

VICEVERA

GLASILO ZDRUŽENJA PSIHIATROV PRI SLOVENSKEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU



številka 58
november 2014



Glavni urednik

doc.dr. Brigita Novak Šarotar, dr.med.

Odgovorni urednik

asist.mag. Jure Bon, dr.med.

Uredniški odbor

prof.dr. Peter Pregelj, dr.med.

doc.dr. Maja Rus Makovec, dr.med.

prof.dr. Aleš Kogoj, dr.med.

prof.dr. Mojca Zvezdana Dernovšek, dr.med.

Nataša Potočnik Dajčman, dr.med.

doc.dr. Blaž Koritnik, dr.med.

mag. Marko Pišljar, dr.med.

prim. Andrej Žmitek, dr.med.

asist. Jure Koprivšek, dr.med.

Kristijan Nedog, dr.med.

Peter Kapš, dr.med.

Programski odbor

prof.dr. Martina Tomori, dr.med.

prof.dr. Blanka Kores-Plesničar, dr.med.

prof.dr. Rok Tavčar, dr.med.

prof.dr. Bojan Zalar, klin.psih.

prim. Gorazd V. Mrevlje, dr.med.

prof.dr. Vesna Švab, dr.med.

Lektoriranje:

Mateja Strbad, dr.med.

Izdajatelj

Slovensko zdravniško društvo; Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu

Naslov uredništva: Dunajska 162, 1000 Ljubljana

Domača stran na internetu: www.zpsih.si

Tisk

Martin Ribič s.p.

Grafično oblikovanje

Branko Anđel s.p.

Kazalo

Genetski polimorfizmi – potencialni biološki označevalci v psihiatriji

Genetic polymorphisms – potential biomarkers in psychiatry

Sandra Ropret, univ. dipl. biokem.

Doc. dr. Alja Videtič Paska, univ. dipl. biokem.

Inštitut za biokemijo,
Medicinska fakulteta UL,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Avtor za dopisovanje/corresponding author:

Sandra Ropret, univ. dipl. biokem.

Medicinska fakulteta,
Inštitut za biokemijo
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
e-pošta: sandra.ropret@mf.uni-lj.si

Izvleček

Izhodišča: Psihiatrične motnje so kompleksne bolezni, na njihov razvoj vplivajo tako dedni kot okoljski dejavniki. Slednji imajo vlogo sprožanja in moduliranja dednih dejavnikov, ki lahko prispevajo k razvoju motnje. Biološki vzroki psihiatričnih motenj so še vedno precej nejasni, je pa opazno povečano zanimanje za vključevanje bioloških testov v psihiatriji. Ti testi lahko temeljijo na preučevanju malih molekul v telesnih tekočinah, proteinskih in genetskih označevalcih ali pa na tehnikah funkcionalnega slikanja možganov. Med genetske označevalce prištevamo specifične gene, genetske polimorfizme in mutacije. Z metaanalizami lahko iz množice objavljenih študij izluščimo gene in polimorfizme, ki so

pomembni za nastanek in razvoj motnje. Obstoj genetskih dejavnikov tveganja za pojav neke psihiatrične motnje bi lahko ugotavljali z DNA-mikromrežami, prirejenimi za psihiatrijo. Za dejansko uporabnost v klinični praksi pa bi biološki označevalci in tehnologija morali ustrezati določenim kriterijem, kot so univerzalnost in nedvoumna zveza biološkega označevalca z neko motnjo ter cenovna dostopnost tehnologije DNA-mikromrež.

Zaključki: Dobro raziskana biološka osnova in iz tega izhajajoči potrjeni biološki označevalci ter nadaljnji razvoj tehnologije in s tem nižja cena DNA-mikromrež imajo mesto v prihodnosti psihiatrične diagnostike.

Ključne besede: psihiatrične motnje, dedni dejavniki tveganja, DNA-mikromreže, diagnostika.

Uvod

Naraščajoče število dokazov podpira vključenost tako dednih kot okoljskih dejavnikov tveganja v razvoj mnogih psihiatričnih motenj, med drugimi depresije (angl. Major Depression Disorder, dalje MDD) in samomorilnega vedenja (angl. Suicidal Behavior, dalje SB)¹. Gre za kompleksni in heterogeni duševni motnji, h katerima prispeva tudi kombinacija variacij v številnih genih. Vsaka variacija prispeva le majhen delež, tako z vidika tveganja nastanka motnje kot tudi same simptomatike. Hkrati pa številni dokazi podpirajo kritično vlogo okoljskih dejavnikov pri sprožanju in modulaciji dedne nagnjenosti k MDD in SB^{2,3}.

Biološki vzroki mnogih psihiatričnih motenj so kljub številnim raziskavam na tem področju še vedno precej nerazjasnjeni, prav tako pa je težavna tudi natančna kategorizacija tovrstnih motenj. V zadnjih desetih letih je opaziti povečano zanimanje za vključevanje bioloških označevalcev v psihiatriji, kar se odraža v eksponentnem porastu števila znanstvenih publikacij na to temo⁴. Biološki označevalec je po definiciji neka objektivno merljiva lastnost, ki lahko služi kot indikator normalnih bioloških in/ali patoloških procesov kot tudi farmakološkega odziva bolnika na neko terapijo⁵.

Informacija v obliki biološkega označevalca je opredeljena kot verjetnost za obstoj tveganja za pojav nekega bolezenskega stanja ali vedenjskega vzorca. Treba pa se je zavedati, da izvetost take informacije iz okvira vplivov okolja na posameznika ne omogoča celovite razlage stanja oziroma vedenja ali celo napovedi vpliva na posameznikovo življenje. Sama biologija, torej biološki označevalci, nam lahko ponudi informacijo zgolj o obstoju oziroma obstoju potencialnega tveganja za razvoj nekega stanja⁴.

Biološki označevalci se torej lahko uporabljajo kot pripomoček pri postavljanju diagnoze, biološki potrditvi oziroma podpori k že postavljeni diagnozi ali pa pomagajo pri izboru najučinkovitejše terapije, določanju potrebnega odmerka zdravila in spremljanju odziva posameznika na terapijo. V psihiatriji so biološki označevalci uporabni za zaznavanje, oceno in napoved možnosti razvoja motnje kot tudi osebnostnih, vedenjskih lastnosti in kognitivnih sposobnosti posameznika. Poleg tega pa lahko služijo tudi kot podpora k odločitvam lečečega psihiatra glede na potek zdravljenja. Primeri potencialnih bioloških označevalcev v psihiatriji so meritve specifičnih razlik v prevodnosti kože, specifične aktivnosti živčnih celic v določenih možganskih regijah, specifični endofenotipi (biokemijske, nevrofiziološke in nevro-

sihološke lastnosti posameznika) in specifični genetski polimorfizmi⁴. Genetski polimorfizmi poleg kandidatnih genov in njihovih mutacij sodijo v skupino genetskih bioloških označevalcev, ki so povezani s simptomi psihiatričnih motenj⁶. V našem prispevku bo tekla beseda o genetskih bioloških označevalcih, ki predstavljajo dedno komponento tveganja za pojav psihiatričnih motenj.

Genetski polimorfizmi in kandidatni geni v psihiatriji

Večina sprememb v zaporedju DNA ni patoloških in te imenujemo polimorfizmi. Po definiciji je polimorfizem razlika v zaporedjih DNA posameznikov, ki se pojavlja pri več kot 1% populacije. Ker je le 1–2% človeškega genoma kodirajočega (vsebuje zapis za gene), večina polimorfizmov ne vpliva neposredno na funkcijo genov. Kljub temu pa se nekateri polimorfizmi nahajajo znotraj genov ali v njihovih regulatornih regijah in ti lahko povzročijo funkcionalne posledice, ki vplivajo na izražanje genov v obliki proteinov. Poznamo vrsto različnih polimorfizmov (povzeto po Tabeli 2.6)⁷:

- različno število tandemskih ponovitev nekoliko daljših zaporedij DNA (angl. Variable Number of Tandem Repeat, VNTR), kamor sodijo makro- in minisatelitska zaporedja;
- ponovitve preprostih, krajših zaporedij DNA oz. mikrosatelitska zaporedja (angl. Simple Sequence Repeat, SSR) in
- enonukleotidni polimorfizmi (angl. Single Nucleotide Polymorphism, SNP), pri katerih se en sam nukleotid zamenja z drugim.

Kljub velikemu številu znanstvenih publikacij na temo polimorfizmov v kandidatnih genih, ki predstavljajo tveganje za razvoj MDD in SB, je v številnih primerih težko z gotovostjo potrditi, da neki polimorfizem predstavlja tveganje za njun razvoj. Povedano velja tudi za gene, o katerih je več študij pokazalo pozitivno zvezo z MDD in SB. Problem izvira iz razlik med zasnovo študij, ki uporabljajo zelo različne populacijske vzorce (različne etnične skupine in različne psihiatrične motnje) in metode vzorčenja, vrednotenja rezultatov in tudi testiranja različnih polimorfizmov ali kombinacij le-teh. Na tem mestu pride do izraza uporabnost t. i. metaanaliz, te lahko izluščijo polimorfizme, ki se v množici študij stalno pojavljajo kot dejavniki tveganja. Metaanalize namreč statistično analizirajo študije, ki obravnavajo isto tematiko, pri čemer izločijo dejavnike heterogenosti

med študijami¹. Objavljene metaanalize so izluščile ponavljajoče se ugotovitve glede polimorfizmov nekaterih kandidatnih genov, ki so ali v pozitivni ali negativni povezavi s tveganjem za razvoj psihiatričnih motenj. Gre za gene ki nosijo zapis za¹:

- serotoninski transporter (SLC6A4),
- serotoninski receptor 1A in 2A (HTR1A in HTR2A),
- triptofanhidroksilazo in nevronska triptofanhidroksilazo (TPH in TPH2),
- monoaminoksidazo A (MAOA),
- tirozinhidroksilazo (TH),
- katehol-o-metiltransferazo (COMT),
- možganski nevrotrofični dejavnik (BDNF),
- apolipoprotein E (APOE), metilentetrahidrofolatreduktazo (MTHFR), angiotenzin I pretvarjajoči encim (ACE1), gvaninnukleotid vezavni protein beta (3GNB3), estrogenski receptor 1 (ESR1) in enega od proteinov cirkadialnega ritma (CLOCK).

Geni, katerih polimorfizmi naj bi prispevali k razvoju MDD in/ali SB (to je v dveh ali več neodvisnih študijah ali pa v večjih metaanalizah), so: *SLC6A4*, *HTR2A*, *TPH2*, *ACE* in *BDNF*. Večkratno potrditev pozitivne zveze le z MDD so pokazali za polimorfizme v genih *TH*, *MAOA*, *COMT*, *APOE*, *GNB3* in *MTHFR*, zvezo le s SB pa za polimorfizme genov *TPH1* in *DRD2* (gen za dopaminski receptor D2) (povzeto po Tabeli 1)¹.

Uporaba genetskega testiranja v psihiatriji

Že v začetku tega poglavja velja poudariti, da je genetsko testiranje zgolj eno od številnih možnih testiranj. Namen tovrstnega testiranja bi lahko bilo presejanje posameznikov za določanje obstoja tveganja za razvoj neke psihiatrične ali vedenjske motnje. Torej zgolj ugotavljanje biološkega potenciala, ki ga pri nekem posamezniku določajo kandidatni geni in/ali njihovi polimorfizmi. Na tem mestu se takoj postavi vprašanje, katere osebe, če sploh koga, bi na ta način preventivno testirali. Takšno testiranje pride v poštev na primer za osebe, ki imajo tovrstne motnje v družini, seveda ob predpostavki, da je to dejstvo znano oziroma zapisano pri zdravniku (splošnem ali pa specialistu psihiatrije), obenem pa je opaziti spremembe v človekovem vedenju, ki nakazujejo razvoj motnje. Tovrstni testi, vsaj z etičnega vidika, torej niso namenjeni preventivi (ki je sicer vsekakor boljša od kurative), temveč bi lahko služili izključno lečečemu psihiatru kot potrditev diagnoze oziroma podpora za odločitve o najprimernejši terapiji oseb, ki so (začetek) motnjo že razvile. Družbene in etične dileme

tovrstnega testiranja (predvsem preventivnega pri otrocih) pa med drugimi lepo izrazita avtorja Singh in Rose v svojem prispevku⁴.

V psihiatriji bi bil uporaben specialen genetski test, ki bi moral ustrezati naslednjim pogojem:

- Testirani biološki označevalci (polimorfizmi) so univerzalni pokazatelj obstoja tveganja, ne glede na raso in spol.
- Testirani biološki označevalci (polimorfizmi) se v življenju posameznika ne spreminjajo.
- Genetski polimorfizmi morajo biti v genih oziroma v zunajgenskih območjih, ki vplivajo na izražanje kandidatnih genov. Le-ti morajo biti dokazano relevantni za pojav neke psihiatrične motnje.
- Testirani biološki označevalci morajo biti taki, da s čim višjo stopnjo gotovosti omogočajo razlikovanje med osebami s tveganjem in ostalimi brez tveganja.
- Testirani biološki označevalec mora omogočiti razlikovanje ne le med (potencialno) obolelimi in neobolelimi, temveč mora opredeliti tudi stopnjo tveganja za razvoj različnih bolezni⁸.
- S testom med seboj razlikujemo različne motnje.
- Test mora temeljiti na uporabi lahko dostopnega biološkega materiala, recimo krvi, katerega odvzem ni neprijeten za bolnika. Alternativa krvi bi lahko bil bris ustne sluznice⁹.
- Cenovna dostopnost testov.
- Ker so psihiatrične motnje kompleksne in tudi poligeneske, kar pomeni da k razvoju simptomov prispeva specifičen nabor kandidatnih genov ali njihova kombinacija⁶, je jasno, da je potrebno testirati prisotnost/odsotnost več bioloških označevalcev. Torej je treba testirati določen nabor oziroma panel označevalcev.

Na tržišču so že prisotna podjetja, ki ponujajo genetska testiranja na osnovi polimorfizmov v kandidatnih genih. Ta testiranja posameznika seznanijo s stopnjo tveganja za razvoj neke bolezni (na primer kardiovaskularnega obolenja). Ti testi so izjemno dragi, zelo splošni, kakovost napovedi pa vprašljiva, na kar je stroka pri nas in tudi v tujini že opozorila^{10, 11}.

DNA-mikromreže (biočipi)

DNA-mikromreže so sodobno molekularnobiološko orodje, ki omogoča biomedicinske preiskave na ravni celotnega genoma. Običajno so narejene z zelo kratkimi odseki DNA, ki so točkovno nanesti na inertni nosilec (na poseben način obdelano steklo). Nane-

seni odseki DNA vsebujejo enoverižna zaporedja nukleotidov iz različnih delov genoma in njihovih različic (polimorfizmi). Med preiskavo na pripravljene DNA-mikromreže nanese predhodno označeno DNA preiskovanega vzorca, ki se komplementarno pari oziroma poveže (hibridizira) z ustrežajočimi kratkimi odseki DNA, ki so vezani na nosilcu. Po hibridizaciji nevezano DNA speremo. Le mesta, ki so se hibridizirala, tvorijo obarvane točke, ki jih analiziramo s pomočjo čitalcev. Na ta način lahko dobimo določene genetske informacije, ki so specifične za preiskovani genom. Torej, genetskim preiskavam, ki so bile do nedavnega osredotočene le na preiskave bodisi posameznih genov ali le določenega odseka DNA, je razvoj mikromrež omogočil izvedbo na kompleksnejši, globalni ravni¹². Mikromreže se uporabljajo v številne namene, in sicer za¹³:

- Preučevanje izražanja genov (to je klasični in primarni namen uporabe DNA-mikromrež).
- Globalno genotipizacijo enonukleotidnih polimorfizmov (dalje SNP). Človekov genom namreč vsebuje več kot 10 milijonov SNP in za mnoge med njimi obstajajo dokazi o povezavi s kompleksnimi boleznimi oziroma lastnostmi.
- Presejanje genoma za različno število ponovitev določenih odsekov DNA, to je strukturnih variacij DNA, kot so duplikacije in delecije (angl. Copy Number Variation, CNV).
- Visoko zmogljivostne študije posledic izgube funkcije genov (angl. high-throughput loss-of-function studies), ki temeljijo na uporabi RNAi-mikromrež in transfekcije celičnih kultur^{13,14}.
- Kartiranje regulatornih mrež. Primer je metilacija DNA, ki je eden od najpomembnejših regulatorjev izražanja genov. Stanje metilacije je namreč spremenjeno pri mnogih boleznih in je povezano z odzivom na zdravila in drugimi dejavniki, kot je na primer staranje organizma. Kartiranje metilacijskih vzorcev celotnega genoma nam da informacijo o povezavi genetika – okolje – zdravje.
- Diagnostiko in k bolniku usmerjeno medicino.
- Odkrivanje in razvoj zdravilnih učinkovin, na primer za identifikacijo tarče zdravilne učinkovine so uporabne ekspresijske mikromreže, na katerih primerjamo profil izražanja genov v obliki mRNA v zdravem in testnem tkivu.
- Identificiranje genetskih mutacij. S pomočjo mikromrež lahko na primer zaznamo spremembe nukleotidnega zaporedja in izražanja nekega gena.

DNA-mikromreže vsekakor omogočajo testiranje stotine genov, ki lahko napovejo pomen dedne komponente v razvoju tveganja za določene bolezni. Bistveno je vprašanje, ali je genetska komponenta tveganja pri kompleksnih boleznih dovolj robustna za postavitev diagnoze, za uvedbo k bolniku usmerjenega zdravljenja in za preventivne programe¹⁵.

Potencialna uporaba mikromrež v psihiatriji

Največja vrednost genetskega zapisa je njegov napovedni potencial za dedno nagnjenost posameznika k razvoju bolezni. S pravočasnim testiranjem bi lahko ukrepali še pred pričetkom zdravljenja in tako vplivali na njegovo usmeritev¹⁶.

Mikromreže v psihiatriji bodo (v prihodnosti) svoje mesto našle v okviru diagnostike in k bolniku usmerjene medicine. Dober primer so že obstoječi testi, ki diagnostičnim laboratorijem omogočajo identifikacijo naravnih variacij v genih *CYP2D6* in *CYP2C19*, katerih produkti so citokromi P450, ki so pomembni pri presnovi zdravilnih učinkovin. Njihove variacije vplivajo na farmakokinetiko presnove mnogih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje MDD, shizofrenije, bipolarni motnje in drugih bolezni. Poznavanje variacij in njihove vloge lahko lečečemu zdravniku pomaga pri izbiri najprimernejše terapije in pravega odmerka za bolnika, prav tako pa mu omogoča, da se izogne predpisu zdravila, ki bi pri bolniku povzročilo neprijetne stranske učinke¹³.

Na tem mestu velja omeniti test, ki je še v razvoju. Zdravniku bo omogočal identifikacijo genetskih bioloških označevalcev, ki napovejo stopnjo tveganja samomorilnega vedenja pri bolnikih, ki so jim predpisani določeni antidepresivi. Na trg naj bi prišel v 18 mesecih od datuma objave novice na spletu (december 2013)¹⁷. Tehnologija testa še ni natančno opredeljena, vendar pa bo skoraj zagotovo temeljil na tehnologiji DNA-mikromrež. Z omembo tega testa želimo poudariti aplikativno uporabnost rezultatov raziskovalnega dela, v tem konkretnem primeru se je to zgodilo na Psihiatričnem inštitutu Maxa Plancka v Münchnu v Nemčiji¹⁸.

Zaključek

Psihiatrične motnje so posledica različnih dejavnikov (angl. multi-factorial) in sovplivanja med njimi. So poligenske, kar pomeni, da je v mehanizmu motnje vključenih več genov ali celo družin genov. Kljub številnim dosedanjim raziskavam še ne poznamo identitete številnih genov, ki bi lahko imeli ključno vlogo pri nastanku duševne motnje oziroma ne poznamo glavnih procesov, pri katerih so ti geni in njihovi produkti udeleženi¹⁹. Poleg tega produkti izražanja genov ne delujejo izolirano, temveč v zelo kompleksnih medsebojnih povezavah, in pri izpostavitvi posameznika okoljskim dejavnikom tveganja se lahko pojavijo spremembe v izražanju²⁰. Številni od danes identificiranih genov oziroma produktov njihovega izražanja so povezani s širokim naborom psihiatričnih simptomov. Zato jih še ne moremo uporabiti za zanesljivo diagnostiko posameznih duševnih motenj¹⁹. Kot rečeno, je poleg genetskih dejavnikov treba upoštevati tudi vpliv okolja in življenjskega sloga. Slednja skupaj z genetskimi dejavniki pomembno vplivata na razvoj in napredovanje psihiatrične motnje⁶.

DNA-mikromreže imajo velik potencial za uporabo tudi v psihiatriji, vendar mora za klinično testiranje tehnologija postati cenovno dostopnejša. Poleg trenutne cenovne (ne)dostopnosti za širšo uporabo pa je potrebnih še veliko temeljnih raziskav, ki bodo identificirale in potrdile (nove) kandidatne gene in njihove polimorfizme. V naslednji stopnji pa bi iz nabora izluščili gene/polimorfizme, ki bi se izkazali kot univerzalni za vse populacije in obenem specifični le za določeno bolezen. K potrjevanju kandidatnih genov in polimorfizmov nedvomno veliko pripomorejo metaanalize. Da pa bi rezultati metaanaliz dejansko prispevali k uporabnim zaključkom, potrebujemo predvsem več temeljnih raziskav s primerljivo zasnovo in čim večjim številom dobro opredeljenih vzorcev.

Literatura

1. Mandelli L., Serretti A. (2013): Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: an update. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37: 2375–2397.
2. Saveanu R.V., Nemeroff C.B. (2012): Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr. Clin. North Am.* 35: 51–71.
3. Roy A., Sarchiopone M., Carli V. (2009): Gene-environment interaction and suicidal behavior. *J. Psychiatr. Pract.* 15: 282–288.
4. Singh I., Rose N. (2009): Biomarkers in psychiatry. *Nature* 460: 202–207.
5. Biomarkers definitions working group (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69: 89–95.
6. Lakhan S.E., Vieira K., Hamlat E. (2010): Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse. *Int. Arch. Med.* 3: 1.
7. Trent R.J.: Molecular medicine, Third edition: from genomics to personalized healthcare. Academic Press; 2005: 31–34.
8. Boksa P. (2013): A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders [editorial]. *J. Psychiatry Neurosci.* 38: 75–77.
9. Abraham J.E., Maranian M.J., Spiteri I., Russell R., Ingle S., Luccarini C. et al. (2012): Saliva samples are a viable alternative to blood samples as a source of DNA for high throughput genotyping. *BMC Med. Genom.* 5: 19.
10. Zupanič M. Nedelo: Genske analize – velik izziv in posel desetletja. 29. 5. 2011. Pridobljeno s spleta dne 26. februarja 2014. Dosegljivo na: <http://www.delo.si/druzba/zdravje/nedelo-genske-analize-ndash-velik-izziv-in-posel-desetletja.html>
11. Dobra novica: Slovenska genetika v samem vrhu. "Vsak bolnik si zasluži, da ga obravnava zdravnik, ki pozna njegovo bolezen." 14. 10. 2013. Pridobljeno s spleta dne 26. februarja 2014. Dosegljivo na: <http://novice.najdi.si/predogled/novica/2bc42833bb7bb8957dec00e8b3e309b2/Politikis/Slovenija/Dobra-novica-Slovenska-genetika-v-samem-vrhu-Vsak-bolnik-si-zaslu%C5%BEi-da-ga-obravnavava-zdravnik-ki-pozna-njegovo-bolezen>
12. Jerman B. Mikromreže – biočipi. 14.3.2011. Pridobljeno s spleta dne 4. januarja 2014. Dosegljivo na: <http://bionovice.si/mikromreze-biocipi/>
13. Yan J., Gu W., Jiao Y.: Application of DNA microarray technology in genetics. In: Current topics in human genetics: studies in complex diseases (Shen H., Deng H.-w. Hackensack N.J., eds.). World Scientific; 2007: 385–391.
14. Wheeler D.B., Carpenter A.E.; Sabatini D.M. (2005): Cell microarrays and RNA interference chip away at gene function. *Nat. Genet.* 37: S25–S30.
15. Plomin R., Davis O.S.P. (2009): The future of genetics in psychology and psychiatry: Microarrays, genome-wide association, and non-coding RNA. *J. Child Psychol. Psychiatry* 50: 63–71.
16. Costa e Silva J.A. (2013): Personalized medicine in psychiatry: New technologies and approaches. *Metabolism* 62: S40–S44.
17. MPI of psychiatry. Suicidality test being brought to market. 12. 12. 2013. Pridobljeno s spleta dne 5. januarja 2014. Dosegljivo na: <http://www.mpg.de/7653934/suicidality-test-Sundance>
18. Menke A., Domschke K., Czamara D., Klengel T., Hennings J., Lucae S. et al. (2012): Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology* 37: 797–807.
19. Lakhan S.E., Vieira K.F. (2009): Schizophrenia pathophysiology: are we any closer to a complete model? *Ann. Gen. Psychiatry* 8: 12.
20. Kendler K.S. (2006): Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *Am. J. Psychiatry* 163:1138–1146.

Opazovanje zgodnjega otrokovega razvoja v domačem okolju – razvoj duševnosti in vivo

Breda Jelen Sobočan, dr. med., specialistka psihiatrije

Specialistična psihiatrična ordinacija, Ziherlova 38, Ljubljana

1. Opazovanje

Skoraj pred tremi leti (začetek 2012) se je zbrala skupina sedmih kolegic in lotile smo se projekta opazovanja zgodnjega razvoja otroka v domačem okolju. Metodo, kot jo poznamo danes, je vpeljala Ester Bick leta 1948 na kliniki Tavistock, potem ko jo je k sodelovanju pritegnil John Bowlby. Odnos otroka z materjo, očetom in vsemi preostalimi družinskimi člani je primarno okolje razvijajočega se posameznika, edino obstajajoče izkustvo za vsakega od nas. Kompleksni medosebni odnosi, v katerih odraščamo, so vir pomembnih vplivov na to, kako bo potekal naš razvoj. Ne zgolj psihoanalitične izkušnje, tudi sodobna nevroznanost potrjuje neomajen vpliv najzgodnejšega obdobja na našo duševnost. Opazovalec prihaja v družino ob dogovorjenem terminu v stalnem tedenskem ritmu. Želimo si, da bi nas družina poklicala čim prej po rojstvu, in ostanemo do otrokovega drugega rojstnega dne. Vloga opazovalca nam omogoči posebno izkušnjo, ki jo težko srečamo v drugačnem settingu. Opazovalec se odziva na vabila družine, sam pa pobud za interakcije ne daje, skrbno upošteva mejo svojega poslanstva, svojega osebnega. Že od 1960. leta je opazovanje marsikje po svetu reden del izobraževanja v psihoanalizi in psihoterapiji. Sedaj je to izkustvo vključeno tudi v mnoge druge vidike dela z ljudmi. Ob analitski teoriji se kot teoretični okvir prepleta še teorija navezovanja ter prispevek mnogih sodobnih avtorjev, ki povezujejo elemente nevroznanosti s substrati duševnosti.

Poiščemo vsakdanje družine, tiste, ki nimajo posebnih težav in, če je le mogoče, ob rojstvu prvega otroka. Vloge opazovalca ne moremo imeti v svojih domačih družinah in pri znancih, saj smo tam dejavno vključeni v odnose. Tudi v družinah, ki imajo posebne potrebe in motnje, smo težko opazovalci, ker take družine potrebujejo skrb, pomoč in nasvete. Po začetnih dilemah in predsodkih v našem okolju smo našle družine, ki so videle v srečevanju z nami izziv tudi za njih same. V naši skupini poteka opazovanje v 5 družinah. Eno od teh je že zaključeno, eno se izteka, eno pa je bolj v začetnem obdobju.

Z rojstvom (prvega) otroka se rodijo tudi »starši«, z začetkom opazovanja pa »opazovalec«. Na enem od srečanj je prijateljica družine, ki jo opazujem, želela izvedeti čim več o moji vlogi in projektu. Nerazumljivo ji je bilo, kaj počnem tam – nisem niti varuška niti ne dajem nasvetov. Kaj raziskujem, kaj gledam, koga ocenjujem? Kaj bom z rezultati? A ni celotno število statistično premajhno? Kdaj jim bom podala rezultate? Neugodna vprašanja, ki jih je veliko lažje zdržati, ko je za tabo 19 mesecev opazovanja. Vez, ki je nastala med družino in opazovalko, lažje zdrži »razvrednotenja«, ki se porajajo. Odgovori so namreč dokaj »neambiciozni«. Ves vložen trud ne prinese prav velike narcisistične gratifikacije niti družini niti opazovalcu. Bistvo je (grobemu) očesu pogosto nevidno! Ali je dovolj »pomembno«, da želimo dodobra razumeti, kako nastaja duševnost? Poskusila sem s čim manj razprave prenesti bistvo. (Pretirano ukvarjanje s konkretnimi zadevami in razpravljanje spod-

kopava možnost slediti otroku, kar je cilj opazovalca . . .) »Torej, hočete reči, da je pomembno samo TUKAJ in SEDAJ?« je začudena izluščila bistvo. Ko sem ji potrdila, je bila povsem zaprepadena. Povedala je – poznavalsko, da v tem času nihče ne more biti »tukaj in sedaj«.

V vlogi opazovalca si razbremenjen prav intenzivne potrebe po »dokazovanju svoje resnice«, lahko sprejmeš druge poglede in jih »pustiš stati«. Intenzivno dogajanje teče v drugih mentalnih prostorih, kot je racionalno argumentiranje. Znotraj opazovalčeve duševnosti je aktivirana sočasno množina mentalnih območij, ki procesirajo vsak trenutek. Skozi uglasitev na otroka poskušamo zaznati in razumeti njegov notranji svet, podoživljamo lahko občutke drugih članov družine, pa tudi svoje – naše številne odrasle vloge, pa tudi pogled v skrito in gluho območje našega najzgodnejšega otroštva. Ob tem občutimo mnoge občutke in čustva, pogosto tiste iz najbolj »primitivnih« območij, pogosto trpimo v svoji nemoči in obenem v kognitivnem delu prepoznavamo teoretične koncepte raznih znanj, ki smo jih usvojili. Privilegij, ki ga dobimo kot opazovalci, je, da imamo široko odprte vstopne poti v svojo duševnost – možgane prek vseh čutov, skozi sposobnost projektivne identifikacije, skozi intuitivno resoniranje desnih možganov, vključujejo se spominski – zavedni in nezavedni kompleksi. Odpirajo se skupki občutkov v vsej svoji kompleksnosti in ambivalenci. Proces široko razprte in prosto lebdeče pozornosti pušča z vsakim srečanjem izredno bogat vtis v našem notranjem svetu. Ker ni potrebe odreagirati in ni prisile presojati, odločati, misliti, je opazovanje upočasnjen čas sprehajanja po percepcijskih modalnostih. Eno od posebnih spoznanj pa je, da tudi, ko mislimo, da s svojim nereagiranjem ne pristopamo aktivno v odnos, da ostajamo zunaj njega, ostanemo globoko pretreseni, ko spoznamo, kako močno izhodišče za varen odnos med nami in otrokom, med nami in starši, med nami in otrokovim sorojencem, in celo z domačimi živalmi, je naša iskrena, brezpogojno sprejemajoča in naklonjena prisotnost! Spoznamo, da je umetnost odnosa v umetnosti poslušanja. Prisluškovanje tihemu odvijanju niti naših življenj teče v upočasnjenih procesih. Nori zunanji svet našega vsakdana ostaja pred vrati doma, kamor vstopamo kot opazovalci.

V medsebojni izmenjavi v skupini in v superviziji se s procesom opazovanja iz tedna v teden razvija kompleksnost posamičnega otroka, družine, pa tudi vpogled v razvoj našega uma. Mentalne sheme, slike,

predstave, ki nastajajo v naših možganih, so tista evolucijska pridobitev, ki nam je omogočila proces, ki ga imenujemo mišljenje. Hitrost mišljenja, sklepanja, odločanja je ena od vitalnih pridobitev, ki služijo preživetju človeške vrste. Iz »gole« in nemočne živali smo se transformirali v plenilca. Iz sredine prehranjevalne verige nas je um katapultiral na sam vrh.

Vseeno pa ostajamo socialna žival. V svoj biološki material imamo vpisano potrebo, da živimo v skupnosti. Ravno tu pa postaja naš neskončno hitri um problematičen. Sklepanje na podlagi zgolj začetnega impulza postane pogosto tudi osnovni problem medsebojnih odnosov – najbližjih in tudi tistih malo bolj oddaljenih. Naše procesiranje teče na predvidevanju podatkov, ki »naj bi sledili«. Temelji zgolj na minimalnem začetnem dražljaju vstopajoče informacije. Ne »počakamo« vstopnega dražljaja v celoti, ga ne preverimo. Ko predvidevamo, kaj drugi misli in želi povedati, kaj čuti, kakšne ima namene menimo, da VEMO. Menimo, da so to dejstva, ne pa predvidevanja, predsodki, premise . . .

Tako kot moji sogovornici v opazovani družini bi se lahko marsikateremu psihiatru dve leti trajajoče tedensko odhajanje v družino zdelo popolna izguba časa. V resnici vzame veliko ur. Vendar imamo v njih privilegij opazovati nastajanje duševnosti »in situ«. Izkušena supervizorka iz Anglije nam pomaga vzdržati prepreke na številnih etapah procesa. Skozi lastno izkušnjo pridobivamo vero v to, da vsaka družina, slej ko prej, najde svojo lastno pot iz zagate. V supervizijskem procesu spoznavamo, da se je morebiti Tolstoj zmotil, ko je zapisal misel, da so si vse srečne družine med seboj podobne in vsaka nesrečna družina je nesrečna na svoj lasten način. Naše družine so kar srečne, vendar vsaka na svoj – zelo specifičen način.

Proces opazovanja omogoča vpogled v najzgodnejšo navezavo. Pomen uglašnosti matere na otroka (Stern), primerno odzivanje na njegove osnovne potrebe je proces najzgodnejše diadne narave. Najprej so v ospredju potrebe »telesnega« preživetja – otrok potrebuje hrano, varnost, zaščito, kasneje pa prihajajo v ospredje vse bolj kompleksne potrebe po sprejetosti, ljubezni, podpori, spodbudah k raziskovanju . . . Uglaševanje je proces, ki poteka od trenutka do trenutka. Vedno znova od uglasitve do izgube uglasitve in iskanja ponovne povezave. (Od rojstva do groba!) Znotraj tega utripajočega ponavljanja se oblikujejo v možganih povezave med specifičnimi nevroni. V procesu nastajanja navezovalnega odnosa opazujemo vse elemente varne, izogibajoče se in preokupirane navezave. Zgolj elemente

– iz katerih se bodo kasneje izkristalizirali prevladujoči pogledi nase in na svet. V supervizijskem procesu lahko primerjamo različne sloge za iskanje varnega zavetja, avtonomije in separacijskih strahov ... »naših« družin, ki vsaka živi običajna življenja funkcionalnih ali »zdravih« družin. Kljub temu pa je je mikrookolje za vsake posamezne mlade možgane naših otročičkov in njihov razvoj povsem drugačno. Opazovalec vzljubi otroka in njegove starše, močno želi, da bi bile stvari idealne. Skozi proces »in vivo« vidimo Winnicottovo že globoko usidrano misel, da je dovolj dobro – dovolj dobro. Skupaj z družinami in otrokom spoznamo, da je pomembna uglasitev in da so tudi napake dovoljene.

2. Mišljenje

Možgani so organ, ki je nastajal v evoluciji kompleksnih živih bitij z naraščanjem števila specializiranih celic, postavljenih med vhodni in izhodni element. Služijo preživetju kompleksnega organizma. Večina živih bitij na našem planetu nima možganov (dobe sedno, ne metaforično!). Mnogo živih bitij pa ima možgane, nimajo pa duševnosti. Za njo je nujen pogoj nastanek notranjih predstav, njihovo sortiranje in procesi, ki tečejo med njimi in služijo predvidevanju prihodnosti – mišljenje. Za proces mišljenja je poleg nevrlnih reprezentacij posameznih elementov (predstav) nujen še delovni spomin. Ta omogoča, da so istočasno dovolj dolgo odprte predstave na številnih območjih možganov. Tretji pogoj pa je pozornost, ki določa, katere predstave in na kak način bodo vstopale v proces predvidevanja.

Mišljenje je proces, ki vitalno vpliva na vedenje osebk. Omogoči dobro prilagoditev in preživetje v zelo kompleksnem okolju. Mentalne predstave nastajajo iz nevrlnih reprezentacij. Te so center nevrobiologije duševnosti. Nevidne mikrostrukturne spremembe na nevrlnem telesu, dendritu, aksonu, sinapsah postanejo nevrološka reprezentacija, ki jo doživljamo kot svojo lastno predstavo. So biološka modifikacija, ki poveže izbrane nevrone v krogotok. Ti krogotoki ostanejo (vedno) pripravljeni osnutki, vzorci za potek impulza, ko se bo pojavil na pragu krogotoka. Ti biološko označeni krogotoki so speče dispozicijske reprezentacije (Damasio). V njih so shranjene predstave, ki so jih izzvale reprezentacije percepcije (na primarni zaznavni skorji in njene projekcije v druga območja možganov), ki so se nekoč zgodile. Vedno ko prikličemo neki obraz, objekt, dogodek, ne dobimo natančne reprodukcije, ampak rekonstruirano verzijo originala. Te verzije so zelo

dobre reprodukcije, vendarle pa vseeno približki. »Zemljevid ni isto kot ozemlje!«. Spomin je negotov nezanesljiv in nepopoln!

Ti dispozicijski krogotoki ležijo po vsej asociacijski skorji. Njihova aktivacija konvergira nazaj v primarne senzorične skorje, ali v motorične predele ali v drugo dispozicijsko reprezentacijo ... Damasio meni, da s prehodnim – ponovnim – aktiviranjem istih primarnih senzoričnih skorij, kjer je potekala prvotna perceptualna izkušnja, nastajajo naše notranje predstave. Pomembna prilagoditev možganov je, da spomin ni shranjen kot (nespremenljive) slike na steni. Vsaka nova izkušnja ga posodablja. Novo znanje se dodaja tako, da se konstantno modificira dispozicijske reprezentacije. Proces, ki ustvarjajo in uporabljajo te krogotoke, seveda tečejo nezavedno.

3. Čustva

V evoluciji so obstali tisti, ki so imeli podsisteme za spoznavanje in odločanje tesno prepletene s sistemi za biološko regulacijo. To je smiselno zaradi osnovne potrebe in namena možganov – skrbi za preživetje organizma. Tako se pokaže, da je bazična biološka regulacija – drugače povedano: naši občutki in čustva, izhajajoči iz telesnih reakcij na zunanje in notranje okolje – nujna za učinkovito sprejemanje osebnih in socialnih odločitev. Srečevanje v socialnih stikih vseh vrst nam v bistvu povzroča osnovne dileme in pomeni najbolj »nevarno« in vedno negotovo okolje. Socialne situacije so od začetka naše vrste posredno ali neposredno povezane z našim preživetjem in jih naše telo kot take tudi občuti. Zahodna kultura cepi vse pojave v dualizme, ki jih potem hierarhično razvršča. Tako slavi čisti razum, čustva pa omalovažuje. Signale čustvenih sporočil in dozorevanje čustvenega je bilo podvrženo zatiranju v kali in nadzoru. Razumen in zaželen ideal je bil tisti, ki je odcepil, nadzoroval emocionalno in kazal prevlado razuma. Tudi psihiatrija in psihologija še nista povsem razrešili kartezijanskega razcepa med razumom in čustvi. Obe skrajnosti – um brez čustev in čustva brez razuma – sta pogosto naš vsakdanji kruh.

Nevrobiologija racionalnosti pa vedno bolj na glas govori, da pri našem odločanju pomembno sodeluje prav dobro razvit in dozorel emocionalni vidik. Pri procesiranju problema bi zgolj racionalno primerjanje vseh mentalnih predstav vzelo enormno časa in bi zahtevalo bistveno bolj zmogljiv delovni spomin. v umu odprte vse reprezentacije, med njimi opraviti posamične analize, rezultate vseh teh primerjav pomniti, jih primerjati med seboj in vzposta-

viti na podlagi dobljenih rezultatov hierarhijo koristnosti predpostavljenega ravnanja za našo bližnjo in daljno prihodnost ... Naši možgani so že brez tega zamudnega analitskega postopka izreden porabnik energije. Poleg tega je treba največkrat v socialnih in tudi drugih situacijah sprejemati hitre, včasih celo hipne odločitve. Potreben je torej element, ki procesu racionalne analize prinese že »odbrane« podatke. Potrebujemo – razen razumske analize tega čistega uma še neki pomemben mehanizem, ki vzpostavi hierarhijo, usmeri motivacijo in zbere pozornosti na samo del odprtih predstav, zoži krog možnih izbir na minimum. Model, ki ponuja uspešno in hitro odločanje, je krmiljenje teh procesov iz biološko regulatornega – emocionalnega dela naših možganov.

4. Narava in nega

Človeški genom nima dovolj genov, da bi ti določali natančno strukturo vseh naših zahtevnih in pomembnih sistemov. Bilijoni nevronov imajo trilijone sinaps. Genov imamo bistveno manj. Geni gotovo postavljajo zelo natančno strukturo sistemov in krogotokov. Približno tretjina genoma naj bi neposredno vplivala na možgansko strukturo. Kar nekaj pomembnih krogotokov prinesemo vpisanih v možgane ob rojstvu. V evolucijsko starejših predelih so predorganizirani krogotoki, ki ostajajo vse življenje nespremenljivi. Podobno kot pri drugih živalih regulirajo življenjsko pomembne funkcije in skrbijo za homeostatične mehanizme (bitje srca, dihanje, metabolizem, temperatura, biokemični, visceralni, endokrini procesi, imunost in nagon po iskanju hrane, zatočišča, izogibanje plenilcem, razmnoževanje ...). Tudi sestavni elementi navezovalnega sistema so predorganizirani vpisani v otrokove možgane. Prirojen vzorec aktivnosti v teh krogotokih ne izzove predstav, slik v naši duševnosti, si pa lahko predstavljamo rezultate njihovega delovanja (npr. dihanja). Ti krogotoki iz mezencefalona in možganskega debla z nevomulatorji močno vplivajo na to, kako se bo razvijal preostanek živčnega sistema – moderni možgani. Tako se prepletata genetika in nega. Damasio poudarja, da nobeni možgani niso povsem brez predhodne vpisanosti in nobeni niso do konca determinirani. Možganski razvoj poteka od spodaj navzgor – od »plazilskih«, prek starih »sesalskih« do modernih možganov in od znotraj navzven – od možganskega debla do korteksa. Korteks se razvija počasi in skozi celotno življenje ostaja plastičen. Jasno je, da so funkcije, ki jih opravlja korteks, odsotne, dokler genetsko vpisan razvoj ne omogoči nastanka struk-

tur sinaps. V prvih dveh letih se razvija desna hemisfera. V njej so pomembne strukture za procesiranje čustev, modulacijo stresnega odziva in samo-regulacijo. Dober razvoj predelovanja čustev, ki se pomakne iz najzgodnejših – plazilskih struktur do mentalizacijskih območij prefrontalno, omogoča razbremenitev razvoja možganov in ugoden razvoj obeh hemisfer. Po drugem letu se pospešeno razvija leva – kognitivna hemisfera.

Že pred rojstvom je tako »inštalirana« pomembna »primitivna« preživetvena oprema. Amigdaloidni telesi sta osnovno in pomembno središče, ki obdeluje informacije iz okolja. Sta center, ki na podlagi vstopnih percepcijskih impulzov presoja nevarnost in reagira na okolje z vzbujanjem strahu ali ugodja. Presoja je hipna in nemodulirana. Zbuja močne telesne občutke s hipno aktivacijo vegetativnega sistema. Ker v prvih dveh letih hipokampus še ni razvit, beležita amigdaloidni telesi spomine v permanentne sinapse. To je implicitni spomin. Aktivacija teh ireverzibilnih krogotokov ne povzroči predstav. Tako med ponovno aktivacijo ni občutka spominjanja, ni slike, ampak občutek doživetega – doživljanja. V njem je odsev neločljive povezave zgodnjih izkušenj dojenčka in okolja – odnosa. Za njegov kasnejši priključek ni potrebna fokusirana pozornost. Vdira v naše telesno in psihološko (nezavedno ali zavedno), ko neki dražljaj sproži dispozicijski krogotok. Procesiranje življenjskih izkušenj v prvih dveh letih teče samo na tak način. Ker sta ti dve leti v človekovem razvoju najbolj ranljivo obdobje, ju lahko vidimo kot čas priloženosti ali čas velikega tveganja. Tu se pokaže neprecenljiva vloga negovalca, ki grobe prožitve amigdaloidnih teles pomaga regulirati na način, da za malčka ne postanejo nevzdržna (telesna) stanja. Negovalec umirja amigdale! Sinapse – katerekoli pač, ki se skupaj prožijo, ostanejo povezane v dispozicijsko mrežo.

5. Regulacija bioloških stanj

Vsak otrok si ravnanje svojih staršev razlaga kot ljubezen, ker sicer ne bi imelo njegovo življenje smisla. Ne more sprejeti misli, da ga njegovi starši nimajo radi ali ga zlorablajo. Tako je za nas ljudi lahko »ljubezen« marsikaj – odvisno pač od naših dispozicijskih mrež, od tega kar smo nekoč izkusili ... Prek nezavednega procesiranja afektivnih – iz telesa izhajajočih – informacij izkušnje, ki se ponavlja vedno znova, se vzpostavi ekstrakcija »pravil«, prototipov in povezav. Odveč je spet ponavljati, da uskladičenje primarnega odnosa v tako globokem možganskem zapisu ostane prototip naših kasnejših

medosebnih odnosov. Primarni odnos se zabeleži v krogotoke, ki so stabilne dispozicijske reprezentacije, so vztrajne in jih je težje spreminjati. So kot neki skelet našega dožemanja sebe in sveta zunaj.

V najzgodnejši fazi opazovanja lahko opazujemo novorojenčkovo in dojenčkovo predprogramirano vstopanje v interakcijo z okoljem. Fizično okolje in negovalca – kot okolje – pomeni realne danosti, ki določajo omejitve izkušenj specifičnega otroka, ki s seboj na svet prinaša svoj lastni predorganiziran odzivni sistem. So bolj ali manj enostavni otroci in so bolj ali manj odzivni negovalci. Izredno nevarna je kombinacija ranljivega malčka in ranljivega negovalca. Tak odnos je težak za oba. Starši večinoma vstopamo v svoje starševstvo z najboljšimi nameni. Lahko nam je kak otrok prevelik izziv. Nas lahko dela nezadovoljne, nesrečne ... Če pa otrok naleti na starša, ki ne zmore negovalne naloge, se mu zgodi več kot le to, da je nesrečen. Njegovi navezovalni sistem išče kompromis, kako od takega negovalca dobiti minimalno varnost in zavetje. Na podlagi svoje vrojene odpornosti lahko iz te nege pride bolj ali manj poškodovan, nikoli pa ne brez posledic. Navezovalni sistem, s katerim vstopa otrok, in negovalni sistem, ki ga ima starš, nista dvosmerna. Negovalci smo tu, da poskrbimo za tiste, ki so na nas navezani!

V opazovanju primerjamo, kako različne ponavljajoče se izkušnje so deležni malčki. Smo prisotne pri najbolj intimnem človeškem. V tišini spremljamo dojenje, previjanje, spanje, pomirjanje joka, nemoč mame pri prepoznavanju otrokove stiske ... To so za otroka stalno ponavljajoče izkušnje. Stotine ur dojenja, previjanja ... pušča vzorce ... V zgodnjem življenju opazujemo, da je vedno v ospredju telo. Občutki v telesu in iz njih porajajoča se čustva so osrednji vidik biološke regulacije. Dojenček (in malček) nima v svojem mentalnem še razvitih območij, s katerimi bi reguliral ta zahtevna stanja – vezana na osnovne potrebe. Ko se pojavi motnja homeostaze, se pojavi telesna potreba. Iz telesa izhajajo primarna čustva, ki so predorganizirano vpisana. Strah, jeza, žalost, gnus in veselje so primarna čustva, ki so prirojen odziv na stanje zunaj in/ali znotraj telesa. Ob močni aktivaciji potrebujejo zunanjega regulatorja, ki otrokovo nevzdržno stanje sprejme, ga znotraj sebe zdrži, predela in v uporabni obliki vrne otroku in ga tako pomiri ter umiri vegetativno vzbujenje. Ta teoretični koncept nevtralizacije in vzpostavljanja varnega zatočišča opazovalec nenehno spremlja. Kako otroka pomirjati, potolažiti, ustavljati pretirano ekscitacijo, kako se odzivati na jezo, žalost, zavist ... vsaka družina

in vsak član znotraj nje določa kulturo družine, vrednote in prepričanja. Vemo, da se bodo pomembne izkušnje vpisovale v krogotoke ob določeni čustveni spremljavi. Ta bo postala notranja pokrajina, ki se bo aktivirala kot čustveno ozadje. To je naše notranje stanje, ko so odsotna močna čustva in obstaja telo v navidezni »tišini«. Včasih je komu to stanje tako nevzdržno, da nepretrgoma išče bolj ali manj močne impulze, ki bi prekrili ozadje.

6. Travma

Primarna čustva odgovarjajo specifičnim stanjem telesa in niso kulturološko pogojena. So (pogosto) tako močna, da malček potrebuje odrasle možgane, ki mu pomagajo procesirati nevzdržna telesna stanja in občutke, ki iz njih izhajajo. V možganih se taka zelo stresna stanja močno vpisujejo. Nevrotransmitterski in humoralni stresni mediatorji so v (pre)visokih količinah toksični. Tako se v možgane vpisuje travma. Travmatizirajoč negovalen odnos je katastrofa za nastajajoče možgane! Vse več se ve o epigenetskem dedovanju. To je kemijski prenos biološke informacije na naslednje generacije, kjer se ne zgodi sprememba na zapisu DNK, ampak se spremeni aktivnost genov zaradi kemične »oznake« določenih genov. Travmatski življenjski dogodki – in travmatski negovalni odnos je ena najhujših travm za človeka – so eni najpomembnejših razlogov za epigenetski odziv celic. Medicinska in psihiatrična stroka sta dolžni poskrbeti za družine, ki so izpostavljene (takemu) prenosu travme. Programi, ki pomagajo pri rokovanju v zgodnji negi, so marsikje že dobro razviti.

Psihoterapija v kasnejšem obdobju poskuša doseči ta zgodnja območja razvoja duševnosti. Ponudi varen, konstanten, sprejemajoč odnos, ki pomaga bolniku vzpostaviti okolje regulacije afekta v odnosu z drugim. Ta pomoč pri regulaciji omogoča povezovanje zgodnjega procesiranja čustev, ki se odraža v nezavednih čustvenih procesih in motivacijah, ki so ga pripeljale do težav ali trpljenja, z višjimi možganskimi strukturami. Proces terapije omogoča postopno integracijo med amigdalo in medialnim prefrontalnim korteksom, kjer so področja za »mišljenje« čustev. Nevroplastičnost omogoča, da tudi implicitni spomini pridejo v povezavo z drugimi omrežji. Dovolj dolgotrajna korektivna izkušnja ublaži zapise in ustvarja nove, pomembne povezave. Da je tako, vemo že dolgo, kar obstaja znanje, da varen in stabilen odnos zdravi.

7. Razvoj

Množina krogotokov v korteksu – tem našem posebnem evolucijskem darilu – pa je prožnih. Naša učljiva narava je rezultat te prožnosti. Potrebujemo krogotoke, ki se neprestano spreminjajo, saj sicer ne bi prepoznavali stalno spreminjajočega se okolja, v katerem živimo. Spoznamo svoj obraz v zrcalu in ne zaznamo sprememb, ki počasi in vztrajno spreminjajo našo podobo. Navidezna stalnost je iluzija našega dojetja, da sami ostajamo isti, medtem ko se vse okrog nas spreminja.

Med razvojem otroka opazujemo porajanje sekundarnih čustev. So nianse primarnih. Počasi se utrjujejo in postajajo bolj ali manj posrečeni odzivi na percepcije. Tudi pri tem potrebujejo negovalca. Vidimo starša, ki otroku pomaga zdržati neki občutek. Z osredotočanjem na telo mu začne ponujati poimenovanje za stanje, v katerem je. Postopoma mu pomaga iskati povezave med občutkom – čustvom in situacijo, ki je sprožila to stanje. Pomoč pri razvoju emocionalnega, občutiti svoje občutke in ozavestiti svoja čustva, je dragocena dediščina dobre nege. Ko otrok raste in se porajajo čustva, ki so bolj kompleksna in lahko pri negovalcu vzbujajo njegove lastne močne odzive, vidimo prenos specifičnih »zaželenih« in »nezaželenih« ali celo »prepovedanih« čustev. Otrok se uči z opazovanjem starša rokovanja s čustvom, naj bo to funkcionalno ali ne. Včasih nas v opazovanju čisto pretrese otrokova zrcalna ponovitev akcije starša. Paradoks je, da lahko ta ista akcija otroku ni dovoljena, ker se starši svojega ravnanja sploh ne zavedajo. Kot opazovalec ostaneš pri tem nem in razmišljujoč. Prisoten si ob razvoju nove duševnosti. Spoznavaš spet, da so čustva naša pomembna oprema, ki služi prepoznavanju pomembnih informacij iz okolja in imajo tudi komunikacijski pomen. Drugim sporočajo o našem notranjem stanju.

Občutki – čustva nam omogočijo, da usmerimo pozornost na neki vidik med množino v organizem vstopajočih podatkov. Telo nas opozori, da se dogajajo stvari, ki jih ni pametno spregledati. Občutiti stanja, prinaša mnogo informacij in nam omogoča, da smo v svojih odzivih bolj prožni. Na tak način prevzamejo desni možgani svoj uravnotežen delež v naši racionalnosti.

V observaciji malček iz tedna v teden razvija nove veščine, nove vidike doživljanja in komunikacijske poti. Pogosto nam vloga poslušalca in opazovalca pokaže polnost življenja posameznika, družine in vse pomembne vezi. Mnogokrat nam dokaže, da so naša prepričanja samo predpostavke in da nas ljudje in

življenje presenetijo, če pustimo svoj um odprt za vtise. Učimo se ravnovesja med svojim delovanjem in prepuščanjem. V vse odnose vstopamo s svojimi izkušnjami in v njih vnašamo svoje predstave. Spoznamo, da so vredni trenutki, ki jih živimo, in da puščamo sledi v tistih, ki iščejo v nas zatočišče. Naj bodo to otroci ali bolniki ...

8. Zaključek

Biologi pravijo, da imajo nevarne živali, kot so zveri in roparice, pri agresiji do sovrstnikov predorganiziran vpis zadržka, inhibicije. Take živali premagajo pripadnika svoje vrste, ga pa ne pokončajo. Nenevarne živali tega zadržka nimajo. Ljudje sodimo med nenevarne živali. Možgani so nas naredili nevarne! Zadržka pobijati se med seboj pa nimamo vpisanega! Samo zelo humana nega in sočutje do vseh malčkov na svetu bi lahko naredili ta svet varen. Sedanji čas pa kaže, da vsa spoznanja in izkušnje nimajo glasu proti kratkoročnim ciljem. Ampak na svojem majhnem dosegu lahko na majhno spreminjamo svet ...

Naša opazovanja se v treh družinah bolj ali manj bližajo koncu. Zaključek je povezan s poslavljanjem in rahljanjem vezi, po drugi strani pa odpira prostor, čas in pogum za novo. Obetamo si, da bo opazovanje nastajanja duševnosti »in situ« postalo del zanimanja ljudi, ki si želimo postati umetniki poslušanja.

10. september – svetovni dan preprečevanja samomora

Anka Zavasnik, univ. dipl. psih., spec. klin. psih.

predsednica Slovenskega združenja za preprečevanje samomora

Svetovni dan preprečevanja samomora zaznamujemo že od leta 2003, ko sta Mednarodna zveza za preprečevanje samomora (IASP) in Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) izbrali 10. september za dan, namenjen ozaveščanju družbe o pomenu preprečevanja samomora. Dejavnosti, ki potekajo v deželah po vsem svetu, imajo različne vsebine: od ritualov (kot je na primer prižiganje sveč), namenjenih spominu na bližnje, ki so storili samomor, organizacije predavanj za širšo javnost in/ali strokovnjake, poročanja v medijih o možnostih in pomenu preprečevanja samomora, organizacije

Letos sta IASP in SZO predlagala skupno akcijo Prekolesarimo svet, v kateri bi udeleženci skupaj prekolesarili vsaj 40075 km, kolikor znaša obseg Zemlje, in tako simbolizirali povezanost vsega sveta v prizadevanju za preprečevanje samomora.

Akciji se je pridružila tudi Slovenija, ki ji je s sodelovanjem štirih različnih inštitucij uspelo v svetovni sklad prispevati več kot 30000 prekolesarjenih kilometrov. Skupno delo strokovnjakov z Nacionalnega inštituta za javno zdravje, Ozare Slovenija, Slovenskega centra za raziskovanje samomora z Inštituta Andreja Marušiča Univerze na Primorskem in Slovenskega združenja za preprečevanje samomora sta vodili Saška Roškar (NIJZ), nacionalna predstavnica Slovenije v Mednarodni zvezi za preprečevanje samomora, in Vita Poštuvan (SCSR UP IAM). Informacije o akciji, prijava udeležencev in poročanje o prevoženih kilometrih pa so potekale prek spletnih strani naštetih inštitucij.

Morda se na prvi pogled hitro postavi vprašanje, kakšen smisel imajo takšne akcije in kaj ima kolesarjenje skupnega s preprečevanjem samomora? Odzivi udeležencev so dali jasen odgovor. Pomembno je, da so se akcije udeležili moški, ki jih je sicer težko vključiti v preventivne in terapevtske dejavnosti. Sklepamo lahko, da je tak način sodelovanja zanje zanimiv in jim omogoča izražanje čustev (izkazano v spontano napisanih sporočilih). Lahko te informacije predstavljajo osnovo za oblikovanje moškim primernejših psihoterapevtskih tehnik?

Je zgolj slučaj, da je v osrednjem slovenskem dnevniku Delo prav ob svetovnem dnevu preprečevanja samomora začel v podlistku izhajati roman Jay Asher Trinajst razlogov, ki opisuje doživljanje mladostnice v obdobju pred samomorom? Upam in verjamem, da je odločitev za objavo bolj povezana s spremembami stališč do samomora, ki v naši družbi postaja

vedno manj tabuiziran tudi zaradi številnih preventivnih dejavnosti slovenskih suicidologov že vse od sredine prejšnjega stoletja.

Povezanost, ki je osrednji pojem letošnje akcije, je za preprečevanje samomora ključna na več ravneh. Za posameznika v stiski lahko predstavlja povezanost z bližnjimi motiv za življenje. Povezanost med samomorilno ogroženim posameznikom in zdravstvenim sistemom zagotavlja pravočasno in učinkovito zdravljenje. Povezanost različnih služb v javnem sektorju omogoča, da je strokovna pomoč samomorilno ogroženim osebam dostopna 24 ur dnevno in brez administrativnih ovir. Povezovanje in sodelovanje inštitucij in strokovnjakov suicidologov na nacionalni in mednarodni ravni pa pospešuje pretok znanja in zagotavlja visoko raven strokovne doktrine na področju raziskovanja, preprečevanja in klinične prakse.

Velik delež teh povezav je bil v Sloveniji vzpostavljen že v drugi polovici prejšnjega stoletja in uspešno prenesen v našo novo, samostojno državo. Tako dve za preprečevanje samomora zelo pomembni službi letos praznujeta visoki obletnici delovanja: Center za izvenbolnišnično psihiatrijo 60 let in Enota za krizne intervencije 40 let. Prav kmalu, januarja 2015, pa bo poteklo 35 let od ustanovitve Klica v duševni stiski – prve telefonske krizne linije v Sloveniji. S tako dobro organizirano mrežo pomoči in raziskovalno dejavnostjo so si slovenski suicidologi pridobili izjemen ugled tudi v Mednarodni zvezi za preprečevanje samomora. Še vedno ga ohranjamo, saj je na 15. evropskem simpoziju o preprečevanju samomorilnega vedenja, ki je potekal konec avgusta v Talinu v Estoniji, s svojimi prispevki sodelovalo kar osem strokovnjakov iz Slovenije.

Je dovoljeno upati, da bo tudi v prihodnosti Slovenija zagotavljala hitro in dostopno strokovno pomoč samomorilno ogroženim osebam? Omogočala razvoj in delovanje novih raziskovalnih centrov ter podpirala širjenje različnih oblik pomoči tudi v nevladni sektor? Poskrbela za izobraževanje suicidologov (raziskovalcev in klinikov) in jim še naprej omogočala sodelovanje v mednarodnih projektih?

Vse to je nujno potrebno, saj je število umrlih zaradi samomora, kljub nekoliko nižjemu samomorilnemu količniku (21,76 za leto 2013), še vedno previsoko; leta 2013 je po podatkih NIJZ v Sloveniji umrlo 361 moških in 87 žensk.

Biperiden as a cause of a cognitive decline – case reports

Kognitivni upad zaradi biperidena – prikaz primerov

Tea Terzić

University Psychiatric Hospital, Ljubljana Polje, Slovenia
Psihiatrična klinika, Ljubljana Polje

Aleš Kogoj

University Psychiatric Hospital, Ljubljana Polje, Slovenia
Psihiatrična klinika, Ljubljana Polje
Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Correspondence:

Tea Terzić

University Psychiatric Hospital, Studenec 48, 1260 Ljubljana
E-mail: tea.terzic@gmail.com
Phone: +386 41 926 140

Abstract

Introduction

Anticholinergic drug biperiden is used to treat and prevent the extrapyramidal side effects of antipsychotic therapy. With its anticholinergic properties it affects cognitive functions, especially while concomitant drugs with anticholinergic effects are used.

Methods

We present a severe cognitive decline in four patients treated with 2 to 6 mg of biperiden daily.

Results

A significant improvement of 3 to 8 points on Mini mental state exam was noticed immediately after discontinuation of biperiden in patients with psychosis and dementia.

Conclusions

Biperiden is frequently prescribed, in spite of known deterioration of cognitive functions following its administration. In elderly patients even a small dosage of biperiden can cause a significant cognitive decline which can manifest as dementia – like a syndrome or worsening of actual dementia.

Key words: cholinergic antagonists – cognition – psychotic disorders – dementia

Izvleček

Uvod

Antiholinergik biperiden se uporablja za zdravljenje in preprečevanje ekstrapiramidnih neželenih učinkov povzročenih z antipsihotiki. S svojim antiholinergičnim delovanjem vpliva na kognitivne funkcije, še posebej ob sočasni uporabi z drugimi zdravili z antiholinergičnim delovanjem.

Metode

V prispevku predstavljamo hud kognitivni upad pri štirih bolnikih, zdravljenih z 2 do 6 mg biperidena dnevno.

Rezultati

Pri bolnikih s psihozo in demenco je bilo po ukinitvi biperidena opazno bistveno izboljšanje rezultata Kratklega preizkusa spoznavnih sposobnosti za 3–8 točk.

Zaključki

Kljub znanemu poslabšanju kognitivnih funkcij po uporabi biperidena, se slednjega še vedno pogosto uporablja. Pri starejših bolnikih lahko že majhen odmerek biperidena povzroči pomemben kognitivni upad, ki se lahko kaže kot sindrom demence ali kot poslabšanje že prisotne demence.

Ključne besede: holinergični antagonist – spoznavne sposobnosti – psihotična motnja – demenca

Background

The anticholinergic medications are primarily used to treat medication-induced movement disorders, particularly neuroleptic-induced parkinsonism, acute dystonia and postural tremor (1). They block muscarinic receptors, which are distributed widely in the brain. The central side effects of anticholinergics are associated with decrease in cognitive functioning, including memory, learning, attention and executive function. The peripheral side effects can manifest as blurred vision, dry mouth, hyperthermia, constipation and urinary disturbances. The central and peripheral side effects can be more pronounced when concomitant medications with anticholinergic properties are used.

Insight into the major role of the central cholinergic system in memory arose from the finding that cognitive deficits are correlated with extensive cholinergic cell loss in the brain in Alzheimer's disease (2). Anticholinergic effects of the antiparkinsonics can cause cognitive impairment in non-psychiatrically ill subjects and in patients with schizophrenia (3) and

represent widespread cause of delirium in elderly patients (4). Study of community-dwelling elderly people showed that the use of medications with anticholinergic properties was significantly associated with low cognitive performance (5). Another study showed that continuous anticholinergic use was a strong predictor of mild cognitive impairment, which was documented as poor performance on reaction time, attention, delayed non-verbal memory, narrative recall, visuospatial construction and language tasks (6). Positron emission tomography revealed that long-term anticholinergic therapy causes bilateral diffuse decrease of glucose metabolism in the cortex, basal ganglia, thalamus, hippocampus and cerebellum (7). Biperiden is often used as an anticholinergic to treat antipsychotic-induced side effects. Motor learning, visuospatial processes and episodic memory were shown to be impaired by biperiden (2). Biperiden had a marked dose dependent amnesic effect and induced amnesia in memory acquisition and retrieval phases (8).

Despite well known devastating effect of anticholinergics on cognitive functions, they are still often used. Cases of severe cognitive decline due to biperiden are presented to rise awareness of side-effects while prescribing anticholinergics.

Subjects

Clinical case 1

A 56-year-old retired factory worker with paranoid schizophrenia was admitted to our psychiatric clinic for the third time. In the past years he was suffering from psychotic episodes with delusions and was recently treated with olanzapine 10 mg, risperidone 1 mg and biperiden 2x2 mg.

At admission the patient stated that he had experienced a tremor in his hands, speech difficulties and a left body tilt for two weeks. Otherwise he felt well, psychosis was in a stable remission. His ex-wife reported that his condition got worse in the last months so that he could not find things in his apartment and no longer knew how to use various items. Five days before admission he was examined by a neurologist, who wrote that the patient had tardive dyskinesia due to antipsychotic treatment. Two days before admission he was examined at an emergency department because of a high body temperature (38.6 °C), confusion, coughing and dyspnea. He was treated with antibiotics due to bacterial infection of unknown origin.

The patient was conscious, oriented in place, but not in time. The Mini Mental test score (MMSE) result was 17/30 and the Clock drawing test 0/4 points (Picture 1). There was an obvious dysfunction of short-term memory and concentration, his speech was incoherent. There were no florid psychotic symptoms, he was euthymic and without suicidal tendencies. He could not walk alone, had an unstable gait, body tilted to the left, a hand tremor and an increased muscle tone of the upper extremities. At admission the blood pressure was 205/125 mmHg, otherwise the physical examination showed no abnormalities.

On the first day of hospitalisation the antipsychotics were discontinued. There was a rapid improvement in his motor functions, but the cognitive decline had not changed. Biperiden was discontinued on the fifth day. A rapid improvement of the cognitive functions was immediately observed. On the eighth day of hospitalisation the MMSE result was 25/30 points, and the Clock drawing test 4/4 (Picture 1). He was oriented in time and place. Dystonia disappeared,

leaving only a minor increase of the muscle tone of the left upper extremities. New antihypertensive therapy was prescribed. He was discharged with quetiapine 25 mg bid. Higher dosage of quetiapine was later prescribed.

The patient was admitted to hospital as rapid progressing dementia. While receiving olanzapine, risperidone and biperiden, he was also treated with an antibiotic, which can also influence pharmacokinetics of other medications. After discontinuation of both antipsychotics, the extrapyramidal side effects ceased, but his cognitive functions improved only after the discontinuation of biperiden.

Clinical case 2

A 59-year-old female patient was taking fluphenazine for two years because of paranoid delusions. At the age of 68 she became frightened due to exacerbation of persecutory delusions and was taking fluphenazine for the second time, for one year. The third outburst of psychotic symptoms began at the age of 73, when fluphenazine 2,5 mg tid, biperiden 2 mg tid, and citalopram 20 mg daily were prescribed. Following months the dosage of fluphenazine and biperiden was slowly reduced to 2,5 mg daily and 2 mg daily, respectively. Even though she remained free of psychotic symptoms, she complained about forgetfulness. Addenbrook's Cognitive Assessment confirmed cognitive decline (67/100) with the most prominent decline in memory subscale (16/26). MMSE score was 24/30. After discontinuation of biperiden, the patient reported improvement of memory, which was also confirmed with Addenbrook's Cognitive Assessment memory subscale (21/26) and MMSE (28/30).

Patient with delusional disorder was treated with fluphenazine and biperiden. After discontinuation of biperiden she noticed improvement of memory and no extrapyramidal side effects emerged. Dosage of antipsychotic remained unchanged. This case shows that even a low dosage of biperiden (2 mg daily) can affect cognitive functions.

Clinical case 3

A 89-year-old female patient with Alzheimer dementia was treated for a cognitive decline and occasional hallucinations and delusions in the outpatient unit of our psychiatric clinic. While living in a retirement home, she was treated with quetiapine 25 mg bid, olanzapine 5 mg and biperiden 2 mg tid.

During her first appointment at Psychogeriatric outpatient unit her son told that she had an intensive hand tremor for a month, which improved after she received higher biperiden dose (from 2 mg to 6 mg per day), but the cognitive decline got worse. She was frightened and had a feeling that someone is coming in her room at night.

The patient was conscious, oriented in place, but disoriented in time. There was a dysfunction of short-term memory and concentration, the MMSE was 17/30 points (a year and a half earlier the score was 22/30). She suffered from delusions and probably, hallucinations. She had a tremor of the right hand and the head and an increased muscle tone of the upper right extremity. Palmomental reflex was positive.

After consultation with a neurologist biperiden was discontinued and treatment with topiramate 25 mg bid was prescribed. One month later the tremor was alleviated and improvement of the cognitive function was noticed. The MMSE score was 20/30 points. The delusions and hallucinations yet remained, therefore olanzapine 5 mg was prescribed. We also started treatment with rivastigmine.

Patient with Alzheimer's disease benefited least of all after biperiden discontinuation. However, the three points improvement on MMSE presents approximately a progress of disease within one year. Acetylcholinesterase inhibitors, which are used for treatment of Alzheimer's disease only seldom improve cognitive functions in such an extent.

Clinical case 4

75-year-old female patient with dementia of mixed etiology was admitted to our psychiatric clinic for the third time. She suffered from an acute cognitive decline, tardive dyskinesia and dystonia. In the past she was hospitalised due to depression with psychotic symptoms. Her medication was unchanged for the last ten years (amitriptyline 25 mg tid, clozapin 25 mg – 50 mg – 25 mg, biperiden 2 mg tid, lorazepam 1,25 mg + 2,5 mg). Memantine 20 mg was added after cognitive decline was noticed. High blood pressure was treated with enalapril 20 mg bid.

At admission she complained about sleeplessness and fatigue. She first noticed mild oral tardive dyskinesic movements 15 years ago. Afterwards the movements became more intense and spreaded to the legs and arms. In the last 6 months she noticed difficulties in walking and a right body tilt. Neurologist excluded parkinsonism.

The patient was conscious, oriented in time, but not in place. She was able to answer the questions only after long breaks, there was an obvious lack of concentration and cognitive dysfunction; the MMSE score was 12/30 points. There was also an obvious dysfunction of speech fluency, short-term memory and language. However no florid psychotic symptoms were observed, she was euthymic and without suicidal tendencies. She had orofacial and hand dyskinesia, and a right body tilt.

During hospitalisation we discontinued treatment with biperiden, memantine and lorazepam. There was a rapid improvement of the cognitive functions (the MMSE scored 18/30 points), especially the fluency of speech. Increased anxiety was alleviated with propranolol (40 mg three times daily) and consequently reduction of enalapril followed. Later, there was a subtle improvement of tardive dyskinesia during slow reduction of dosage of clozapin, which was ultimately discontinued. Amitriptyline was replaced with mirtazapine 30 mg daily and venlafaxine 75 mg daily, her final MMSE score was 21/30.

Patient with dementia of mixed etiology, depressive symptoms and tardive dyskinesia was treated with three drugs known for their anticholinergic properties: amitriptyline, biperiden and clozapin. Discontinuation of biperiden resulted in cognitive improvement. However, observed improvement could be also due to simultaneous discontinuation of benzodiazepines. She additionally improved after cessation of amitriptyline and clozapine.

Results

In all cases improvement of cognitive functions was noticed after discontinuation of biperiden. The effect on MMSE is presented in table 1. In addition, in case 1 significant improvement in Clock drawing test was described, in case 2 a significant improvement in Addenbrook's Cognitive Assessment, especially on memory subscale, was noticed, and in case 4 more fluent speech was also observed.

Discussion

As Nerat & Kos presented, 22.4 to 35.9 per cent of the elderly patients in Slovenia were prescribed at least one inappropriate medication (9). In addition, side-effects are more frequent in elderly patients. It is therefore necessary to pay special attention when prescribing medications to elderly patients.

It is well documented that cholinergic activity is reduced in patients with Alzheimer's disease. Furthermore, acetylcholinesterase inhibitors can also be effective in dementia with Lewy bodies and vascular dementia. Therefore, a significant cognitive improvement after discontinuation of biperiden, which occurred in our patients with dementia, was expected. Surprisingly, patients with psychosis benefited even more from discontinuation of biperiden compared to patients with dementia. We presented cases of severe cognitive decline due to anticholinergic activity, which is equal to cognitive decline during up to three years of progression of Alzheimer's disease.

Biperiden has an important influence on patient's cognitive functioning. Many psychiatrists are prescribing it for prevention or treatment of extrapyramidal side effects of antipsychotic therapy. The medication is often prescribed for long periods of time. Discontinuation of long-term biperiden use in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics may improve cognitive function, subjective quality of life and psychiatric symptoms with no significant adverse effects (10). Cognitive symptoms are relatively reversible after the discontinuation of biperiden.

Anticholinergic medications may also reduce the effectiveness of antipsychotic medications (11) or even induce psychotic symptoms in schizophrenia by weakening the brain's ability to inhibit repetitive and irrelevant incoming sensory stimuli (3). Anticholinergics can also commonly cause drug induced delirium (12). Several medications are known for their anticholinergic activity: sedating antihistamines, antispasmodics, oxybutynin, ipratropium bromide, muscle relaxants, iphenoxylate/atropine and antiarrhythmics. The most important medications with anticholinergic activity in psychiatry are some antipsychotics, antidepressants and anticholinergic antiparkinsonian agents like biperiden. Atypical antipsychotics differ in their affinity for binding to muscarinic receptors, olanzapine and clozapine have the highest (13). Thioridazine and tricyclic antidepressants are also known for a significant anticholinergic activity.

Schizophrenia is a chronic disease with cognitive symptoms present in many patients even without anticholinergic treatment. On the other hand, patients with dementia can have psychotic and depressive symptoms which need to be treated. While taking medicines with an anticholinergic activity, cognitive functions may be significantly affected. In elderly patients even small dosage of biperiden can cause significant cognitive decline which can manifest as a dementia-like syndrome or worsening of actual dementia (14). The choice of appropriate antipsychotic and antidepressive therapy is therefore necessary to avoid additional cognitive decline.

Conclusion

Our cases present influence of biperiden on cognitive functions in patients with dementia and psychosis. Recognition of cognitive decline and correct identification of its cause is crucial for appropriate treatment and better prognosis. Mild memory problems caused by anticholinergic effects might well be overlooked in patients who were already cognitively impaired or sedated (15), despite the availability of the quick screening tests for cognitive functions. Failure to identify anticholinergic side-effects may lead physicians to use other drugs to treat symptoms, rather than to quit the responsible ones (16). Discontinuation of all medications with possible anticholinergic effect has to be considered before cognitive modulators are prescribed.

Conflict of Interest.

None to declare.

References

1. Sadock BJ & Sadock VA: Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry, 1004–6. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
2. Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BGC, Ruigt GSF, Hulstijn W. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharmacol* 2005; 181: 582–94.
3. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, et al. Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998; 24: 189–202.
4. Tune LE. Anticholinergic delirium: assessing the role of anticholinergic burden in the elderly. *Current Psychosis & Therapeutics Reports* 2004; 2: 33–6.
5. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Reglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 143–151.
6. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332: 455–592.
7. Nishiyama K, Momose T, Sugishita M, Sakuta M. Positron emission tomography of reversible intellectual impairment induced by long-term anticholinergic therapy. *J Neurol Sci* 1995; 132: 89–92.
8. Kimura Y, Ohue M, Kitaura T, Kihira K. Amnesic effects of the anticholinergic drugs, trihexyphenidyl and biperiden: differences in binding properties to the brain muscarinic receptor. *Brain Res* 1999; 834: 6–12.
9. Nerat T, Kos M. Analysis of inappropriate medication prescribing in Slovenian elderly patients based on the Beers and Laroche criteria. *Zdrav Var* 2011; 50: 34–44.
10. Ogino S, Miyamoto S, Tenjin T, Kitajima R, Ojima K, et al. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2011; 35(1): 78–83.
11. Johnstone EC, Crow TJ, Ferrier IN, Frith CD, Owens DG, Bourne RC, et al. Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychol Med* 1983; 13: 513–27.
12. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 2004; 80(945): 388–93.
13. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Kirshner MA, et al. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2006; 88: 63–72.
14. Pirtošek Z. 'Bad guys' among the antiparkinsonian drugs. *Psychiatr Danub* 2009; 21(1): 114–18.
15. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista (eds): *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 222–6. Arlington: American Psychiatric publishing, 2007.
16. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci* 2009; 30: 87–92.

Diagnosis	Gender	Age (years)	Daily biperiden dosage (mg)	Improvement of MMSE
Schizophrenia	M	56	4	+8
Delusional disorder	F	74	2	+4
Alzheimer's dementia	F	89	6	+3
Dementia of mixed etiology, depression	F	75	6	+6

Table 1. Improvement of MMSE and dosage of biperiden.

MMSE – Mini Mental test score

Prikaz kliničnega primera 73-letne bolnice s hiponatremijo po uvedbi terapije s paroksetinom

Tea Terzić, dr. med.

doc. dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med., spec. psih.
Psihiatrična klinika v Ljubljani

Ključne besede: SSRI, stranski učinki, hiponatremija, SIADH

Izveček

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina so pogosto predpisani antidepresivi. Vedno več se jih predpisuje pri starejših bolnikih, pri katerih je pogosto součinkovanje z ostalimi zdravili. V članku predstavljamo klinični primer 73-letne bolnice z zmerno depresivno motnjo, pri kateri se je po uvedbi paroksetina pojavila zmerna hiponatremija.

Uvod

Hiponatremija je stranski učinek, ki se lahko pojavi pri zdravljenju s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (dalje SSRI) (1). Najpomembnejši dejavniki tveganja za razvoj hiponatremije so starost, nizka telesna teža in ženski spol (2), nizka koncentracija natrija v plazmi (pod 138 mmol/l) pred uvedbo SSRI (3) in sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na razvoj hiponatremije (nesteroidni anti-revmatiki, ACE-inhibitorji, diuretiki) (4, 5, 6).

Patofiziološki mehanizem nastanka hiponatremije je verjetno povezan s sindromom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (dalje SIADH) (7). Znanstvene raziskave na miših so pokazale, da so serotoninski nevroni lahko vključeni v aktivacijo izražanja antidiuretičnega hormona (ADH) v hipotalamusu v paraventricularnem in supraoptičnem jedru

(8). Antidiuretični hormon se izloča iz posteriorne hipofize in deluje na ledvične tubule, kjer se voda reabsorbira iz urina. Pri SIADH se izloča preveč ADH, kar vpliva na zadrževanje vode v krvi in posledično na hiponatremijo. O SIADH govorimo, ko je prisotna hipotonična hiponatremija (koncentracija natrija v plazmi pod 130 mmol/l), hkrati pa je prisotna visoka osmolarnost urina glede na nižjo osmolarnost plazme in zvišana koncentracija natrija v urinu ob normalnih funkcijah ledvic, nadledvičnih žlez in ščitnice (9).

Hiponatremija se lahko pojavi pri zdravljenju z vsemi antidepresivi. V študiji bolnikov, starih od 63 do 90 let, ki so imeli uveden paroksetin, so ugotavljali, da je 12 odstotkov bolnikov razvilo hiponatremijo, in sicer v povprečju v devetih dneh po uvedbi paroksetina (3).

Klinična slika hiponatremije je v zgodnjih stadijih nespecifična. Kaže se s slabostjo, letargijo, utrujenostjo, glavobolom, mialgijo in razdražljivostjo. Napredujoča klinična slika se kaže z vedno resnejšimi simptomi in znaki, ki se lahko stopnjujejo do zmedenosti, krčev, izgube zavesti in smrti. Ko se koncentracija natrija v plazmi spusti pod 115 mmol/l, se lahko pojavi možganski edem.

Zdravljenje se začne s takojšnjo ukinitvijo SSRI in drugih zdravil, ki povzročajo hiponatriemijo. Če je hiponatriemija blaga, je zadosten ukrep restrikcija tekočine (800 do 1000 ml na dan). Dodajanje soli ne normalizira koncentracije natrija. Hiponatriemija namreč nastane kot posledica prevelike količine vode in ne pomanjkanja natrija v plazmi. Zmerna do huda hiponatriemija mora biti obravnavana na internističnem oddelku. Huda hiponatriemija je urgentno stanje, ki se zdravi z infuzijami hipertonične raztopine NaCl in diuretiki.

Prikaz primera

73-letna bolnica je bila drugič sprejeta na Enoto za krizne intervencije Psihiatrične klinike Ljubljana. Ob sprejemu je navajala mesec in pol trajajoče slabo počutje, ki ga je povezovala s skrbmi glede operacije, na katero je čakal njen mož. Opisovala je nespečnost, utrujenost čez dan, inapetenco s hujšanjem in brezvoljnost. Ob sprejemu je bila lucidna, utrujenega videza, vsestransko orientirana, redkobesedna, mišljenje je bilo formalno in vsebinsko urejeno, brez zaznavnih motenj. Čustvena lega je bila znižana, z amotivacijo, hipobulijo, inapetenco s hujšanjem, nespečnostjo in tesnobo. Potrdila je misli na smrt, samomorilne tendence je zanikala. Ob sprejemu je bila normotenzivna in kardiorespiratorno kompenzirana. Prejemala je terapijo z mirtazapinom 30 mg in alprazolamom 2 x 0,25 mg, po čemer ni čutila izboljšanja. Zaradi arterijske hipertenzije je prejemala še ramipril 5 mg/ hidroklorotiazid 25 mg in ramipril 10 mg. Sprejeta je bila z diagnozo zmerne depresivne motnje. Uveden je bil paroksetin 10 mg, mirtazapin je bil ukinjen.

Na dan sprejema so laboratorijski izvidi pokazali višjo vrednost MCV (98 fl), nekoliko zvišane ledvične retente (sečnina 12,3 mmol/l, kreatinin 92 mikromol/l), elektroliti so bili v mejah normale (K 4,2 mmol/l, Na 137 mmol/l). Lipidogram je pokazal nekoliko višje vrednosti holesterola, hepatogram in ščitnični hormoni so bili v mejah normale.

Paroksetin smo po petih dneh povišali na 20 mg zvečer, dodali smo še kvetiapin 25 mg zvečer. Na oddelku je bolnica navajala slabo počutje, skrb glede moževne operacije, vrtoglavico; težko se je vključila v skupino. Delovala je zmedena, negotova, anksiozna. Večkrat se je izgubila, občasno je zašla v sobe drugih bolnikov. Na kratkemu preizkusu spoznavnih sposobnosti je dosegla 25/30 točk. Izmerjen je bil tudi

povišan krvni tlak. Enajsti dan hospitalizacije je padla pred vhodom na oddelek, ob tem ni niti izgubila zavesti niti ni bruhalo.

Pri bolnici je šlo za sinkopo zaradi hiponatriemije ob SIADH. Premeščena je bila na internistični oddelek. Laboratorijski izvidi so pokazali hiponatriemijo (Na 112 mmol/l), znižan je bil tudi hematokrit (0,333). Takoj je bila ukinjena terapija s paroksetinom in ramiprilom. V petih dneh se je koncentracija natrija v plazmi dvignila na 132 mmol/l; klinična slika hiponatriemije je izginila.

Razpravljanje

Pri bolnici se je klinična slika hiponatriemije prepletala z depresivnimi simptomi, ki pa so lahko pri starejših bolnikih nespecifični. Dejavniki tveganja za razvoj hiponatriemije so bili prisotni (starost, ženski spol ter jemanje ACEI in diuretika). Laboratorijski izvidi so pokazali padec koncentracije natrija v plazmi do 112 mmol/l v enajstih dneh od uvedbe paroksetina. Po ukinitvi paroksetina in prilagoditvi antihipertenzivne terapije so se laboratorijske vrednosti in klinična slika hitro izboljšali.

Hiponatriemija je zaplet pri zdravljenju s SSRI, ki se zaradi nespecifičnih simptomov in znakov lahko spregleda. Pojavi se po uvedbi SSRI, je lahko prehodna ali vztrajajoča, po ukinitvi SSRI pa se koncentracija natrija v plazmi normalizira v nekaj dneh do tednih.

Hiponatriemija se lahko pojavi pri vseh SSRI in tudi pri drugih skupinah psihiatričnih zdravil. V preglednem članku, kjer so primerjali pogostost razvoja hiponatriemije pri različnih SSRI pri 736 bolnikih, so ugotovili, da se je hiponatriemija pojavila pri fluoksetinu v 75,3%, paroksetinu v 12,4% in sertralinu v 11,7% (10).

Pri starejših bolnikih in tistih z drugimi dejavniki tveganja za razvoj hiponatriemije je dobro preveriti koncentracijo natrija v plazmi pred uvedbo SSRI. Opozorjeni morajo biti na možnost pojava splošnega slabega počutja, utrujenosti, slabosti, mialgije in drugih kliničnih znakov hiponatriemije. V primeru pojava takšnih simptomov bi morali preveriti koncentracijo natrija v plazmi in v primeru dokazane hiponatriemije SSRI ukiniti. Koncentracijo natrija v plazmi je priporočljivo preveriti v največ dveh tednih po uvedbi SSRI ne glede na pojav kliničnih simptomov. Pri pojavu hiponatriemije lahko SSRI previdno zamenjamo z antidepresivom iz druge skupine. Če je potrebno s SSRI nadaljevati, lahko verjetnost ponovnega pojava hiponatriemije zmanjšamo z določenimi ukrepi. Pomembna je dolgotrajna omejitev

tekočin, bolniki pa se morajo izogibati drugim zdravilom, ki povzročajo hiponatriemijo. Določeni antidepressivi naj bi imeli manjšo verjetnost razvoja tega zapleta. Jagsch in sodelavci so opisovali, da je pri starejših bolnikih, ki so po citalopramu utrpeli SIADH, uvedba mirtazapina varna (11). Tudi o bupropionu je malo člankov, povezanih s hiponatriemijo (12).

Zaključek

V članku smo predstavili primer 73-letne bolnice z zmerno depresivno epizodo, pri kateri se je po uvedbi paroksetina v enajstih dneh klinično izrazila hiponatriemija zmerne stopnje. Bolnica je sočasno prejela tudi ACEI in diuretik. Pri starejših bolnikih, ki prejemajo antihipertenzivno terapijo, je pri uvedbi SSRI potrebna previdnost in redna kontrola krvne slike in elektrolitov. V primeru pojava hiponatriemije je treba SSRI ukiniti oziroma v primeru blagega odstopanja od normalnih vrednosti odmerke SSRI prilagoditi in bolnika skrbno spremljati.

Literatura:

1. Mago, R, Mahajan, Thase ME. Medically Serious Adverse Effects of Newer Antidepressants. *Current Psychiatry Reports* 2008, 10: 249–57.
2. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *J Clin Pharmacol* 1999; 47: 211–17.
3. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Corey SE, Begley AE, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adult. *Arch Intern Med* 2004; 164: 327–32.
4. Zawada ET. Renal consequences of nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Postgrad Med* 1982; 71: 223–30.
5. Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, Maslowski AH. Hyponatremia in congestive heart failure during treatment with captopril. *Br Med J* 1980; 281: 909.
6. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103(2): 601–6.
7. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(6): 788–92.
8. Vacher CM, Fretier P, Creminon C, Calas A, Hardin-Pouzet H. Activation by serotonin and noradrenaline of vasopressin and oxytocin expression in the mouse paraventricular and supraoptic nuclei. *J Neurosci* 2002; 22(5): 1513–22.
9. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The Am J Med* 1967; 42 (5): 790–806.
10. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can med assoc J* 1996; 155(5): 519–27.
11. Jagsch C, Marksteiner J, Seiringer E, Windhager E. Successful mirtazapine treatment of an 81-year-old patient with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 129–131.
12. Kim CS, Choi JS, Bae EH, Kim SW. Hyponatremia Associated with Bupropion. *Electrolyte Blood Press* 2011; 9(1): 23–26.

Neintervencijsko klinično preizkušanje varnosti in učinkovitosti olanzapina v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije

Asist. mag. Jurij Bon, dr. med., spec. psih.

Psihiatrična klinika Ljubljana, jure.bon@psih-klinika.si

Tanja Kohek

Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, tanja.kohek@krka.biz

Breda Barbič-Žagar, dr. med.

Krka d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, breda.zagar@krka.biz

Povzetek

Izvedli smo neintervencijsko klinično preizkušanje, v katerem je 167 ambulantno in bolnišnično zdravljenih bolnic in bolnikov s shizofrenijo ali bipolarno manijo, starih več kot 18 let, jemalo olanzapin v obliki filmsko obloženih tablet ali orodisperzibilnih tablet (Zolrix®/Zolrix® orodisperzibilne tablete, Krka, d. d., Novo mesto). Osemtedensko zdravljenje z olanzapi-
nom je končalo 159 bolnikov (95,2%). Začetni odmerek olanzapina je bil med prvim obiskom določen na podlagi klinične slike. Povprečni dnevni odmerek ob koncu preizkušanja je bil 13,4 mg. V zdravljenju z olanzapi-
nom se je po 8 tednih statistično značilno znižala ocena resnosti bolezni po lestvici CGI-S (kli-

nični globalni kazalnik resnosti bolezni), in sicer s $4,6 \pm 1,1$ («resno bolan») na $2,9 \pm 1,1$ («blago bolan») ($p < 0,0001$). Proti koncu raziskave se je pomembno izboljšalo tudi celotno zdravstveno stanje bolnikov, kar je pokazala ocena klinične učinkovitosti po lestvici CGI-I (klinični globalni kazalnik izboljšanja bolezni). Ob koncu preizkušanja se je stanje (izrazito, srednje, neznatno) izboljšalo pri 91% bolnikov. Zadovoljstvo z orodisperzibilnimi tabletami olanzapina je potrdilo 82,4% bolnikov. Varnost olanzapina je bila ocenjena na podlagi vzročno povezanih neželenih učinkov, kjer se je pokazalo, da skoraj tri četrtine (74,9%) zdravljenih bolnikov ni imelo nobenih neželenih učinkov. Klinično preizkušanje je potrdilo varnost in učinkovitost olanzapina v zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije.

Uvod

Shizofrenija je bolezen, ki človeka onespособi, in je eden od 20 najpogostejših vzrokov nezmožnosti v svetu. (1) Vpliva na vse razsežnosti človekovega življenja in spremeni dojemanje sebe in zunanjega sveta. Gre za duševno motnjo, ki jo je z dovolj zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem mogoče razmeroma dobro nadzorovati. V svetu predstavlja veliko gospodarsko in družbeno breme zaradi relativno velike pogostosti (prizadene skoraj 1% svetovne populacije), pojava bolezni že v mladosti, velikega vpliva na kakovost bolnikovega življenja, izobraževanja, dela in socialnega delovanja tako bolnikov kot njihovih družin ter zaradi visoke stopnje umrljivosti. Razvoj antipsihotikov druge generacije povečuje možnost izbire ustreznega zdravila ter tako omogoča učinkovito in varno zdravljenje ob zmanjšani jakosti in pogostosti neželenih učinkov. Izsledki nedavne metaanalize podatkov o primerjavi antipsihotikov druge generacije v zdravljenju shizofrenije kažejo na prednosti olanzapina v primerjavi z aripiprazolom, kvetiapinom, risperidonom in ziprazidonom. (2)

Tudi bipolarna motnja se v skupini razpoloženskih motenj uvršča med najbolj neprizanesljive bolezni. Klinična slika te bolezni se razlikuje od bolnika do bolnika, vsem pa je skupno nihanje razpoloženja med dvema poloma simptomov – manijo in depresijo. (3) Za zdravljenje bipolarnе motnje primarno uporabljamo psihotropna zdravila, s katerimi želimo zmanjšati izraženost simptomov, stabilizirati razpoloženje in preprečiti ponovitve bolezni. Zaradi različnega odziva bolnikov na zdravila je treba za vsakega določiti najustreznejšo vrsto zdravila, ki bo najbolj učinkovito in ga bodo bolniki najlažje prenašali. (4)

Namen preizkušanja je bil oceniti varnost in učinkovitost olanzapina v zdravljenju bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo s prvo epizodo ali ponavljajočimi se epizodami te bolezni.

Metode

V neintervencijskem kliničnem preizkušanju smo spremljali varnost in učinkovitost filmsko obloženih tablet olanzapina in orodisperzibilnih tablet olanzapina (Zolrix®/Zolrix® orodisperzibilne tablete, Krka, d. d., Novo mesto) v zdravljenju shizofrenije in bipolarnе manije. Primarni namen je bil pridobiti podatke o učinkovitosti in varnosti olanzapina v zdravljenju

bolnikov s shizofrenijo in bipolarno manijo, opredeljeno v skladu z merili mednarodne klasifikacije bolezni (International Classification of Diseases, ICD-10). Neintervencijsko klinično preizkušanje je odobrila slovenska komisija za medicinsko etiko.

Vključenih je bilo 167 bolnic in bolnikov s shizofrenijo ali bipolarno manijo. Začetni odmerek olanzapina je bil med prvim obiskom določen na podlagi klinične slike. Odmerjanje med celotnim preizkušanjem je temeljilo na klinični presoji raziskovalca. V preizkušanje nismo vključili bolnikov, preobčutljivih za olanzapin in druge sestavine zdravila, bolnikov s tveganjem za razvoj glavkoma z zaprtim zakotjem ter nosečnic ali doječih mater. Med preizkušanjem so bolniki opravili tri obiske: začetnega, kontrolnega po 4 tednih zdravljenja in končnega po 8 tednih zdravljenja. Za oceno jakosti bolezni smo uporabili lestvice celotnega kliničnega vtisa (Clinical Global Impression, CGI): klinični globalni kazalnik resnosti bolezni (Clinical Global Impression rating scale - Severity, CGI-S) in klinični globalni kazalnik izboljšanja bolezni (Clinical Global Impression rating scale - Improvement, CGI-I). (5) Prenašanje in varnost zdravljenja smo ocenili na podlagi evidentiranja in ocene neželenih dogodkov. Raziskovalci so na podlagi samoiniciativnega poročanja bolnikov o neželenih učinkih ocenjevali njihovo jakost, trajanje in vzročno povezavo z olanzapinom ter ukrepe, povezane z neželenimi učinki.

Ocene z vsemi lestvicami in podatke o varnosti zdravljenja smo pridobili na začetku raziskave ter po 4 in 8 tednih.

Statistična analiza

V statistično analizo so bile vključene vse bolnice in bolniki. Tisti z vrednostjo CGI-S 1 («ni bolan») ob prvem obisku so bili vključeni samo v demografsko analizo in analizo neželenih učinkov. Parameter učinkovitosti (CGI-S) je bil štet za ordinalno spremenljivko. Zaradi dovolj velikega vzorca je bil za ugotovitev statistične značilnosti razlike med povprečjema pri dveh meritvah v isti populaciji uporabljen asimptotični z-test, za intervalske ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja. Izračuni so bili opravljeni v programu Microsoft Office Excel 2010, poročilo pa je bilo napisano v programu Microsoft Office Word 2010.

Rezultati

V statistično analizo učinkovitosti so bili vključeni le podatki za 159 bolnic in bolnikov s shizofrenijo ali bipolarno manijo. Pri treh bolnikih je bil vzrok izključitve neupoštevanje navodil o zdravljenju, pri petih pa kršitev protokola. Srednja starost bolnikov je bila $47,6 \pm 15$ let. Moških je bilo 43%. Pri večini bolnikov (67,7%) je bila diagnosticirana shizofrenija (preglednica 1). Pred vključitvijo v preizkušanje se je 79,6% bolnikov že zdravilo s psihotropnimi zdravili, najpogosteje z olanzapinom, risperidonom, flufenazinom, kvetiapiinom in haloperidolom. 43 bolnikov (26,5%) sočasno ni jemalo drugega psihotropnega zdravila. Ob koncu preizkušanja se je odstotek bolnikov brez sočasnega psihotropnega zdravljenja povečal na 35,8% (58 bolnikov). Povprečni dnevni odmerek olanzapina v obliki filmsko obloženih tablet je znašal ob prvem obisku 11,6 mg, ob drugem in tretjem pa 13,2 mg. Povprečni začetni odmerek olanzapina v obliki orodisperzibilnih tablet je bil nekoliko večji: ob prvem obisku 12,4 mg, ob drugem 13,7 mg in ob zadnjem 13,5 mg. Ob koncu preizkušanja se je z orodisperzibilnimi tabletami zdravilo kar 75% bolnikov.

Kazalnik CGI-S z oceno od 1 (»ni bolan«) do 7 (»zelo hudo bolan«) ovrednoti izraženost bolezenskih znakov bolnika. Srednja izhodiščna ocena na lestvici CGI-S je bila $4,6 \pm 1,1$ (»resno bolan«). Med 4-tedenskim zdravljenjem z olanzapinom se je ocena na tej lestvici statistično značilno znižala ($p < 0,0001$) na $3,7 \pm 1,1$ (»zmerno bolan«) in ravno tako med 8-tedenskim zdravljenjem ($p < 0,0001$), in sicer na $2,9 \pm 1,1$ (»blago bolan«) (preglednica 2). Absolutna vrednost izboljšanja med prvim in tretjim obiskom je bila $1,7 \pm 1$. Relativno se je CGI-S med prvim in zadnjim obiskom izboljšal za $36,2 \pm 20,1\%$. Ob vključitvi v raziskavo je bilo 16,4% bolnikov po lestvici CGI-S ocenjenih kot »hudo bolan« ali »zelo hudo bolan«, 41,5% bolnikov kot »resno bolan«, 39% bolnikov kot »blago do zmerno bolan« in le 5% bolnikov kot »mejno bolan«. Ob koncu raziskave je bilo 37,7% bolnikov

zaradi izboljšanja simptomov ocenjenih kot »mejno bolan« ali celo brez znakov bolezni, 54,1% bolnikov kot »blago do zmerno bolan«, 7,5% bolnikov kot »resno bolan« in 0,6% bolnikov kot »hudo bolan« ali »zelo hudo bolan« (slika 1).

Kontrolni obiski: $p < 0,0001$ za spremembe po 8 tednih v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi pri vseh merilih

Po oceni klinične učinkovitosti (CGI-I) je pri 91% bolnikov po 8 tednih zdravljenja z olanzapinom prišlo do (izrazitega, srednjega, neznatnega) izboljšanja simptomov shizofrenije ali bipolarnе manije. Do poslabšanja simptomov (neznatnega, srednjega, izrazitega) ni prišlo pri nobenem od vključenih bolnikov (slika 2).

Ob koncu raziskave so raziskovalci ocenili zadovoljstvo bolnikov z zdravljenjem z orodisperzibilnimi tabletami (v analizo je bilo vključenih 119 bolnikov, ki so jemali olanzapin v obliki orodisperzibilnih tablet). Zadovoljnih je bilo kar 82,4% bolnikov (slika 3).

Slika 3. Zadovoljstvo zdravljenih bolnikov z olanzapinom v obliki orodisperzibilnih tablet. Zaradi zaokroževanja je seštevek odstotkov več kot 100.

Da orodisperzibilne tablete olanzapina izboljšajo sodelovanje bolnika v zdravljenju, je izpostavilo kar 50,8% raziskovalcev, 48,3% jih je izpostavilo, da omogočajo enostavnejše jemanje, 27,5%, da omogočajo lažje požiranje, in 15,8%, da je pri bolnikih, ki jemljejo orodisperzibilne tablete olanzapina, manj prekinitiv zdravljenja (slika 4).

Prenašanje in varnost zdravljenja smo ocenili na podlagi evidentiranja in ocene neželenih dogodkov in predčasnih prekinitiv sodelovanja v raziskavi. Bolniki so olanzapin dobro prenašali, saj 74,9% bolnikov ni imelo nobenih neželenih učinkov. Ti so se pojavili pri 42 bolnikih, kar je 25,1%. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane z olanzapinom, so se pojavili pri 23,4% bolnikov. Štirje najpogostejši so bili zaspanost (7,8%), povečan apetit (6%), sedacija (3,6%) in povečanje telesne teže (3,6%). Pri

Spremenljivke	Raziskovana populacija, n = 167
spol – moški	72 (43 %)
srednja starost	$47,6 \pm 15$ let
indikacija shizofrenija	113 (67,7 %)
predhodna psihotropna zdravila	133 (79,6 %)
sočasna psihotropna zdravila ob vključitvi	124 (73,5 %)

Preglednica 1. Sociodemografski podatki

Merilo (srednje ocene)	Izhodiščne vrednosti	Po 4 tednih	Po 8 tednih
CGI-S	$4,6 \pm 1,1$	$3,7 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,1$

Kontrolni obiski: $p < 0,0001$ za spremembe po 8 tednih v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi pri vseh merilih

Preglednica 2. Klinični globalni kazalnik resnosti bolezni (CGI-S) (n = 159)

posameznih bolnikih so se pojavili še nemir, utrujenost, dizartrija, tremor, upočasnjenost, znižan krvni tlak, omotica, mišična otopelost, vrtoglavica in hiperaktivnost. En bolnik je zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili med preizkušanjem, prekinil zdravljenje, ostali bolniki so zdravljenje nadaljevali brez ukrepov. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane z olanzapinom, so se najpogosteje pojavili v prvih 4 tednih zdravljenja (pri 21,6% bolnikov), pri zadnjem pregledu pa je imelo vsaj en neželeni učinek še 11,4% bolnikov.

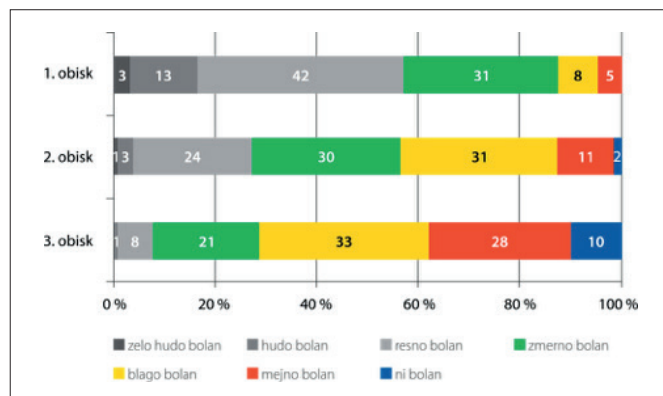
Razprava

Rezultati neintervencijskega kliničnega preizkušanja potrjujejo klinično učinkovitost olanzapina, ki se kaže v srednji oceni izboljšanja bolezni (CGI-I) ter zmanjšanju srednje ocene izraženosti bolezni (CGI-S). Ocena klinične učinkovitosti (CGI-I) kaže, da se je stanje ob koncu raziskave pri 91% bolnikov izboljšalo (izrazito, srednje, neznatno). Po tretjem obisku je bila srednja ocena izraženosti bolezni (CGI-S) izboljšana za 1,7 točke.

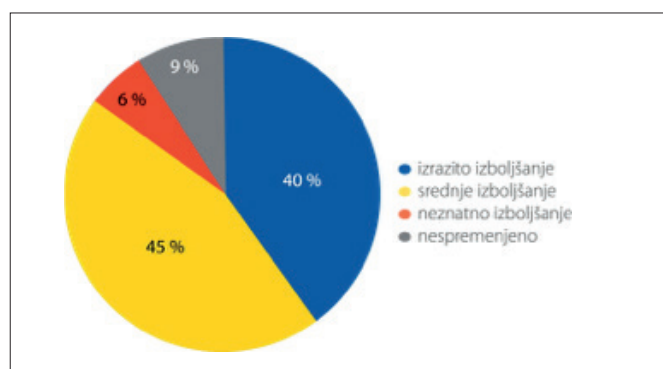
Ob koncu raziskave so raziskovalci ocenili zadovoljstvo bolnikov z orodisperzibilnimi tabletami olanzapina. Od 119 bolnikov, ki so jemali orodisperzibilne tablete, jih je bilo kar 82,4% z njimi zadovoljnih. Da izboljšajo bolnikovo sodelovanje, je opisalo kar 50,8% zdravnikov, hkrati pa je 5,8% zdravnikov menilo, da je bilo zaradi uporabe orodisperzibilnih tablet olanzapina manj prekinitev zdravljenja.

Varnost olanzapina je bila ocenjena na podlagi vzročno povezanih neželenih učinkov. Pokazalo se je, da tri četrtine (74,9%) zdravljenih bolnikov ni imelo nobenih neželenih učinkov. Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci ocenili kot vzročno povezane z olanzapinom, so se pojavili pri 23,4% (39 bolnikov).

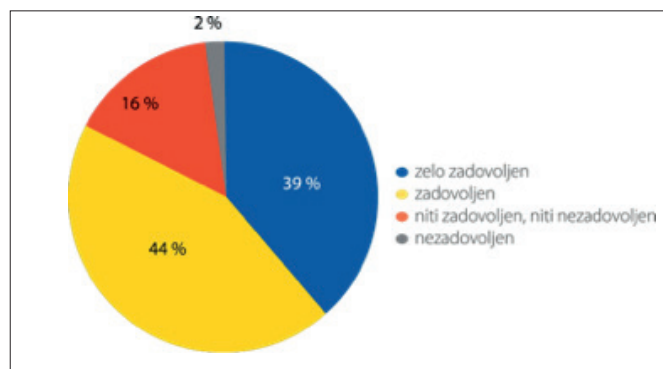
V naši raziskavi se je pokazalo, da je olanzapin podobno učinkovit kot v drugih primerljivih raziskavah in da ga bolniki tudi podobno prenašajo. Czekalla in sodelavci (6) so v opazovalni nerandomizirani raziskavi pri bolnikih z akutnim poslabšanjem shizofrenije ugotovili, da so bile orodisperzibilne tablete olanzapina ob uporabi na intenzivnih oddelkih psihiatričnih bolnišnic podobno učinkovite kot filmsko obložene tablete tako glede izboljšanja CGI-I kot umika samomorilnih misli. Nekoliko večjo razliko v pojavljanju neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli orodisperzibilne tablete, so pojasnili s tem, da so jih prejeli večinoma bolj bolni in agresivni bolniki. San in sodelavci (7) so v preglednem članku zbrali rezultate večjega števila raziskav z orodisperzibilnimi tabletami olanzapina. V vseh vključenih



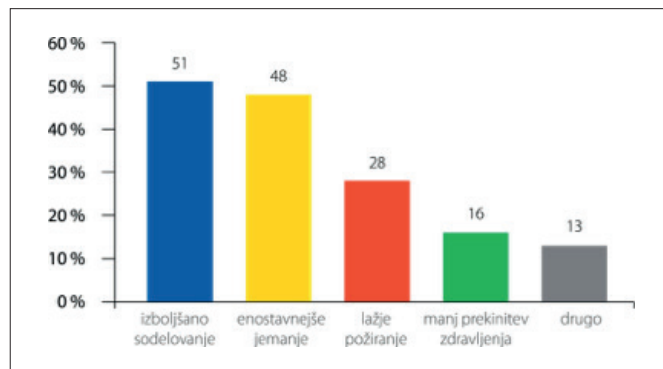
Slika 1. Jakost bolezni po kliničnem globalnem kazalniku resnosti bolezni (CGI-S). Zaradi zaokroževanja je seštevek odstotkov več kot 100.



Slika 2. Klinična učinkovitost po kliničnem globalnem kazalniku izboljšanja bolezni (CGI-I)



Slika 3. Zadovoljstvo zdravljenih bolnikov z olanzapinom v obliki orodisperzibilnih tablet. Zaradi zaokroževanja je seštevek odstotkov več kot 100.



Slika 4. Prednosti jemanja orodisperzibilnih tablet olanzapina, ki so jih izpostavili raziskovalci. Seštevek odstotkov je prek 100, saj so nekateri zdravniki izpostavili več prednosti.

raziskavah, ki so bile opazovalne narave, so bile orodisperzibilne tablete pri bolnikih s shizofrenijo ali bipolarno manijo enako učinkovite kot filmsko obložene tablete in bolniki so jih enako dobro prenašali, njihova uporaba pa je bila po mnenju zdravnikov, osebja za zdravstveno nego in bolnikov bolj primerna za stanja akutnega poslabšanja bolezni. (8, 9, 10) Učinkovitost in prenašanje orodisperzibilnih tablet v primerjavi s filmsko obloženimi tabletami olanzapina je potrdila tudi pregledna analiza baze Cochrane (11), pri čemer poudarjajo pomen konzervativne interpretacije rezultatov raziskav zaradi pomanjkanja dvojno slepih randomiziranih raziskav. Do podobnih splošnih ugotovitev o učinkovitosti in prenašanju olanzapina v primerjavi z drugimi antipsihotiki so prišle tudi kasnejše, po številu vključenih bolnikov večje in randomizirane raziskave. (12, 13, 14) Olanzapin je bil izrazito učinkovit pri akutno agitiranih bolnikih (10), ob dolgotrajnem zdravljenju pa so bolniki velikokrat dosegli boljšo remisijo bolezni v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z drugimi antipsihotiki. (13, 14, 15) Del razlogov za to lahko iščemo v boljšem sodelovanju bolnikov, zdravljenih z olanzapinom. (2, 9, 12) Eden od najpogostejših neželenih učinkov olanzapina ostaja povečanje telesne teže (10), pri čemer je zanimivo, da nekatere raziskave kažejo, da uporaba orodisperzibilnih tablet ali zamenjava filmsko obloženih tablet z orodisperzibilnimi ugodneje učinkuje na zadrževanje povečevanja telesne teže. (13, 14, 15)

Prekinitev zdravljenja zaradi neupoštevanja navodil o zdravljenju je bilo zelo malo (trije bolniki). Prejšnje raziskave so pokazale, da je to, ali bodo bolniki prenehali jemati antipsihotik ali pa ga bodo jemali naprej, najbolj odvisno od učinkovitosti zdravila. (16, 17) V večini kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti zdravljenja z olanzapinom so uporabili filmsko obložene tablete in le v nekaj raziskavah orodisperzibilne tablete olanzapina. Kaže, da lahko z uporabo olanzapina v obliki orodisperzibilnih tablet v primerjavi z uporabo standardne oblike tablet dodatno izboljšamo sodelovanje bolnikov v zdravljenju. (18) Zdravljenje z olanzapinom v obliki orodisperzibilnih tablet povezujejo še z nekaterimi drugimi prednostmi, kot so hiter učinek pri akutni agitaciji, hitro raztapljanje in jemanje brez tekočine. (19)

Sklenemo lahko, da podatki naše raziskave v resničnih kliničnih razmerah kažejo, da je olanzapin učinkovito in varno zdravilo za bolnike s shizofrenijo ali bipolarno manijo, ki imajo prvo epizodo bolezni ali se jim je bolezen ponovila.

Literatura

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
2. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 152–63.
3. 2002/030 NICE recommends newer antipsychotic drugs as one of the first line options for schizophrenia (internet). National Institute for Health and Clinical Excellence [citirano: 2010 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=32383>.
4. Yatham LN. Clinical overview - Introducing bipolar disorder – Module 1. BEAM.
5. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare Publication (ADM) 76–338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976: 218–222.
6. Czekalla J et al. Effectiveness and medication acceptance of olanzapine disintegrating tablets compared to standard olanzapine tablets in acutely treated psychiatric patients. *Patient Preferences and Adherence* 2007; 1: 19–27.
7. San L, Casillas M, Ciudad A, Gilaberte I. Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14(3): 203–14.
8. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, Kollack-Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill, non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 97–102.
9. Dardennes R, Chartier F, Heurtebize N, Olivier V, Perrin E. Naturalistic use of the orally disintegrating tablet formulation of olanzapine in acute schizophrenic patients: An observational prospective study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(Suppl. 2): P01.389.
10. Pascual JC, Perez V, Martin JL, Safont E, Puigdemont D, Alvarez G. Olanzapine orally-disintegrating tablet in severe psychotic agitation: A naturalistic study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35: 47–51.
11. Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2, Art. No.: CD003729.
12. Kotaro H et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 113: 49–55.
13. Liu-Seifert H, Osuntokun OO, Feldman PD. Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 2011.
14. Novick D, Ascher-Svanum H, Haro JM, Bertsch J, Takahashi M. Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study: twelve-month findings. *Pragmatic and Observational Research* 2012; 3: 27–40.
15. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31–41.
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–23.
17. Liu-Seifert H, Adams DH, Kinon BJ. Discontinuation of treatment of schizophrenia patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four antipsychotic drugs. *BMC Med* 2005; 3–21.
18. Bitter I, Treuer T, Dilbaz N et al. Patients' preference for olanzapine orodispersible tablet compared with conventional oral tablet compared with conventional tablet in a multinational, randomized, crossover study. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 895–903.
19. Montgomery W, Trever T, Karagianis J et al. Orally disintegrated olanzapine review: effectiveness, patient preference, adherence and other properties. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 109–25.

Zloženska z ukrepi za preprečevanje samopoškodovanja pri mladostnikih in mladostnicah, ki se samopoškodujejo

Maja Drobnič Radobuljac

Center za mentalno zdravje, Psihiatrična klinika Ljubljana
Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Barbara Plemeniti

Center za mentalno zdravje, Psihiatrična klinika Ljubljana

Matejka Pintar Babič

Center za mentalno zdravje, Psihiatrična klinika Ljubljana

Dopisovanje:

Maja Drobnič Radobuljac

Rojčeva 20, 1110 Ljubljana
e-naslov: maja.radobuljac@psih-klinika.si
tel: 041 370 272

Ključne besede: mladostništvo, samopoškodovalno vedenje, obravnava, stop tehnike

V mladostništvu se končuje obdobje otroštva, obdobje pospešenega telesnega, kognitivnega, čustvenega in socialnega razvoja. Prej otroci, sedaj mladostniki/mladostnice in kmalu mladi odrasli se morajo prilagoditi na drugačno podobo sebe, najti svoje želje, interese, sprejeti svoje značilnosti in sposobnosti in se naučiti z njimi vedno bolj samostojno živeti. Prilagoditi se morajo na drugačno vlogo v formalnem svetu, na drugačno vlogo v odnosih s starši in vrstniki, prepoznati in sprejeti svojo spolno vlogo. Kako gladko in brez težav bo ta process potekal, je odvisno od mnogih dejavnikov 1-3, med drugim tudi od načina reševanja problemov in spoprijemanja z občutki, ki so za mladostnika ali mladostnico neprijetni, težki ali celo nevzdržni. Ti načini pa so lahko bolj ali manj zdravi, konstruktivni ali varni.

Eden manj zdravih, manj konstruktivnih in manj varnih načinov za sproščanje negativnih občutkov, izboljšanje počutja ali vplivanje na medosebne odnose je samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena (non suicidal self injury, NSSI). V MKB-10 in DSM-IV je bilo samopoškodovalno vedenje eden kriterijev za postavitev diagnoze mejne (borderline) osebnostne motnje, v DSM-V pa je NSSI opredeljen kot samostojna motnja, ki je potrebna nadaljnega raziskovanja in za katero so postavljeni specifični kriteriji (Tabela 1). 4

V raziskavi, opravljeni leta 2007, je od dobrih 600 vprašanih slovenskih mladostnikov, starih od 14 do 19 let, kar 24% deklet in 12% fantov navedlo, da so se v preteklosti že samopoškodovali, ne da bi pri tem želeli umreti. 6 V prospektivni raziskavi pri skoraj 2000 avstralskih mladostnikih, ki so jih spremljali od 15. do 29. leta, pa so ugotovili, da kar devet od desetih mladostnikov to vedenje do mlade odraslosti spontano preraste. 7 Pri osebah, pri katerih samopoškodovalno vedenje vztraja še v odraslo dobo, pa je tveganje za samomor bistveno večje kot v splošni populaciji. 8, 9

Mladostnic in mladostnikov z NSSI v otroški in mladostniški psihiatriji ne obravnavamo urgentno, če je možno, pa jih v diagnostiko in zdravljenje vključimo čim prej. V obravnavo vključujemo tako družino kot ožje okolje, v katerem se mladostnik ali mladostnica giblje (na primer šolo), saj lahko s svojimi odzivi tudi okolica to vedenje omejuje ali ojačuje. Eden načinov za omejevanje samopoškodovanja pri mladostnikih in mladostnicah, ki si želijo spremembe, so različni

A. Posameznik si je 5 ali več dni v zadnjem letu namerno povzročal škodo na površini lastnega telesa na način, ki vodi do krvavitve, obtolčenine ali bolečine (na primer rezanje, žganje, zbadanje, udarjanje, pretirano praskanje), s pričakovanjem, da bo poškodba povzročila blago ali zmerno telesno oškodovanost (samomorilni namen je odsoten).

Zaznamek: Posameznik je potrdil odsotnost samomorilnega namena ali pa nanjo sklepamo na podlagi ponavljajočega se vedenja, za katerega posameznik ve, da ne bo povzročilo smrti.

B. Posameznik se zateka v samopoškodovalno vedenje z enim ali več od naslednjih pričakovanj:

1. Da doseže olajšanje ob negativnem občutku ali kognitivnem stanju.
2. Da reši medosebno težavo.
3. Da si povzroči pozitivne občutke.

Zaznamek: Željeno olajšanje ali odgovor doživi med samim samopoškodovanjem ali hitro po njem in posameznik lahko prikazuje vzorec vedenja, ki nakazuje na odvisnost od ponavljajočega se zatekanja k takšnemu vedenju.

C. Namerno samopoškodovanje je povezano z vsaj enim od sledečega:

1. Medosebne težave ali negativni občutki ali misli, kot so depresija, anksioznost, napetost, jeza, splošna psihična stiska, samokritika, ki se pojavijo neposredno pred samopoškodovanjem.
2. Pred samopoškodovanjem je obdobje preokupacije z načrtovanim vedenjem, posameznik se ob tem težko nadzoruje.
3. Pogosto razmišljanje o samopoškodovanju, tudi če vedenje temu ne sledi.

D. Vedenje ni socialno sprejemljivo (piercing, tattoo, del verskega ali kulturnega obreda) in ni omejeno na praskanje krast ali grizenje nohtov.

E. Vedenje in njegove posledice povzročijo klinično pomembno stisko ali pomembno vplivajo na medosebno, akademsko in druga pomembna področja delovanja.

F. Vedenje se ne pojavlja izključno med psihotičnimi epizodami, delirijem, zastrupitvijo s psihoaktivnimi snovmi ali odtegnitvijo od psihoaktivnih snovi. Pri posameznikih z motnjami v razvoju ni del vzorca stereotipij. Vedenja ni mogoče razložiti z drugo duševno motnjo ali boleznijo (na primer psihozo, motnjami avtističnega spektra, duševno manjrazvitostjo, Lesch-Nyhanovim sindromom, stereotipno motnjo gibanja s samopoškodovanjem, trihotilomanijo, eskoriacijsko motnjo).

Tabela 1. Kriteriji za samopoškodovalno vedenje brez samomorilnega namena (NSSI) po DSM-V 5

vedenjski ukrepi, pri katerih skupaj z njimi iščemo dejavnike, ki sprožijo takšno vedenje, in načine, na katere ga vsak posameznik lahko preloži, omeji ali ustavi (tako imenovane stop tehnike).

V pomoč so nam lahko tudi pisni dogovori, ki jih pacient vnaprej pripravi s terapevtom in jih ima pri sebi za trenutke, ko bodo preokupacije s samopoškodovanjem tako močne, da bodo moteče ali jih ne bo mogel/-la nadzorovati. Enega takšnih pisnih dogovorov so pripravili s pomočjo uporabnikov, ki so se samopoškodovali, kolegi iz ambulantne službe za

obravnavo mladostnikov v Londonu (<http://camhs.cnwl.nhs.uk/find-services/clinics/brent-adolescent-team/>). Zaradi velikih potreb po podobnih pripomočkih pri kliničnem delu z mladostnicami in mladostniki smo z dovoljenjem avtorjev priredili zloženko z naslovom Samopoškodovanje in varnostni načrt (<http://camhs.cnwl.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/05/Brent-Adolescent-Team-Safety-Plan.pdf>) (Priloga 1). Pričakujemo, da bo v pomoč pri kliničnem delu tako avtorjem kot vsem slovenskim strokovnjakom, ki bi jo želeli uporabiti. Seveda ne kot nadomestilo za strokovno terapevtsko obravnavo, temveč kot dodatek in podpora, ki obravnavanim mladostnicam in mladostnikom pomaga ohranjati občutek varnosti, tudi ko se sami podajajo v svet.

Literatura:

1. Tomori M, Zalar B, Plesnicar BK. Gender differences in psychosocial risk factors among Slovenian adolescents. *Adolescence*. 2000; 35: 431–43.
2. Conger JJ, Galambos NL. *Adolescence and youth: Psychological development in a changing world*. 5th ed. New York: Longman; 1997.
3. Jessor R. Risk behavior in adolescence: a psychosocial framework for understanding and action. *J Adolesc Health* 1991; 12: 597–605.
4. Bret S. Stetka, Christoph U. Correll. *A Guide to DSM-5*. Medscape. May 21, 2013. Accessed from: http://www.medscape.com/viewarticle/803884_15
5. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. Web. [access date: 1 June 2013]. dsm.psychiatryonline.org.
6. Radobuljac MD, Bratina NU, Battelino T, Tomori M. Lifetime prevalence of suicidal and self-injurious behaviors in a representative cohort of Slovenian adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 424–31.
7. Moran P, Coffey C, Romaniuk H, Olsson C, Borschmann R, Carlin JB, et al. The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: a population-based cohort study. *Lancet*; 379: 236–43.
8. Whitlock J, Knox KL. The relationship between self-injurious behavior and suicide in a young adult population. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 634–40.
9. Zahl DL, Hawton K. Repetition of deliberate self-harm and subsequent suicide risk: long-term follow-up study of 11,583 patients. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 70–5.

Samopoškodovanje in varnostni načrt

Razumevanje samopoškodovalnega vedenja

Na trenutke se je z življenjem težko soočati, še posebej, če se nam je v življenju zgodilo kaj hudega. Lahko imamo občutek, da le s poškodovanjem samega sebe izrazimo negativne občutke in dosežemo izboljšanje svojega počutja. Sprva se začne kot povsem intimno dejanje, sčasoma pa samopoškodovanje lahko postane navada, ki povsem uide našemu nadzoru in o kateri je zelo neprijetno spregovoriti. S samopoškodovanjem je podobno kot z drugimi vedenji, ki se jih sramujemo: tudi ljudi, ki se samopoškodujejo, je veliko več, kot si predstavljamo.

Samopoškodovanje ti lahko da občutek nadzora, zmanjša neprijetne občutke, napetost in stisko. Vseeno pa to ne pomeni, da oseba, ki se samopoškoduje, ne bi mogla uporabiti drugih načinov spopadanja s svojimi težavami.

Prerejeno po: "Self Harm" by the Brent Adolescent Team © Central and North West London NHS Foundation Trust and service users.

Drugi načini spoprijemanja z neprijetnimi občutki

V nadaljevanju so naštetni načini, na katere si pomagajo spoprijemati se z neprijetnimi občutki nekateri mladi, ki se samopoškodujejo. Ta seznam ni dokončen: različnim ljudem v različnih situacijah pomagajo različne stvari. Če pri tebi naštete tehnike ne delujejo, lahko poskusiš še s kakšno drugo, morda pa že uporabljaš kakšno popolnoma svojo.

- Pogovor z osebo, ob kateri se dobro počutiš; če si sam, lahko pokličeš prijatelja, domače ali eno od spodaj napisanih telefonskih števil
- Počni nekaj, kar te veseli: na primer risanje, pisanje pesmi, pisanje zgodb, ples
- Bodi telesno aktiven: pojdi na sprehod ali v telovadnico
- Pojdi spat
- Potolaži se v objemu osebe, ki ji zaupaš, »pocrkljaj« se z domačim ljubljencem ali plišasto igračko
- Glej televizijo ali počni kaj drugega, kar te zamoti
- Poslušaj glasbo, ki ti izboljša razpoloženje ali te sprosti
- Pospravi sobo, stanovanje ali hišo
- Vzemi nekaj ledenih kock, ki naj se ti stopijo v dlani, dokler ti roka ne odreveni
- Izdelaj svojo »varno škatlo«, v katero shrani fotografije, slike, kamenčke in ostale stvari, ob katerih se počutiš varno/-ega – poglej vanjo, kadar ti je težko
- Večkrat napni in spusti elastike, ki jih imaš okrog zapestja – ta bolečina zate ni nevarna
- Tolči v blazine in vzglavnike, da sprostiš jezo
- Piši dnevnik o svojih občutkih, da se naučiš prepoznati situacije in občutke, ki sprožijo željo po samopoškodovanju
- Delaj z rokami kaj zahtevnega, da se zamotiš
- Pojdi pod mrzel tuš
- Uporabi sprostivne tehnike – sprosti se in se v mislih osredotoči na kaj prijetnega
- Naredi si kopel in se razvajaj
- Mogoče že sam/-a uporabljaš kaj drugega razen samopoškodovanja, ki te sprošča, pomaga sprostiti napetost ali jezo

Priprava varnostnega načrta

Če se kdaj boriš z mislimi, da bi se samopoškodoval/-a, je koristno pripraviti varnostni načrt. Ta te bo pomagal zaščititi, če se ti bo zdelo, da teh misli ne moreš več nadzorovati.

Izpolni naslednji varnostni načrt in ga spravi nekam, kjer ti bo vedno na voljo, kadar ga boš potreboval/-a.



Moj varnostni načrt

1. Kaj pri meni povzroči željo po samopoškodovanju? To so lahko na primer določeni ljudje, občutki, prostori ali spomini ...
2. Ali obstaja še kaj drugega razen samopoškodovanja, kar bi mi lahko pomagalo, da bi se počutil/-a bolje?
3. Kaj bi sam/-a svetoval/-a svojemu prijatelju, ki bi se tako počutil?
4. Ali lahko drugi storijo kaj, kar bi mi pomagalo? Kaj?
5. Ko se bom naslednjič želel/-a poškodovati, bom naredil/-a eno od naslednjih stvari (poskusi jih naštetih 6–8):

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____





6. Če načrt ne bo deloval in se bom še vedno želel/-a poškodovati, bom naredil/-a vsaj eno izmed naslednjih stvari:

- Pokličem na TOM (telefon 116 111; vsak dan med 12. in 20. uro; www.e-tom.si)
- Pokličem na Klic v duševni stiski (telefon 01 520-99-00; vsako noč med 19. in 7. uro)
- Pokličem na telefon Društva Samarijan (116 123; 24 ur na dan; www.telefon-samarijan.si)
- Obiščem eno od urgentnih služb (zdravstveni domovi, psihiatrične bolnišnice)

Podpis:

Datum:

Ime uporabnika:

Ime terapevta: