizofreniji i Alchajmerovoj bolesti [5].

Stres takođe redukuje trofičku podršku u mozgu (BDNF, NGF, NT-3, VEGF-2), što može doprineti neželjenim efektima na hipokampalnu neurogenezu.

Utvrđeno je da stres redukuje adultnu hipokampalnu neurogenezu, ali funkcionalne konsekvene ovog fenomena ostaju nejasne, kako na nivou neuralnih mreža tako i na bihevioralnom nivou.

## NEUROPLASTIČNOST I ANTIPSIHOTICI U SHIZOFRENII

Nove generacije lekova, kao i nova saznanja neuropatologije, ovladavanje tehnikama vizualizacije mozga i molekulare genetike, vode boljem razumevanju patofiziologije shizofrenije i poboljašanju tretmana [10]. Nedavno je pokazano sniženje neuralne proliferacije stem ćelija u hipokampusu shizofrenih pacijenata, što može doprineti rasvetljavanju etiopatogeneze ovog mentalnog poremećaja.

Latentni period vremena do ostvarivanja dejstva antipsihotika pokušava se obrazložiti hipotezom o formiranju sinaptičke plastičnosti i neurogeneze. Oprečni su nalazi koji se odnose na uti-

caj tipičnih i atipičnih antipsihotika na neuroplastičnost mozga shizofrenih pacijenata, posebno uzimajući u obzir njihove različite profile aktivacije neuroplastične kaskade [11].

Hronični tretman tipičnim antipsihotikom haloperidolom nije imao efekta na hipokampalnu neurogenezu pacova, ali je akutni tretman pojačavao ćelijsku proliferaciju. Tipični antipsihotici imaju tendenciju da redukuju BDNF ekspresiju u hipokampusu i striatumu [3]. Hronične ili visoke doze tipičnih antipsihotika mogu biti neurotoksične, indukovati apoptozu i redukovati vijabilnost ćelije. Moždani regioni poput striatuma, hipotalamus i limbičkih struktura su citoarhitektonski najdrastičnije izmenjeni primenom konvencionalnih antipsihotika [12].

Međutim, drugi nalazi ukazuju na suprotne efekte, npr. da hronični tretman pacova haloperidolom povećava striatalni volumen. Hronična administracija haloperidola blokira dopaminergičke D<sub>2</sub> receptore, što je praćeno aktivacijom adenilat ciklaze i povećanjem nivoa cAMP. Povećani nivoi cAMP aktiviraju protein kinazu A (PKA). PKA modulira sinaptičku funkciju fosforilacijom jonskih kanala i receptora na sinapsama, takođe aktivira regulatorne faktore genske ekspresije, kao što je CREB. CREB aktivacija putem PKA ima važnu ulogu u neuroplastičnosti i memorijskim procesima. Upravo ovaj mehanizam može biti koristan u tretmanu negativnih simptoma shizofrenije [11].

Atipični antipsihotici regulišu hipokampalnu neurogenezu: olanzapin pojačava neurogenezu, dok klozapin pojačava ćelijsku proliferaciju bez uticaja na njihov opstanak [3]. Raznolik set odgo-

vora otežava kritičku evaluaciju rezultata, mada nova generacija atipičnih antipsihotika ima pozitivne efekte na redukovane BDNF i NGF nivoe. Neuroprotektivna svojstva olanzapina su potvrđena u oksidativnom stresu i ishemiji. Studije su ukazale da drugi antipsihotici, kao što su risperidon i kvetiapin, imaju neuroprotektivna svojstva koja mogu objasniti njihovu kliničku efikasnost [12].

Narušeni proliferativni kapacitet hipokampa može doprineti kognitivnim deficitima u shizofreniji. Lekovi koji su efikasniji u pojačanju neurogeneze mogu biti efikasniji i u delovanju na kognitivne deficite povezane sa shizofrenijom. NGF deficijencija može igrati ulogu u kognitivnoj deterioraciji u shizofreniji, u čemu do sada tretman klasičnim antipsihoticima nije dostigao značajne efekte [11].

## NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U TRETMANU SHIZOFRENije KROZ PRIZMU NEUROPLASTIČNOSTI MOZGA

Rasvetljavanje etiopatogeneze shizofrenije i uvođenje nove, moguće kauzalne terapije ovog poremećaja, ostaju ključna pitanja savremene psihofarmakologije. Aktuelna istraživanja etiopatogeneze shizofrenije usmerena su na ulogu neurogeneze i neurotrofičnih faktora, primarno na dopaminergički sistem, ali i na serotonergički, GABA-ergički i glutamatergički sistem. Ostvarivanje neurotrofičnih efekata može se smatrati terapeutskom strategijom sa ciljem povećanja proliferacije, diferencijacije, rasta i regeneracije. Neuroprotektivni efekti usmereni su na usporeњe ili zaustavljanje progresije neuronalne atrofije ili ubrzane ćelijske smrti, sa posledičnim razvojem bolesti. Antipsihotici mogu da pro-

mene intracelularne kaskadne mehanizme, utičući na neurotrofične i neurotoksične odgovore *in vivo* i *in vitro*. Uzimajući u obzir raspoložive podatke o neurotrofičnim i neuroprotektivnim dejstvima antipsihotika, može se objasniti zašto je u tretmanu shizofrenije njihov terapeutski potencijal širok.

Očekuju se istraživanja dejstva antipsihotika na moždane regije koje su za shizofreniju važnije od hipokampa, kao što su talmus i prefrontalni korteks [12]. Nova farmakoterapijska istraživanja su usmerena u pravcu nove generacije antipsihotika sa selektivnim D<sub>3</sub> antagonističkim dejstvom, agonistima NMDA glutamatskih receptora i selektivnih agonista nikotinskih α-7 receptora [11].

## ZAKLJUČNA RAZMATRANJA

Malo se zna šta se zapravo događa u ljudskom mozgu, ali ohrabruju dostupni nalazi bazičnih istraživanja na laboratorijskim životnjama. Studije su bile ograničene na tkiva uzeta post mortem, a u toku su pionirski pokušaji da se omogući vizualizacija neurogeneze ljudi *in vivo*. Značajna prepreka je i dalje označavanje i praćenje stem ćelija u ljudskom tkivu, a posebno u mozgu. Čine se naporci da se u bliskoj budućnosti testira veza između neurogeneze i mentalnih poremećaja u ljudskom mozgu [6].

Sva saznanja o proliferaciji, migraciji, opstanku i diferencijaciji neurona, ćelijskoj smrti, kao i formiranju sinapsi, mijelinizaciji i molekularnoj genetici, mogu olakšati dizajniranje novih molekula u tretmanu shizofrenije [13]. Moguće je da direktni efekti antipsihotika na neuroplastičnost mogu biti značajniji od efekata na dopaminergički i serotonergički sistem.

# NEUROPLASTICITY AND NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN SCHIZOPHRENIA

Slavica Đukic-Dejanović  
Milica Borovcanin

## Summary

Neuroplasticity is the ability of human brain to adjust to different environmental stimuli by vasculogenesis, synaptogenesis and neurogenesis. Animal experiment questioned dogma that nerve paths are fixed, ended and immutable in adult brain. Neurogenesis is complex process, begins with the proliferation of progenitor cells, followed by commitment to a distinct neuronal phenotype, morphological and physiological maturation with the development of functional neuronal characteristics, and ends with the formation of a new functionally integrated neurons. A variety of physiological, pathological and pharmacological stimuli, intrinsic and environmental factors have been shown to regulate distinct steps of synaptic integration and plasticity: from neurotrophins, medications, stress, even electroconvulsive seizures, exercise, learning, hormonal influence. It has recently been shown that neural stem cell proliferation in the hippocampus is decreased in patients with schizophrenia and that this deficiency might contribute to the pathogenesis of the disease. Crucial points in psychopharmacology are to reveal etiopathogenesis of schizophrenia and develop new, maybe causal, therapeutic approaches in treatment of the disease. Contemporary research into the etiopathogenesis of schizophrenia focuses on role of neurogenesis and neurotrophic factors, primarily on dopaminergic, but also on the serotonergic, GABAergic and glutamatergic systems. There are contradictory results about the impact of typical and atypical antipsychotics on plasticity of adult brain in schizophrenia patient. Selective D<sub>3</sub> receptor antagonists, metabotropic glutamate specific NMDA receptor agonists and nicotinic α-7 receptor agonists are expected to be used in the treatment of schizophrenia as a new generation of antipsychotics. Antipsychotics can alter prominent intracellular cascades and ultimately induce neurotrophic or neurotoxic responses *in vivo* and *in vitro*. We can use our expanding knowledge of neuron proliferation, migration, survival, differentiation and cellular death, synapse formation, synapse pruning, myelination and molecular genetics to identify additional molecules to study in schizophrenia.

**Key words:** *neuroplasticity, schizophrenia, pharmacotherapy, antipsychotics*

Psychiatric Clinic, Clinical Centre  
Kragujevac, Kragujevac, Serbia  
Medical Faculty, University of Kragujevac,  
Kragujevac, Serbia

## Literatura:

1. <http://sr.wikipedia.org/sr/%D0%A6%D1%80%D1%82%D0%B5%D0%B6>
2. <http://mfkg.kg.ac.rs/centri-fakulteta/centar-za-virtuelnu-proizvodnju/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=36>
3. Balu DT, Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009 Mar;33(3):232-52
4. Ge S, Sailor KA, Ming GL, Song H. J Synaptic integration and plasticity of new neurons in the adult hippocampus. *Physiol. 2008 Aug 15;586(16):3759-65*
5. Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB Rep.* 2009 May 31;42(5):239-44
6. Eisch AJ, Cameron HA, Encinas JM, Meltzer LA, Ming GL, Overstreet-Wadiche LS. Adult neurogenesis, mental health, and mental illness: hope or hype? *J Neurosci.* 2008 Nov 12;28(46):11785-91
7. Purves D., editor. *Neuroscience*. Sunderland. Sinauer Associates, Inc.;2004.
8. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann NY Acad Sci.* 2008 Nov;1144:97-112
9. Ikezu T, Gendelman H. *Neuroimmune Pharmacology*. New York. Springer; 2008.
10. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl j Med* 2003;349:1738-49.
11. Uzbay IT. New pharmacological approaches to the treatment of schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg.* 2009 Summer;20(2):175-82
12. Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, Chen G. The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(3):333-48
13. Arnold SE, Rioux L. Challenges, status, and opportunities for studying developmental neuropathology in adult schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2001;27(3):395-416.

---

Milica Borovčanin  
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac  
Tel.: +381 (0) 64 27 46 727  
Faks: +381 (0) 34 370 257  
E-mail: [milicaborovcanin@yahoo.com](mailto:milicaborovcanin@yahoo.com)

# ELECTRO CONVULSIVE THERAPY - 73 YEARS JOURNEY OF CONSTANT IMPROVEMENTS

Predrag Gligorović

UDK: 616.895-085:615.869

Portneuf Medical Center,  
Pocatello, USA

## INTRODUCTION

In 1926 Constance Pascal introduces world shock to psychiatry. She argued that mental illnesses are “mental anaphylactic reaction” and cure will be to shock the brain and the autonomic nervous system back into equilibrium [1]. Insulin shock therapy was introduced in 1933 by Austrian-American psychiatrist Manfred Sakel [2] and was

## Summary

Since replacing Dr Meduna metrazol induced seizures in 1937; with more predictable and reliable electric current induced seizures by Dr Bini and Dr Cerletti, electro convulsive treatment (ECT) was in constant improvements. Trend of improvement of treatment started by introducing succinilcholine ECT modified form in 1951; which eliminated, by that time, the most common side effects of broken long bones and spinal injuries related to generalized tonic clonic seizures. Work of Dr. Blatchley in 1979 pointed light to neurophysiology and biological properties of neural refractoriness and lead to change of sine wave electricity induced convulsion to brief electric pulse induced convulsions. Bi-frontal (BF) electrode placement, bi-lateral (BL) and right unilateral RUL (d'Elia) came as search for increased efficacy with less cognitive side effects. Memory deficits connected with ECT treatments continue to be very polarized topic where patients and doctors have strong opinions; which often are not based on scientific results.

**Key words:** electro convulsive therapy, history

used extensively in the 1940s and 1950s. Insulin coma therapy was a form of treatment in which patients were repeatedly injected with large doses of insulin in order to produce daily comas over several weeks. Convulsive therapy was introduced in 1934 by Hungarian neuropsychiatrist Ladislas Meduna. He believed that schizophrenia and epilepsy were antagonistic disorders. He induced seizures with camphor at first and later with me-

trazol (cardiazol) with intention to treat schizophrenia. Hypothesis was postulated by observation of autopsy of smaller brains than usual in schizophrenia (*dementia praecox*) versus increased brain size in epilepsy. In 1937, the first international meeting on convulsive therapy was held in Switzerland by the Swiss psychiatrist Muller. The proceedings were published in the American Journal of Psychiatry and, within three years, cardiazol convulsive therapy was being used worldwide. The Italian Professor of Neuropsychiatry Ugo Cerletti, who had been using electric shocks to produce seizures in animal experiments, and his colleague Lucio Bini developed the idea of using electricity as a substitute for metrazol convulsive therapy and in 1937, experimented for the first time on a person [3, 4].

Electroconvulsive therapy soon replaced metrazol therapy all over the world because it was cheaper, less frightening, more reliable and more convenient. New treatment for mood disorders was born, more effective than anything before, and after. But in years to come, some serious side effects started to emerge.

## IMPROVEMENTS

"Unmodified" electroconvulsive therapy produced excruciating muscle pains, dislocations of long bones, broken clavicles and spinal vertebrates as side effects of tonic clonic seizure activities. Following *Primum non nocere*, prompted psychiatrist in the 1940s, to begin to experiment with curare, the muscle-pa-

ralyzing South American poison, in order to modify the convulsions. In 1952, Drs Holmberg and Thesleff modified ECT, by using it in combination with succinylcholine and barbiturates [5]. The introduction of succinylcholine, a safer synthetic alternative to curare, led to the more widespread use of "modified" Electroconvulsive therapy. Originally, ECT was delivered with sine waves at the power-line frequency (50 Hz in Europe, 60 Hz in the United States). The sine wave has both positive and negative phases. After it was recognized that the long duration and the slow rise and fall times of the line-frequency sine wave are physiologically inefficient and cause adverse effects, the pulses were made shorter by substituting brief rectangular pulses where the peaks of the sine wave would have been. In later year's the invention of brief and ultra-brief pulses made significant changes in ECT practice.

As stated by Abrams [6], from the very outset (of ECT), the pronounced amnestic effects of bi-temporal sine-wave ECT drove a substantial portion of the ECT research conducted, leading first to the introduction of the brief-pulse stimulus in the early 1940s, and to unilateral treatment electrode placement a few years later. Dissatisfaction with the efficacy of unilateral ECT led, in turn, to the introduction of Bi Frontal placement. Goldman is credited with the invention of modern RUL ECT and the concept of avoiding placing the stimulus electrodes over the speech areas of the cerebral cortex. Dr Thenon, [7] from Argentina, re-

porting his experience with "monilateral electroshock" was the first investigator to associate decreased cognitive impairment with RUL electrode placement. In 1958, Lancaster [8] coined the term, "unilateral electroconvulsive therapy". His unilateral electrode placement involved only a 10 cm distance between electrodes, and it was not until the work of d'Elia [9] in the 1970s, after his classification the standardized placement that we know today as the "Right UniLateral or d'Elia placement" came into widespread use. Abrams and Fink invented BF electrode placement in 1972 [10].

Literature supports the efficacy of the 3 commonly used electrode placements, BT, RUL, and BF. Differences in efficacy are modest, when each placement is optimized with proper technique. Speed of antidepressant effect, an important consideration for a subset of patients with the most clinically urgent illness, is reported to be faster with BT electrode placement. Cognitive effects, more complex to assess than clinical efficacy, are reported to be more extensive with BT than with RUL placement. The 2 most commonly used ECT electrode configurations are the conventional bifrontotemporal BL placement in which the electrodes are positioned at the midpoint between the canthus and the tragus, and the d'Elia RUL placement in which 1 electrode is located frontotemporally and the other is located parietally, lateral to the vertex.

## CONCLUSION

From fairly well utilized ECT in 1950's and 60's (50,000 procedures per year in USA) in 1970's and 80's Electroconvulsive therapy had big reductions in numbers of procedures (20-30,000 procedures per year). (11) At that time, 30 years ago, our confidence in new antidepressants medication was immense, and the perspective for ECT was grim. ECT was qualified as barbaric and absolute, and was seen as part of psychiatric history ready to disappear. But due to medication resistance and refractoriness of mental illness Electroconvulsive therapy in 1990's and in first decade of 21<sup>st</sup> century has seen increase in number of procedures to 40,000 per year.

In 1978 The American Psychiatric Association released its first task force report in which new standards for informed consent were introduced and the use of unilateral electrode placement was recommended. The 1985 NIMH Consensus Conference confirmed the therapeutic role of ECT in certain circumstances. The American Psychiatric Association released its second task force report in 1990 where specific details on the delivery, education, and training of ECT were documented. In 2001 the American Psychiatric Association released its latest task force report. This report emphasizes the importance of informed consent, and the expanded role that the procedure has in modern medicine [11]. Constant improvements of therapy per se, informed consent for treatments, and unparalleled efficacy brought back Electroconvulsive Therapy once again to public eye as most powerful treatment ever for mood disorders.

# ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA – 73 GODINE DUGO PUTOVANJE KONSTANTNIH POBOLJŠANJA

Predrag Gligorovic

Portneuf Medical Center, Pocatello,  
Sjedinjene Američke Države

## Literatura:

1. C.Pascal at all Treatment de maladies mentales par les chocs 1926
2. M Sakal Neue Behandlung der Morphinsucht, Zeitschrift fur die gesamte Neurologie und Psychiatrie 143, 1933
3. Cerletti U, Bini L. Un nuovo metodo di shockterapie "L'elettroshock". Bollettino Accad Med Roma 1938;64:136-138.
4. Cerletti U. Old and new information about electroshock. Am J Psychiatry 1950;107:87-94.
5. Holmberg G, Thesleff S. Succinyl-choline-iodide as a muscular relaxant in electroshock therapy. Am J Psychiatry 1952;108:842-846.
6. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2002.
7. Thenon J. Electrochoque monolateral. Acta Neuropsiquiatr Argentina 1956;2:292-296.
8. Lancaster NP, Steinert RR, Frost I. Unilateral electro-convulsive therapy. J Ment Sci 1958;104(434):221-227.
9. d'Elia G, Widepalm K. Comparison of fronto-parietal and temporoparietal unilateral electroconvulsive therapy. Acta Psychiatr Scand 1974;50:225-232.
10. Abrams R, Fink M. Clinical experiences with multiple electroconvulsive treatments. Compr Psychiatry 1972;13(2):115-121.
11. American Psychiatric Association. Treatment procedures. In: The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2001:125-196.

## Kratak sadržaj

Od kada su indukovani iktalni napadi koje je dr Meduna 1937. god. izazivao metrazolom zamenjeni sa predvidljivijim i pouzdanijim iktalnim pražnjenjima izazvanim električnom strujom koje su primenili dr Bini dr Čerletti, elektrokonvulzivna terapija (EKT) se neprekidno usavršava. Trend unapredjenja koji je počeo primenom sukcinil holina pri EKT (1951.), i koji je eliminisao najčešće neželjene efekte u vidi preloma dugim kostiju i povreda kičme izazvanih tonično kloničnim napadima. Rad dr Blećlija (1979) unapredio je neurofiziološke i biološke aspekte neuralne refrakcije, što je dovelo do toga primena sinusoidne struje zameni primenom kratkog električnog pulsa. Sledeći korak je bio primena bifrontalnih postavljanja elektroda, bilateralno i desno unilateralano RUL (d'Elia) što je dovele do smanjenja neželjenih djstva u kognitivnoj sferi. Izazvani memorijski deficiti ostaju da budu polje oko koga se mišljenja lekara i pacijenata ne slažu i oko koga se i dalje vode polemike.

*Ključne reči: elektrokonvulzivna terapija, istorija*

# VAŽNOST KOMPLIJANSE ZA PACIJENTE

Aleksandar Damjanović<sup>1,2</sup>  
Bojana Dunjić-Kostić<sup>1</sup>  
Miroslava Jašović-Gašić<sup>1,2</sup>

UDK: 616.895-1-034:-35

## Kratak sadržaj

Komplijantnost (*compliance*) ili priklanjanje (*adherence*) su pojmovi koji se u literaturi koriste da bi opisali frekventnost kojom pacijent uzima i/ili se pridržava propisane medikacije. Međutim, u novijoj literaturi adherentnost predstavlja širi pojam i odnosi se na težnju pacijenta da se ponaša (bilo da se radi o pridržavanju propisane medikamentozne terapije, redovnim posetama lekaru/terapeutu ili pak pridržavanje zdravog režima ishrane) u skladu sa savetima lekara ili drugih medicinskih radnika. Terapijska (ne)komplijansa/adherenca je karakteristična za mnoge hronične somatske bolesti (hipertenzija, dijabetes melitus) ali i mentalne poremećaje (shizofrenija, afektivni poremećaji). Ne-adherentnost predstavlja veliki zdravstveni problem, ali i ne manje značajni, ekonomski problem. U radu se diskutuje o svim značajnim implikacijama koje se odnose na problem komplijanse kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, kao i o merama prevencije i njenog poboljšanja. Savremeni pristup postizanju komplijanse uključuje saradnju ne samo lekara i pacijenta, već i članova porodice, a u značajnoj meri zahteva i podršku šire društvene zajednice. Očigledno je da samo timski pristup, koji uključuje znanje i praktične sposobnosti svih članova tima, uz programe psihoedukacije, primenu bihevioralnih tehnika i pažljivo izabranu farmakoterapiju, može da poboljša stav pacijenata i porodice prema lečenju, a time da dovede do ostvarivanja adekvatne saradnje.

*Ključne reči:* Komplijansa, adherenca, shizofrenija, afektivni poremećaji

- 1 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
- 2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

## UVOD

Komplijantnost (*compliance*) ili priklanjanje (*adherence*) su pojmovi koji se u literaturi koriste da bi opisali frekventnost kojom pacijent uzima i/ili se pridržava propisane medikacije [1]. Međutim, u novijoj literaturi adherentnost predstavlja širi pojam i odnosi se težnju pacijenta da se ponaša (bilo da se radi o pridržavanju propisane medikamentozne terapije, redovnim posetama lekaru/terapeutu ili pak pridržavanje zdravog režima ishrane) u skladu sa savetima lekara ili drugih medicinskih radnika. [2,3]. U opticaju su još neki pojmovi koji se vezuju za ponašanje pacijenata prema medicaciji: „ne-adherentnost“ - potpuni izostanak uzimanja propisane medikacije; „puna adherentnost“ - precizno i tačno pridržavanje uzimanja propisane medicacije i „parcijalna adherentnost“ - neadekvatna frekventnost uzimanja, povremeno zaboravljanje/propuštanje terapije, neadekvatno doziranje itd. [4,5,6].

### Terapijska (ne)komplijansa/adherenca u psihijatrijskim poremećajima

Terapijska (ne)komplijansa/adherenca karakteristična je za mnoge hronične somatske bolesti (hipertenzija, dijabetes melitus) ali i mentalne poremećaje (shizofrenija, afektivni poremećaji). Neadherentnost predstavlja veliki zdravstveni problem, ali i ne manje značajni, ekonomski problem. Tako se u domenu mentalnih poremećaja procenjuje da se stopa neadherentnosti vezane za antipsihotičnu terapiju kreće u rasponu između 20% i 69% [7], po nekim autorima i do 89% [8], ali se većina slaže da je proseč-

na stopa oko 50% [7,8]. Oel i sar (Oehl) [6] smatraju da je jedna trećina osoba koje pate od shizofrenije potpuno terapijski adherentna, dok je jedna trećina parcijalno adherentna i isto toliko popotpuno ne-adherentna. Zapaženo je da kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, a otpušteni su sa bolničkog lečenja sa nekim od klasičnih antipsihotika (npr. haloperidolom), oko 40% prekine sa uzimanjem terapije tokom prve godine od lečenja, a čak 75% tokom dve godine [11,12]. Što se tiče komplijantnosti vezane za antidepresivnu terapiju, prema nekim autorima 68% pacijenata sa ovom dijagnozom prekida sa uzimanjem terapije tokom tri meseca [9]. Procenjuje se, da su između ostalog, posledice neadherentnosti vezane za antipsihotike česte rehospitalizacije čiji su troškovi u SAD u 2005-oj godini procenjivani na oko 1479 miliona dolara [10]. Iako se stiče utisak da na tržištu postoji sve veći broj lekova na čijim se adekvatnim profilima insistira, situacija se ipak u pogledu komplijantnosti u poslednje tri decenije nije mnogo promenila i problem i dalje postoji [4]. Kada se radi o poboljšavanju komplijanse kod individua obolelih od shizofrenije, podaci iz literature ukazuju na svu kompleksnost ovog zadatka [8]. Tako, u studiji koja je obuhvatila 68 pacijenata obolelih od shizofrenije posle tri meseca od otpusta 55% je sebe ocenilo kao potpuno komplijantno. Međutim prebrojavanjem tableta utvrđeno je da je 40% bilo parcijalno komplijantno (uzeće je više od 80% ukupne doze), a samo 9% je bilo u pravom smislu tog pojma bilo potpuno adherentno. Terapijska nekomplijantnost kod obolelih od shizofre-

nije je veliki zdravstveni problem jer povećava rizik od relapsa za oko 3,7 puta, zatim dovodi ugrožavajućih situacija (naročito u egzarcebaciji bolesti), kako po samog pacijenta (pokušaji suicida), tako i u odnosu na druge (violentno ponasanje) [13,14]. Faktori koji se najčešće povezuju sa sniženom komplijantnošću su smanjivanje/gubitak uvida, paranoidna ideacija, kognitivna deteorijsacija, nedostatak podrške od strane familije i okruženja [15], loš odgovor na terapiju, kratko trajanje bolesti, istorija prethodne nekomplijantnosti, zloupotreba psihoaktivnih supstanci, nepostojanje adekvatne terapijske alijanse, nedovoljno precizan dalji plan lečenja, kontrola itd. [4]. Autori ističu kao posebno važno uspostavljanje adekvatne adherentnosti sa obolelima od shizofrenije u ranom stadijumu (*first-episode psychosis*) gde je ovaj problem veoma učestao [5]. Indikatori loše komplijanse kod prvih psihoza su muški pol, mlađe životno doba, nedostatak socijalnih aktivnosti i kontakta, nizak pozitivan skor na PANSS skali i visok totalni skor na istoj skali [16]. I naši autori Stanković i sar. [18] upoređujući stavove pacijenata, sociodemografske i kliničke karakteristike, stepen uvida i tip antipsihotične terapije među komplijantnim i nekomplijantnim pacijentima obolelim od shizofrenije pokazali su da su komplijantni pacijenti imali niži PANSS skor. Autori ukazuju da treba obratiti pažnju ne samo na ozbiljnost psihopatologije već i na stepen uvida i prethodnu istoriju nekomplijantnog ponašanja.

Faktori kao što su pol, godine, bračni status, obrazovni nivo, neurokognitivno oštećenje, težina psihotičnih simpto-

ma i učestalost neželjenih efekata terapije, prisustvo afektivnih komponenti, uključenost porodice u lečenje nisu potvrđeni kao konzistentni prediktori neadherentnosti [17].

### **Faktori rizika ne-komplijantnosti /adherentnosti kod obolelih od shizofrenije i strategije za prevladavanje**

Identifikovanje faktora rizika za nekomplijantnost predstavlja važan zadatak svih medicinskih radnika i istraživača. Riziko-faktori se mogu podeliti u nekoliko grupa: a) faktori vezani za pacijenta ili bolest; b) vezani za lekara/terapeutu; c) vezani za sam tretman [1,17,19,20].

*Faktori povezane sa pacijentom ili bolešću:* zloupotreba psihoaktivnih supstanci, nedostatak porodične podrške, istorija nekomplijantnosti, ozbiljnost psihopatologije, negativan stav prema tretmanu, nedostatak uvida, kraće trajanje bolesti, rani početak bolesti, stigma prema osobama koje uzimaju terapiju.

*Faktori povezani sa lekarom:* neobraćanje dovoljno pažnje na neželjene efekte terapije, nedostatak planiranja dajeg praćenja i lečenja, loša alijansa terapeut-pacijent kako tokom hospitalizacije tako i kasnije.

*Faktori povezani sa tretmanom:* učestalost doziranja i kompleksnost istog, više ili niže doze antipsihotika, loša efikasnost ili sporiji početak delovanja leka, klasični antipsihotici, neželjeni efekti naročito ekstrapiramidalna simptomatologija i dobijanje na težini.

Sveobuhvatan pristup tretmanu (od psihosocijalne edukacije do medikacije i timskog

pristupa) obolelih od psihijatrijskih poremećaja je od krucijalnog značaja za postizanje komplijantnosti. Podaci iz literature su oprečni u pogledu terapijske efikasnosti antipsihotika (tipični vs. atipični antipsihotici). Tako, Rosenheck i sar. [21] su uočili da kod pacijenata koji su bili na klozapinu postoji bolja terapijska komplijansa nego kod pacijenata lečenih haloperidolom, pre svega zbog poboljšavanja na fenomenološkom planu i manje učestalih neželjenih efekata. Sa druge strane, Geddes i sar. [22] nisu našli dokaze koji bi govorili u prilog da su atipični antipsihotici više efikasni i da se bolje podnose u odnosu na tipične antipsihotike. Otuda naglašava se važnost pažljivog izbora terapije, sa akcentom na podnošljivost koja uz nefarmakološke intervencije u značajnoj meri smanjuje nekomplijantnost [1]. Posebno komforni, kako za samog pacijenta tako i za prijemu, izdvajaju se dugodelujući oblici antipsihotika i zato se preporučuju naročito kod onih pacijenata sa kojima treba ostvariti što bolju saradnju [7,15]. Naši autori su stanovišta da je kod psihotičnih pacijenata, solucija risperidona značajno konfornija za upotrebu od tabletarne forme. Pacijenti tretirani ovim oblikom leka pokazali su značajno poboljšanje objektivizovano smanjivanjem skora na PANSS i CGI skali, značajan broj pacijenata odlučio se za nastavak terapije ovom formom leka, a zapažena je i bolja saradljivost sa pacijentima i preciznije doziranje [23]. Kao i kod shizofrenije i kod afektivnih poremećaja zapaženo je da je slaba komplijantnost u

značajnoj meri povezana sa recidiviranjem simptomatologije, naročito kod bipolarnog afektivnog poremećaja [24]. Kao što je navedeno, komplijantnost u vezi antidepresivne terapije nije od manjeg značaja, te tako prema nekim autorima 68% pacijenata sa ovom dijagnozom prekida sa uzimanjem terapije tokom tri meseca. Loša komplijantnost najčešće se dovodi u vezu sa cenom leka, nedostatkom osiguranja, stigme prema osobama koje koriste terapiju, nižom edukacijom, strahom od stvaranja zavisnosti itd. [9,25].

Iz svega navedenog, jasno proističu strategije kojima se umanjuje nekomplijantnost tj. poboljšava adherentnost. U literaturi se od mera navodi sledeće (1): rad i kontinuirano unapređivanje savezništva lekar-pacijent, psihodukacija i motivacija pacijenata, uključivanje porodice, bihevioralne tehnike, pažljiv izbor antipsihotika baziran individualno kao i na osnovu prehodnog odgovora i podnošljivosti terapije, praćenje sporednih efekata leka itd.

## ZAKLJUČAK

Savremeni pristup postizanju komplijanse uključuje saradnju ne samo lekara i pacijenta, već i članova porodice, a u značajnoj meri zahteva i podršku šire društvene zajednice. Očigledno je da samo timski pristup koji uključuje znanje i praktične sposobnosti svih članova tima, uz programe psihodukacije, primenu bihevioralnih tehnika i pažljiv izbor farmakoterapije, može da poboljša stav pacijenata i porodice prema lečenju, a time da dovede do ostvarivanja adekvatne saradnje.

# IMPORTANCE OF THE COMPLIANCE FOR THE PATIENTS

Aleksandar Damjanović <sup>1,2</sup>

Bojana Dunjić-Kostić <sup>1</sup>

Miroslava Jašović-Gašić <sup>1,2</sup>

## Summary

Compliance or adherence, are terms used in the literature to describe the degree of constancy and accuracy with which a patient uses medication and/or follows a prescribed regimen. But in the recent literature, adherence is actually a broader term that refers to patients' readiness to behave in accordance with medical recommendations (either it is about readiness to use prescribed pharmacotherapy or make regular visits to the therapist or to maintain healthy behavior). Therapeutic non-compliance/nonadherence is characteristic for both great number of chronic somatic illnesses (Hypertension, Diabetes Mellitus), and for the mental ones (Schizophrenia, Affective Disorders). Non-adherence is a great problem of public health and is also a significant economic burden. This article discusses all important implications of the problem of compliance in patients with psychiatric disorders, as well as measures of its prevention and improvement. Contemporary approach to achieving compliance encompasses not only the patient-therapist cooperation, but engagement of the family members also, and it significantly requires support of the community. It is clear that only team approach, which implies high level of all team members' knowledge and skills, together with psychoeducational programs, usage of behavioral techniques and carefully selected pharmacotherapy can improve patient's (and family member's) attitude towards treatment and lead to achieving appropriate cooperation.

**Key words:** Compliance, adherence, schizophrenia, affective disorders

1 Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

2 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Literatura:

1. Masand P.S, Narasimhan M. Improving Adherence to Antipsychotic Pharmacotherapy. Current Clinical Pharmacology 2006; 1: 47-56.
2. McDonald H.P, Garg A.X, Haynes R.B. Interventions to Enhance Patient Adherence to Medication Prescriptions: Scientific Review. JAMA 2002; 288(22):2868-79.
3. Haynes R.B. Improving patient adherence: state of the art, with special focus on medication taking for cardiovascular disorders. In: Compliance in Health Care and Research. Burke LE, Ockene IS, Eds. New York, NY:Futura Publishing Co Inc; 2001:3-21.
4. Masand P.S, Roca M, Turner M.S, Kane J.M. Partial adherence to antipsychotic medication

- impacts the course of illness in patient with schizophrenia: A Review. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009; 11(4):147-54.
5. Kane JM. Problems with compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry 1983; 44(6 Pt 2):3-6.
  6. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. Acta Psychiatr Scan Suppl 2000;407:83-6.
  7. Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2010;6: 261-7.
  8. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP et al. Adherence to Treatment With Antipsychotic Medication and Health Care Costs Among Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161:692-9.
  9. Bull SA, Hull XH, Hunkeler EM et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physitian communication. JAMA 2002; 288(11): 1403-9.
  10. Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. Curr Med Res Opin. 2007 Oct;23(10):2305-12.
  11. Young JL, Zonana HV, Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update. Bull Am Acad Psychiatry Law 1986; 14(2):105-22.
  12. Weiden P, Rapkin B, Mott T et al. rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. Schizophr Bull 1994; 20(2):297-310.
  13. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to Improve Medication Adherence in Schizophrenia. Am J Psychiatry 2002; 159:1653-64.
  14. Dixon L, Goldberg R, Iannone V et al. Use of a Critical Time Intervention to Promote Continuity of Care After Psychiatric Inpatient Hospitalization. Psychiatric Services 2009; 60:451-8.
  15. Gutiérrez-Casares JR, Cañas F, Rodríguez-Morales A, Hidalgo-Borrado R, MD, Alonso-Escalonado D. Adherence to Treatment and Therapeutic Strategies in Schizophrenic Patients: The ADHERE Study. CNS Spectr 2010; 15:5:327-337.
  16. Kampman O, Laippala P, Vaananen J et al. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. Pszchiatry Res 2002; 110:39-48.
  17. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry 2002; 63(10): 892-909
  18. Stanković Z, Britvić D, Vuković O, Ille T. Treatment compliance of outpatients with schizophrenia: patient's attitudes, demographic, clinical and therapeutic variables. Psychiatr Danub. 2008;20(1):42-52.
  19. Hudson TJ, Owens RR, Thrush CR et al. A pilot study of barriers to medication adherence in schizophrenia. J Clin Psychiatry 2004; 65(2):211-16.
  20. Diaz E, Nense E, Sullivan MC et al. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. J Clin Psychiatry 2004; 65(3):354-60.
  21. Rosenheck R, Chang S, Choe I et al. Medication continuation and compliance: a comparison of patients treated with clozapine and haloperidol, J Clin Psychiatry 2000; 61:382-6.
  22. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. Br Med J 2000;321:1371-6.
  23. Jašović-Gašić M, Marić N, Damjanović A. Risperidon liquid in psychotic disorders-efficacy and attitudes. Psychiatr Danub 2005;17(3-4):191-6.
  24. Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Martínez-Ortega JM, Gurpegui M. Poor adherence to treatment associated with high recurrence in bipolar disorder outpatient sample. J Affect Disord 2010; [Epub ahead of print].
  25. Tamburino MB, Nagel RW, Chahal MK, Lynch D. Antidepressant Medication Adherence: A Study of Primary Care Patients. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009;11(5):

---

Aleksandar DAMJANOVIĆ  
Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11 000 Beograd, Srbija  
Tel.: + 381 (0) 66 8300840  
E mail: damal64@yahoo.com

# UPUTSTVO AUTORIMA

ENGRAMI su časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline. ENGRAMI će izdavati 4 sveske godišnje. Časopis objavljuje: originalne radove, saopštenja, prikaze bolesnika, pregledе iz literature, radove iz istorije medicine, radove za praksu, izveštaje s kongresa i stručnih sastanaka, stručne vesti, prikaze knjiga i dopise za rubrike Sećanje, In memoriam i Promemoria, kao i komentare i pisma Uredništvu u vezi s objavljenim radovima.

Prispeli rukopis Uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene ili dopune, kopija recenzije se dostavlja autoru, s molbom da unese tražene izmene u tekst rada ili da argumentovano obrazloži svoje neslaganje s primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača. Rukopisi i prilozi se ne vraćaju. Za reprodukciju ili ponovno objavljivanje nekog segmenta rada publikovanog u ENGRAMIMA neophodna je saglasnost izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, latinicom, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Radovi stranih autora se štampaju na srpskom jeziku kao i radovi domaćih autora ili na engleskom jeziku sa kratkim sadržajem na srpskom i engleskom jeziku.

## OPŠTA UPUTSTVA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, sa dvostrukim prevedom, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve marge podesiti na 25 mm, veličinu stranice na

format A4, a tekst kucati sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i Toolbars. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol.

Rukopis rada dostaviti odštampan jednotorno na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. Stranice numerisati redom u okviru donje marge, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zgradama – npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu.

**Naslovna strana.** Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica;
- puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima;
- zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade i mesto, i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora;
- ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv sastanka, mesto i vreme održavanja;
- na dnu stranice navesti ime i prezime, kontakt-adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu jednog od autora radi korespondencije.

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na:

- bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata,
- planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja,
- završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

**Kratak sadržaj.** Uz originalni rad, saopštenje, prikaz bolesnika, pregled iz literature, rad iz istorije medicine i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 200-300 reči.

Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, zaključak. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči Uvod, Cilj rada, Metod rada, Rezultati, Zaključak. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti.

**Ključne reči.** Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti Medical Subject Headings – MeSH (<http://gateway.nlm.nih.gov>).

**Predvod na engleski jezik.** Na posebnoj stranici otkucati naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora, nazive ustanova na engleskom jeziku i mesto.

Na sledećoj stranici priložiti kratak sadržaj na engleskom jeziku (Abstract) sa ključnim rečima (Key words), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 200-300 reči.

Za originalne radove apstrakt na engleskom treba da ima sledeću strukturu: Introduction, Objective, Method, Results, Conclusion. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči.

Za prikaze bolesnika apstrakt na engleskom treba da sadrži sledeće: Introduction, Case outline, Conclusion. Svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči.

Prevesti nazine tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano.

Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: uvod, cilj rada, metod rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, zaključak, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti, naročito u ilustracijama.

Pregled iz literature čine: uvod, odgovarajući podnaslovi, zaključak, literatura. Pregledne radove iz literature mogu objavljivati samo autori koji navedu najmanje pet autocitata (reference u kojima su ili autori ili koautori rada).

**Tekst rukopisa.** Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmove iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom.

Za nazive lekova koristiti prevashodno generička imena.

**Skraćenice.** Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada – koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, fotografije).

je, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i kratak sadržaj na engleskom jeziku – mora iznositi za originalni rad, saopštenje i pregled iz literature do 5.000 reči, za prikaz bolesnika do 2.000 reči, za rad iz istorije medicine do 3.000 reči, za rad za praksu do 1.500 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.000 reči.

**Tabele.** Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Tabele raditi isključivo u programu Word, kroz meni Table–Insert–Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu – pomoću opcija Merge Cells i Split Cells – spajati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku – nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Koristiti font Times New Roman, veličina slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta.

Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku.

Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

**Fotografije.** Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Za svaku fotografiju dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji). Obeležiti svaku fotografiju na poleđini. Fotografije snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Poželjno je da rezolucija bude najmanje 150 dpi, format fotografije 10×15 cm, a format zapisa \*JPG. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao Grayscale sa rezolucijom 300 dpi, u originalnoj veličini i snimiti na CD.

**Grafikoni.** Grafikoni treba da budu ugrađeni i dostavljeni u programu Excel, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po

ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Wordov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku.

Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku.

Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Sheme (crteži).** Sheme raditi u programu Corel Draw ili Adobe Illustrator (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku, veličina slova 10 pt.

Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku.

Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Zahvalnica.** Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i ostalo, treba takođe da bude navedena.

**Literatura.** Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu iz literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50.

Reference se citiraju prema tzv. vankuverskim pravilima (Vankuverski stil), koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa skraćivati takođe prema načinu koji

koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenica!). Za radeve koji imaju do šest autora navesti sve autore. Za radeve koji imaju više od šest autora navesti prva tri i et al. Stranice se citiraju tako što se navede početna stranica, a krajnja bez cifre ili cifara koje se ponavljaju (npr. od 322. do 355. stranice navodi se: 322-55).

Molimo autore da se prilikom navođenja literature pridržavaju pomenutog standarda, jer je to vrlo bitan faktor za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

### **Primeri:**

#### **1. Članak u časopisu:**

Roth S, Newman E, Pelcovitz D, Van der Kolk, Mandel F. Complex PTSD in victims exposed to sexual and physical abuse: results from the DSM-IV field trial for posttraumatic stress disorder. *J Traum Stress* 1997; 10:539-55.

#### **2. Poglavlje u knjizi:**

Ochberg FM. Posttraumatic therapy. In: Wilson JP, Raphael B, editors. International Handbook of Traumatic Stress Syndromes. New York: Plenum Press; 1993. p.773-83.

#### **3. Knjiga:**

Maris RW, Berman AL, Silverman MM, editors. Comprehensive Textbook of Suicidology. New York, London. The Guilford Press; 2000.

Za način navođenja ostalih varijeteta članaka, knjiga, monografija, drugih vrsta objavljenog i neobjavljenog materijala i elektronskog materijala pogledati posebno izdanie Srpskog arhiva iz 2002. godine pod nazivom Jednoobrazni zahtevi za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima, Srpski Arh Celok Lek 2002; 130(7-8):293-300.

**Propratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, i

- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reproducovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**Slanje rukopisa.** Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se u tri primerka, zajedno sa disketom ili diskom (CD) na koje je snimljen identičan tekst koji je i na papiru. Rad se šalje preporučenom pošiljkom na adresu: Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Uredništvo časopisa ENGRAMI, ul. Pasterova 2, 11000 Beograd..

# RANE INTERVENCIJE KOD PSIHOTIČNIH POREMEĆAJA

(prva psihotična epizoda)

Preporučene uloge za psihijatre



Odbor za edukaciju  
Svetske psihijatrijske asocijacija  
(WPA)

## Svrha dokumenta

Ovaj dokument se usresređuje na usluge namenjene osobama kod kojih je došlo do pojave prve epizode psihotičnog poremećaja (obično se definiše kao postojanje psihotičnih simptoma u trajanju od najmanje nedelju dana).

Dokument približava **psihijatrima** :

- a) Informacije o aktuelnom razvoju koncepta i novijim saznanjima o početku psihotičnog poremećaja;
- b) Naučnu literaturu relevantnu za informisanje o prvoj psihotičnoj epizodi;
- c) Implikacije ranog otkrivanja i efikasnih interventnih strategija kod osoba sa prvom psihotičnom epizodom i informacije u vezi sa pripremom relevantnih službi [1];
- d) Značaj uloge psihijatra.

Dokument se NE usredsređuje na otkrivanje i tretman mladih ljudi u fazi povišenog rizika za razvoj psihotičnog poremećaja (ova faza naziva se prodrom) [2].

Odbor za edukaciju Svetske psihijatrijske asocijacije (WPA) u potpunosti potvrđuje zajedničku Deklaraciju Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Međunarodne asocijacije o ranim psihotičnim poremećajima (International Early Psychoses Association-IEPA), pod nazivom **“Rane intervencije i oporavak mladih osoba sa ranim psihotičnim poremećajima: Konsenzus”** [3].

U narednom pasusu dati su navodi sveobuhvatnog programa i predlozi strategija, čiji bi rezultati bili merljivi nakon pet godina (u skladu sa mogućnostima različitih regiona u svetu). Ciljevi su:

- Svesti na najmanju moguću meru trajanje nelečenih psihotičnih poremećaja, koristeći primarnu zdravstvenu zaštitu i zaštitu mentalnog zdravlja u zajednici za rano otkrivanje i lečenje prvih epizoda psihotičnih poremećaja bez odlaganja.

- Smanjiti prisilne hospitalizacije i prinudne psihijatrijske tretmane osoba sa psihotičnim poremećajem.
- Smanjiti stopu suicida u prvim godinama nakon pojave psihotičnog poremećaja.
- Osigurati dostupnost psiholoških, psihosocijalnih i farmakoloških intervencija.
- Postići smisleno, rano i odgovarajuće uključivanje članova porodice i drugih ključnih članova mreže podrške obolelog.
- Edukovati sve mlade ljude, porodice, nastavnike, relevantne profesionalce, zajednice, zdravstvene i socijalne službe, kao i zaposleno osoblje, o psihotičnim poremećajima; napraviti regulativu i program za rano otkrivanje i intervencije kod psihotičnih poremećaja.
- Ustanoviti ciljeve oporavka, koji uključuju zadovoljavajuće socijalne odnose, obrazovanje i zapošljavanje.
- Razviti druge relevantne indikatore i pokazatelje napretka u ranim intervencijama.
- Podržati dalja istraživanja vezana za psihološki, socijalni i neurobiološki aspekt početka psihotičnog poremećaja, kao i strategije prevencije i lečenja.

### **Novi pristup / stavovi**

- a) Psihotični poremećaji se danas prepoznaju kao niz poremećaja koji su nastali kompleksnim interakcijama između sredinskih trauma, konstitucionalnih faktora, kao i proksimalnih i distalnih razvojnih faktora [4-6].
- b) Postoje čvrsti dokazi da ishod psihotičnog poremećaja, uključujući i shizofreniju, može biti povoljniji u mnogo više aspekata nego što se ranije smatralo [7]. Pomenuti dokazi

podstakli su inicijativu da se što pre uspostavi kontakt sa klijentima na samom početku psihotičnog poremećaja i da se otkriju rizične grupe [8-11]. U obe grupe, rane intervencije, odnosno suportivni psihoterapeutski pristup koji ima za cilj redukovanje napetosti, depresivnosti i otuđivanja, trebalo bi da umanji psihosocijalnu deterioraciju [12,13]. Službe zdravstvene zaštite u zajednici trebalo da budu dostupnije klijentu i porodici i da spreče odlaganje pregleda i liste čekanja za ovu grupu korisnika usluga zaštite menatlnog zdravlja.

- c) Sveobuhvatni sistem nege ključan je za postizanje pozitivnog ishoda kod svakog pojedinaca, kao i kod grupe ljudi koji su prošli kroz psihotičnu epizodu.
- d) Sve veći je broj dokaza koji potvrđuju da je nakon početka psihotičnog poremećaja širok spektar psiholoških, psihosocijalnih i bioloških intervencija prilagođenih pojedincu i njegovom okruženju poboljšao ishod vraćanjem osobe životu u zajednici, redukcijom stope suicida i prevencijom relapsa [14]. Kulturološki faktori su oni kojima se mogu objasniti razlike ishoda u različitim delovima sveta [15].
- e) Razumevanje farmakoloških intervencija je postalo sofistiranije, a postoji i široka paleta lekova [16].

## Uloga psihijatara

Psihijatri i predstavnici psihijatrijskih organizacija treba da imaju aktivnu ulogu u stvaranju uslova da lokalna, regionalna i nacionalna zdravstvena regulativa uključe pravila za rane intervencije i oporavak pri prvoj epizodi psihotičnog poremećaja, kao i da se pravila u najvećoj meri poklapaju sa WHO/IEPA Konsenzusom [17-19].

Psihijatri bi trebalo da planiraju i primene efikasne načine za praćenje i analizu ishoda datih Intervencija [20].

## Specijalizacija iz psihijatrije

### I) Svi psihijatri:

Svi programi specijalizacije iz psihijatrije i psihijatrijski specijalistički ispiti treba da uključuju poznavanje teorije i prakse primene ranih intervencija u prvoj epizodi psihotičnog poremećaja, koje se odnose kako na psihijatre, tako i na funkcionisanje multidisciplinarnih timova, kao i na organizaciju službi na nivou lokalne zajednice.

### II) Od psihijatara kod kojih dolaze osobe sa prvom epizodom psihotičnog poremećaja očekuje se sledeće:

- a) kompetentnost da rade fleksibilno i u različitim okolnostima, uključujući i kućne posete, da bi se povećale šanse za povezivanje sa mladim ljudima i stvaranje atmosfere razumevanja i poverenja,
- b) sposobnost povezivanja sa porodicama klijenata radi pomoći njima i drugim osobama od ključnog značaja u životu klijenta [21-25],
- c) razumevanje principa organizacije službe, da bi se, što je više moguće, smanjilo trajanje faze nelečenog psihotičnog poremećaja [26],
- d) razumevanje načina kojim psihijatri i službe za zaštitu mentalnog zdravlja mogu doprinositi minimiziranju stigmatizacije [27],
- e) razumevanje dijagnostičkih nejasnoća u ranim fazama razvoja psihotičnog poremećaja i otvorenost za različite terapijske pristupe tokom ove faze poremećaja [28,29],
- f) razumevanje i sposobnost da se zapazi i kreativno odgovori na lična pitanja klijenata koja su u vezi sa uticajem psihotičnih promena, da se rešavaju posledice psihoze na interpersonalnom nivou i uticaj na relaciju sa psihijatrima i ostalima [30,31],

- g) sposobnost da naprave plan intervencija usmeren na pojedinca, koji proističe iz analize po modelu stres-vulnerabilnosti, a služi razumevanju pacijenta, lečenju i oporavku [32,33],
- h) razumevanje kulturoloških specifičnosti u vezi sa ulogom određenih fizioloških stresora, kao što su temperatura, porodaj ili velika vrućina,
- i) veština da se umanji broja relapsa ili rehospitalizacija aktivnom ulogom timova za intervenciju kod prvih epizoda psihotičnog poremećaja [34],
- j) dobro poznavanje raspona psiholoških i psihosocijalnih intervencija, tako da se može pomoći drugim ustanovama ili službama, ili delovati kao član multidisciplinarnе službe [35,36],
- k) shvatanje načina kojima psihijatar može doprinositi organizaciju službi, tako da klijentu pomažu da se oporavi, što podrazumeva uspostavljanje kvalitetnih interpersonalnih relacija, nastavak školovanja ili povratak u profesiju. Dato uključuje i poznavanje uslova u kojima se rad službe odvija, napore za očuvanje kontinuiteta službe, kao i usavršavanje radi obavljanja delatnosti na najvišem nivou [37,38],
- l) kompetentnost za rad sa onima koji zloupotrebljavaju substance i sa onima koji imaju poremećaj ličnosti komplikovan psihotičnim poremećajem [39,40],
- m) obezbeđivanje servisa koji omogućavaju redovno praćenje fizičkog zdravlja osobe sa psihotičnim poremećajem [41].
- n) razumevanje problematičnih aspekata mnogih savremenih, glomaznih institucija za smeštaj korisnika i razmatranje mogućnost poboljšanja istih, kao i osnivanja alternativnih, manjih smeštajnih jedinica u zajednici [42,43].

- o) priznavanje ranih intervencija kod osoba sa psihotičnim poremećajem kao paradigme za preventivnu psihiatriju i reorganizaciju ustanova za zaštitu mentalnog zdravlja [44]
- p) osiguravanje da zdravstvene službe za zaštitu mentalnog zdravlja pružaju usluge širokog raspona, od skraćenje dužine nelečene psihoze, do uključivanja porodice i kontinuiteta nege, ali i organizovanje službi za nadzor i reviziju da bi osigurali kontinuitet razvijanja službi [45,46].

## Psihofarmakologija i prva epizoda psihotičnog poremećaja

- a) Klijenti sa prvom epizodom psihotičnog poremećaja imaju koristi ukoliko se umanjuje dejstvo traumatskih faktora, postigne bolji kvalitet spavanja i zadovolje osnovne fizičke potrebe, uz minimiziranje usurpacije iz okoline. Kratkoročno propisivanje blažih sedativa i psihološki pristupi će pomoći u usklađivanju ritma budnost-spavanje, ublažavanju preterane napetosti, nemira i panike [47].
- b) Tipične ili atipične antipsihotike treba koristiti u minimalnim efektivnim dozama, u skladu sa poslednjim kliničkim i PET studijima [48]. Opšti principi terapije podrazumevaju da se bira lek sa najmanjim brojem neželjenih efekata, kao i da se zna da treba da prođe nekoliko dana pre no što se kreće sa povećanjem ili smanjivanjem doze.
- c) Neke studije, naročito one iz Skandinavije, ukazuju na to da, kada postoji brz pristup visokokvalitetnim psihološkim i socijalnim intervencijama za korisnike i njihove porodice, jedan broj klijenata sa prvom epizodom psihotičnog poremećaja, kod kojih je premorbidno funkcionisanje bilo solidno a psihotični simptomi nastali naglo, može da se oporavi i bez antipsihotika [49,50]. Ostale studije [51,52] potvrđuju da dobru prognozu imaju i akutno nastali neafektivni remitentni psihotični poremećaji kod adolescenata i mlađih odraslih osoba u zemljama u razvoju kod kojih je indikovan kratko-

trajni protokol antipsihotičke terapije sa dobrom psihoterapijskom podrškom i pažljivim praćenjem.

- d) Većina drugih klijenata bi trebalo da koristi antipsihotike titrirane od najmanjih doza i upotrebljene u minimalnim efektivnim dozama. Osim u slučajevima opisanim u c) i kod osoba sa psihozom izazvanom zloupotrebnom droga, svi ostali bi lekove trebalo da koriste najmanje godinu dana, naročito oni koji pripadaju grupama sa lošijom prognozom: duže lečenje je preporučljivo za one kod kojih se uoče znaci relapse [53]. Klijenti sa prvom epizodom i oni u ranoj fazi psihotičnog poremećaja obično se leče daleko manjim dozama antipsihotika od onih sa već jasno dijagnostиковanim poremećajem.
- e) Psihijatri treba da su sposobni da pomognu onima koji ne žele da koriste neuroleptike, pomažući im da održe terapijsku relaciju i da se bore sa tegobama iz psihotičnog kruga i ostalim problemima na druge načine, kao i da podrže psihološke intervencije, posebno ukoliko psihijatri nemaju date veštine.



Prevod sa engleskog na srpski –English-serbian translation:  
Dr Nađa Marić, generalni sekretar Udruženja psihijatara Srbije  
Klinika za psihijatriju KCS, Beograd  
Septembar 2010.

## Članovi stručnog saveta pri odboru za edukaciju WPA

### Predsedavajući:

**Brian Martindale, FRCP, FRCPPsych**  
Consultant Psychiatrist, Early Intervention in Psychosis Service,  
Northumberland, Tyne and Wear NHS  
Trust, Sunderland, UK, brian.martindale@ntw.nhs.uk

### Članovi:

**Ana Cristina Chaves, MD**  
Affiliate Professor, Department of Psychiatry, Federal University,  
Sao Paulo (UNIFESP), BRAZIL  
anachaves@terra.com.br

**Cheryl Corcoran, MD**  
Irving Assistant Professor of Psychiatry, New York State  
Psychiatric Institute at Columbia University, USA  
corcora@pi.cpmc.columbia.edu

**Johan Cullberg, MD, PhD**  
Visiting Professor, Ersta Sköndal City College, SWEDEN,  
j.cullberg@swipnet.se

**Jan Olav Johannessen MD, PhD**  
Chief Psychiatrist, Rogaland Psychiatric Hospital, Stavanger,  
NORWAY, jojo@sir.no

**Patrick McGorry, MD, PhD, FRCP, FRANZCP**  
Professor of Youth Mental Health, University of Melbourne,  
AUSTRALIA, pmcgorry@unimelb.edu.au

**Dr Jayan Mendis**  
Director, Institute of Psychiatry, Angoda Teaching Hospital,  
Colombo, SRI LANKA,  
drjmendis@yahoo.com

## LITERATURA:

1. Edwards J and McGorry P. Implementing Early Intervention in Psychosis: a Guide to Establishing Early Psychosis Services. Martin Dunitz; 2002.
2. Yung AR and McGorry PD. Prediction of Psychosis: setting the stage. Br J Psychiatry 2007; 191(51):s1-8.
3. Bertolote J and McGorry P. Early Intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. Br J Psychiatry 2005; 187(48):s116-9.
4. Corcoran C, Walker E et al. The Stress Cascade and Schizophrenia: Aetiology and Onset. Schizophr Bull 2003; 29(4):671-92.
5. Wynne LC, Tienari P et al. I. Genotype-Environment Interaction in the Schizophrenia Spectrum: Genetic Liability and Global Family Ratings in the Finnish Adoption Study. Family Process 2006; 45(4):419-34.
6. Wynne LC, Tienari P et al. II. Genotype-Environment Interaction in the Schizophrenia Spectrum: Qualitative Observations. Family Process 2006; 45(4):435-47.
7. Hopper K, Harrison G et al, editors. Recovery From Schizophrenia: An International Perspective. A Report From the WHO Collaborative Project, the International Study of Schizophrenia. Oxford University Press; 2007.
8. [www.csip-plus.org.uk/RowanDocs/ElupdateOct2006.pdf](http://www.csip-plus.org.uk/RowanDocs/ElupdateOct2006.pdf)
9. Melle I, Larsen TK et al. Reducing the Duration of Untreated First-Episode Psychosis Effects on Clinical Presentation. Arch Gen Psychiatry 2004; 61:143-50.
10. Melle I, Johannessen JO et al. Early Detection of the First Episode of Schizophrenia and Suicidal Behavior. Am J Psychiatry 2006; 163: 800-4.
11. Yung AR and McGorry PD. Prediction of Psychosis: setting the stage. Br J Psychiatry 2007; 191(51):s1-8.
12. Seikkula J, Aaltonen J et al. Five-year experience of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. Psychoth Res 2006; 16(2):214-28.
13. Cullberg J, Mattsson M et al. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish Parachute Project and Two Comparison Groups. Acta Psychiatr Scand 2006; 114:274-81.
14. Martindale B, Bateman A et al, editors. Psychosis: Psychological Approaches and their Effectiveness. Gaskell Press; 2001.
15. Jablensky A, Sartorius N et al. Schizophrenia: Manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psych Med 1992; 20:1-97.
16. Aitchison KJ, Meehan K, Murray RM. First Episode Psychosis. Martin Dunitz; 1999.

17. National Early Psychosis Project Clinical Guidelines Working Party. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis. Melbourne National Early Psychosis Project. University of Melbourne; 1998.
18. Department of Health UK Mental Health Policy Implementation Guide. Department of Health. London; 2001. p.43-61.
19. Edwards J and McGorry PD. Implementing Early Intervention in Psychosis. A Guide to Establishing Early Psychosis Services. Martin Dunitz; 2002.
20. Addington DE, McKenzie E et al. Performance measures for evaluating services for people with a first episode of psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2007; 1:157-67.
21. Penn DL, Waldheter EJ et al. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: A research update. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2220-32.
22. Haddock G & Lewis S. Psychological interventions in early psychosis. *Schizophr Bull* 2005; 31:697-704.
23. Fadden G, Birchwood M et al. Psychological therapies: implementation in early intervention services. In: McGorry P & Gleeson J, editors. *Psychological Interventions in Early Psychosis: A Practical Treatment Handbook*. Chichester. John Wiley & Sons Ltd; 2004.
24. Falloon IRH, Fadden G et al. Family Work Manual. Birmingham. Meriden Family Programme; 2004.
25. Bloch Thorsen G, Grønnestad T et al. Family and Multi-Family Work with Psychosis. A guide for professionals. Routledge; 2006.
26. Johannessen JO. An early detection and intervention system for untreated first episode psychosis. Dissertation. Faculty of Medicine. University of Oslo; 2007. <http://wo.uio.no/as/WebObjects/theses.woa/wa/theses?WORKID=62654>
27. <http://wpanet.org/sectorial/programs31.html>
28. Allardyce J, Gaebel W et al. The Validity of Schizophrenia and Alternative Approaches to the Classification of Psychosis. *Schizophr Bull Advanced Access* 2007.
29. Spencer E, Birchwood M et al. Management of first-episode psychosis. *Advances in Psychiatric Treatment* 2001; 7:133-40.
30. Martindale B. Psychodynamic contributions to early intervention in psychosis. *Advances in Psychiatric Treatment* 2007; 13:34–42.
31. McCabe R, Heath C et al. Engagement of patients with psychosis in the consultation: conversation analytic study. *Br Med J* 2002; 325:1148-51.
32. Morrison A, Renton J et al. Cognitive Therapy for Psychosis: A Formulation based approach. Routledge; 2003.
33. Cullberg J. *Psychoses: An Integrative Perspective*. Routledge; 2006.
34. Moriss R. The early warning symptom intervention for patients with bipolar affective disorder. *Advances in Psychiatric Treatment* 2004; 10:18–26.
35. Martindale B, Bateman A et al. *Psychological Approaches and Their Effectiveness*. Gaskell; 2000.

36. Gumley AI, O'Grady M et al. Early intervention for relapse in Schizophrenia: Results of a 12month randomised controlled trial of Cognitive Behavioural Therapy. *Psychol Med* 2003; 33:419-31.
37. Royal College of Psychiatrists and Social Care Institute for Excellence. A Common Purpose: Recovery in Future Mental Health Services. Care Services Improvement Partnership; 2007.
38. French P, Shiers D et al. Early Intervention in Psychosis: Promoting recovery. Blackwell; 2008.
39. Drake RE, Mueser KT et al. A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric Rehabilitation Journal* 2004; 27(4):360-74.
40. Simonsen E. Personality and Psychosis. In: Johannessen JO, Martindale BV and Cullberg J, editors. *Evolving Psychosis*. Routledge; 2006.
41. Connolly M and Kelly C. Lifestyle and physical health in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11:125-32.
42. Ciompi L and Hoffmann H. Soteria Berne: an innovative milieu therapeutic approach to acute schizophrenia based on the concept of affect-logic. *World Psychiatry* 2004; 3(3):140-6.
43. Johnson S, Gilbert H. Acute in-patient psychiatry: residential alternatives to hospital admission. *Psychiatr Bull* 2007; 31:262-4.
44. McGorry P, editor. *Early Intervention in Psychiatry. The development, onset and treatment of emerging mental disorders*. Blackwell.
45. National Early Psychosis Project Clinical Guidelines Working Party. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis. Melbourne National Early Psychosis Project. University of Melbourne; 1998.
46. Bertolote J and McGorry P. Early Intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *Br J Psychiatry* 2005; 187(48):s116-9.
47. Cullberg J, Mattsson M et al. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish Parachute Project and Two Comparison Groups. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114:274-81.
48. Kapur S, Zipursky RB et al. The relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response and side effects: A double blind PET study in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4):514-20.
49. Bola JR and Mosher LR. Predicting Drug-Free Treatment Response in Acute Psychosis From the Soteria Project. *Schizophr Bull* 2002; 28(4):559-75.
50. Seikkula J and Aaltonen J. Five-year experience of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. *Psychot Res* 2006; 16(2):214-28.
51. Susser E, Fennig S et al. Epidemiology, diagnosis and course of treatment of brief psychoses. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1743-8.
52. Valevski A, Ratzoni G et al. Stability of diagnosis: a 20-year retrospective cohort study of Israeli psychiatric adolescent inpatients. *J Adolesc* 2001; 24(5):625-33.
53. Wunderink L, Nienhuijs FJ et al. Guided Discontinuation Versus Maintenance-Treatment in Remitted First-Episode Psychosis: Relapse Rates and Functional Outcome. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:654-61.