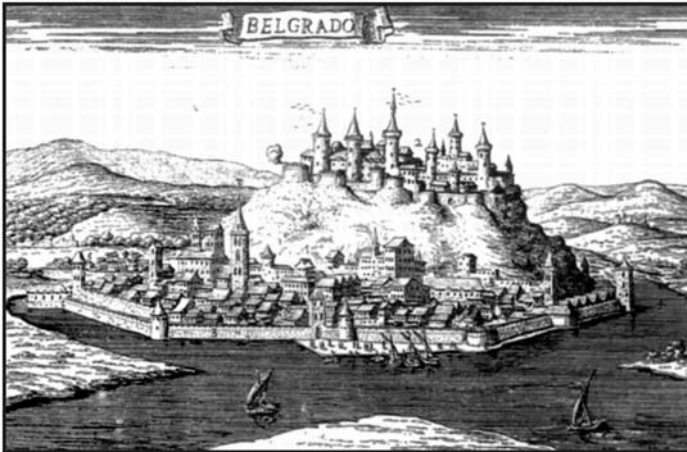


ENGRAMI

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU
PSIHOLOGIJU
I GRANIČNE DISCIPLINE

3



Volume 34

Beograd, jul-septembar 2012.

UDK 159.9+616.89

www.kcs.ac.rs

YUISSN 0351-2665

ČASOPIS ZA KLINIČKU PSIHIJATRIJU,
PSIHOLOGIJU I GRANIČNE DISCIPLINE

JOURNAL FOR CLINICAL PSYCHIATRY,
PSYCHOLOGY AND RELATED DISCIPLINES

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

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

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

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

Uredivački odbor / Editorial board
NIKOLA ILANKOVIĆ
VERA POPOVIĆ
IVANA TIMOTIJEVIĆ
MILICA PROSTRAN
DUŠICA LEČIĆ-TOŠEVSKI
LJUBICA LEPOSAVIĆ
DRAGAN MARINKOVIĆ
ALEKSANDAR JOVANOVIĆ
SANJA TOTIĆ
ŽANA STANKOVIĆ
ALEKSANDAR DAMJANOVIĆ
DRAGAN PAVLOVIĆ
GORDANA NIKOLIĆ-BALKOSKI
DRAGANA STOJANOVIĆ
NADA JANKOVIĆ
NADA LASKOVIĆ
OLIVERA ŽIKIĆ

Izdavački savet / Consulting board
LJUBIŠA RAKIĆ
JOSIP BERGER
MIROSLAV ANTONIJEVIĆ
JOSIF VESEL
JEZDIMIR ZDRAVKOVIĆ
SLAVICA ĐUKIĆ-DEJANOVIĆ (Kragujevac)
MIRKO PEJOVIĆ
JOVAN MARIĆ
ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ (Novi Sad)

Internacionalni redakcioni odbor
International editorial board
U. HALLBREICH (New York)
D. KOSOVIC (New York)
A. STULA-DELINI (Basel)
P. GASNER (Budapest)
N. ŠARTORIUS (Geneve)
D. ŠVRAKIĆ (St. Louis)
G. MILAVIĆ (London)
V. STARČEVIĆ (Sydney)
V. FOLNEGOVIĆ-ŠMALC (Zagreb)
M. JAKOVLJEVIĆ (Zagreb)
S. LOGA (Sarajevo)
J. SIMIĆ-BLAGOVČANIN (Banja Luka)
Z. STOJOVIĆ (Herceg Novi)
B. MITRIĆ (Podgorica)
L. INJAC (Podgorica)
A. TOMČUK (Kotor)
A. MIHAJLOVIĆ (Chicago)

Sekretar / Secretary
GORDANA MARINKOVIĆ
Lektor za engleski jezik
IRENA ŽNIDARŠIĆ-TRBOJEVIĆ
Lektor za srpski jezik
KATARINA VUKOVIĆ

Časopis ENGRAMI izlazi četiri puta godišnje • Rešenjem Sekretarijata za kulturu SRS broj 413-124/80-2a časopis ENGRAMI je proizvod iz čl. 36, st. 1, tačka 7, Zakona o operezivanju proizvoda i usluga u prometu za koji se ne plaća porez na promet proizvoda • IZDAVAČI / EDITED BY: UDRUŽENJE PSIHIJATARA SRBIJE I KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE; SERBIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION AND THE CLINIC FOR PSYCHIATRY CLINICAL CENTRE OF SERBIA • ADRESA UREDNIŠTVA / ADDRESS OF EDITORIAL BOARD: ENGRAMI, Klinika za psihijatriju KCS, Pasterova 2, 11 000 Beograd • E-mail: klinikazapsihijatrijukcs@gmail.com • Časopis ENGRAMI je referisan u SCIndeks bazi (Srpski nacionalni citatni indeks), Journal ENGRAMI is listed in SCIndeks (Serbian national citation index)

SADRŽAJ

CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

- Goran Bogojević, Ljubica Žiravac, Miodrag Panić, Ubavka Pavić*
RANO TRAUMATSKO ISKUSTVO, GRANIČNI POREMEĆAJ LIČNOSTI
I AGRESIVNO PONAŠANJE. 5
EARLY TRAUMATIC EXPERIENCE, BORDERLINE PERSONALITY
DISORDER AND AGGRESSIVE BEHAVIOUR 13
- Sonja Vučković, Katarina Savić Vujović, Dragana Srebro, Milovan Ivanović,
Ljiljana Došen-Mićović, Radan Stojanović, Milica Prostran*
3-ALKYL FENTANYL ANALOGUES: STRUCTURE-
ACTIVITY-RELATIONSHIP STUDY 15
3-ALKIL ANALOZI FENTANILA: STUDIJA ODNOSA
STRUKTURE I AKTIVNOSTI. 23

PREGLEDI LITERATURE / REVIEW ARTICLES

- Katarina Tomić, Goran Mihajlović*
TERAPIJA DEPRESIJE KOD OSOBA SA INTELEKTUALNOM OMETENOŠĆU 27
THERAPY OF DEPRESSION IN PERSONS WITH INTELLECTUAL DISABILITY 37
- Dragan M. Pavlović, Aleksandra M. Pavlović*
MEŠOVITA DEMENCIJA 39
MIXED DEMENTIA 45
- Dubravka Brtvić, Olivera Vuković, Sanja Totić, Srđa Zlopaša, Mirjana Zebić,
Aleksandar Damjanović, Srđan Milovanović*
LIČNOST I TIPOLOGIJA ALKOHOLNIH ZAVISNIKA 49
PERSONALITY AND THE TYPOLOGY OF ALCOHOLICS 54
- Sanja Andrić, Nadja P. Marić*
KOMPJUTERIZOVANI TESTOVI U NEUROPSIHOLOGIJI
– OSVRT NA PRIMENU KOD OSOBA SA SHIZOFRENIJOM. 57
COMPUTERIZED NEUROPSYCHOLOGICAL TESTING
– A REVIEW OF FINDINGS IN SCHIZOPHRENIA 63

PRIKAZI BOLESNIKA / CASE REPORTS

Srđa Zlopaša, Nada P. Marić, Miroslava Jašović-Gašić

PSIHOGENI PRURITUS – IZAZOVI INTEGRATIVNOG PRISTUPA 67

PSYCHOGENIC PRURITUS – CHALLENGE OF INTEGRATIVE APPROACH 75

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW

Milan Bešlin

Filis Groskurt: TAJNI PRSTEN. 79

UPUTSTVO AUTORIMA 91

RANO TRAUMATSKO ISKUSTVO, GRANIČNI POREMEĆAJ LIČNOSTI I AGRESIVNO PONAŠANJE

Goran Bogojević¹
Ljubica Žiravac¹
Miodrag Panić¹
Ubavka Pavić¹

UDK: 616.89-008.444.9-02-08

1 Specijalna zatvorska bolnica,
Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Specifična negativna iskustva u primarnoj porodici predstavljaju faktor rizika za razvoj mnogobrojnih psihopatoloških poremećaja. U izvesnoj meri granični poremećaj ličnosti nastaje kao posledica patološke dinamike primarne porodice. Ona od strane deteta biva introjektovana i tako pretvorena u patološku strukturu graničnog poremećaja ličnosti. Na taj način, borderline-ličnost predstavlja, u većoj ili manjoj meri, kopiju borderline-porodice.

Čilj rada. Istraživanje se odnosilo na iznenadnu destruktivnu agresiju ovih pacijenata kroz kriminalni akt i samopovređivanje, kao moguću posledicu ranog traumatskog iskustva i introjektovane destruktivne agresije primarne porodice.

Metod rada. Retrospektivnom studijom je obuhvaćeno 63 pacijenta sa dijagnozom graničnog poremećaja ličnosti, koji su hospitalno lečeni u periodu od 2007. do 2011. godine. Istraživanje se odnosilo na specifičnost porodične dinamike ovih pacijenata: ponašanje roditelja, emocionalni odnos u porodici i nasilje u detinjstvu. Tokom istraživanja su korišćeni Parental bonding instrument (PBI upitnik) za procenu roditeljskog odnosa, Child abuse and trauma scale (CATS upitnik) za procenu zlostavljanja tokom detinjstva i Separation anxiety symptom inventory (SASI upitnik) za procenu separacione anksioznosti.

Rezultati. Kod 66,6% (n=42) pacijenata je prisutno promenljivo ponašanje primarne porodice koje dovodi do „zabrane razvoja identiteta“. Dominacija dosade i hladne emocionalnosti, koja uslovljava osećanje unutrašnje praznine i strah da budu sami, uočena je kod 57,1% (n=36) pacijenata. Nasilje u detinjstvu je doživelo 60,3% (n=38) pacijenata.

Zaključak. Adekvatni interpersonalni odnosi su neophodni za zdravo emotivno funkcionisanje. Rano traumatsko iskustvo i odnosi u primarnoj porodici svakako nisu jedini uzrok agresivnog ponašanja graničnog poremećaja ličnosti. Ali, otvorena agresija drugih, kod ovih pacijenata stvara još veće osećanje nesigurnosti i straha i iznenadno agresivno reagovanje.

Cljučne reči: granični poremećaj ličnosti, rana traumatska iskustva, agresivnost, samopovređivanje

UVOD

Sadašnja upotreba termina „granični poremećaj ličnosti“ nosi opasnost da on postane neselektivni sinonim za poremećaje ličnosti uopšte. Ipak, radi se o dijagnostičkoj kategoriji koju karakterišu simptomatološka raznovrsnost i uopštene žalbe, takozvani pozitivni kompromis između nepostojanih neurotskih simptoma, psihotičnih dekompenzacija i modela ponašanja poremećaja ličnosti. Oni se javljaju kombinovano i sukcesivno i imaju karakterističnu nestabilnost. Za dijagnozu se pretežno koriste fenomenološki kriterijumi, odnosno analiza aktuelnih fenomena i fenomena u kontinuitetu i organizovanju. To omogućava uočavanje relativno stabilne organizacije unutrašnjeg sveta. Osobe sa graničnim poremećajem ličnosti svoju disfunkcionalnost i nestabilnost ispoljavaju u nekoliko oblasti, a sve one, šire posmatrano, se mogu svrstati u četiri: afekat, impulsivnost, kognicija i interpersonalni odnosi. Svaka od njih ima svoje karakteristike koje u kombinaciji predstavljaju specifičnu kliničku sliku ovog poremećaja.

Trenutno, postoje dva glavna pravca koji objašnjavaju etiologiju graničnog poremećaja ličnosti. Prvi od njih pokušava da poremećaj objasni na konstitucionalnoj osnovi, nalazeći uzroke u genetskim, biološkim i organskim faktorima. Drugi pravac ističe značaj razvojnih psiholoških kategorija. Naime, značajna uloga se pripisuje mentalnim traumatskim iskustvima iz detinjstva kao što su: uznemiravanje i seksualno zlostavljanje, kao i zapostavljanje emotivnih i razvojnih potreba deteta. Istraživanja pokazuju da oko 40-70% osoba sa graničnim poremećajem ličnosti navodi da su sek-

sualno zlostavljana. Uočeno je da postoji veza između stepena seksualnog zlostavljanja osobe u detinjstvu i intenziviranja graničnog poremećaja u odraslom dobu. Međutim, treba istaći da seksualno zlostavljanje, iako se smatra kao faktor rizika, nije specifično traumatsko iskustvo svojstveno isključivo graničnom poremećaju ličnosti. U poslednje vreme postoji i treći pravac koji se pominje u literaturi, koji traži uzroke nastanka graničnog poremećaja ličnosti u značajnom uticaju društveno-kulturnih faktora i faktora okruženja. Uočeno je da postoji značajna korelacija između društvene situacije i stepena širenja ovog poremećaja. Granični poremećaj ličnosti je češći među ljudima niskog socijalnog statusa i sa relativno niskim nivoom obrazovanja. Sve više i češće, prevladava mišljenje da je razvoj ovog poremećaja uzrokovan kombinacijom neurobioloških i socijalnih faktora, zajedno sa patološkim osobinama ranog razvoja u detinjstvu [1].

Neurobiološka istraživanja su utvrdila da je slaba kontrola emocija i sposobnost njihove regulacije povezana sa disfunkcijom fronto-limbičkog sistema. Kada govorimo o graničnom poremećaju ličnosti fronto-limbička disfunkcija je dominantan neurobiološki supstrat ovog poremećaja. Međutim, granični poremećaj ličnosti je povezan sa širokim spektrom simptoma, uključujući kontrolu impulsa, interpersonalne odnose i kognitivno funkcionisanje. Sa druge strane, osnovna društvena teorija naglašava da normalno ljudsko funkcionisanje zavisi od adekvatne društvene podrške, te da su biološki sistemi na početku prilagođeni za međuzavisan, a ne samostalan rad. Ova teorija je posebno korisna za razumevanje razvoja granične ličnosti, jer se impulsivnost i emocionalna nestabilnost

javljaju skoro uvek u okviru interpersonalnog konteksta. Dobro je poznato da je granični poremećaj ličnosti, uz skoro svaki psihijatrijski poremećaj, rezultat kompleksnih interakcija bioloških i socijalnih faktora koji počinju u ranom detinjstvu. Ovaj poremećaj se obično javlja kao prepoznatljiv sindrom od kraja adolescencije do zrelog doba, jer dijagnoze poremećaja ličnosti imaju za cilj da zauzmu stabilan, trajan i maladaptivni obrazac ponašanja. Ličnost odraslih je stabilna, ali kod dece ona je sigurno dinamičan proces koji se razvija postepeno. Ličnost i psihopatologija su razvojni procesi koji se formiraju preko složenog odnosa rizičnih i zaštitnih faktora. Emocionalne reakcije su automatizovane, brze i dinamične, što omogućava osobi da brzo reaguje na važna informacije. Ali, nisu svi odgovori odgovarajući u svakom smislu i zbog toga zahtevaju neku vrstu modulacije. Ova modulacija se odvija u fronto-limbičkim regionima mozga. Osobe sa mentalnim poremećajima pokazuju drugačiju aktivaciju i funkcionalno povezivanje unutar fronto-limbičkih struktura. Formiranje ovih struktura počinje još u detinjstvu i u velikoj meri zavisi od spoljašnjih informacija, kao što su dostupnost roditelja da vešto regulišu emocionalnu uznemirenost deteta. Rani odnos služi kao početni izvor regulacije. Ovo vezivanje se desi brzo i bezuslovno tokom perioda ubrzanog razvoja neuronskih struktura. One su odgovorne i za vezanost, podršku i održavanje prijateljstva u detinjstvu i adolescenciji. Konačno, fronto-limbički sistem je u odrasloj dobi odgovoran za formiranje osećanja pripadnosti, poverenja i privlačnosti [2].

U pokušaju da se bolje razume etiologija, priroda i posledice graničnog pore-

mećaja ličnosti, neke studije su usmerene na dilemu da li je ovaj poremećaj bolje koncipiran kao dijagnostički entitet (prisustvo ili odsustvo poremećaja) ili se on odigrava duž neprekidnog kontinuuma. Predloženo je da je granični poremećaj ličnosti bolje koncipiran kao kontinuum, od normalnog funcionisanja do psihopatologije. Teorija latentnih faktora rizika smatra da postoje četiri diskretne klase graničnog poremećaja ličnosti: visoka, umerena, srednja i niska. Na kontinuumu psihopatologije granične ličnosti ove klase bi se razlikovale u nekoliko odvojenih tačaka u ispoljavanju kliničkih manifestacija [3].

Uspostavljanje koherentnog identiteta se često posmatra kao razvojni zadatak adolescencije. Ali, razni oblici poremećaja identiteta se mogu videti i kod odraslih osoba sa poremećajem ličnosti, a koji se ne razlikuju od onih u adolescenciji. Ovakvi poremećaji su važni za dalja istraživanja i kliničke intervencije, jer poremećaj identiteta u adolescenciji može biti manifestacija psihopatologije iznad i izvan normalnog razvojnog procesa tokom ovog perioda [4]. Osim toga, jedna od manifestacija graničnog poremećaja ličnosti je i rizično ponašanje, koje počinje u adolescenciji. Iako se ovaj poremećaj dijagnostikuje samo kod odraslih, on se ispoljava u adolescenciji u obliku nekontrolisanog besa, samopovređivanja, disocijacije i drugih sličnih ponašanja [5].

Samopovređivanje i pokušaji samoubistva su deo kliničke slike graničnog poremećaja ličnosti. Ovi pacijenti su doživeli veći broj ukupnih negativnih životnih događaja u odnosu na nesuicidalne pacijente, bez obzira na dijagnozu. Ovaj podatak se odnosi i na godinu pre pokušaja samoubistva. Pacijenti sa graničnim

poremećajem ličnosti su imali više ranih traumatskih iskustava (seksualno zlostavljanje, fizičko maltretiranje). Ovo ukazuje na kompleksnost odnosa između negativnih životnih događaja, činilaca suicidalnosti i osnovne psihopatologije [6].

CILJ RADA

Osnovna postavka je da rana traumatska iskustva utiču na formiranje graničnog poremećaja ličnosti i ispoljavanje agresivnog ponašanja i samopovređivanja ovih pacijenata. Negativna životna iskustva nisu jedini i specifični faktori rizika, ali u znatnoj meri utiču na nastanak psihopatologije. Emocionalna nestabilnost i loša emocionalna svest su osnovne karakteristike ovog poremećaja. Većina modela razvoja smatra negativnu emocionalnu reaktivnost i neadekvatnu brigu i davanje (zlostavljanje, zanemarivanje, emocionalno poništavanje) kao glavne faktore rizika. Izlaganje nepovoljnim situacijama u porodici je povezano sa širokim rasponom odgovora do dugoročnih posledica [7]. Ovo će omogućiti bolju procenu emocionalnog funkcionisanja dece i utvrđivanje ključnih važnih aspekata. Porodična dečija iskustva ukazuju na sredinu u kojoj ona mogu da budu ili da postanu osetljiva. Verovatno je da sam čin zlostavljanja nije od presudnog značaja za ishod koliko je važno značenje samog događaja. Osećanja koja se pri tome javljaju doprinose pojavi mnogobrojnih posledica.

Sagledavanje odnosa u primarnoj porodici omogućava bolje razumevanje psihopatologije pacijenata sa graničnim poremećajem ličnosti. U većoj ili manjoj meri oni predstavljaju kopiju te iste porodice. To se najbolje uočava u interper-

sonalnim odnosima kroz agresivno ponašanje ili samopovređivanje. U odrasloj dobi osoba ili ponavlja obrasce ponašanja iz primarne porodice ili traži ono što nije dobila u toj porodici. Kada govorimo o psihopatologiji i ovoj grupi pacijenata, ponašanje i realizacija su skoro uvek pogrešni.

METOD RADA

Retrospektivnom studijom je obuhvaćeno 63 pacijenta sa dijagnozom graničnog poremećaja ličnosti, koji su hospitalno lečeni u periodu od 2007. do 2011. godine. Svi pacijenti su počinili krivična dela u porodici ili van nje, a njihova starost je bila između 21-37 godina. Pri prijemu na lečenje oni su prošli kompletno kliničko ispitivanje, a korišćeni su sledeći instrumenti:

1. Upitnik za procenu roditeljskog odnosa (Parental Bonding Instrument – PBI) je upotrebljen u cilju procene doživljaja brige i zaštićivanja roditelja prema pacijentu u periodu detinjstva i adolescencije;

2. Upitnik za procenu zlostavljanja tokom detinjstva (Child Abuse and Trauma Scale – CATS) je upotrebljen radi procene traumatskih iskustava u periodu detinjstva i adolescencije pacijenta (seksualno zlostavljanje, kažnjavanje, zapostavljanje);

3. Upitnik za procenu separacione anksioznosti (Separation Anxiety Symptom Inventory – SASI) je upotrebljen radi dimenzionalne procene simptoma separacione anksioznosti tokom detinjstva pacijenta.

Posmatrano ukupno, istraživanje se odnosilo na specifičnost porodične dinamike ovih pacijenata: ponašanje i stavo-

ve roditelja, emocionalni odnos u porodici i nasilje u detinjstvu.

Tokom istraživanja su korišćeni i dodatni parametri: starost pacijenta u trenutku dela, pol, bračno stanje, ranija lečenja, zloupotreba alkohola ili droge, samopovređivanje, pokušaj samoubistva.

Za obradu rezultata su korišćeni metodi deksriptivne statistike.

REZULTATI

Dobijene vrednosti na PBI upitniku pokazuju previše brige i previše zaštite od strane oba roditelja. Ovo ukazuje na „nežno ograničenje“ od strane primarne porodice koje, na izvestan način, dovodi do zabrane osamostaljenja i ispoljavanja sopstvenih osećanja (Tabela 1).

Sve skale na CATS upitniku za procenu zlostavljanja tokom detinjstva

imaju povišene vrednosti. Mada je skala seksualnog zlostavljanja najviše povišena, ne mogu se zanemariti i skale kažnjavanja i zanemarivanja koje takođe imaju visoke vrednosti u odnosu na prosek (Tabela 2). Ovi podaci ukazuju da rana traumatska isustva (seksualno zlostavljanje, kažnjavanje i zanemarivanje) predstavljaju faktore rizika za nastanak graničnog poremećaja ličnosti. To se posebno odnosi na porodice u kojima je prisutna i druga psihopatologija [8].

Na SASI upitniku za procenu separacione anksioznosti dobijena je vrednost 3,4 (sve vrednosti preko 3 predstavljaju prisustvo psihopatologije). Dobijeni rezultat ukazuje na prisustvo separacione anksioznosti kod ovih pacijenata.

Od ukupnog broja pacijenata njih 63,5% (n=40) je počinilo krivično delo

Tabela 1. Upitnik za procenu roditeljskog odnosa			
Table 1. Parental Bonding Instrument - PBI			
	Majka Mother	Otac Father	Norme Norms
Briga Care	42	38	23-27
Zaštita Protection	29	22	12-15

Tabela 2. Upitnik za procenu zlostavljanja tokom detinjstva		
Table 2. Child Abuse and Trauma Scale - CATS		
	Rezultati Results	Norme Norms
Seksualno zlostavljanje Sexual abuse	1,12	0,08-0,11
Kažnjavanje Punishment	1,82	1,16-1,20
Zapostavljanje Neglect	1,34	0,80-0,85
Ukupno Total	1,22	0,73-0,75

u porodici, a 36,5% (n=23) van porodice. Prosečna starost pacijenata je bila 25,4 godine. Više je bilo žena 74,6% (n=47), nego muškaraca 25,4% (n=16). U braku je bilo 33,3% (n=21) pacijenata, a 66,7% (n=42) nije. Ranije lečenje je imalo 71,4% (n=45) pacijenata, dok 28,6% (n=18) pacijenata nije nikada lečeno. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci je uočena kod 69,8% (n=51) pacijenata. Samopovređivanje je ispoljilo 80,9% (n=51) pacijenata, dok je 60,3% (n=38) pacijenata pokušalo samoubistvo. Dve i više hospitalizacija je imalo 66,7% (n=42) pacijenata (Tabela 3).

Kod 66,6% (n=42) pacijenata je prisutno promenljivo ponašanje primarne porodice koje dovodi do „zabrane razvoja identiteta“. Dominacija dosade i hladne emocionalnosti, koja uslovljava osećanje unutrašnje praznine i strah da budu sami, uočena je kod 57,1% (n=36) pacijenata. Nasilje u detinjstvu je doživelo 60,3% (n=38) pacijenata.

DISKUSIJA

Poznato je da na razvoj ličnosti i pojavu psihopatologije utiču biološki, psihološki i socijalni faktori i njihova interakcija tokom života. U kojoj meri će ono što je nasleđeno biti ispoljeno u od-

Tabela 3. Socio-demografske i kliničke karakterisitke ispitanika
Table 3. Socio-demographic and clinical characteristics of the sample

Krivično delo u porodici Domestic violence	63,5 / 40
Krivično delo van porodice Non-domestic violence	36,5 / 23
Prosečna starost (srednja vrednost, godine) Average age (mean value, yrs)	25,4 25,4
Muškarci Men	25,4 / 16
Žene Women	74,6 / 47
U braku Married	33,3 / 21
Sami Single	66,7 / 42
Ranije lečenje Previous treatment	71,4 / 45
Nelečeni Without treatment	28,6 / 18
Zloupotreba psihoaktivnih supstanci Substance abuse	69,8 / 44
Samopovređivanje Self-harm	80,9 / 51
Pokušaj samoubistva Suicide attempt	60,3 / 38
Dve i više hospitalizacija Two and more hospitalizations	66,7 / 42

raslom dobu, zavisi od životnih događaja i iskustava pojedinca. Rana traumatska iskustva predstavljaju veoma važan faktor rizika za nastanak mnogih psihijatrijskih poremećaja u odraslom dobu, pa i graničnog poremećaja ličnosti. Iskustvo rane traume smanjuje poverenje u druge, dovodi do povlačenja iz društva, pojave agresivnosti, seksualnih i bračnih problema, kao i problema u ponašanju i socijalnom funkcionisanju. Na kraju, posledice su psihijatrijski poremećaji, a najviše od svih granični poremećaj ličnosti. U slučaju seksualnog zlostavljanja u detinjstvu dvostruko veći broj žena u odraslom dobu ispoljava ovaj poremećaj. Njihovo agresivno ponašanje može da bude način samozaštite, kao sredstvo da budu nezavisne od drugih i da se izbegne intimna veza, koja se doživljava kao znak slabosti. Ipak, smatra se da granični poremećaj ličnosti nije povezan ni sa jednim specifičnim oblikom zlostavljanja u detinjstvu, mada je seksualno zlostavljanje snažan prediktivni faktor za nastanak ovog poremećaja. Neke studije su pokazale povezanost između ranog traumatskog iskustva, razvoja depresije, graničnog poremećaja ličnosti i suicidalnih tendencija i ponašanja [9].

Samopovređivanje je deo kliničke slike graničnog poremećaja ličnosti i ozbiljan problem ovih pacijenata. Najčešći uzrok hospitalizacije je upravo samopovređivanje. Ono nastaje kao posledica slabe kontrole impulsa, a najjasnije se ispoljava u interpersonalnim odnosima i nestrukturisanim situacijama. Ženski pol, rana traumatska iskustva, depresivne epizode, kognitivni simptomi i seksualno zlostavljanje u odraslom dobu, značajno povećavaju rizik od samopovređivanja i pokušaja suicida [10].

Granični poremećaj ličnosti se uglavnom dijagnostikuje kod žena, što je sigurno povezano i sa traumatskim iskustvima iz detinjstva. Kao posledicu ovih iskustava ove pacijentkinje imaju otežano socijalno, profesionalno i porodično funkcionisanje. Uspostavljanje intimnih veza, brak i uloga majke su često kompromitovane zbog narušene kontrole emocija [11 - 14]. One su izložene i partnerskom, odnosno bračnom nasilju. Nasilni muževi poseduju deficit u sposobnosti prepoznavanja emocija svojih supruge. Psihopatologija ovakvih partnera se deli u dve grupe: jedna je granični poremećaj ličnosti, a druga disocijalni poremećaj ličnosti. Izbor ovakvih partnera je samo posledica ranih traumatskih iskustava [15].

Ali, ono što može da se promeni i koliko brzo se te promene dešavaju kod graničnog poremećaja ličnosti, predstavlja važno pitanje sa aspekta kliničke prakse. Tri velike grupe psihopatoloških fenomena na koje se deluje su: a) bes/agresija i njihova kontrola, b) globalna funkcionalnost (socijalno prilagođavanje i samoprihvatanje), c) anksioznost/depresija/impulsivnost (tolerancija i bihejvioralna kontrola) [16].

Postoji nekoliko studija o emocionalnom bolu i patnji kod žena sa graničnim poremećajem ličnosti. Emocionalni bol predstavlja adaptivni odgovor na ponovljena traumatska iskustva iz detinjstva. Naime, emotivno zlostavljano i zanemareno dete se bori sa svojim emocijama koje vremenom dovode do samopovređivanja i socijalnih i interpersonalnih problema usled slabe kontrole afekta. Emocionalna patnja je opisana kao veoma intenzivna kod žena koje imaju ovaj poremećaj [17].

Agresija i delikventno ponašanje najčešće pozitivno koreliraju sa prisustvom ranog fizičkog i seksualnog zlostavljanja. Pretpostavlja se da traumatsko iskustvo povećava rizik za agresivno ponašanje tako što podiže nivo impulsivnosti i iritabilnosti, produkuje hipervigilnost i sklonost ka paranoidnom tumačenju okoline. Na taj način se otežava prepoznavanje patnje i kod sebe i kod drugih. Ponašanje drugih osoba se tumači na negativan način u odnosu na sebe što još više doprinosi ispoljavanju nasilja.

Postoji i visok stepen pozitivne korelacije između ranih traumatskih iskustava i rizika od samopovređivanja i suicida. Samopovređivanje predstavlja akt kojim pacijenti žele da se osećaju bolje. Rizično ponašanje je veoma izraženo kod ovih pacijenata, posebno zloupotreba psihoaktivnih supstanci i rizično seksualno ponašanje.

Na kontinuumu od normalnog funkcionisanja do psihopatologije graničnog poremećaja ličnosti postoje mnogobrojni faktori rizika. Iako nisu specifični i isključivi za ovaj poremećaj, često postoji jasna povezanost između ranih traumatskih iskustava, graničnog poremećaja ličnosti, agresivnog ponašanja i samopovređivanja.

ZAKLJUČAK

Pod optimalnim uslovima, dete i roditelji formiraju sigurnu i stabilnu vezu, koja omogućava adekvatnu regulaciju emocija u odnosu na važne osobe iz okruženja. Ovo se naziva „prosečno očekivano okruženje“, koje obuhvata niz uslova koji podržavaju normalne razvoj-

ne procese. U nekim slučajevima postoji „neuspeh“ od prosečno očekivanog okruženja, kao u slučajevima zanemarivanja ili zlostavljanja. Pod takvim uslovima normalan razvoj je ugrožen. Veliki broj pacijenata sa graničnim poremećajem ličnosti su imali traumatska iskustva u svom detinjstvu, posebno zanemarivanja i seksualno ili fizičko zlostavljanje. Zajedno sa interpersonalnim problemima, sukobima sa roditeljima, vršnjacima i problemima u emotivnim vezama predstavljaju jak prediktor za nastanak ovog poremećaja.

Zajedničke karakteristike ove specifične grupe pacijenata su da su to mlade osobe, većinom žene, koje su počinili krivično delo u porodici i koje su imali prethodna lečenja. Posledice maladaptivnog funkcionisanja su zloupotreba psihoaktivnih supstanci, samopovređivanje i pokušaji suicida [18, 19].

Posledice ranih traumatskih iskustava su teške i dugotrajne. Dodatni rizik su porodično okruženje i zaštitni faktori koji imaju ulogu u kasnijem prilagođavanju. Narušeno psihosocijalno funkcionisanje nastaje kao posledica nepoverenja, osećanja nesigurnosti, emocionalne nestabilnosti, slabih adaptivnih potencijala i loše procene sopstvene efikasnosti [20]. Posledice su rezultat međusobne interakcije intenziteta, trajanja i tipa traume, uzrasta osobe i prisustva ili odsustva podržavajućeg roditelja u datoj situaciji. Iskustvo rane traume je jedinstveno i svaki pacijent zahteva individualni pristup. Izgleda, da otvorena agresija drugih kod ovih pacijenata izaziva još veće osećanje nesigurnosti i straha i iznenadno agresivno reagovanje.

EARLY TRAUMATIC EXPERIENCE, BORDERLINE PERSONALITY DISORDER AND AGGRESSIVE BEHAVIOUR

Goran Bogojević¹
Ljubica Žiravac¹
Miodrag Panić¹
Ubavka Pavić¹

1 Special Prison Hospital, Belgrade, Serbia

Summary

Introduction. Specific negative experiences a person is exposed to in the primary family are a risk factor for developing many psychopathological disorders. To some extent, borderline personality disorder results from a pathological dynamics in the primary family, which becomes introjected by the child and transformed into a pathological structure of borderline personality disorder. Consequently, a borderline personality is, to a variable degree, a replica of a borderline family.

Objective. The research focused on abrupt destructive aggression expressed by these patients through crime or self-harm, as a possible consequence of early traumatic experience and introjected destructive aggression of the primary family.

Method. The retrospective study encompassed 63 patients diagnosed with borderline personality disorder who were hospitalised at some point between 2007 and 2011. The research centred on the patients' specific family dynamics: the parents' behaviour, emotional relationships within the family and childhood violence. Parental Bonding Instrument (PBI) for assessing parental attitude, Child Abuse and Trauma Scale (CATS) for childhood abuse assessment and Separation Anxiety Symptom Inventory (SASI) for separation anxiety assessment were used during the research.

Results. 66.6% (n=42) of patients showed changeable behaviour in the primary family which lead to "prohibition of identity formation". Predominance of boredom and emotional coldness, which condition the feeling of emptiness and fear of loneliness, were detected in 57.1% (n=36) of patients. Childhood abuse was experienced by 60.3% (n=38) of the patients.

Conclusion. Adequate interpersonal relations are necessary for healthy emotional functioning. Early traumatic experience and relationships within the primary family are not the only cause of aggressive behaviour in borderline personality disorder. However, open aggression expressed by others does trigger an even greater feeling of insecurity and fear and sudden aggressive reactions.

Key words: borderline personality disorder, early traumatic experience, aggression, self-harm

Literatura:

1. Oglodek E, Araszkiwicz A. [The main directions of research on the causes conditioning the occurrence of the borderline personality disorders]. *Pol Merkur Lekarski* 2011;31(184):252-5.
2. Hughes AE, Crowell SE, Uyeji L, Coan JA. A developmental neuroscience of borderline pathology: emotion dysregulation and social baseline theory. *J Abnorm Child Psychol* 2012;40(1):21-33.
3. Bornoalova MA, Levy R, Gratz KL, Lejuez CW. Understanding the heterogeneity of BPD symptoms through latent class analysis: Initial results and clinical correlates among inner-city substance users. *Psychol Assess* 2010;22(2):233-45.
4. Westen D, Betan E, Deffe JA. Identity disturbance in adolescence: associations with borderline personality disorder. *Dev Psychopathol* 2011;23(1):305-13.
5. Al-Alem L, Omar HA. Borderline personality disorder: an overview of history, diagnosis and treatment in adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2008 ;20(4):395-404.
6. Noresh N, Nachshoni T, Wolmer L, Toren P. A comparison of life events in suicidal and nonsuicidal adolescents and young adults with major depression and borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 2009;50(6):496-502.
7. Cole PM, Llera SJ, Pemberton CK. Emotional instability, poor emotional awareness, and the development of borderline personality. *Dev Psychopathol* 2009;21(4):1293-310.
8. Widom CS, Czaja SJ, Paris J. A prospective investigation of borderline personality disorder in abused and neglected children followed up into adulthood. *J Pers Disord* 2009 ;23(5):433-46.
9. Pereda N, Jimenez-Padilla R, Gallardo-Pujol D. Personality disorders in child sexual abuse victims. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(2):131-9.
10. Zanarini MC, Laudate CS, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. Predictors of self-mutilation in patients with borderline personality disorder: A 10-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011;45(6):823-8.
11. Ruiz M, Vairo MC. [Borderline personality disorder. Kingdom of women, and land without men]. *Vertex* 2008;19(81):303-8.
12. Crittenden PM, Newman L. Comparing models of borderline personality disorder: Mothers' experience, self-protective strategies, and dispositional representations. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2010;15(3):433-51.
13. Schulte-Herbruggen O, Ahlers CJ, Kronsbain JM, et al. Impaired sexual function in patients with borderline personality disorder is determined by history of sexual abuse. *J Sex Med* 2009;6(12):3356-63.
14. Whisman MA, Schonbrun YC. Social consequences of borderline personality disorder symptoms in a population-based survey: marital distress, marital violence, and marital disruption. *J Pers Disord* 2009;23(4):410-5.
15. Marshall AD, Holtzworth-Munroe A. Recognition of Wives' emotional expressions: a mechanism in the relationship between psychopathology and intimate partner violence perpetration. *J Fam Psychol* 2010;24(1):21-30.
16. Lenzenweger MF, Clarkin JF, Levy KN, Yeomans FE, Kernberg OF. Predicting domains and rates of change in borderline personality disorder. *Personal Disord* 2012 ;3(2):185-95.
17. Holm AL, Severinsson E. The emotional pain and distress of borderline personality disorder: a review of the literature. *Int J Ment Health Nurs* 2008 ;17(1):27-35.
18. Allen A, Links PS. Aggression in borderline personality disorder: evidence for increased risk and clinical predictors. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14(1):62-9.
19. Sansone RA, Sansone LA. Borderline personality and criminality. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6(10):16-20.
20. Tyrka AR, Wyche MC, Kelly MM, Price LH, Carpenter LL. Childhood maltreatment and adult personality disorder symptoms: influence of maltreatment type. *Psychiatry Res* 2009;165(3):281-7.

Goran Bogojević
Specijalna zatvorska bolnica
Bačvanska 14a, 11000 Beograd, Srbija
Tel: +381 11 380 88 57
E-mail: gorbog@sezampro.rs

3-ALKYL FENTANYL ANALOGUES: STRUCTURE-ACTIVITY-RELATIONSHIP STUDY

Sonja Vučković¹
Katarina Savić Vujović¹
Dragana Srebro¹
Milovan Ivanović²
Ljiljana Došen-Mićović²
Radan Stojanović¹
Milica Prostran¹

UDK: 615.212.7.07

- 1 Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 2 Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Acknowledgement. This work was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development of Serbia (Grant No. 175023).

Summary

Introduction. Fentanyl belongs to 4-anilidopiperidine class of synthetic opioid analgesics. It is characterized by high potency, rapid onset and short duration of action. A large number of fentanyl analogues have been synthesized so far, both to establish the structure-activity-relationship (SAR) and to find novel, clinically useful analgesic drugs.

Objective. In this study, newly synthesized 3-alkyl fentanyl analogues were examined for analgesic activity and compared with fentanyl.

Methods. Analgesic activity was assessed by tail-immersion test in rats.

Results. The relative potency was: (\pm)*cis*-3-methyl fentanyl (8) > (\pm)*trans*-3-methyl fentanyl (2) § (\pm)*cis*-3-ethyl fentanyl (1.5) > fentanyl (1) § (\pm)*trans*-3-ethyl fentanyl (0.9) > (\pm)*cis*-3-butyl fentanyl (0.064) § (\pm)*trans*-3-butyl fentanyl (0.035) > (\pm)*cis*-3-benzyl fentanyl (0.008) § (\pm)*trans*-3-benzyl fentanyl (0.0055). (\pm)*Cis*-3-*iso*-propyl fentanyl, and (\pm)*cis*-3-phenethyl fentanyl are inactive in doses up to 5 mg/kg. The duration of action (ED₉₉) was: (\pm)*cis*-3-methyl fentanyl (90 min) > (\pm)*trans*-3-methyl fentanyl (40 min) # (\pm)*cis*-3-ethyl fentanyl (60 min) § (\pm)*trans*-3-ethyl fentanyl (40 min) # fentanyl (50 min) = (\pm)*cis*-3-butyl fentanyl (50 min) = (\pm)*trans*-3-butyl fentanyl (50 min) = (\pm)*cis*-3-benzyl fentanyl (50 min) = (\pm)*trans*-3-benzyl fentanyl (50 min). Symbols > and < denotes $p < 0.05$.

Conclusion. It is concluded that the analgesic potency of 3-alkyl fentanyl analogues is influenced by the steric factor (voluminosity of the group at the position 3 of the piperidine ring and the *cis/trans* isomerism). Otherwise, with the exception of 3-methyl fentanyl, the duration of action of 3-alkyl fentanyl analogues is not significantly affected by the stereochemistry.

Key words: fentanyl, analogues, structure-activity-relationship (SAR), analgesic activity

INTRODUCTION

Fentanyl, the prototype of the 4-anilidopiperidine class of synthetic opioid analgesics, is widely used to supplement general anesthesia or to treat postoperative and cancer pain [1]. A large number of fentanyl analogues have been synthesized so far, both to establish the structure-activity-relationship (SAR) and to find novel, clinically useful antinociceptive drugs [2 - 9]. Like other μ agonists, all these drugs suffer from serious adverse effects including respiratory depression, muscle rigidity, nausea, sedation, and with prolonged use, tolerance and addiction [1,2,10 - 12]. The objective of SAR studies is to discover compounds with adequate potency, greater selectivity, and with enhanced pharmacokinetic properties in comparison to existing drugs [2]. The development of novel opioids, as research tools, is almost equally important. The establishment of detailed SAR, in combination with conformation analysis of the ligands, is an important approach to studying receptors [13 - 15].

The SAR studies on fentanyl analogues revealed, among other factors, a great influence of the stereochemistry upon the analgesic activity. For example, it was disclosed that a methyl group introduced in position 3 of the piperidine ring (Fig. 1) may dramatically enhance the activity, depending on the relative and the absolute stereochemistry [16, 17]. Thus, (+)-*cis*-3-methyl fentanyl (.19 x fentanyl) is about 100 times more potent than the (-)-enantiomer. The corresponding racemic *trans* isomer is approximately as active as fentanyl [17]. Also, it was revealed that replacing 3-methyl with an allyl or a propyl group significantly reduces overall potency [18]. The-

se facts encouraged the preparation of several novel 3-alkyl fentanyl derivatives (Fig. 1) and the evaluation of the correlation between the structure (including stereochemistry) of the 3-alkyl group and the analgesic activity.

The aim of the present study was to examine the analgesic activity of newly synthesized: 3-ethyl fentanyl, 3-butyl fentanyl, 3-benzyl fentanyl, 3-iso-propyl fentanyl, and 3-phenethyl fentanyl in rats, and to establish SAR of 3-alkyl fentanyl analogues.

METHODS

Male Wistar rats (200–250 g) obtained from Military Farm (Belgrade, Serbia) were used. Prior to the start the experiments, researchers asked for and obtained the permission from Ethics Committee for Animal Research and Welfare of Faculty of Medicine, University of Belgrade (permission N° 5057/2). All experiments were approved by Ethical Council for Protection of Experimental Animals of Ministry of Agriculture, Forestry and Water Management the Republic of Serbia, which operates in accordance with Animal Welfare Law of our country and IASP (International Association for the Study of Pain) Guidelines for the Use of Animals in Research. The animals were housed in groups of 4 in plexiglas cages (36.5 x 21 x 14 cm) under standard conditions: temperature of $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, and a 12/12 h light/dark cycle with lights on at 08.00 h. Food pellets and tap water were available *ad libitum*, except during the experimental procedure. Prior to each experiment the animals were habituated to the handling and experimental procedures for at least three consecutive days. Experiments we-

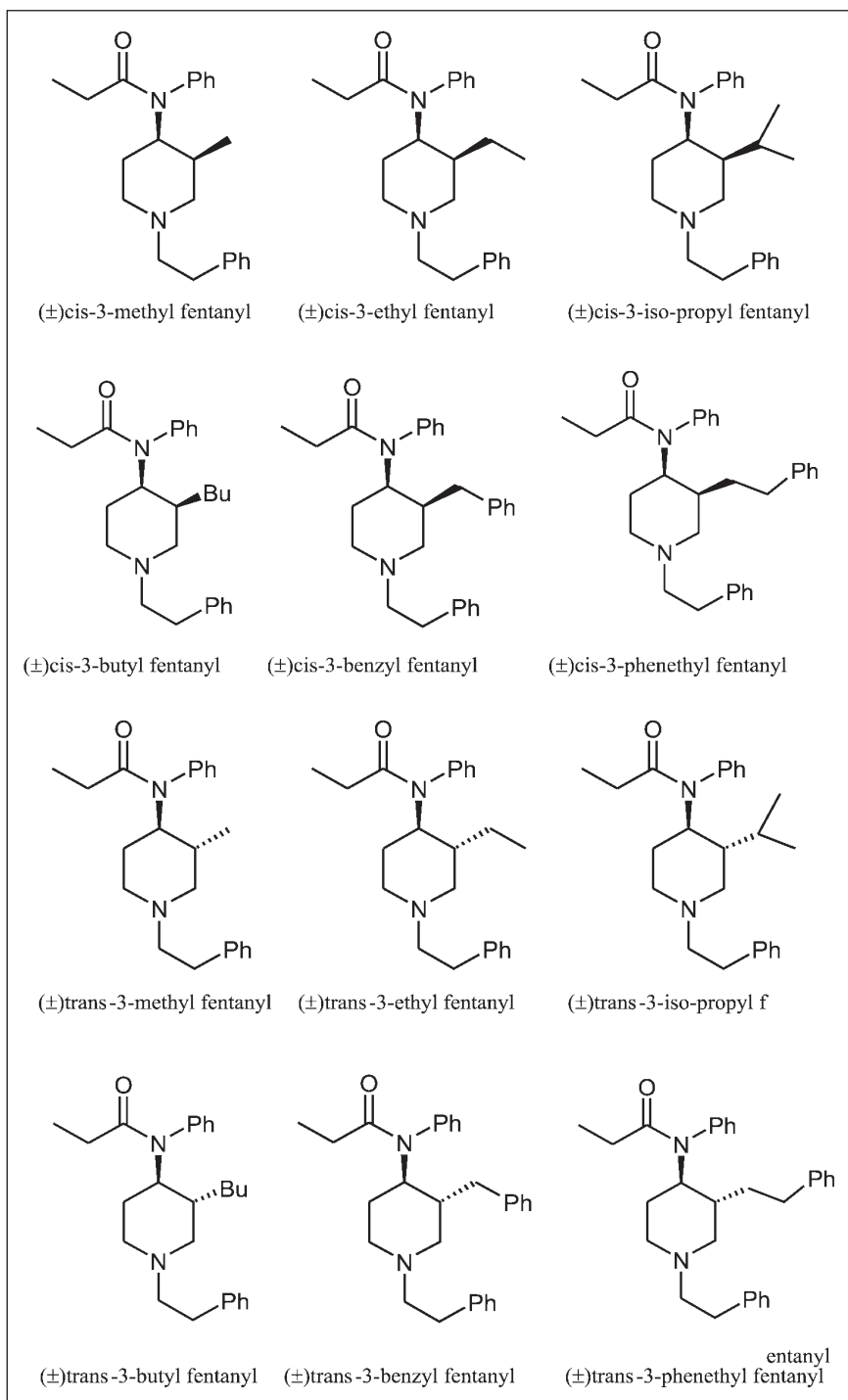


Figure 1. Fentanyl and its 3-alkyl analogues.

re done in a sound-proofed, diffusely illuminated room maintained at a temperature of $22\pm 1^\circ\text{C}$. They were performed at the same time of the day between 9:00 and 13:00 h to avoid diurnal variation in behavioral tests. The animals were unrestrained all the time, except during testing. Rats were individually removed from their housing for each temperature/nociception testing and returned immediately afterward. During measurements rats were restrained in plexiglas holders for about 15 seconds. This provided similar level of restraint and distress during antinociceptive and temperature measurements. Each compound was tested by using at least three doses. Experimental groups consisted of 6–8 rats. Each animal was used only once and was killed with intraperitoneal (i.p.) injection of sodium thiopental.

The antinociceptive activity was determined by “tail-immersion” test [19]. In brief, the rat was placed in a cylindrical rat holder with its tail hanging freely outside the cage. The distal 5 cm of the tail was immersed in a warm water bath ($55\pm 0.5^\circ\text{C}$) and the time for tail-withdrawal was measured as a response latency. In order to minimize tissue damage by repeated testing, the cut-off time was 10 sec. Pre-drug response latency was obtained 10-15 min before i.p. drug administration. Post-drug response latency was measured after i.p. administration of test compound. Response latency is expressed as a percent maximum possible effect (%MPE) and calculated according to the following formula: $\%MPE = (\text{post-drug latency}) - (\text{pre-drug latency}) / (\text{cut-off time}) - (\text{pre-drug latency}) \times 100$. Dose-response curves were analyzed using linear regression.

Fentanyl citrate, (\pm)*cis*- and (\pm)*trans*-3-methyl fentanyl oxalate, (\pm)*cis*- and (\pm)*trans*-3-ethyl fentanyl oxalate, (\pm)*cis*- and (\pm)*trans*-3-butyl fentanyl oxalate, (\pm)*cis*- and (\pm)*trans*-3-benzyl fentanyl oxalate and (\pm)*cis*-3-*iso*-propyl fentanyl, and (\pm)*cis*-3-phenethyl fentanyl (Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia) [20] were dissolved in saline and injected i.p. in a final volume of 2 ml/kg. All fentanyl analogues tested were examined as a racemic mixture. Naloxone hydrochloride (Sigma-Aldrich Chemical Co., St Louis, Mo., USA) was also dissolved in saline, and injected subcutaneously (s.c., 1 mg/kg) in the back 10 min before the i.p. injection of the test compound in the same volume. Doses of the drugs were calculated for the free base.

The ED₅₀ (the dose that produces 50% of the effect) and 95% confidence limits were estimated from dose-response curve by using a standard statistical software [21]. Relative potency estimates were considered statistically significant when 95% confidence limits did not overlap 1.0. The duration of action was expressed as a time which is necessary for the tail withdrawal response to reduce to 50% MPE after i.p. injection of equi-effective doses (dose that produce 99% of the effect=ED₉₉) of tested compounds. To test whether saline injection in control rats has any effect on the tail immersion latency, the t-test for paired values was used. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

All tested compounds showed time- and dose-dependent increase in antinociception (Fig. 2 and 3). The relative

potency was: (±)cis-3-methyl fentanyl (8) > (±)trans-3-methyl fentanyl (2) § (±)cis-3-ethyl fentanyl (1.5) > fentanyl (1) § (±)trans-3-ethyl fentanyl (0.9) > (±)cis-3-butyl fentanyl (0.064) § (±)trans-3-butyl fentanyl (0.035) > (±)cis-3-benzyl fentanyl (0.008) § (±)trans-3-benzyl fentanyl (0.0055). In summary, (±)cis- and (±)trans-3-methyl fentanyl and (±)cis-3-ethyl fentanyl are

significantly (P<0.05) more potent, (±)trans-3-ethyl fentanyl is equipotent, while (±)cis- and (±)trans-3-butyl fentanyl, (±)cis- and (±)trans-3-benzyl fentanyl are significantly (P<0.05) less potent in comparison with fentanyl (Table 1; Fig. 3). (±)Cis-3-iso-propyl fentanyl, and (±)cis-3-phenethyl fentanyl are inactive in doses up to 5 mg/kg (not shown).

Table 1. Summary of ED₅₀ for antinociception and relative potencies of fentanyl and 3-substituted analogues of fentanyl in rats Tabela 1. Pregled ED₅₀ za antinocicpciju i relativne jačine fentanila i 3-supstituisanih analoga fentanila kod pacova				
COMPOUND	ED ₅₀ (mg/kg) ¹ (confidence limits)	Potency ratio	Time to peak ² (min)	Duration of antinociception ³ (min)
fentanyl	0.0104 (0.006-0.018)	1	10	50*
(±)cis-3-methyl fentanyl	0.0013 (0.0012-0.0014)	8* (6.9-8.7)	15	90*
(±)trans- 3-methyl fentanyl	0.0053 (0.004-0.006)	1.97* (1.7-2.3)	10	40
(±)cis-3-ethyl fentanyl	0.0068 (0.0026-0.018)	1.5* (1.2-2.0)	15	60
(±)trans- 3-ethyl fentanyl	0.0116 (0.011-0.012)	0.90 (0.78-1.8)	10	40
(±)cis-3-butyl fentanyl	0.162 (0.082-0.320)	0.064* (0.05-0.08)	20	50
(±)trans-3-butyl fentanyl	0.348 (0.181-0.669)	0.035* (0.018-0.067)	20	50
(±)cis-3-benzyl fentanyl	1.31 (0.70-2.46)	0.008* (0.006-0.01)	30	50
(±)trans-3-benzyl fentanyl	1.91 (0.39-9.4)	0.005* (0.004-0.008)	40	50

¹All ED₅₀ values are expressed as free base weight.. ²Time of maximum antinociception was measured after i.p. injection of equi-effective doses (ED₉₉) of compound tested. ³The duration of action was expressed as a time which is necessary for the tail withdrawal response to reduce to 50% MPE after i.p. injection of equi-effective doses (ED₉₉) of compounds tested. *P<0.05 in comparison with fentanyl.

Maximal analgesic responses were obtained 5-40 min after i.p. injection (ED99) of tested compound (Table 1, Fig. 2 and 3). The duration of action (ED99) was: (\pm)*cis*-3-methyl fentanyl (90 min) > (\pm)*trans*-3-methyl fentanyl (40 min) # (\pm)*cis*-3-ethyl fentanyl (60 min) § (\pm)*trans*-3-ethyl fentanyl (40 min) # fen-

tanyl (50 min) = (\pm)*cis*-3-butyl fentanyl (50 min) = (\pm)*trans*-3-butyl fentanyl (50 min) = (\pm)*cis*-3-benzyl fentanyl (50 min) = (\pm)*trans*-3-benzyl fentanyl (50 min). In summary, (\pm)*cis*-3-methyl fentanyl possesses significantly ($P < 0.05$) longer duration of antinociception (after i.p. injection of ED99) in comparison with fen-

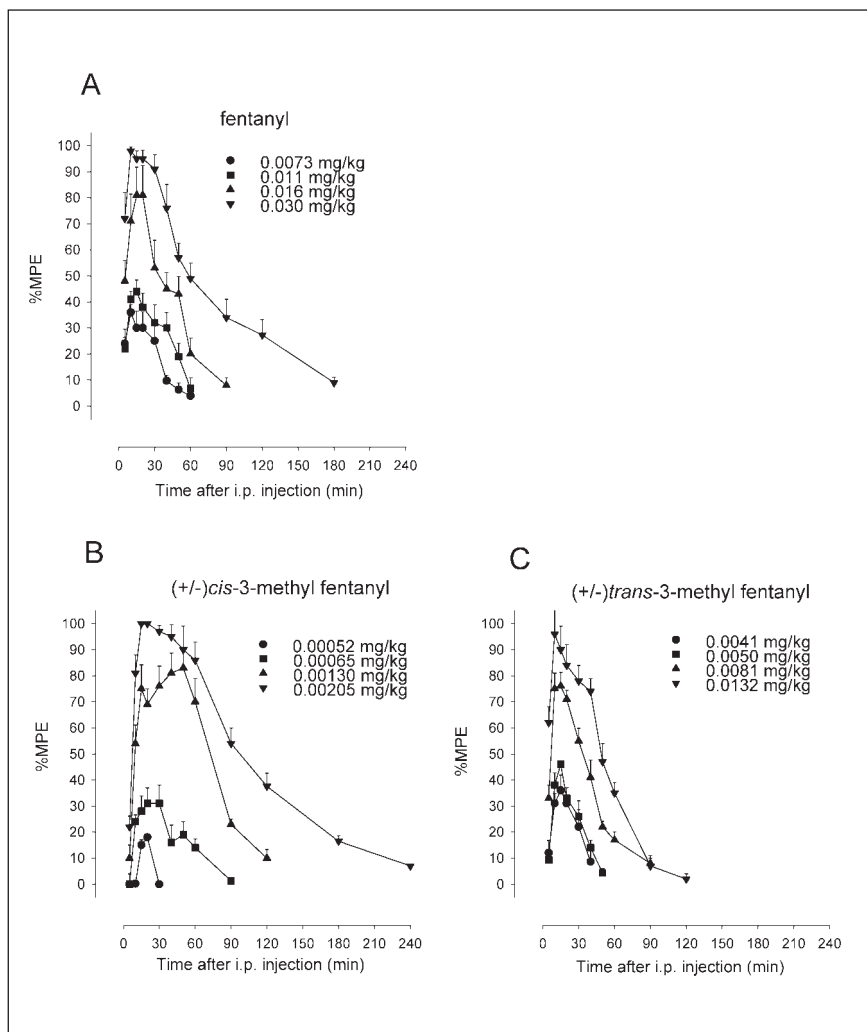


Figure 2. The time-effect curves on the tail immersion for different doses of fentanyl, (\pm)*cis*-3-methyl fentanyl and (\pm)*trans*-3-methyl fentanyl given intraperitoneally in rats. MPE = maximum possible effect. Each point represents the mean + S.E.M. of the antinociception in six to eight rats.

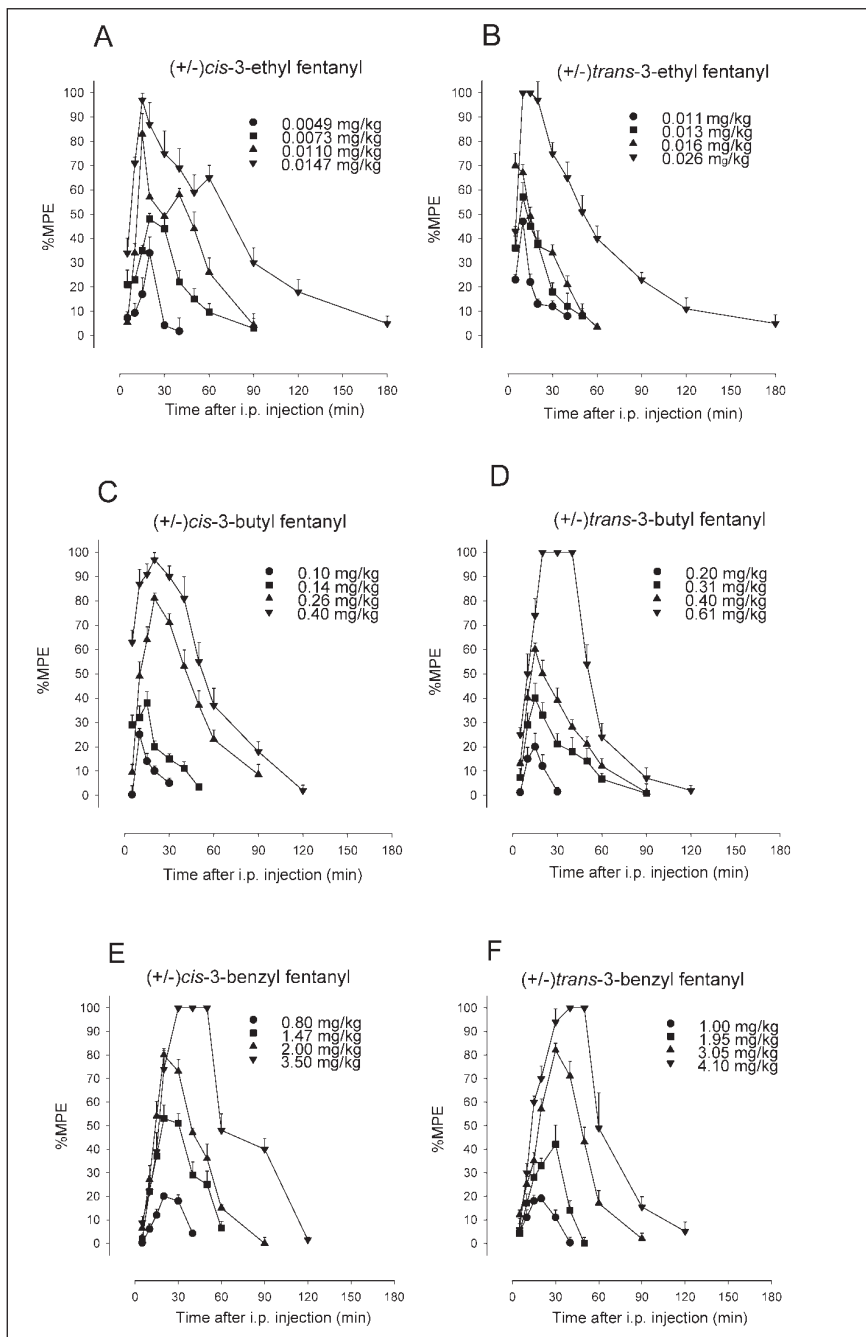


Figure 3. The time-effect curves on the tail immersion for different doses of (\pm)*cis*-3-ethyl fentanyl, (\pm)*trans*-3-ethyl fentanyl, (\pm)*cis*-3-butyl fentanyl, (\pm)*trans*-3-butyl fentanyl, (\pm)*cis*-3-benzyl fentanyl and (\pm)*trans*-3-benzyl fentanyl given intraperitoneally in rats. MPE = maximum possible effect. Each point represents the mean + S.E.M. of the antinociception in six to eight rats.

tanyl (Table 1, Fig. 2). The duration of action of the other 3-alkyl fentanyl analogues tested is similar to fentanyl (Table 1, Fig. 3).

DISCUSSION

A very large number of fentanyl analogues have been synthesized since 1963 [19]. The corresponding pharmacological data have been published and the structure-activity relationship established [2 - 9]. The synthesized 3-alkyl fentanyl analogues, all in the racemic form, were tested for antinociceptive activity and compared with the potency of fentanyl (Fig. 1). Those included two known compounds, *cis*-3-methyl fentanyl and *trans*-3-methyl fentanyl [22 - 24], as well as novel derivatives: *cis*-3-ethyl fentanyl, *trans*-3-ethyl fentanyl, *cis*-3-*iso*-propyl fentanyl, *cis*-3-butyl fentanyl, *trans*-3-butyl fentanyl, *cis*-3-benzyl fentanyl, *trans*-3-benzyl fentanyl and *cis*-3-phenethyl fentanyl (Fig. 1).

Based upon the results of the pharmacologic testing results of novel 3-alkyl fentanyl analogues and in agreement with previously published data [16 - 18], some tentative conclusions on the structure - activity relationship of 3-alkyl analogues of fentanyl were drawn:

- The presence of an alkyl group substituent in position 3 of the piperidine ring generally decreases or completely inhibits the analgesic activity compared to fentanyl. The exceptions are the (+)-*cis*-3-methyl analogue (.19 x fentanyl) [17] and (±)-*cis*-3-ethyl fentanyl (.1.5 x fentanyl) (Table 1) [19]. In the latter instance, presumably, one of the enantiomers was much

more active than the other. Also, with the exception of racemic *cis*-3-methyl, and to a certain degree *cis*-3-ethyl fentanyl, the presence of 3-alkyl group, did not influence the duration of analgesic activity compared to fentanyl (Table 1).

- With increasing voluminosity of the alkyl group, the potency decreases rapidly. Thus, (±)-*cis*-3-propyl fentanyl, (±)-*cis*-3-butyl fentanyl, and (±)-*cis*-3-benzyl fentanyl, are 2, 16 and 126 times less potent than fentanyl, respectively. Derivatives which are even more bulky, (±)-*cis*-3-*iso*-propyl fentanyl, and (±)-*cis*-3-phenethyl fentanyl, are inactive in doses up to 5 mg/kg (not shown) [17]. Contrary to this, the duration of action of 3-alkyl fentanyl analogues, generally does not depend on the voluminosity of alkyl group (Table 1).
- The relative *cis/trans* stereochemistry is important since the *cis* isomers are 1.5–6 times more active than the *trans* isomers (Table 1) [17]. However, with the exception of 3-methyl fentanyl, and to a certain degree 3-ethyl fentanyl, the duration of action of equipotent analgesic doses of 3-alkyl fentanyl analogues is not significantly affected by relative stereochemistry (Table 1).
- The absolute stereochemistry appears to be critical, judging from the fact that (+)-*cis*-3-methyl fentanyl is about 100 times more active than the (–) enantiomer. Due to insufficient data on duration of

action of (+) and (-) enantiomers of 3-alkyl analogues, the influence of absolute stereochemistry on duration of action cannot be determined.

- At equianalgesic doses, more potent 3-alkyl analogues ((±)-*cis*-3-methyl fentanyl and (±)-*cis*-3-ethyl fentanyl) exerts longer duration of action in comparison to fentanyl and less potent 3-alkyl analogues. This finding might suggest that duration of action is more likely influenced by pharmacodynamic, than pharmacokinetic variables, as it has been already shown in the cases of (+)*cis*-3-methyl fentanyl [22 - 24], buprenorphine [25,26], *etc.*
- In accordance with the experiments done using fentanyl i.p. in rats (5) the side effects of 3-alkyl fentanyl analogues observed in this study were morphine-like; *i.e.*, characterized by stiffness of the tail, catalepsy, loss of righting reflex, loss of the pinna reflex, *etc.* Doses that are 2-3 times higher than those required to produce complete block on the tail-immersion test were commonly associated with a loss of pinna reflex and tail stiffness, while much higher doses produced a significant increase in the incidence of cata-

lepsy and loss of righting reflex. Also, in preliminary testing, it has been revealed that the relative potencies that produce neurotoxic effects of fentanyl analogues substituted in position 3 of the piperidine ring are similar to the relative potencies used to induce analgesia [5].

In this study, time-response curves for antinociception were determined for each test compound in the presence of naloxone (not shown). Since all analogues were sensitive to naloxone antagonism, it was concluded that the antinociceptive effects are opioid-receptor-mediated.

It should be stressed, however, that the doses of compounds needed to produce maximal antinociception did not have any significant effect on motor the function, nor was any death observed during the 7 post-treatment hours.

CONCLUSION

In conclusion, the analgesic potency of 3-alkyl fentanyl analogues is influenced by the steric factor (voluminosity of the group at the position 3 of the piperidine ring and the *cis/trans* isomerism). Otherwise, with the exception of 3-methyl fentanyl, the duration of action of 3-alkyl fentanyl analogues is not significantly affected by the stereochemistry.

3-ALKIL ANALOZI FENTANILA: STUDIJA ODNOSA STRUKTURE I AKTIVNOSTI

Sonja Vučković¹
Katarina Savić Vujović¹
Dragana Srebro¹
Milovan Ivanović²
Ljiljana Došen-Mićević²
Radan Stojanović¹
Milica Prostran¹

- 1 Katedra za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 2 Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Fentanil pripada grupi sintetskih opioidnih analgetika, 4-anilidopiperidina. Karakteriše ga visoka potentnost, brz početak i kratko trajanje dejstva. Do sada je sintetisan veliki broj analoga fentanila, kako u cilju određivanja odnosa strukture i farmakološke aktivnosti, tako i u cilju pronalaženja novog klinički korisnog analgetika.

Cilj rada. U studiji su ispitivana analgetska dejstva novosintetisanih 3-alkil analoga fentanila i poređena sa fentanilom.

Metod rada. Merenje analgetskog dejstva ispitivanih jedinjenja vršeno je uz pomoć testa potapanja repa pacova u toplu vodu.

Rezultati. Relativna jačina jedinjenja iznosila je: (\pm)*cis*-3-metil fentanil (8) > (\pm)*trans*-3-metil fentanil (2) § (\pm)*cis*-3-etil fentanil (1,5) > fentanil (1) § (\pm)*trans*-3-etil fentanil (0,9) > (\pm)*cis*-3-butil fentanil (0,064) § (\pm)*trans*-3-butil fentanil (0,035) > (\pm)*cis*-3-benzil fentanil (0,008) § (\pm)*trans*-3-benzil fentanil (0,0055). (\pm)*Cis*-3-izopropil fentanil i (\pm)*cis*-3-fenil fentanil nisu ispoljili dejstvo u dozama do 5 mg/kg. Dužina dejstva (ED₉₉) iznosila je: (\pm)*cis*-3-metil fentanil (90 min) > (\pm)*trans*-3-metil fentanil (40 min) # (\pm)*cis*-3-etil fentanil (60 min) § (\pm)*trans*-3-etil fentanil (40 min) # fentanil (50 min) = (\pm)*cis*-3-butil fentanil (50 min) = (\pm)*trans*-3-butil fentanil (50 min) = (\pm)*cis*-3-benzil fentanil (50 min) = (\pm)*trans*-3-benzil fentanil (50 min). Oznake > i < označavaju P<0.05.

Zaključak Zaključeno je da na analgetsku jačinu 3-alkil analoga fentanila utiče sterna faktor (voluminoznost grupe na položaju 3 piperidinskog prstena i *cis/trans* izomerizam). Inače, uz izuzetak 3-metil fentanila, stereochemija ne utiče značajno na dužinu dejstva 3-alkil analoga fentanila.

Cljučne reči: fentanil, analozi, struktura, analgetska aktivnost

Literature:

1. Gutstein HB, Akil H. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006. p. 547-90.
2. Vučković S, Prostran M, Ivanović M et al. Fentanyl analogs: structure-activity-relationship study. *Curr Med Chem* 2009; 16:2468-74.
3. Feldman PL, James MK, Brackeen MF et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgetics *J Med Chem* 1991; 34: 2202-8.
4. Ivanović MD, Mićović IV, Vučković S et al. The synthesis and pharmacological evaluation of (+/-)-2,3-seco-fentanyl analogues *J Serb Chem Soc* 2004; 69:955-68.
5. Ivanović M, Vučković S, Ristović Z, Mićović I, Beleslin D. Behavioural effects of fentanyl in rats. *Yugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1995; 31:195-9.
6. Mićović IV, Ivanović MD, Vučković S et al. 3-Carbomethoxy fentanyl: Synthesis, pharmacology and conformational analysis. *Heterocycl Commun* 1998; 4:171-9.
7. Mićović IV, Ivanović MD, Vučković SM, Prostran MŠ, Došen-Mićović, L Kiricojević, VD. The synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 4-methyl fentanyl. *Bioorg Med Chem Lett* 2000; 10:2011-4.
8. Vučković S, Prostran M, Ivanović M, Ristović Z, Stojanović R. Antinociceptive activity of the novel fentanyl analogue isocarfenanil in rats *Jpn J Pharmacol* 2000; 84:188-95.
9. Mićović IV, Roglić GM, Ivanović MD, Došen-Mićović LJ, Kiricojević VD, Popović JB. The synthesis of lactame analogues of fentanyl. *J Chem Soc Perkin Trans* 1996; 1:2041
10. Vučković S, Prostran M, Ivanović M et al. Pharmacological Evaluation of 3-Carbomethoxy Fentanyl in Mice *Pharmaceuticals* 2011; 4:233-43. doi:10.3390/ph4020233
11. Vučković S, Savić Vujović K, Ivanović M et al. Neurotoxicity Evaluation of Fentanyl Analogs in Rats. *Acta Vet-Beograd* 2012; 62:3-15
12. Vučković S, Ivanović M, Prostran M et al. Higher environmental temperature potentiates cataleptic effect of fentanyl in rats. *Jpn J Pharmacol* 1998; 78:523-7.
13. Subramaniam A. Opioid ligands with mixed m / d opioid receptor interactions: An emerging approach to novel analgesics. *AAPS J* 2006; 8:E118-25.
14. Došen-Mićović LJ, Ivanović M, Mićović V. Steric interactions and the activity of fentanyl analogs at the mu-opioid receptor. *Bioorg Med Chem* 2006; 14:2887-95.
15. Senčanski M, Ivanović M, Vučković S, Došen-Mićović LJ. Modeling the ligand specific μ - and δ -opioid receptor conformations. *J Serb Chem Soc* 2011; 76:1247-62.
16. Riley TN, Hale DB, Wilson MC. 4-Anilidopiperidine analgesics I Synthesis and analgesic activity of certain ring-methylated 1-substituted 4-propananilidopiperidines. *J Pharm Sci* 1973; 62:983-6.
17. Van Bever WF, Niemegeers CJ, Janssen PA. Synthetic analgesics Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-(3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide and N-(3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide. *J Med Chem* 1974; 17:1047-51.
18. Casy AF, Ogungbamila FO. 3-Allyl analogues of fentanyl. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34:210.
19. Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Dony JGH. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats *Arzneimittel-Forsch (Drug Res)* 1963; 13:502-7.

20. Ivanović MD, Mićović IV, Vučković S et al. The synthesis and preliminary pharmacological evaluation of the racemic cis and trans 3-alkyl fentanyl analogues. *J Serb Chem Soc* 2004; 69:511–26.
 21. Tallarida RJ, Murray RB. *Manual of pharmacologic calculations with computer programs*. New York, Springer Verlag; 1986.
 22. Band L, Xu H, Bykov V et al. The potent opioid agonist, (+)-cis-3-methylfentanyl binds pseudoirreversibly to the opioid receptor complex in vitro and in vivo: evidence for a novel mechanism of action. *Life Sci* 1990; 47:2231-40.
 23. Xu H, Kim C-H, Zhu, YC et al. (+)-cis-3-Methylfentanyl and its analogs bind pseudoirreversibly to the mu opioid binding site: evidence for pseudoallosteric modulation. *Neuropharmacology* 1991; 3:455-62.
 24. Ni Q, Xu H, Partilla JS, et al. Stereochemical requirements for pseudoirreversible inhibition of opioid mu receptor binding by the 3-methylfentanyl congeners, RTI-46144 and its enantiomers: evidence for different binding domains. *Synapse*. 1993; 15:296-306.
 25. Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60:537-45.
 26. Sarton E, Teppema L, Dahan A. Naloxone reversal of opioid-induced respiratory depression with special emphasis on the partial agonist/antagonist buprenorphine. *Adv Exp Med Biol* 2008; 605:486-91.
-

Sonja Vučković, M.D., Ph.D.
Department of Pharmacology,
Clinical Pharmacology and Toxicology,
Faculty of Medicine
Doktora Subotića 1, P.O. Box 38, 11000
Belgrade, Serbia
Tel: +381 11 3643 381; +381 64 1562 341
Fax: +381 11 3643 397
E-mail: svuckovic@med.bg.ac.rs;
sonyav@sbb.rs

TERAPIJA DEPRESIJE KOD OSOBA SA INTELEKTUALNOM OMETENOŠĆU

Katarina Tomić¹
Goran Mihajlović²

UDK: 616.89-008.444.454-085

- 1 Visoka škola strukovnih studija
za obrazovanje vaspitača,
Kruševac, Srbija
- 2 Fakultet medicinskih nauka,
Univerzitet u Kragujevcu,
Kragujevac, Srbija

UVOD

Istraživanja na polju intelektualne ometenosti (IO) poslednjih nekoliko decenija posebnu pažnju poklanjaju proučavanju različitih formi emocionalnih poremećaja osoba sa IO. Sve do osamdesetih godina XX veka smatralo se da ove osobe ne mogu oboleti od depresije i da su uočljivi bihevioralni i emocionalni simptomi samo deo kompleksne kliničke slike IO. Ipak, sve brojnije epidemiološke studije pokazale su da je učestalost depresivnih poremećaja u ovoj populaciji čak *tri do četiri puta veća* nego u redovnoj populaciji i da u proseku *svaka deseta osoba sa IO* u određenom periodu života oboli od depresije [1]. Kod

Kratak sadržaj

S obzirom na visoku učestalost depresije kod osoba sa intelektualnom ometenošću, pitanje adekvatnih terapijskih pristupa nameće se kao veoma važno. Pravilan izbor terapije uslovljen je adekvatnim dijagnostikovanjem, koje u ovom slučaju može predstavljati problem, pre svega zbog atipične prezentacije simptoma. Ipak, pokušaji da se prevaziđe jednostranost u lečenju, ispoljena kroz bezrazložno insistiranje isključivo na psihofarmakoterapiji urodili su plodom, tako da se sada u lečenju depresije kod osoba sa intelektualnom ometenošću neguje integrativni pristup, koji uključuje i prilagođenu primenu tehnika psihoanalitičke psihoterapije, kognitivno-bihevioralne terapije, raznih formi kreativne terapije i mnogih drugih metoda i tehnika.

Ključne reči: depresija, intelektualna ometenost, terapija depresije

skoro 5% slučajeva u pitanju je klinička slika velike depresije. Ovolikoj učestalosti depresivnih poremećaja svakako doprinose specifični *bio-psiho-socijalni činioci*, kao što su postojeća moždana oštećenja, epilepsija, genetički poremećaji, metaboličke i druge hronične bolesti, poremećaji govora i komunikacionih sposobnosti, siromaštvo socijalnih veština, nizak nivo socijalne i emocionalne podrške, loši socio-ekonomski uslovi, česta izloženost stresnim događajima, kao i nisko samopoštovanje i negativno socijalno poređenje, koji doprinose akumulaciji negativnih predstava o sebi, sredini i budućnosti [2].

Dijagnostifikovanje depresije kod osoba sa IO još uvek nailazi na mnogo-

brojne prepreke, pre svega zbog atipične prezentacije simptoma i oštećenih sposobnosti verbalizacije. Oslanjanje na dijagnostičke kriterijume razvijene za osobu bez ometenosti samo je delimično moguće, s obzirom na to da se kod osoba sa IO, posebno na dubljim nivoima ometenosti, depresija ispoljava na neočekivane i kontradiktorne načine, najčešće kroz iritabilnost, agresiju i autoagresiju, stereotipna ponašanja i psihomotornu agitaciju, sa brojnim vegetativnim simptomima. Iz tog razloga, neophodne su modifikacije postojećih dijagnostičkih kriterijuma i uvažavanje bihevioralnih ekvivalenata depresijemaladaptivnih ponašanja, koja se moraju pažljivo opservirati i tumačiti [3,4]. U tom smislu, dijagnostikovanje depresije kod osoba sa IO najčešće se oslanja na podatke dobijene od osoba koje se o njima staraju – članova porodica, prijatelja, negovatelja.

Tačna i pravovremena dijagnostika depresije u ovoj populaciji uslov je za sprovođenje terapijskih procedura. Poslednjih par decenija, dolazi do naglog razvoja mnogobrojnih terapijskih tehnika, koje se oslanjaju na iskustva u lečenju depresije kod osoba bez ometenosti, ali sa neophodnim prilagođavanjima specifičnostima IO. Donedavno su, ipak, vladala uverenja da se depresivni poremećaji i psihopatološki fenomeni uopšte kod osoba sa IO mogu lečiti samo psihotropnom medikacijom i metodama bihevioralne modifikacije ponašanja (npr. često primenjivana ABA- Applied Bihevioral Analysis kod osoba sa autizmom i sl.). Danas, sa napretkom nauke i suštinskim prodiranjem u problematiku kognitivnog zaostajanja, postaje jasno da se u većini slučajeva i kod osoba sa IO mogu primeniti sve terapeutske metode ko-

je se koriste i kod osoba bez ometenosti, tako da dolaze u obzir i metode za koje se smatralo da su neprimenjive zbog ograničene konceptualizacije i verbalizacije intelektualno ometenih – različite forme psihoanalitičke psihoterapije, kognitivno-bihevioralna terapija, kognitivni i emocionalni treninzi, kreativna terapija i mnoge druge metode. Naravno, jasno je da one moraju odgovarati razvojnem nivou, stepenu ometenosti i verbalnim sposobnostima osobe. Ipak, u svakodnevnoj praksi čest je slučaj, posebno kod osoba sa težom ometenošću, da se u lečenju depresije primenjuje isključivo medikamentozna terapija, sa učestalim kombinovanjem više medikamentata i zanemarivajem činjenice da njihova prolongirana upotreba i neadekvatno doziranje potenciraju pojavu različitih neželjenih dejstava. Takođe, depresivni poremećaji kod ovih osoba imaju vrlo komplikovanu patogenezu, tako da medikamentozna terapija mora biti kompleksna i pažljivo usmerena na procese koji su doveli do patološkog stanja [5].

INTEGRATIVNI PRISTUP

Jedini način uspešnog tretiranja depresivnih poremećaja kod osoba sa IO jeste onaj koji je multimodalan, multidisciplinarni, baziran pre svega na višedimenzionalnom rasvetljavanju procesa koji leže u osnovi poremećaja. To znači da je za tačnu dijagnozu i efikasnu terapiju neophodno primenjivati tzv. integrativni pristup, koji uzima u obzir biološke, psihološke, socijalne i kulturološke faktore koji određuju individualnost ometene osobe i modeluju njeno ponašanje. Biološki faktori odnose se na postojeća moždana oštećenja, genetičke

bolesti i ostala pridružena stanja, koja menjaju neurobiološku ravnotežu i time predstavljaju podlogu za razvoj mentalnih poremećaja. Psihološka dimenzija integrativnog pristupa odnosi se na psihosocijalne aspekte koji određuju kvalitet doživljaja sebe i osobenosti interakcija pojedinca sa spoljnim svetom. Intelktualno ometena osoba sa komorbidnom depresijom najčešće ispoljava regresiju emocionalnih potreba na nivo uspostavljanja primarnih objektnih odnosa i diferencijacije između sebe i drugih. U tom smislu, potrebno je tokom tretmana obezbediti sigurne afektivne veze i dovoljno prilika za afektivnu razmenu, kao i stimulisanje interakcija na višim nivoima, koje su prihvatljivije sa stanovišta sredine u kojoj osoba živi. Zadovoljavanje bazičnih emocionalnih potreba omogućiće pozitivnije socijalne interakcije, koje su važan motivacioni faktor za uspostavljanje smisaonih interpersonalnih relacija i adekvatnog socijalnog ponašanja. Socijalni i kulturološki aspekti integrativnog tretmana odnose se na prilagođavanje uslova sredine potrebama ometene osobe, informisanjem i edukacijom aktera socijalne razmene, što je ključno za optimalno prilagođavanje ometenoj osobi, uzimajući u obzir njene stvarne mogućnosti i potrebe. Osnovna postavka ovakvog pristupa je u tome da se ne treba baviti samo evidentnim simptomima duševne bolesti, već uzeti uobzir ličnost ometene osobe u celini, jer IO predstavlja stanje povezano sa mnogobrojnim teškim životnim problemima i izazovima, počev od stavova i ponašanja samih roditelja prema ometenom detetu, njihovog prihvatanja ometenosti i uticanja na njegov razvoj, preko uticaja šire socijalne sredine, socijalne depriviranosti i ve-

ma čestog zanemarivanja stvarnih socijalnih i psiholoških potreba [6]. U tom smislu, integrativni tretman podrazumeva višedimenzionalni, dobro koordiniran postupak kombinovanja različitih terapijskih modela, u cilju sveobuhvatnijeg pristupa patološkim procesima koji su u osnovi poremećaja, radije nego površnog kupiranja simptoma depresije. Integrativni tretman zahteva angažovanje stručnjaka različitih profila, kao što su psihijatri, psiholozi, socijalni radnici, defektolozi, ali i osoba iz neposrednog socijalnog okruženja, koje su važne za socio-emocionalni razvoj konkretne osobe.

PSIHOFARMAKOTERAPIJA

S napretkom farmakologije i istraživanjima vezanim za procese na molekularnom nivou, svakodnevno se pojavljuju novi psihotropni medikamenti dizajnirani tako da deluju na specifične neurotransmiterske podtipove, što ima posebnu važnost u slučajevima "komplikovanih" dijagnoza i neuropatoloških procesa, kakvi su slučajevi "dvojne dijagnoze" – komorbiditeta IO i mentale bolesti. Najnovija istraživanja na polju patofiziologije nervnog sistema već omogućavaju odabir medikamentozne terapije na osnovu sagledavanja individualne istorije bolesti, koja sadrži ne samo kliničke informacije već i specifične podatke vezane za funkcionisanje nervnog i metaboličkog sistema, kao i podatke o uticaju eventualnih genetičkih bolesti i predispozicija na ispoljavanje psihopatoloških fenomena [7].

Farmakoterapija, u smislu integrativnog pristupa, predstavlja samo jedan aspekt lečenja depresije. Veoma često, zbog atipičnog ispoljavanja simptoma

kroz psihomotornu agitaciju, agresiju i samopovređivanje, ona se ne dijagnostikuje na vreme, pa se osoba neadekvatno leči primenom *antipsihotika*, koji predstavljaju najčešće korišćene psihofarmake u ovoj populaciji obolelih. Kao i kod neometenih osoba, prvu liniju u terapiji depresije predstavljaju SSRI (selektivni inhibitori preuzimanja serotonina), za koje se pokazalo da imaju veći učinak i manje neželjenih dejstava od tricikličnih antidepresiva. Iz ove grupe najčešće su u upotrebi fluoksetin, paroksetin i sertralin, koji imaju širok spektar delovanja, kao i povoljne efekte, posebno u slučajevima izraženih stereotipnih ponašanja, samopovređivanja, napada besa i agresije [8]. Studije pokazuju da je paroksetin jedan od najjačih inhibitora presinaptičkog preuzimanja serotonina, kao i da paroksetin i sertralin imaju kraći poluživot od fluoksetina, pa samim tim i podnošljiviji farmakološki profil u smislu sporednih dejstava, tako da se prvenstveno preporučuje njihova primena kod ove populacije depresivnih osoba. Ipak, postoje podaci koji ukazuju da ovi medikamenti, posebno fluoksetin, mogu izazvati suprotne efekte u smislu značajnog pogoršanja agresije i samopovređivanja, pa se stoga mora pažljivo razmotriti njihova primena kod osoba sa IO [9]. Ukoliko ne postoji pozitivan odgovor na SSRI nakon četiri do šest nedelja terapije, uz primenu najviših doza najmanje tri nedelje, neophodna je revizija potavljene dijagnoze, a zatim uključivanje alternativa kao što su mešani inhibitori – SNRI (selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina i serotonina), od kojih se najčešće koristi venlafaksin, zatim NDRI (inhibitori preuzimanja noradrenalina i dopamina) – bupropion, *triciklični antidepresivi* – amitriptilin, klomipramin, imipra-

min, ili reverzibilni *inhibitori monoaminooksidaze*, kao što je moklobemid. Doziranje je individualno i kreće se u okvirima predviđenim za osobe bez IO. Neophodno je voditi računa o međusobnim interakcijama pomenutih antidepresiva, kao i interakcijama sa ostalim medikamentima koje osoba prima [9,10]. Ne preporučuje se kombinovanje različitih vrsta antidepresiva, već se naglašava izolovana primena pojedinih psihofarmaka iz ove grupe. Posebno je važno adekvatno uskladiti primenu SSRI i inhibitora monoaminooksidaze, zbog mogućeg fatalnog *serotoniniskog sindroma*, koji nastaje zbog stimulacije 5HT 1 receptora u moždanom stablu, a ispoljava se kroz agitiranost, mioklonus, abdominalne grčeve, hipertermiju, hipertenziju i kardiovaskularni kolaps. Ipak, upotreba inhibitora MAO je retka kod osoba sa IO, zbog neophodnog dijetalnog režima ishrane (izbegavanje hrana bogata tiraminom), potencijalnog rizika od hipertenzivnih kriza i smanjene sposobnosti praćenja reakcija organizma na delovanje leka.

Pitanje interakcija veoma je važno u medikamentoznoj terapiji depresije kod osoba sa IO, pre svega zbog učestalosti epilepsije, koja se kod ove populacije javlja u oko 44% slučajeva, kod teže i teške IO (prisutna organska osnova ometenosti), ili u 8-18% slučajeva, ukoliko se radi o lakoj IO. U zavisnosti od tipa epileptičkih napada, primenjuje se odgovarajuća farmakoterapija, a najčešće su u upotrebi *karbamazepin*, *valproat* i *lamotrigin*. Ukoliko postoji istovremena primena antiepileptika i tricikličnih antidepresiva, važno je znati da npr. karbamazepin ubrzava metabolizam tricikličnih antidepresiva, što dovodi do smanjenja njihove koncentracije u plazmi čak i is-

pod minimuma neophodnog za terapijski efekat. Ova kombinacija, takođe, može rezultirati i povećanjem koncentracije samih antikonvulzivnih lekova u plazmi. Triciklični antidepresivi, kao i antipsihotici mogu smanjiti konvulzivni prag, čak i kada nema manifestnih epileptičkih napada [11].

Pored unipolarnih depresija, kod osoba sa IO javljaju su i bipolarni poremećaji, koji su često hronični, mešani i sa znatno težom kliničkom slikom nego u redovnoj populaciji, što doprinosi teškoćama dijagnostikovanja i lečenja. Isključiva primena *antidepresiva* ili *antipsihotika* u tim slučajevima može pogoršati kliničku sliku, jer antidepresivi imaju tendenciju delovanja u smeru pogoršavanja manije kod bipolarnih poremećaja, dok antipsihotici mogu maskirati simptome poremećaja raspoloženja, i dovesti do dalje funkcionalne deterioracije. Isto tako, poznato je da klasični antipsihotici deluju depresogeno. Iz pomenutih razloga, neophodna je tačna i pravovremena dijagnostika bipolarnog poremećaja i aplikacija *psihostabilizatora* kao prve terapijske linije. Često je neophodna kombinovana terapija sa dva psihostabilizatora, uz dodatak antipsihotika. Mnoge depresije rezistentne na tretman kod osoba sa IO predstavljaju, u stvari, atipične, mešane bipolarne poremećaje sa brzim smenjivanjem faza depresije i manije, koji daju dobar odgovor na psihostabilizatore. *Litijum* može biti koristan u slučajevima hipomanije, dok se u maničnoj epizodi najčešće moraju dodati i odgovarajući antipsihotici [11, 12]. Isto tako, kod bipolarnog poremećaja često postoji i istovremena upotreba antipsihotika, psihostabilizatora, nekih antidepresiva, benzodiazepina i ostalih medikamenata, u zavisnosti od individu-

alnih karakteristika pacijenta i kliničke procene stručnjaka.

Netipična klinička prezentacija depresije kod osoba sa IO reflektuje se i na adekvatno administriranje psihofarmaka, često dovodeći u sumnju primerenost propisane terapije. Mnogobrojni pridruženi poremećaji, kao što su kardiovaskularne bolesti, metabolički poremećaji, renalna insuficijencija, epilepsija i drugi, koji su relativno česti kod ovih osoba, predstavljaju faktore rizika za primenu pojedinih grupa medikamenata, zbog mogućih interakcija i ispoljavanja neželjenih dejstava. Podaci vezani za specifičnu farmakokinetiku i farmakodinamiku psihotropnih lekova u lečenju osoba sa IO još uvek su ograničeni i neophodno je sprovesti dalja istraživanja koja bi rasvetlila mnoge prisutne nejasnoće. Pored toga, ograničene kognitivne i verbalne sposobnosti kompromituju prepoznavanje potencijalno ugrožavajućih nuspojava psihofarmaka, što predstavlja dodatni problem u njihovoj primeni.

PSIHOTERAPIJA

"...psihoterapija je u stvari ta koja je hendikepirana. To je iz razloga što ona sama potkopava vlastitu sposobnost da razume i odgovori na individualnu subjektivnost." (Linnington, 2002)

Sve do pre nekoliko decenija vladalo je uverenje da se psihoterapija ne može uspešno primenjivati kod osoba sa IO, prvenstveno zbog njihovih kognitivnih ograničenja, ali i čestih poremećaja verbalnih sposobnosti. Ipak, poslednjih godina porastao je broj istraživača koji se bave tom problematikom, ali i kliničara koji izveštavaju o pozitivnim ishodima različitih oblika grupne terapije osoba sa IO i

pridruženom psihopatologijom. Tradicionalne psihoterapijske tehnike, morale su, ipak, proći kroz izvesne modifikacije, da bi se prilagodile osobenostima ometenih osoba. Ipak, još uvek ne postoje dovoljno jaki, empirijski dokazi o njihovoj efikasnosti, kao ni pouzdane, validne analize konkretnih faktora koji dovode do smanjivanja simptoma ili izlečenja, dakle konkretnih elemenata intervencije odgovornih za terapijsku promenu. Isto tako, ostaje problem njihove dostupnosti osobama sa IO, jer psihoterapijske procedure još uvek nisu uobičajeni deo svakodnevne kliničke prakse, posebno u našoj sredini.

Mnogobrojni istraživači svedoče o već raširenoj upotrebi tehnika *psihodinamske psihoterapije*, *kognitivno-bihejvioralne terapije*, *kognitivnih treninga*, *direktnih bihejvioralnih tehnika* u lečenju depresije kod osoba sa lakom i umerenom IO. Nivo ometenosti predstavlja ograničavajući faktor, zato što se sve ove procedure oslanjaju na govornu komunikaciju i zahtevaju minimum verbalnih sposobnosti, pa je u slučajevima teže i teške ometenosti najčešće nemoguće primeniti bilo koju kognitivnu tehniku, već isključivo direktnu bihejvioralnu modifikaciju i adaptaciju uslova u neposrednom okruženju [13, 14].

Pre nego što se ometena osoba uključi u neku psihoterapijsku proceduru, potrebno je detaljno proceniti njen receptivni i ekspresivni govor, da bi se proces usmerio ka korišćenju verbalnih ili neverbalnih tehnika i predupredili problemi koji su rezultat osetljivosti pacijenta na neverbalne znake, zbog problema u verbalnoj komunikaciji. Korišćenje *direktivnih* tehnika (sugestija, persuazija) daje bolje rezultate nego *nedirektivne* metode i potrebna je izvesna fleksibilnost u pogledu trajanja sesija (kraće nego uobičajeno)

i realističnost njihovih krajnjih ciljeva. Modifikacije tradicionalnih psihoterapijskih modela za osobe sa IO uključuju i neke specifične zahteve, kao što su: korišćenje kratkih rečenica i jednostavnih reči, upotpunjavanje tipičnih tehnika konkretnim aktivnostima, dodavanje crteža i slika, "domaćih zadataka", korišćenje igara, opisivanje ciljeva tretmana na konkretnan, direktan način, uz pomoć vizuelnih vodiča i pomagala, fleksibilnost u izboru metoda, uključivanje članova porodice i negovatelja u čitav proces, da bi se napredak i promene u ponašanju i osećanjima mogle generalizovati na situacije izvan terapijskog konteksta i podstakle pozitivne promene u afektivnim i socijalnim odnosima. Terapeuti moraju biti svesni činjenice da se transferski odnosi uspostavljaju mnogo brže, veze su izraženije i jače i da je neophodno pažljivo interpretiranje transfera kod osoba sa IO i depresijom.

Tehnike psihoanalitičke, *psihodinamske psihoterapije* u lečenju depresije kod osoba sa IO novijeg su datuma i ne predstavljaju često korišćen oblik tretmana. Mnogi autori naglašavaju da se upotreba ovih tehnika u glavnom usmerava na psihičke probleme osoba koje se staraju o mentalno ometenima, dakle članova njihovih porodica ili staratelja. Kada su u pitanju depresivne osobe sa lakom ili umerenom IO, moguće je postići pozitivan terapijski učinak uspostavljanjem adekvatnog odnosa terapeut-pacijent, korišćenjem pojednostavljenog jezika i izbegavanjem preopterećivanja memorije. Koriste se tehnike interpretacije sadržaja uspostavljanjem *transfera* i *kontratransfera*, čime se postiže uvid u unutrašnji svet depresivne osobe. Pre započinjanja psihoterapijskih seansi, potrebno je dobiti pristanak osobe za sprovođenje terapije, a za to je neophodno informisati je, na način koji

ona može razumeti, o mogućim pozitivnim i negativnim aspektima predstojećeg tretmana, ukazati na činjenicu da je tretman usmeren umanjeње njenih tegoba, poboljšanje kvaliteta njenog života, ali da, isto tako, sadrži i negativne aspekte, jer podrazumeva razotkrivanje bolnih, neprijatnih i uznemiravajućih osećanja. Tretman obično počinje podsticanjem *slobodnih asocijacija*, koje se mogu odnositi na različite aspekte trenutne situacije, kao i na postojeći problem, interpersonalne relacije, snove i slično. Terapeut pažljivim slušanjem i opservacijom formuliše interpretacije koje imaju za cilj tumačenje onoga što je osoba rekla u aktuelnom kontekstu i prodiranje u nesvesne sadržaje, sakrivene ispod simptoma depresije. Uzimajući u obzir činjenicu da je depresija kod osoba sa lakom i umerenom IO često direktno uslovljena poimanjem svoje omećenosti i različitosti od drugih, u individualnim, a i grupnim psihoterapijskim seansama neophodno je razmatranje tog elementa socijalnih odnosa, izolovanosti, stigmatiziranosti i socijalnog odbacivanja i promovisanje pozitivnog pristupa omećenosti, čime se osoba posmatra kao vredno ljudsko biće, što će imati pozitivan uticaj na njeno samopoštovanje [15, 16].

Daleko češće primenjujane psihoterapijske tehnike u lečenju depresije kod osoba sa IO jesu tehnike *kognitivno-bihejvioralne terapije*, ključne u prevazilaženju *kognitivnih distorzija* koje leže u osnovi depresivne simptomatologije. Mnoga istraživanja pokazala su veliki značaj kognitivnih faktora (nisko samopoštovanje, negativno socijalno poređenje, negativne misli o sebi, sredini i budućnosti) u razvijanju simptoma depresije [17]. Kognitivne distorzije usmeravaju ponašanje individue u socijalnoj sredini, a prezaštićenost, nesamostalnost i česta iskustva neuspeha po-

jačavaju osećaj neadekvatnosti i u sprezi sa negativnim životnim događajima proizvode depresivno raspoloženje. Metode lečenja depresije usmerene na negativnu self-percepciju ometene osobe moraju najpre uzeti u obzir promenu socijalnih okolnosti, što samo po sebi može proizvesti terapijski efekat, ali s obzirom na to da prošla iskustva mogu nastaviti da oblikuju doživljaj sebe i spolnog sveta, neophodna je terapija usmerena na korigovanje negativnih uverenja i promenu ponašanja u socijalnoj sredini. Danas postoji prava ekspanzija različitih kognitivno-bihejvioralnih procedura efikasno prilagođenih specifičnim potrebama i ograničenjima ometenih osoba [18].

Primena kognitivno-bihejvioralne terapije kod osoba sa IO uslovljena je razvijećnošću bazičnih kognitivnih veština, kao što su: sposobnost uočavanja, razumevanja i razlikovanja proteklih događaja i sa njima povezanih kognicija i emocija, sposobnost poimanja da kognicije mogu posredovati efektima koje događaji imaju na emocije, kao i sposobnost i spremnost da se učestvuje u kolaborativnom preispitivanju tačnosti postojećih kognicija. Istraživanja pokazuju da osobe sa lakom i umerenom IO mogu napraviti potrebne distinkcije i analizirati razmišljanja koja prate njihove emocionalne odgovore na zamišljeni terapijski scenario. Takođe, da bi neka ometena osoba bila podobna za kognitivno-bihejvioralnu terapiju, neophodno je preispitati pouzdanost njenih izjava vezanih za vlastite misli i osećanja, da bi se uopšte mogle procenjivati promene nastale tokom terapije. Kognitivni deficiti koji mogu da ugroze valjanost samoprocena su, pre svega, nerazumevanje emocija i odnosa, problemi pamćenja, kao i anksioznost i socijalna poželjnost. Neki od ovih problema mogu se prevazići ko-

rišćenjem jednostavnije terminologije, neverbalne komunikacije, dodatnih pitanja i pojašnjavanja, kao i slikovnih materijala i dugih vizuelnih sredstava.

Tehnike kognitivno-bihejvioralne terapije u lečenju depresije kod osoba sa IO principijelno su slične onima koje se koriste u radu sa osobama bez ometenosti. Jasno je da se terapijske procedure moraju pojednostaviti i zahtevi prilagoditi razvojnem, intelektualnom i verbalnom nivou ometene osobe. Terapija se organizuje najčešće kroz *grupne sesije*, koje predstavljaju efikasniji model, zbog izraženih socijalnih i interpersonalnih deficita prisutnih kod ove populacije pacijenata. Čitav kontekst ove terapije je socio-kognitivni, imajući u vidu značaj socijalne deprivacije, stigmatiziranja i negativnog socijalnog poređenja za negativnu samoprocenu i modelovanje simptoma depresije. Osobe sa IO su znantno osetljivije na socijalni kontekst u kom ne dobijaju podršku ili odobravanje, a kao pripadnici socijalno marginalizovane grupe imaju malo iskustava kroz koja mogu da razvijaju pozitivne samopercepcije ili da izvode pozitivne zaključke o događajima u kojima učestvuju. U tom smislu, posebno je efikasno sprovoditi grupne terapijske procedure bazirane na *teoriji socijalnog identiteta*, koja ističe značaj grupnog pripadanja i kolektivnog identiteta za razvoj samopoštovanja. Tokom grupnih seansi, razvija se i proširuje *svest o kolektivnom identitetu* i podstiču pozitivne relacije među članovima terapijske grupe, čime se pojačava kolektivno samopoštovanje, koje pozitivno deluje na samoprocenu ometene osobe i proširuje self-koncept iznad puke pripadnosti marginalizovanoj socijanoj grupi. Tokom terapijskih seansi uvežbavaju se efikasne socijalne i komunikacione veštine i razmatraju adekvatna i neadekvatna

ponašanja uključena u različite socijalne situacije. Koristi se tehnika *igranja uloga* da bi se međusobni odnosi učvrstili i generalizovali na situacije svakodnevnog života.

Kognitivno-bihejvioralna terapija sama po sebi predstavlja *integrativni vid terapije* jer obuhvata procese razotkrivanja negativnih automatskih misli, njihovog razmatranja i elaboracije, razjašnjavanje argumenata za i protiv negativnih misli i uverenja, razvijanje i uvežbavanje pozitivnih načina mišljenja kroz igranje raznovrsnih socijalnih uloga, kao i ohrabrivanje i podsticanje pozitivnih stavova o sebi, sredini i budućnosti. Kroz terapiju se konstantno ističe uska veza između razmišljanja i raspoloženja, načina na koji depresivna osoba vidi i doživljava sebe i evidentnih promena u njenom raspoloženju u smislu depresivnih simptoma, osećanja bespomoćnosti, bezvrednosti i odbačenosti. Za ostvarenje tih ciljeva efikasno je korišćenje tehnike *rešavanja problema*, strukturisanjem problemskih situacija i traženjem najpogodnijih načina za njihovo rešavanje. Veoma veliki značaj u menjanju negativnih misli o sebi i izgrađivanju samopoštovanja kod osoba sa IO ima uvežbavanje i podsticanje samostalnosti u rešavanju različitih problemskih situacija, upravo zbog toga što specifična rana iskustva doprinose osećanjima bespomoćnosti zbog uverenosti osobe da ne može samostalno i na pravi način da izađe na kraj s teškoćama s kojima se suočava. Tako, veoma je poželjno koristiti tehnike *samosmeravanja i samoinstrukcije* podsticanjem unutrašnjeg dijaloga prilikom prevazilaženja različitih socijalnih i praktičnih problema i zamenjivanja samokritičnosti i sumnje u svoje sposobnosti pozitivnim stavovima i samopodsticanjem. Poznato je da osobe sa IO imaju *spoljašnji*

lokus kontrole i probleme u samoregulaciji, zato što su naviknute na spoljnu pomoć i usmeravanje. Zbog toga, u cilju povećanja *autonomije* u rešavanju svakodnevnih zadataka i problema, neophodno je razvijanje poverenja u svoje sposobnosti putem uvežbavanja pozitivnih razmišljanja i ponašanja i postizanja pozitivnih ishoda simuliranih događaja, jer osećanja uspeha i postignuća predstavljaju ključne faktore u razvoju samopouzdanja i menjanju lokusa kontrole. Treba napomenuti da je veliki problem kognitivno-bihejvioralne terapije primenjene kod osoba sa IO upravo *problem generalizovanja* naučenih socijalnih i komunikacionih veština na realne životne situacije, prisutne van terapijskog konteksta. Problem generalizovanja evidentan je zbog oštećene *meta-kognicije*, jer ometene osobe u većini slučajeva nisu svesne da su stekle novu veštinu i ne mogu je lako zadržati u raznovrsnim socijalnim situacijama, posebno onda kada su iste pune emotivnog naboja i na određeni način stresne.

Posebno važan aspekt svakog terapijskog postupka u lečenju depresije kod osoba sa IO jeste uključivanje roditelja i staratelja u sam proces lečenja. Roditelji i staratelji su ključni faktori emocionalne stabilnosti i socijalne adaptacije ometenog deteta. Njihovi stavovi, psihički problemi i intrapersonalni konflikti, kao i čitav socijalni i emocionalni repertoar kojim su okruživali ometeno dete, mogu biti ključni faktori u strukturisanju poremećaja i njegovom lečenju. Stručne procene i psihoterapijske procedure oslanjaju se na izveštaje roditelja o simptomima i problemima koje su kod deteta uočavali. Neophodna je edukacija roditelja u smislu prepoznavanja simptoma poremećaja i blagovremenog izveštavanja o promenama u kliničkoj slici. Generalizovanje pozitivnih

modifikacija mišljenja i ponašanja postignutih tokom psihoterapijskih procedura na situacije svakodnevnog života padaju, u glavnom, na teret roditelja, koji tako postaju ključni katalizatori pozitivnih terapijskih efekata [19, 20].

Pored medikamentozne terapije i psihoterapijskih procedura, u lečenju depresije kod osoba sa IO mogu se primenjivati i različiti oblici *radne i okupacione terapije*, koje su deo opšteg procesa osposobljavanja ovih osoba za funkcionisanje u široj socijalnoj sredini. Radne operacije vezane za profesionalno osposobljavanje, kao i okupaciona terapija namenjena razvijanju individualnih kreativnih sposobnosti i sklonosti, mogu imati pozitivne efekte na samopouzdanje i poboljšanje slike o sebi, uspostavljanje adekvatnih interpersonalnih relacija, kontrolu ponašanja i impulsa i bolje prilagođavanje zahtevima realiteta. *Kreativni treninzi, muzikoterapija* i različiti oblici *fizičkih aktivnosti i vežbanja* mogu pozitivno uticati na poboljšanje kvaliteta života depresivnih osoba sa IO. Fizičko vežbanje doprinosi osećanju zadovoljstva životom, pojačava samopouzdanje, samopoštovanje i poboljšava kognitivne performanse osoba sa IO. Poznata je veza između depresivne simptomatologije i negativne slike o sopstvenom telu, jer osobe sa IO vide svoje telo na negativniji način nego osobe bez ometenosti, tako da adekvatno doziranje fizičkih aktivnosti i upoznavanje svog tela, njegovih mogućnosti i osobina doprinosi pojačavanju i uvežbavanju samoeфикаsnosti kao i smanjenju depresivnih simptoma. Fizičko vežbanje povoljna je prilika za uvežbavanje samostalnosti i doživljavanje pozitivnih ishoda autonomnih aktivnosti, kao i uslov za poboljšanje fizičke kondicije, raspoloženja i redukciju stresa [21].

ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA

Korišćenje elektrokonvulzivne terapije (EKT) u lečenju depresije kod osoba sa IO indikovano je u slučajevima teških depresija sa izraženim organskim simptomima i depresija sa psihotičnom simptomatologijom, kada može dati dobre rezultate. Inače, postoje različita mišljenja o opravdanosti i bezbednosti ovog pristupa kada su u pitanju osoba sa IO, pre svega zbog opasnosti od dublje kognitivne deterioracije i ozbiljnijih oštećenja mozga. Iako sprovedena istraživanja ne ukazuju na povećanu mogućnost organskih moždanih oštećenja nakon administriranja EKT, ne postoje dovoljno jasni podaci vezani za stanje pojedinih aspekata kognitivnog funkcionisanja. Bez obzira na kontradikcije, ovaj vid terapije može biti spasonosan u slučajevima teških depresija, kada se ometena osoba nađe u stanju katonog stupora, odbija hranu, vodu ili lekove. Takođe, u slučajevima depresivnih poremećaja kod osoba sa teškom IO, koji se mogu ispoljavati kroz dramatičnu psihomotoru agitaciju, agresiju ili samopovređivanje, može se razmotriti korišćenje EKT, iako za sada u praksi nema dovoljno dokaza ni za ni protiv takvog pristupa.

Zbog potencijalne opasnosti od moždanih oštećenja i dublje kognitivne deterioracije, kod osoba sa IO neophodno je pažljivo titrirati doze električne stimulacije. EKT sama po sebi ne može biti dovoljna za kupiranje simptoma depresije, već se mora kombinovati sa ostalim terapijskim metodama. Istraživanja su pokazala da je efekat EKT najveći u slučajevima teških depresija sa izraženim vegetativnim i psihotičnim simptomima, pri čemu i nakon tretmana ostaju problemi depresivnog raspoloženja, kada se u lečenje uključuju antidepresivi i drugi vidovi terapije.

U slučajevima teških depresivih epizoda praćenih odbijanjem hrane, vode i lekova, halucinacijama i stuporom, gde postoji veliki rizik od izgladnjivanja i dehidratacije, indikovana je upotreba EKT, uz dodatno medikamentozne terapije i psihoterapijskih postupaka. Inače, postoji izvesna doza rezerve kod samih stručnjaka, veza ne za primenu ovog metoda, tako da je ona još uvek relativno retka i u glavnom se izbegava, pre svega zbog straha od potencijalnih neželjenih efekata [22].

ZAKLJUČAK

Odavno su napušteni stavovi da se depresija kod osoba sa IO ne može lečiti primenom terapijskih procedura i tehnika razvijenih za lečenje osoba bez ometenosti. Isključiva dominacija psihofarmakoterapije i trend polifarmacije zamenjuju su integrativnim tretmanom, koji se oslanja na ličnost u celini, uzimajući u obzir biološke, psihološke, socijalne i kulturološke faktore koji su doveli do pojave bolesti. Ipak, bez obzira na početni entuzijazam zbog sjajnih rezultata koje su dale psihoterapija, kognitivna i kognitivno-bihejvioralna terapija u lečenju depresije kod osoba sa IO, neophodno je sprovesti još kontrolisanih studija, koje bi pokazale koji su faktori zaista doveli do poboljšanja i kako su neophodne modifikacije standardnih postupaka uticale na njihovu efikasnost. Jedno je sigurno, novi okvir posmatranja mentalnog zdravlja i blagostanja osoba sa IO, u kontekstu napora za poboljšanje kvaliteta njihovog života i socijalne kompetentnosti, pokazuje suštinsko prodiranje u problematiku intelektualne ometenosti i pravi je put za rasvetljavanje kompleksnih uticaja bio-psiho-socijalnih faktora na pojavu specifičnih problema u ponašanju i prilagođavanju, kao i simptoma mentalnih bolesti.

Therapy of Depression in Persons with Intellectual Disability

Katarina Tomić¹
Goran Mihajlović²

UDK: 616.895.8 : 616.899.2-02-08

- 1 Vocational College for Preschool Teachers, Kruševac, Serbia
- 2 Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Summary

Considering the high frequency of depression among people with intellectual disability, the question of an appropriate therapeutic approach seems to be very important. The proper choice of therapy depends of the right diagnosis, which could present a problem, because of the atypical presentation of symptoms. Still, the efforts made to overcome on-sidedness in treating depression among people with intellectual disability, which was seen mostly through insisting on psychopharmacotherapy, have reached their goal. So, today, integrative approach is considered the most appropriate, because it includes adjusted application of psychoanalytical psychotherapy, cognitive-behavioral therapy, different forms of creative therapy and many other methods and techniques.

Key words: depression, intellectual disability, therapy of depression

Literatura:

1. Tomasulo JD, Razza JN. Group Psychotherapy for people With Intellectual Disabilities: The interactive-Behavioral Model. *Group Psychother Psy*; 2006: 85-93.
2. Mc Gillivray AJ, Mc Cabe MP. Early detection of depression and associated risk factors in adults with mild/moderate intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2007; 28(1):59-70.
3. Clarke DJ, Gomez GA. Utility of modified DCR-10 criteria in the diagnosis of depression associated with intellectual disability. *J Intell Disabil Res* 1999; 43(5):413-20.
4. McBrien JA.: Assesment and diagnosis of depression in people with intellectual disability. *J Intell Disabil Res* 2003; 47(1):1-13.
5. Meins W. Prevalence and risk factors for depressive disorders in adults with intellectual disability. *J Intellect Dev Dis* 1993; 18(3):147-56.
6. Dosen A. Integrative treatment in persons with intellectual disability and mental retardation. *J Intell Disabil Res* 2007; 51(1):66-74.
7. Hellings JA. Psychopharmacology of Mood Disorders in Persons With Mental Retardation and Autism. *Ment Retard Dev D R* 1999; 5:270-78.
8. Lyman D, Tennison CR. Psychopharmacotherapy and the Adolescent with Mental Retardation. *Except Parent* 2006; 36(9):79-82.

9. Masi G, Marcheschi M, Pfanner P. Paroxetine in depressed adolescents with intellectual disability: an open label study. *J Intell Disabil Res* 1997; 41(3):268-72.
10. Sohanpal SK et al. The effectiveness of antidepressant medication in the management of behaviour problems in adults with intellectual disabilities: a systematic review. *J Intell Disabil Res* 2007; 51(10):750-65.
11. Santosh PJ, Baird G. Psychopharmacotherapy in children and adults with intellectual disability. *Lancet* 1999; 354(9174):233-42.
12. Carta MG et al. Adjunctive gabapentin in patients with intellectual disability and bipolar spectrum disorders. *J Intell Disabil Res* 2001; 45(2):139-45.
13. Hurley AD, Tomasulo DJ, Pfadt AG. Individual and Group Psychotherapy Approaches for Persons with Mental Retardation and Developmental Disabilities, *J Dev Phys Disabil* 1998; 10(4):365-86.
14. Willner P. The effectiveness of psychotherapeutic interventions for people with learning disabilities: a critical overview. *J Intell Disabil Res* 2005; 49(1):73-85.
15. Teri L, McKenzie G, LaFazia D. Psychosocial treatment of Depression in Older Adults With Dementia. *Clin Psychol-Sci Pr* 2005; V12 N3:303-16.
16. Aviram R, Rosenfeld S. Application of Social Identity Theory in Group Therapy with Stigmatized Adults. *Int J Group Psychoth* 2002; 52(1):121-30.
17. Whitehouse RM, Tudway JA, Look R, Kroese BS. Adapting Individual Psychotherapy for Adults with Intellectual Disabilities: a Comparative Review of the Cognitive-Behavioral and Psychodynamic Literature. *J Appl Res Intellect* 2006; 19:55-65.
18. Jahoda E, Dagnan D, Jarvie P, Kerr W. Depression, Social context and Cognitive-Behavioral Therapy for People who have Intellectual Disabilities. *J Appl Res Intellect* 2006; 19:81-9.
19. Hurley AD. Psychotherapy is an essential tool in the treatment of psychiatric disorders in people with mental retardation. *Ment Retard* 2005; 45:445-8.
20. King R. Proceeding with compassion while awaiting the evidence: psychotherapy and individuals with mental retardation. *Ment Retard* 2005; 45:448-50.
21. Carmeli E. et al. Physical Training and Well-being in Older Adults with Mild Intellectual Disability: A Residential Care Study. *J Appl Res Intellect* 2007; 21 (5):1-9.
22. Cutajar P, Wilson D. The use of ECT in intellectual disability. *J Intell Disabil Res* 1999; 43 (5):421-7.

Katarina Tomić
 Omladinska 66, 37000 Kruševac
 Tel: 064/ 132-65-64, 062/794-234
 E-mail: katarinat@vaspks.edu.rs

MEŠOVITA DEMENCIJA

Dragan M. Pavlović¹
Aleksandra M. Pavlović^{2,3}

- 1 Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 2 Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 3 Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

Ovaj rad je finansiran sredstvima iz projekata broj 175033 i 175022 Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

UVOD

Alchajmerova bolest (AB) i vaskulna demencija (VaD) su dve najčešće vrste demencija, sa učestalošću od oko 70%, odnosno 15% svih dementnih osoba [1]. Iako govorimo o odvojenim entitetima, postoje znatna preklapanja. Mnoge osobe sa AB imaju i elemente cerebrovaskularne bolesti (CVB), a osobe sa VaD pokazuju patohistološke karakteristike neurodegeneracije. Najčešće postoje elementi i AB i VaD kod iste osobe i tada se postavlja dijagnoza mešovite demencije (MD) [2]. Mnogi eksperti smatraju da je ovo stanje značajno češće nego što se dijagnostikuje, jer precizni klinički kriterijumi za dijagnozu MD ne postoje; iz

Kratak sadržaj

Mešovita demencija (MD) je zajedničko postojanje Alchajmerove bolesti (AB) i vaskulne demencije (VaD) kod istog bolesnika. Sa starenjem populacije, ovaj dijagnostički entitet će se sve više postavljati kao problem u praksi. Neuropatološke studije ukazuju da je MD veoma čest patološki nalaz, posebno kod starijih. Razlikovanje AB i VaD je složeno budući da njihove kliničke prezentacije mogu da se preklapaju, a da dijagnostički kriterijumi ne omogućavaju afekvatnu diferencijaciju. Patološki procesi u AB i VaD se takodje preklapaju i obe bolesti dele vaskulne faktore rizika. Poseban izazov je problem lečenja bolesnika sa MD, gde svoje mesto imaju inhibitori holinesteraze, tretiranje faktora rizika, a moguće je i neki drugi lekovi. Postavljanje dijagnoze MD i dalje je izazov za lekara-praktičara.

Ključne reči: mešovita demencija, faktori rizika, terapija

ovih razloga kliničari su u takvim slučajevima često u dilemi [3]. Kliničko-patološke korelacije ukazuju na visok procenat učestalosti više različitih etioloških faktora u osoba sa demencijom [4].

U širem smislu o MD se govori kada su prisutna dva ili više uzročnih faktora u meri u kojoj bi svaki faktor ponaosob bio u stanju da izazove demenciju [5]. Takođe postoji i udružnost demencije sa Levijevim telima i AB, Parkinsonove bolesti sa demencijom i cerebrovaskularnih faktora, AB i deficita vitamina B12, deficita vitamina D3 i različitih oblika demencije, kao i druge različite kombinacije. Nije retko postojanje kombinacije više podvrsta VaD u iste osobe. Obdukcijski

nalazi govore u prilog najčešće kombinacije VaD i AD patologije, čija se incidencija procenjuje na 20-40% [2].

ALCHAJMEROVA BOLEST

Demencije u savremeno doba poprimaju epidemijske razmere i pogadjaju 5-8% osoba starijih od 65 godina [6]. Razlikovanje pojedinačnih tipova demencija ima praktični profilaktički i terapijski značaj. Kako je definitivna dijagnoza AB patohistološka, zaživotne metode dijagnostike imaju veliki značaj. U tom cilju su definisani kriterijumi za postavljanje kliničke dijagnoze ovih bolesti. Prvo je definisana dijagnoza AB u National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders (NINCDS/ADRDA) kriterijumima [7], koji i danas imaju široku primenu.

Postoji niz karakteristika koje AB čine posebnim entitetom: kortikalna demencija sa vodećim poremećajem pamćenja, hipokampus kao inicijalno mesto atrofije, pad holinergične transmisije, postepena progresija od temporo-parijetalnih oblasti prema frontalnim i konačno globalna moždana atrofija, pad na Mini-Mental State Examination (MMSE) [8] testu od oko 4 poena godišnje [9]. Smrtni ishod nastaje prosečno posle 9 godina od uočljivog početka bolesti [10]. Motorna kora ostaje dugo očuvana pa smetnje hoda i kontrole sfinktera nisu karakteristika ranijih stadijuma AB. Tokom bolesti, praktično svi dementni bolesnici razvijaju u nekom periodu poremećaje ponašanja odnosno Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia – BPSD, koji su heterogeni raspon psiholoških reakcija, psihijatrijskih simptoma i ponašanja koji se javlja-

ju kod osoba sa demencijom bilo koje etiologije [11].

Iako je hipoteza o ključnoj ulozi amiloidne kaskade u nastanku AB još uvek dominantna, postoje i autori koji osporavaju glavnu ulogu amiloida beta (Abeta) i neurofibrilarne klubadi (NFK) smatrajući ih ne uzrokom već posledicom neurodegeneracije [12]. Predložena je modifikacija originalne hipoteze. Okidač degenerativnog procesa u AB bi bili starenje mozga i faktori rizika kao što su trauma glave, vaskulna bolest i sistemske bolesti koji doprinose procesima koji vode do ćelijske smrti. Poremećaj regulacije proteina u ćelijama mozga dovodi do pojave Abeta i NFK. Abeta i hiperfosforilisani tau protein imaju toksička svojstva koja oštećuju moždane funkcije.

Vaskulne demencije

Vaskulna demencija nije jedinstven entitet i predstavlja grupu poremećaja koje je teško odrediti jednim setom kriterijuma. U proseku bolest traje oko 5 godina, kraće nego AB [13]. Od više aktuelnih kriterijuma najkorišćeniji su National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS/AIRENS) kriterijumi [14]. NINDS/AIRENS kriterijumi zahtevaju kao kliničke tako i vizuelizacione dokaze CVB i dopuštaju mogućnost različitih kliničkih tokova VaD. Prema ovim kriterijumima, termin AB sa VaD treba da se upotrebi kada se radi o bolesnicima koji ispunjavaju kliničke kriterijume moguće AB i koji takođe imaju kliničke ili neuroimaging dokaze relevantne CVB. Tradicionalno su ovi bolesnici bili uključivani sa VaD u epidemiološke studije. Prema ovim kriterijumima termin MD treba izbegavati.

Različiti autori iznose različite klasifikacije do čak osam suptipova VaD [15, 16] (Tabela 1). U obe klasifikacije se navodi mogućnost MD koja uključuje AB bolesnike sa moždanim infarktima ili krvavljnjima usled amiloidne angiopatije, ali pod nazivom kombinovana AB ili AB+VaD.

FAKTORI RIZIKA

Faktori rizika za VaD su zapravo faktori rizika za moždani udar (MU): pret hodni MU, arterijska hipertenzija, atri jalna fibrilacija, hiperlipidemija, koronarna bolest, kongestivna insuficijencija srca, hiperlipidemija, šećerna bolest, arteroskle-

roza, pušenje, homocistein i konzumacija alkohola [9,,17,[3]. Rizik za nastanak oba oblika demencija raste sa starenjem [12,18]. Kognitivna oštećenja u VaD su u direktnoj korelaciji sa krvnim pritiskom, životnim dobom i kardiovaskulnim komplikacijama. Pretpostavlja se da je glavni uzrok propadanja tkiva u većini VaD ishemija sa gubitkom ćelija u korteksu i/ili supkortikalna hipoperfuzija. Bar neki oblici VaD su preventibilni i reverzibilni.

Faktori rizika sa nastanak AB su veoma slični onim u VaD. Tako je u Rotterdam studiji pokazano da pušenje, atri jalna fibrilacija, hiperlipidemija i dijabetes melitus tip 2 predstavljaju značajne faktore rizika za AB kasnije u životu [18]. Po-

Tabela 1. Klasifikacije vaskularne demencije (Konno et al, 1997)[15] Table 1. Clasification of vascular dementia (Konno et al, 1997) [15]	
Klasifikacija vaskularne demencije po Konno i saradnicima, 1997 Vascular dementia classification by Konno et al. 1997	Klasifikacija vaskulne demencije po Wallin i saradnicima, 2003 Vascular dementia subtypes by Wallin et al, 2003
Multiinfarktna demencija Multi-infarct dementia	Demencija posle moždanog udara Poststroke dementia
Demencija usled strateški postavljenih pojedinačnih infarkta Dementia due to stratific infarcts	Supkortikalna vaskularna demencija Supcortical vascular dementia
Demencija usled multilakunarnog stana Dementia due to multiple lacunar strokes	AB+vaskulna demencija AD+vaskulna demencija
Binsvangerova supkortikalna arteriosklerotska encefalopatija Binswanger's subcortical arteriosclerotic encephalopathy	
Kombinacija prva tri podtipa Combination of first three subtypes	
Hemoragijska demencija Hemiorrhagic dementia	
Supkortikalne demencije Subcortical dementias	
Kombinovana AB Combined AD	

AB-Alchajmerova bolest
AD-Alzheimer's disease

sebnih faktora rizika za MD nisu poznati, pa se smatra da su oni mešovina faktora rizika za AB i VaD [3].

Od genetskih faktora za MD je do sada nađen gen osetljivosti u 30 porodica sa kombinacijom VaD i AB. Najjača je bila veza sa hromozomom 20p13 koji sadrži ANGPT4 gen, uključen u angiogenezu [19].

PATOHISTOLOŠKI NALAZI

Mada su naizgled AB i VaD dva različita entiteta ili grupe entiteta, u pogledu kognitivnih simptoma, poremećaja aktivnosti svakodnevnog života i BPSD nema velikih razlika [9]. Ono što posebno oduvara od očekivanog je nalaz histopatološke slike AB ili AB i VaD na histopatološkom pregledu moždanog tkiva nekih bolesnika dijagnostikovanih klinički kao VaD, što neke autore navodi na pitanje da li „čista“ VaD uopšte postoji [9]. Kako u AB tako i u VaD se većinom prepliću neurodegenerativni procesi i ishemija. U nekim serijama histopatoloških nalaza bolesnika sa VaD nisu nađeni uopšte „čisti“ slučajevi VaD [20]. Presudni kriterijumi za etiološko razjašnjenje demencija su patohistološki, ali se baš tu opisuju značajna preklapanja AB promena kao što su amiloidni plakovi i neurofibrilarna klubad i VaD promena odnosno moždanih infarkta, multiplih lakunarnih infarkta i ishemijske periventrikularne leukoencefalopatije [5]. U jednoj četvrtini AB slučajeva nalaze se vaskulne promene u mozgu u serijama bolesnika iz akademskih studija, a u bolesnika u opštoj populaciji čak u 45% [21,22].

Kontrola vaskulnih faktora rizika je od velikog značaja za prevenciju demencije kako u VaD tako verovatno i u MD [23]. Postoje dokazi da ishemija dovodi do nastajanja tipičnih promena u AB [5].

Apolipoprotein E (APOE) ϵ 4 genotip je genetski faktor rizika za nastajanje AB, ali i za nastajanje kardiovaskulnih bolesti [24]. Sa druge strane, nakupljanje amiloida beta u krvnih sudovima mozga povećava verovatnoću od hemoragijskog MU i samim tim i od nastajanja VaD [25]. Patohistološke promene koje koreliraju sa demencijom su NFK, amiloidni plakovi, kortikalni mikroinfarkti i lakune u talamusu i bazalnim ganglijama [26]. Vaskulne supkortikalne promene dovode do poremećaja egzekutivnih funkcija i do smanjenja verbalne fluentnosti [3].

Postoje pokušaji da se definišu kriterijumi za MD na osnovu patohistološkog nalaza. Tako su Jellinger i Attems [27] predložili da se kao MD smatra kombinacija patohistološki dokazane AB sa multiplim vaskulnim ili ishemijskim lezijama sa gubitkom 30–50 ml moždanog tkiva.

KLINIČKI NALAZI

Ispitivanja su pokazala da na nivou kliničkih razlika AB i VaD može da se govori o trendu veće zastupljenosti depresije, veće funkcionalne onesposobljenosti i manjeg kognitivnog pada u VaD [9]. Međutim, ovi trendovi nisu sasvim jasni, jer se razlikuju prema primenjenim neuropsihološkim instrumentima, kao i vremenu procene depresije u toku bolesti. Predpostavlja se da upravo problem i leži u svrstavanju različitih tipova VaD u jednu veliku zajedničku kategoriju, gde se gube razlike prema AB koje bi se uočile u odnosu na pojedine podgrupe VaD [9]. Tako bi se mogle izdvojiti [9]:

- AD sa infarktima mozga
- VaD sa infarktima bez AB
 - Infarkti u područjima velikih krvnih sudova
 - Infarkti u područjima malih krvnih sudova

- Leukoaraiioza bez infarkta i AB
- AB sa leukoaraiiozom bez infarkta

Među klinički značajnim znakovima koji usmeravaju razmišljanja u pravcu VaD su rana pojava smetnji hoda i kontrole sfinktera i fokalni neurološki znaci [28]. Infarkti koji dovode do motornih ispada dodatno otežavaju kliničku sliku bolesnika sa demencijom, a čine i veću verovatnoću nastanka depresije, pogotovu kod strateških infarkta levo frontalno ili u predelu bazalnih ganglija [9].

PREKLAPANJA ETIOPATOGENEZE AB I VAD

Nesumnjivi su dokazi da poremećaj moždane cirkulacije nije važan samo za nastajanje VaD već isto i AB [29]. Neurovaskulnu jedinicu sačinjavaju endotelne ćelije, miociti, neuroni i njihovi nastavci, astrociti i perivaskulne ćelije (mikroglija, makrofagi, mast ćelije itd.). U kapilarima nema miocita već samo pericita. Neurovaskulna jedinica omogućava homeostazu u mozgu, imunološko nadgledanje, dejstvo trofičkih faktora, zaštitu mozga od supstanci iz krvi i drugo. I vaskulni faktori rizika i AB remete funkciju moždanih krvnih sudova i sa njima povezanih ćelija (neurovaskulnu jedinicu), putem oksidativnog stresa i zapaljenja. Time se narušava regulacija krvnog protoka i oštećuje vaskulna rezerva. Ovi procesi narušavaju i krvno-moždanu barijeru što je dodatna patološka promena na već izmenjeno stanje moždanih struktura procesima ishemije i neurodegeneracije. Nastaju ishemija i hipoksija i sledstveno smanjenje kapaciteta reparacije tkiva, demijelinizacija, poremećaj metabolizma mozga, oštećenje bele mase uz oštećenje funkcije ćelija te nastaje demencija, bilo VaD, bilo AB. Abeta indukuje vaskulnu disregulaciju i pojačava cerebrovaskulnu insuficijenciju.

Hipoksija/ishemija podstiču amiloidogeni put razgradnje amiloid prekursorproteina i smanjuju uklanjanje Abeta iz mozga te se on tamo taloži i deluje toksično na mozak.

TERAPIJA

Danas su okosnica simptomatske, a moguće delom i etiopatogenetske terapije demencija inhibitori holinesteraze (ChIs) [30]. Primena galantamina kod bolesnika sa MD je pokazala blago poboljšanje na Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) posle primene 24 mg leka dnevno u toku 6 meseci [31]. Primena rivastigmina je dala slične efekte [32]. Terapija donepezilom nije specifično ispitana u bolesnika sa MD, ali su nađeni pozitivni efekti i na AB i na VaD i to više kod AB sa vaskulnim poremećajima [33]. Primena memantina, N-methyl-D-aspartat (NMDA) antagonista, nije specifično ispitivana u MD, ali je pokazala umereno poboljšanje kognicije u studijama na AB i VaD na nekim od pokazatelja [5]. Terapija antihipertenzivima smanjuje incidencu AB, VaD i MD [5]. Nalazi studija sa statinima i preparatima Ginkgo Biloba su kontroverzni za sve tipove demencija i kognitivnog pada i zahtevaju dalja istraživanja. Nema studija o uticaju acetisalicilne kiseline ili vitamina E na MD.

Vazoaktivna terapija nema nedvosmisleno dokazanu efikasnost u demencijama, a posebno ne u MD gde su bilo kakve studije ionako retke [34]. Nicergolin je derivat ergot alkaloida koji deluje kao antagonista alfa1 adrenoreceptora koji indukuje vazodilataciju i povećava protok arterijske krvi, pojačava holinergičku i kateholaminergičku transmisiju, inhibiše agregaciju trombocita i povećava metabolizam mozga povećavajući iskorišćavanje kiseonika i glukoze [35]. Nicergolin tako-

de ima i neurotrofična (povećava nervne faktore rasta) i antioksidantna svojstva. Ovo ga čini dobrim kandidatom za terapiju mešovitih demencija. U demencijama različite etiologije, mada ne specifično MD, nicergolin u standardnoj dozi od dvapute dnevno po 30 mg (60 mg dnevno) je pokazao poboljšanje u sferama kognicije i ponašanja u oko 80% bolesnika [36]. Efekti su praćeni do 12 meseci. Takođe su nađena i poboljšanja ravnoteže i poboljšanja kod osoba sa hroničnom ishemijskom CVB. Primenjuje se i kod akutne CVB. Manje studije sugerišu primenu nicergolina i kod glaukoma, dijabetične retinopatije, makularne degeneracije, retinalne angioskleroze, depresije i periferne arteriopatije. Opreznost u primeni nicergolina je neophodna u slučaju akutnog krvavljenja, infarkta miokarda, hipertenzije, bradikardije ili primene alfa- ili beta-adrenergičkih agonista. U retkim slučajevima lek izaziva mučninu i hipotenziju. Moguća su još ređe i druga neželjena dejstva, ali kod primene visokih doza.

Preventivno delovanje smanjuje rizik i VaD i AB [37]. Istraživanja pokazuju da efikasna preventiva demencije počinje u srednjem životnom dobu sa kontrolom faktora rizika i zdravim stilom života [3]. Svaki faktor rizika ima kritičan period u kome deluje i kada profilaksa može da bude uspešna [38]. Tako je pokazano da fizička aktivnost smanjuje rizik od nastanka demencije posebno u osoba bez APOE epsilon 4 alela [39]. Fizička aktivnost poboljšava i kardiovaskulno zdravlje i pomaže održavanje nezavisnosti kod starijih osoba. Primena antihipertenziva u SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) studiji, kod 4736 učesnika sa izolovanom sistolnom hipertenzijom starijih od 60 godina sa hlortalidonom uz dodatak atenolola po potrebi dovela je do smanjenja incidence MU za 36% [40].

Syst-Eur studija na 4695 ispitanika je pokazala smanjenje incidence MU za 42% i smanjenje rizika od nastajanja AB i VaD sa primenom nitrendipina i potom enalaprilu i hidrohlorotiazida u starijoj populaciji sa sistolnom hipertenzijom [41]. U meta analizi Cochrane baze podataka o tretmanu hipertenzije nije moglo da se zaključi da lečenje smanjuje incidenciju kognitivnog pada i demencije [42].

Studija sekundarne prevencija ima znatno manje. PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) je pokazala sa aktivna terapija sa ACE inhibitorom ili u kombinaciji sa diuretikom smanjuje rizik od demencije i kognitivnog pada kod osoba sa ponavljanim MU [43].

U lečenju demencije neophodno je izbegavati lekove koji potencijalno mogu da pogoršavaju demenciju [44]. Najveći rizik od kognitivnog pada imaju antiholinergici i lekovi sa antiholineričkim dejstvom koji snižavaju već ionako nizak nivo acetilholina (biperiden, trihexypfenidyl, tioridazin, atropin, hlorspromazin i drugi), kao i lekove koji prazne depoe kateholamina (cinarizin, metildopa i drugi).

ZAKLJUČAK

Istovremeno postojanje kliničkih i neuropatoloških karakteristika AB i VaD koje definiše postojanje MD, nije redak slučaj. Aktuelno ne postoje utvrđeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze MD, što otežava postavljanje dijagnoze i dovodi do ređeg registrovanja ovog stanja i prividno manje učestalosti. Iako AB i VaD dele mnoge faktore rizika, preciznija klasifikacija i diferencijacija MD od drugih podtipova demencija je potrebna zbog odabira specifične terapije, prognoze toka bolesti kao i u istraživačkim studijama.

MIXED DEMENTIA

Dragan M. Pavlović¹
Aleksandra M. Pavlović^{2,3}

- 1 Faculty for special education and rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 2 Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 3 Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

—
This article is partially financed by the Ministry of Science, Republic of Serbia, Project No 175033 and 175022

Literatura:

1. Whitehouse PJ, Sciuilli CG, Mason RM. Dementia drug development: use of information systems to harmonize global drug development. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33(1):129–33.
2. Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(8):1431–8.
3. Zekry D, Gold G. Management of mixed dementia. *Drugs Aging* 2010; 27(9):715–28.
4. Victoroff J, Mack WJ, Lyness SA, Chui HC. Multicenter clinicopathological correlation in dementia. *Am J Psychiatry* 1995; 152(10):1476–84.

Summary

Mixed dementia (MD) is co-existence of both Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD) in the same patient. With aging of population, this diagnostic category will continue to be problem in clinical practice. Neuropathological studies indicate that MD represents a very common pathology, especially in the elderly. The differentiation between AD and VD is complex since their clinical presentations may overlap and diagnostic criteria do not provide adequate differentiation. There are also overlapping pathological processes in AD and VD, and both conditions share vascular risk factors. Treatment of MD patients is challenging, and there is a potential for use of cholinesterase inhibitors, risk factor management and also for use of other medications. MD remains challenging clinical diagnosis

Key words: mixed dementia, risk factors, therapy

9. Groves WC, Brandt J, Steinberg M, Warren A, Rosenblatt A, Baker A, et al. Vascular dementia and Alzheimer's disease: is there a difference? A comparison of symptoms by disease duration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12(3):305-15.
10. Olichney JM, Galasko D, Salmon DP et al. Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51(2):351-7.
11. Finkel S, Burns A. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): A clinical and research update. *Int Psychogeriatrics* 2000; 12 (suppl 1):9-12.
12. Armstrong RA. The pathogenesis of Alzheimer's disease: a reevaluation of the "amyloid cascade hypothesis". *Int J Alzheimers Dis* 2011; 2011:630865.
13. Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1995; 14(5):240-57.
14. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies, report of the NINDS/AIREN International workshop. *Neurology* 1993; 43(2):250-9.
15. Konno S, Meyer JS, Terayama Y, Margis-hvili GM, Mortel KF. Classification, diagnosis and treatment of vascular dementia. *Drugs Aging* 1997; 11(5):361-73.
16. McCullagh CD, Craig D, McIlroy SP, Passmore AP. Risk factors for dementia. *APT* 2001; 7:24-31.
17. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Zidverc-Trajkovic J et al. Is there a difference in risk factors for single and multiple symptomatic lesions in small vessel disease? What is the Difference Between One And Plenty - Experience from 201 Serbian patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(4):358-62.
18. Breteler MM. Vascular involvement in cognitive decline and dementia: epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and Rotterdam Scan Study *Ann NY Acad Sci* 2000; 903:457-65.
19. Sillén A, Brohede J, Lilius L et al. Linkage to 20p13 including the ANGPT4 gene in families with mixed Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Hum Genet* 2010; 55(10):649-55.
20. Nolan KA, Lino MM, Seligmann AW, Blass JP. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(5):597-604
21. Massoud F, Devi G, Stern Y et al. A clinicopathological comparison of community-based and clinic-based cohorts of patients with dementia. *Arch Neurol* 1999; 56(11):1368-73.
22. Lim A, Tsuang D, Kukull W et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(5):564-9.
23. Hachinski V. Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet* 1992; 340(8820):645-8.
24. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363(9415):1139-46.
25. Bugiani O. A beta-related cerebral amyloid angiopathy. *Neurol Sci* 2004; 25(suppl 1):S1-S2.
26. Gold G, Giannakopoulos P, Herrmann F, Bouras C, Kövari E. Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain* 2007; 130(Pt11): 2830-6
27. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257(1-2):80-7.
28. Pavlović DM. Demencije – neurološki i psihološki vodič. Beograd: Kaligraf; 2008.
29. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120(3):287-96.
30. Pavlović DM. Demencije – klinička dijagnostika. Beograd: Kaligraf; 2002.

31. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9314):1283-90.
32. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000; 7(2):159-69.
33. Courtney C, Farrell D, Gray R et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363(9427):2105-15.
34. Pavlović DM, Pavlović AM, Totić S. Farmakoterapija demencija. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(5):419-26.
35. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008; 28(9):533-52.
36. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD003159.
37. Pavlović DM, Pavlović AM. Blago kognitivno oštećenje. *Srp Arh Celok Lek* 2009; 137(7-8):434-9.
38. Treves T, Korczyn A. Modeling the Dementia Epidemic. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011; E pub ahead of print.
39. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161(7):639-51.
40. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265(24):3225-64.
41. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352(9137):1347-51.
42. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD004034.
43. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1069-75.
44. Pavlović DM. Farmakološka terapija demencija. *Aktuelnosti* 2009; 17(1-2):72-6.

Dragan M. Pavlović
 Fakultet za specijalnu edukaciju
 i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu
 Visokog Stevana 2, 11000 Belgrade, Serbia
 E-mail: dpavlovic53@hotmail.com

LIČNOST I TIPOLOGIJA ALKOHOLNIH ZAVISNIKA

Dubravka Brtvić²
Olivera Vuković^{1,3}
Sanja Totić^{1,2}
Srđa Zlopaša²
Mirjana Zebić²
Aleksandar Damjanović^{1,2}
Srđan Milovanović^{1,2}

UDK: 616.89-008.441.3 : 159.923.3

- 1 Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
- 2 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
- 3 Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

DIMENZIONALNI PRISTUP U PROUČAVANJU LIČNOSTI ALKOHOLNIH ZAVISNIKA

Postaviti definiciju ličnosti, znači razumeti je kao celoviti sistem, definisati njene biološke i socijalne osnove, otkriti svojstva osobena za ljudsku vrstu, kao i način na koji se organizuju u jedinstvenu funkcionalnu celinu. Ličnost predstavlja kompleksan dinamički sistem psiholoških elemenata koji su u recipročnoj interakciji. Psihologija ličnosti mora da traga za odrednicama funkcionisanja ličnosti, tj. faktorima koji doprinose psihološkom funkcionisanju i individualnom psihosocijalnom prilagodjavanju, izbegavajući determinističku poziciju po kojoj su ljudske akcije neizbežne posledice prethodnih događaja i procesa. Osim toga,

Kratak sadržaj

Analiza ličnosti alkoholnih zavisnika predmet je istraživačkog interesovanja još od XIX veka i donela je značajan broj tipologizacija koje su pokazale da je reč o heterogenoj grupi koja se razlikuje po porodičnoj istoriji, komorbiditetu, istoriji upotrebe alkohola i načinu reagovanja na lečenje. U radu su predstavljena dva pristupa tipologizaciji ličnosti alkoholnih zavisnika, dimenzionalni i kategorijalni. Oni pokazuju da se svaki pojedini slučaj alkoholne zavisnosti nalazi na različitim tačkama kontinuuma intenziteta ili težine bolesti i da se ne može govoriti o tipovima alkoholizma kao odvojenim entitetima. Istraživanja iz ove oblasti imaju značajne farmakološke i psihoterapijske implikacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ključne reči: alkoholna zavisnost, ličnost, tipologija

ljudi nisu inerentno bića predisponirana da reaguju na odredjen način u susretu sa odredjenim okolnostima. Oni su i uzročni agensi koji doprinose pravcu i toku svog razvoja. Dakle, personalni kvaliteti razvijaju se u dinamičkoj interakciji između individue i njenog socio-kulturnog okruženja. Sredina nije nametnuta osobi (mada ima izuzetaka). Ona je izabrana. Ljudi ispoljavaju svoje vrednosti, ciljeve i sposobnosti i biraju okruženja koja potvrđuju njihove lične i profesionalne živote [1]

Analiza ličnosti alkoholnih zavisnika predmet je naučnog i kliničkog interesovanja više od 200 godina. Teorije alkoholizma XIX veka bazirale su se na konceptu degeneracije [2]. Početkom XX veka u žiži psihijatrijskih teorija alkoholizma bio je psihoanalitički koncept oral-

nosti. Međutim, ubrzo je postalo jasno da je nemoguće dati univerzalni opis ličnosti alkoholičara. Keller (1972) zaključuje da su alkoholičari međusobno različiti u istoj meri u kojoj su i nealkoholičari [3]. Tokom 1960. i 1970. godina akademska psihologija, pod snažnim uticajem bihejviorizma, kritikovala je primenu konstrukta ličnosti u tumačenju ponašanja, što je doprinelo smanjenju interesovanja za analizu ličnosti alkoholnih zavisnika [4]. Međutim, osamdesetih godina, ponovo se javlja interes za ova istraživanja, i to iz dva razloga. Prvi je bio porast politoksikomanije tokom 1960. i 1970. godina. Drugi razlog bila su nova saznanja o ulozi genetskih faktora u nastanku individualnih razlika zavisnika [5]. S' obzirom na to da su mnoge karakteristike ličnosti nasledne (pre svega dimenzije temperamenta), postalo je očigledno da je ličnost važan medijator genetskih faktora u nastanku alkoholne zavisnosti [6].

U dosadašnjim istraživanjima ličnosti alkoholičara, najčešće su analizirane Eysenckove dimenzije: neuroticizam, ekstraverzija/introverzija i psihoticizam, kao i Cloningerove dimenzije: potraga za novim, izbegavanje kazne i zavisnost od nagrade [7,8].

Studije preseka. Sledeće dimenzije ličnosti alkoholnih zavisnika su analizirane u studijama preseka: (1) impulsivnost / potraga za novim (2), neuroticizam / negativna emocionalnost i (3) ekstraverzija / zavisnost od nagrade. Nadjeno je da je kod alkoholnih zavisnika visoko izražena dimenzija impulsivnosti i potrage za novim [9]. Utvrđena je, takođe, visoka stopa komorbiditeta između alkoholne zavisnosti i dva tipa poremećaja ličnosti, antisocijalnog (ASPL) i graničnog (GPL). Istraživanja su pokazala da je stopa

ASPL kod alkoholnih zavisnika muškog pola 50%, dok kod žena zavisnih od alkohola iznosi 20% [10]. Alkoholne zavisnike karakteriše visok nivo neuroticizma i izbegavanja kazne [11,12,13]. Povezanost alkoholizma i dimenzije ekstraverzija i zavisnost od nagrade manje je očigledna. Nivo ekstraverzije zavisnika ne razlikuje se od opšte populacije [14].

Studije visokog rizika. Studijama visokog rizika većinom su bili obuhvaćeni ispitanici muškog pola. Ustanovljeno je da su deca alkoholnih zavisnika pod povišenim rizikom da i sama obole od alkoholizma, kao i to da je takav rizik povezan sa antisocijalnim ponašanjem [15]. Sinovi alkoholičara, u poredjenju sa sinovima nealkoholičara manifestuju viši nivo aktivnosti, socijalnosti, impulsivnosti i izraženiju dimenziju potrage za novim, dok dalja istraživanja pokazuju i visok nivo emocionalnosti i niže vrednosti dimenzije zavisnost od nagrade [16].

Longitudinalne studije. Većina longitudinalnih studija ukazuje na povezanost antisocijalnog ponašanja i kasnijeg razvoja alkoholizma. Manje konzistentno je potvrđena povezanost alkoholizma i negativne emocionalnosti. Na osnovu navedenog McCord i McCord (1962) smatraju da premorbidno prisustvo doživljaja inferiornosti, »oralnih tendencija« ili zavisnosti nisu izraženiji kod alkoholnih zavisnika u odnosu na opštu populaciju [17]. Jones (1968) nalazi da alkohone zavisnike muškog pola premorbidno karakteriše viši nivo samouverenosti i društvenosti u odnosu na nealkoholičare, a da je depresivnost premorbidna karakteristika alkoholnih zavisnika ženskog pola [18]. Vaillant (1983) tvrdi da ne postoje dokazi da negativna emocionalnost predisponira alkoholizam, pogotovo

ako se uzmu u obzir drugi faktori poput nasleđa [19, 20]. Prema jednom tumačenju, visok nivo neuroticizma posledica je alkoholne zavisnosti. Drugo tumačenje vezano je za ulogu pola kao medijatora. Naime, moguće je da negativna emocionalnost predisponira kasniju pojavu alkoholizma kod žena, dok je uticaj te dimenzije kod osoba muškog pola zanemarljiv.

Genetske epidemiološke studije. U blizanačkoj studiji kojom su bile obuhvaćene osobe ženskog pola, Prescott i sar. (1997) našli su da su prediktori problematičnog pijenja visok nivo ekstraverzije i zavisnosti, dok je visok nivo neuroticizma prediktor zavisnosti od alkohola [21]. Do sličnih rezultata došli su Heath i sar. (1997) [22]. Oni su takodje utvrdili da postoji povezanost alkoholizma i dimenzija ličnosti poput ekstraverzije, izbegavanja kazne i potrage za novim.

Na osnovu dosadašnjih istraživanja koja su ukazala na povezanost antisocijalnog ponašanja, neuroticizma i negativne emocionalnosti sa alkoholizmom pretpostavljena su dva oblika razvoja alkoholizma. U osnovi prvog leže dimenzije potraga za novim i impulsivnost, a u osnovi drugog dimenzije neuroticizam i negativna emocionalnost. U saglasnosti sa tim je i Cloningerova (1987a) tipologija alkoholnih zavisnika [8].

TIPOLOŠKI PRISTUP U PROUČAVANJU LIČNOSTI ALKOHOLNIH ZAVISNIKA

Istraživanja specifičnosti ličnosti zavisnika usmerena su i na pokušaj tipologizacije koja bi omogućila sistematizaciju njihovih individualnih razlika. U

periodu između 1850. i 1940. predloženo je 39 klasifikacija alkoholizma. Kroz brojna istraživanja, utvrđeno je da su alkoholni zavisnici heterogena grupa i da se razlikuju po porodičnoj istoriji, komorbidnoj psihopatologiji, istoriji upotrebe alkohola i načinu reagovanja na pojedine oblike tretmana [23].

Tipologije alkoholnih zavisnika dele se na unidimenzionalne (bazirane na jednoj varijabli) ili multidimenzionalne (bazirane na dve ili više varijabli). Upoređujući ih Babor je zaključio da su multidimenzionalne sheme primenljivije u analizi populacije alkoholnih zavisnika. U značajne multidimenzionalne tipologije spadaju: Morey-Skinner-ov hibridni model (1986), Cloningerov neurobiološki model (1987a), Zuckero-rov razvojni model (1987) i Baborov model vulnerabilnosti i težine bolesti (1992) [8, 24-26].

KLONINĐEROVA KLASIFIKACIJA

Na osnovu istraživanja baziranih na velikom uzorku adoptivnih studija rađenih u Švedskoj, Cloninger i sar. (1987b, 1981) su pretpostavili postojanje dva tipa alkoholne zavisnosti sa specifičnim kliničkim korelatima i tokom poremećaja [6, 27]. Prvi je predominantno uslovljen sredinskim faktorima, tzv. tip I alkoholizma sa kasnim početkom, dok drugi karakteriše značajna genetska komponenta, tzv. tip II alkoholizma sa ranim početkom. Pokušaj klasifikacije na podtipove, podstakao je dalja istraživanja. Ispostavilo se da je vreme javljanja bolesti karakteri-

stika na osnovu koje je moguće napraviti distinkciju između navedenih podtipova [28]. Proučavajući polne razlike među alkoholnim zavisnicima, definirane su karakteristike ličnosti i okolnosti javljanja koje su češće kod muškaraca, odnosno kod žena. Bohman i sar. (1981) analizirali su osobe ženskog pola iz navedene studije i svrstali su ih isključivo u jednu kategoriju – tip I [29].

Tip I alkoholičara karakteriše epizodični (*binge*) obrazac upotrebe alkohola, gubitak kontrole nad pijenjem, izraženo osećanje krivice nakon pijenja, brza progresija od umerenog ka teškom obliku zloupotrebe alkohola, često praćeno somatskim komplikacijama. Nasuprot tome, tip II alkoholizma javlja se tokom adolescencije ili u ranom odrasлом dobu, upotreba alkohola udružena je sa antisocijalnim ponašanjem, agresivnim ispadima tokom intoksikacije, intenzitet zavisnosti je teži, tok bolesti je nepovoljan, a depresija i autodestruktivnost su do četiri puta češći nego u tipu I [30]. Slikovito, alkoholičar tipa II je »loš pijanac« koji se posle nekoliko pića pretvara u »zver«. Janiri i sar. (2004) utvrdili su da se navedeni tipovi zavisnika razlikuju i u pogledu intenziteta želje za alkoholom (*craving*) [31]. Njihovim istraživanjem potvrđeno je da tip I i tip II imaju značajno različite i ukupne i skorove na subskalama Opsesivno – kompulsivne skale pijenja (Obsessive Compulsive Drinking Scale, OCDS), pri čemu alkoholni zavisnici sa ranim početkom bolesti (tip II) manifestuju intenzivniji doživljaj žudnje u odnosu na alkoholne zavisnike tipa I [31]. Johnson i sar. (2000) takodje potvrđuju da alkoholni

zavisnici sa ranim početkom bolesti (pre 20. godine života) manifestuju teži oblik zavisnosti i da imaju intenzivniju žudnju za alkoholom [32].

Između tipa I i tipa II alkoholičara utvrđene su razlike i na neurobiološkom nivou. Alkoholni zavisnici tipa II imaju niži nivo aktivnosti enzima monoamino-oksidade (MAO), značajnog enzima u metabolizmu monoamina [33]. Dalja istraživanja su pokazala da je MAO *state* i *trait* marker alkoholizma. Redukcija aktivnosti MAO ukazuje na smanjen obrt serotonina u CNS-u [34]. Virkkunen i Linnoila (1990), potvrđuju da se tip I i tip II alkoholičara razlikuju u pogledu serotoninske (5-HT) aktivnosti [35]. Naime, nivo serotonina smanjen je kod muškaraca sa ranim početkom alkoholne zavisnosti. Tip I i tip II razlikuju se i u pogledu EEG obrazaca. Navedeni neurobiološki markeri udruženi su sa izvesnim dimenzijama ličnosti. Niska aktivnost MAO pozitivno korelira sa impulsivnošću, željom da se izbegnu monotoni stimuli, ekstraverzijom, dimenzijom potraga za uzbuđenjem (senzacijom) [28]. Na osnovu navedenih rezultata, došlo se do ideje da se ispita da li među navedenim tipovima alkoholičara postoje razlike i u pogledu određenih crta ličnosti.

Utvrđeno je da tip I alkoholizma karakteriše izraženost dimenzija izbegavanje kazne (zabrinutost i pesimizam) i zavisnost od nagrade, kao i nizak nivo dimenzije potraga za novim (socijalni konformizam, poslušnost i odanost), tj. crta koje su povezane sa visokim nivoom anksioznosti. Dakle reč je o socijalno adaptiranim osoba-

ma, opreznim i poslušnim (niska dimenzija potraga za novim), ali zabrinutim i pesimističnim (visoka dimenzija izbegavanje kazne)[8]. Tip II alkoholičara ima nizak skor na dimenzijama izbegavanje kazne (sklonost rizičnom ponašanju i optimizam) i zavisnost od nagrade i visoku vrednost dimenzije potraga za novim, što je profil koji odgovara antisocijalnom poremećaju ličnosti [27]. Te osobe pokazuju tendenciju ka impulsivnom reagovanju (visok nivo dimenzije potraga za novim), sklone su rizičnim ponašanjima i optimisti su (nizak nivo dimenzije izbegavanje kazne). Kako se dimenzije temperamenta nasledjuju nezavisno i povezano su sa tri genetski nezavisna neurobiološka sistema (5-HT, DA, NA), pretpostavljeno je da se podtipovi alkoholičara razlikuju u pogledu obrasca aktivnosti neurotransmitera [8]. Tako, antisocijalni poremećaj ličnosti ili tip II alkoholnih zavisnika ima sniženu serotoninisku (5-HT) i dopaminsku (DA) neurotransmisiju. Sa druge strane, tip I alkoholičara karakteriše povišena 5-HT i DA aktivnost [36].

Medjutim, mnogi autori su skeptični u pogledu validnosti opisane dihotomije. Ukoliko se iz istraživanja isključe pacijenti sa komorbidnim ASPL distinkcija između tipa I i tipa II alkoholičara nije tako jasna [37, 38]. Nadjeno

je da osobe sa ASPL imaju viši skor dimenzije potraga za novim i impulsivnosti i zaključeno da je tip II alkoholizma artefakt komorbidnog ASPL, te da su kontradiktroni nalazi posledica različite prevalence ASPL u ispitivanim populacijama.

ZAKLJUČAK

Kao što je rečeno, Klonindžer (Cloninger) tipologija, bazira se na sledećim kriterijumima: godine početka bolesti, prisustvo/odsustvo faktora rizika tokom detinjstva (npr. hiperaktivnost) i težina bolesti [39,40]. Kako se svaki pojedini slučaj alkoholne zavisnosti nalazi na različitim tačkama kontinuuma intenziteta ili težine bolesti, ne možemo govoriti o tipovima alkoholizma kao odvojenim entitetima. McGue i sar (1997) tvrde da su osobe sa izraženim dimenzijama negativna emocionalnost i izbegavanje kazne, kao i dimenzijama bihejvioralna dezinhibicija i potraga za novim pod najvećim rizikom da obole od alkoholizma. Tako, autori predlažu koncept kontinuuma *rizika* po kojem najteži oblik alkoholizma pozitivno korelira sa visokim skorovima navedenih dimenzija ličnosti [41]. Ova subklasifikacija alkoholizma ima značaj za dalja istraživanja koja se odnose na etiologiju, epidemiologiju i lečenje poremećaja.

PERSONALITY AND THE TYPOLOGY OF ALCOHOLICS

Dubravka Brtivić²
Olivera Vuković^{1,3}
Sanja Totić^{1,2}
Srđa Zlopaša²
Mirjana Zebić²
Aleksandar Damjanović^{1,2}
Srđan Milovanović^{1,2}

- 1 University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia
- 2 Clinic for Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia
- 3 Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

Summary

The alcoholics personality analysis is the subject of research interest since the 19th century, and it brought up a number of typologies showing the heterogeneity of that group which differs in family history, comorbidity, history of addiction, and response to the therapy. This paper presents two approaches to the alcoholics personality typologies, both dimensional and categorical. They show that each addict is on a different point of continuum of the severity of the disorder, and that the types of alcoholism are not separate entities. Research in this field has an important pharmacologic and psychotherapeutic implication on everyday clinical practice.

Keywords: alcohol addiction, personality, typology

Literatura:

1. Bandura A. Human agency in social cognitive theory. *Am Psychol* 1989;44:1175-84.
2. LeGrain, P.M. *Heridite i sarcoolisme*. Paris: Dion, 1889.
3. Keller M. The oddities of alcoholics. *Q J Stud Alcohol* 1972; 33:1147-8.
4. Mischel M. *Personality and assessment*. New York: Wiley, 1968.
5. McGue M. Behavioural genetic models of alcoholism and drinking. In: Leonard KE, Blane HT, eds. *Psychological theories of drinking and alcoholism*. New York: Guilford, 1999.
6. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:861-8.
7. Eysenck JJ, Eysenck SBG. *Manual for the Eysenck Personality Questionnaire*. San Diego: Educational and Industrial Testing Service, 1975.
8. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236:410-6.
9. Plutchik A, Plutchik R. Psychosocial correlates of alcoholism. *Integrative Psychiatry* 1988; 6:205-10.
10. Hesselbrock MN, Meyer RE, Keener JJ. Psychopathology in hospitalised alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:1050-1055.
11. Mullan MJ, Gurling HM, Oppenheim BE, Murray RM. The relationship between alcoholism and neurosis: evidence from a twin study. *Br J Psychiatry* 1986; 148:435-41.

12. Meszaros K, Willinger U, Fischer G, Schonbeck G, Aschauer HN. The tridimensional personality model. influencing variables in a sample of detoxified alcohol dependents. European Fluvoxamine in Alcoholism Study Group. *Compr Psychiatry* 1996; 37:109–114.
13. Sellman JD, Mulder RT, Sullivan PF, Joyce PR. Low persistence predicts relapse in alcohol dependence following treatment. *J Stud Alcohol* 1997; 58:257–63.
14. Cox WM. Personality correlates of substance abuse. In: Galizio M, Miasto SA, eds. *Determinants of substance abuse*. New York: Plenum, 1985:209–46.
15. Conrod PJ, Pihl RO, Vassileva J. Differential sensitivity to alcohol reinforcement in groups of men at risk for distinct alcoholism subtypes. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:585–97.
16. Chassin L, Rogosch F, Barrera M. Substance use and symptomatology among adolescent children of alcoholics. *J Abnorm Psychol* 1991; 100:449–63.
17. McCord W, McCord J. A longitudinal study of the personality of alcoholics. In: Pittman DJ, Snyder CR, eds. *Society, culture and drinking patterns*. New York: Wiley, 1962:413–30.
18. Jones MC. Personality correlates and antecedents of drinking patterns in adult males. *J Consult Clin Psychol* 1968; 32:2–12.
19. Vaillant GE. *The natural history of alcoholism*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1983.
20. Jones MC. Personality antecedents and correlates of drinking patterns in women. *J Consult Clin Psychol* 1971; 36:61–9.
21. Prescott CA, Neale MC, Corey LA, Kendler KS. Predictors of problem drinking and alcohol dependence in a population-based sample of female twins. *J Stud Alcohol* 1997; 58:167–81.
22. Heath AC, Bucholz KK, Madden PA i sar. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med* 1997; 27:1381–96.
23. Babor TF, Lauerma R. Classification and forms of inebriety: Historical antecedents of alcoholic typologies. In: Galanter, M., ed. *Recent Developments in Alcoholism*. Vol. 5 New York: Plenum Press, 1986. pp. 113-44.
24. Morey LC, Skinner HA. Empirically derived classifications of alcohol-related problems. In: Galanter, M., ed. *Recent Developments in Alcoholism*. Vol. 5. New York: Plenum Press, 1986. pp. 145-68.
25. Zucker RA. The four alcoholisms: A developmental account of the etiologic process. In: Rivers PC, Lincoln NB, eds. *Alcohol and Addictive Behavior*. University of Nebraska Press, 1987. pp. 27-83.
26. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, et al. Types of Alcoholics, I: Evidence for an empirically-derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:599-608.
27. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987b; 44:573-88.
28. von Knorring L, von Knorring AL, Smigan L, Lindberg U, Edholm M. Personality traits in subtypes of alcoholics. *J Stud Alcohol* 1987a; 48:523-7.
29. Bohman M, Sigvardsson S, Cloninger R. Maternal inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted omen. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:965-9.
30. Buydens-Branche L, Branche MH, Noumair D. Age of alcoholism onset. I. Relationship to psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1989a; 46:225-30.
31. Janiri L, Calvosa F, Dario T, et al. The Italian version of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale: validation, comparison with the other versions, and difference between type 1- and type 2-like alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74:187-95.
32. Johnson BA, Cloninger CR, Roache JD, Bordnick PS, Ruiz P. Age of onset as a discriminator between alcoholic subtypes in a treatment-seeking outpatient population. *Am J Addict* 2000; 9:17-27.

33. von Knorring AL, Bohman M, von Knorring L, Oreland, L. Platelet MAO activity as a biochemical marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatr Scand* 1987b; 72:51-8.
34. Oreland L, Shaskan EG. Monoamine oxidase activity as a biological marker. *Trends Pharmacol Sci* 1983; 339-41.
35. Virkkunen M, Linnoila M. Serotonin in early onset, male alcoholics with violent behavior. *Ann Afr Med* 1990; 22:327-31.
36. Cloninger CR. The psychobiological regulation of social cooperation. *Nat Med* 1995; 1:623-5.
37. Irwin M, Schuckit M, Smith TL. Clinical importance of age of onset in type 1 and type 2 primary alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:320-4.
38. Hesselbrock MN, Hesselbrock VM. Relationship of family history, antisocial personality disorder and personality traits in young men at risk for alcoholism. *J Stud Alcohol* 1992; 53:619-25.
39. Schuckit MA, Tipp JE, Smith TL, et al. An evaluation of type A and B alcoholics. *Addiction* 1995; 90:1189-203.
40. Johnson EO, van den Bree MB, Pickens RW. Subtypes of alcohol-dependent men: a typology based on relative genetic and environmental loading. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:1472-80.
41. McGue M, Slutske W, Taylor J, Iacono WG. Personality and substance use disorders: I. Effects of gender and alcoholism subtype. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:513-20.

Dubravka Britvić
Klinika za psihijatriju KCS
Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija
tel/fax +381113065638
e-mail d.britvic@gmail.com

KOMPJUTERIZOVANI TESTOVI U NEUROPSIHOLOGIJI – OSVRT NA PRIMENU KOD OSOBA SA SHIZOFRENIJOM

Sanja Andrić¹
Nađa P. Marić^{1,2}

616.895.8-07-08

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

Izrada rada omogućena je sredstvima projekta Ministarstva za obrazovanje, nauku i tehnološki razvoj Srbije, broj III 41029.

Kratak sadržaj

Objektivna procena kognitivnih sposobnosti je važan deo kako psihijatrijske dijagnostike, tako i praćenja toka bolesti, efikasnosti terapije, dinamike neuro-rehabilitacije i sl. Prve kompjuterizovane baterije neuropsiholoških testova korišćene su gotovo isključivo u naučnoistraživačke svrhe, i to uglavnom u farmaceutskoj industriji, ali je kompjuterizovano neuropsihološko ispitivanje vremenom počelo da se primenjuje kao klinički relevantan skrining neurokognitivnih deficita. Danas se jasno uočavaju višestruke koristi primene kompjuterizovanog neuropsihološkog testiranja, posebno u ispitivanju blažih kognitivnih oštećenja, demencija, hiperkinetičkog poremećaja sa poremećajem pažnje (ADHD), afektivnih poremećaja, psihotičnih poremećaja i psihotropnih lekova. CANTAB predstavlja jednu od prvih i najpoznatijih kompjuterizovanih baterija neuropsiholoških testova, osmišljenu 1980. godine na Univerzitetu u Kembridžu. Pogodna softverska rešenja i brza “touch screen” tehnologija omogućavaju efikasnu neinvazivnu procenu različitih kognitivnih funkcija uključujući: pamćenje i učenje, radnu memoriju i egzekutivne funkcije, vizuelnu memoriju, pažnju i reakciono vreme, semantičku memoriju i procese donošenja odluka. CANTAB je pogodan za testiranje kako mlađih, tako i starijih ispitanika, pri čemu su baterije testova kulturološki i jezički nezavisne, budući da većina testova koristi neverbalne stimuluse. Fokus ovog prikaza su pokazatelji deficita u domenu prostorne radne memorije, održavanja i pomeranja seta pažnje, kao i brzine procesiranja informacija kod osoba sa shizofrenijom u različitim stadijumima bolesti. Egzaktnost i pouzdanost kompjuterizovane baterije neuropsiholoških testova unapređuje diferencijalnu dijagnostiku u psihijatriji, pomaže preciznijem praćenju efekata različitih terapijskih modaliteta i povećava sposobnost kliničara da predviđa tok i ishod lečenja.

Ključne reči: neuropsihologija, test, shizofrenija, CANTAB

UVOD

U poslednje dve decenije, kliničari i istraživači sve više uviđaju potencijale kompjuterizovanih testova u neuropsihologiji i njihova primena uveliko postaje deo svakodnevne kliničke prakse savremenih psihijatrijskih centara, posebno akademskih. Objektivna procena kognitivnih sposobnosti je važan deo kako psihijatrijske dijagnostike, tako i praćenja toka bolesti, efikasnosti terapije, brzine neuro-rehabilitacije i sl. Iako doprinose poboljšanju preciznosti i efikasnosti neurokognitivne evaluacije, važno je naglasiti da baterije neuropsiholoških testova ne predstavljaju direktne dijagnostičke testove, već su alati koji su neophodni kliničaru za kompletnije sagledavanje pacijenta i pravilnije donošenje dijagnostičke i terapijske odluke. Testovi jesu veoma senzitivni već i na blage kognitivne disfunkcije, ali treba imati u vidu da je specifičnost umerena [1,2].

Prve kompjuterizovane baterije neuropsiholoških testova korišćene su gotovo isključivo u naučnoistraživačke svrhe, i to uglavnom u farmaceutskoj industriji [1]. Isprva dizajnirano za primenu u funkcionalnim neuroimidžing studijama, kompjuterizovano neuropsihološko ispitivanje je vremenom počelo da se primenjuje kao klinički relevantan *skrining* neurokognitivnih deficita [3, 4, 5].

Kompjuterizovano neuropsiholosko testiranje ima brojne prednosti u poređenju sa tradicionalnim testiranjem pomoću papira i olovke [6], jer se odlikuje pouzdanošću i senzitivnošću na vrlo diskretne izmene u kognitivnom funkcionisanju, standardizacijom u pogledu administracije i obrade testova, mogućnošću kreiranja brojnih varijanti testova radi ponavljanih testiranja, preciznom kon-

trolom stimulusa, mogućnošću praćenja različitih aspekata odgovora ispitanika i mogućnošću kreiranja pouzdanih baza podataka [1, 7]. Pored toga, interesantno je da ispitanici imaju pozitivnije stavove o kompjuterizovanim testovima, prevashodno zbog jednostavnosti njihove primene i kraćeg vremena izvođenja, a takođe se pokazalo i da su ispitanici bili relaksiraniji prilikom izvođenja neuropsiholoških testova putem računara [8].

Dosadašnja saznanja ukazuju na višestruke koristi primene kompjuterizovanih neuropsiholoških testova, sa posebnim osvrtom na domene:

- *Blagih kognitivnih oštećenja i demencija*: zbog sve veće potrebe za detekcijom što ranijih stadijuma demencije [9]
- *Hiperkinetičkog poremećaja sa poremećajem pažnje – ADHD* [10]
- *Afektivnih poremećaja* [11, 12]
- *Psihotičnih poremećaja* [13]
- *Psihotropnih lekova*: koji mogu imati kako pozitivne, tako i negativne efekte na kognitivne sposobnosti [14]

CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)

CANTAB predstavlja jednu od prvih i najpoznatijih kompjuterizovanih baterija neuropsiholoških testova, osmišljenu 1980. godine na Univerzitetu u Kembridžu. Njena primena je veoma raširena u evaluaciji pacijenata obolelih od brojnih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja: demencije [15], Parkinsonove bolesti [16], Korsakovljevog sindroma [17], depresije [12], shizofrenije [18, 19], perva-

zivnih razvojnih poremećaja [10, 20], a takodje se koristi i u proceni efekata brojnih psihoaktivnih supstanci na kognitivne funkcije [14]. Kompjuterizovani neuropsihoški testovi i savremena *touch screen* tehnologija omogućavaju brzu i neinvazivnu procenu različitih kognitivnih funkcija uključujući: pamćenje i učenje, radnu memoriju i egzekutivne funkcije, vizuelnu memoriju, pažnju i reakciono vreme, semantičku memoriju i procese donošenja odluka. Pogodni su za testiranje kako mlađih, tako i starijih ispitanika, pri čemu su kulturološki i jezički nezavisni budući da većina testova koristi neverbalne stimulse. Samo neke od mnogobrojnih pogodnosti CANTAB-a su i njegova fleksibilnost, obzirom da je istraživaču omogućeno da samostalno kreira vlastitu bateriju neuropsiholoških testova, kao i prikaz rezultata testiranja pomoću tabela i statističkih analitičkih paketa pogodnih za dalju obradu podataka.

PRIMENA CANTAB KOMPJUTERIZOVANE BATERIJE KOD PACIJENATA OBOLELIH OD ŠHIZOFRENIJE

Kognitivna oštećenja su prisutna kod većine pacijenata obolelih od shizofrenije i predstavljaju jednu od osnovnih dimenzija ove bolesti [21]. U blažem obliku evidentirana su pre pojave kliničkih simptoma, tj. kod adolescenata pod rizikom za oboljevanje od shizofrenije, u prodromalnim stadijumima bolesti, tokom prve psihotične epizode, kao i godinama nakon početka bolesti [22, 23, 24]. Predstavljaju najznačajnije prediktore funkcionalnosti, zbog čega sve više bivaju prepoznata kao jedan od najvažnijih ciljeva lečenja [21, 25].

Prema podacima iz literature, pacijenti oboleli od shizofrenije pokazuju značajne kognitivne deficite u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom (u rasponu od 1 do 3 standardnih devijacija - SD) u nekoliko ključnih dimenzija kognicije, od kojih su najprominentniji oni u domenima verbalne memorije, pažnje, radne memorije, egzekutivnih funkcija, brzine procesiranja i socijalne kognicije [26, 27, 28]. Pojedini deficiti predstavljaju stabilne markere vulnerabilnosti koji se mogu uočiti veoma rano tokom razvoja individua koje će kasnije razviti sindrom psihoze i njihovih zdravih srodnika, dok drugi deficiti variraju tokom progresije bolesti, odnosno nastaju ili se intenziviraju samo u pojedinim stadijumima njenog razvoja [22, 29].

Prema *MATRICES (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)* definiciji, među centralne kognitivne deficite u shizofreniji ubrajaju se deficiti radne memorije, sposobnosti održavanja pažnje, planiranja, i pomeranja seta pažnje [26], koji su od presudne važnosti za svakodnevno funkcionisanje individua i predstavljaju najznačajnije prediktore njihove funkcionalnosti [30, 31].

CANTAB neuropsihološki testovi omogućavaju detaljnu evaluaciju navedenih kognitivnih funkcija:

- **Brzo procesiranje vizuelnih informacija (*Rapid Visual Information Processing task- RVP*):** zadatak namenjen proceni sposobnosti održavanja pažnje, kod koga mere ishoda uključuju tačnost odgovora i reakciono vreme. Ispitaniku se prikazuje niz brojeva (od 2 do 9) koji se brzo smenjuju, pri čemu se od njega zahteva da pritiskom tastera što brže odgovori svaki

- put kada uoči ciljanu sekvencu brojeva (npr „3-5-7“). Prilikom izvođenja ovog zadatka dolazi do aktiviranja neuronskih mreža u frontalnim i parijetalnim lobusima.
- **Stockings of Cambridge (SOC):** zadatak namenjen proceni sposobnosti planiranja (egzekutivna funkcija). Mere ishoda uključuju tačnost i latencu odgovora, dajući informacije o funkciji frontalnog lobusa. Ispitaniku se prikazuju dve slike sa po tri obojene lopte različito raspoređene u vrećicama (trodimenzionalni koncept), pri čemu se od njega zahteva da pomerajući lopte na donjoj slici preslika obrazac prikazan na gornjoj. Test je senzitivn na oštećenja frontalnog lobusa.
 - **Intra/Ekstradimenzionalna promena (Intradimensional/Extradimensional set-shifting task- IED):** predstavlja zadatak namenjen proceni egzekutivnih funkcija i pažnje- sposobnosti usvajanja pravila, reverznog učenja, održavanja, pomeranja i fleksibilnosti pažnje. Koristi dve arteficialne dimenzije, obojene oblike i bele linije. Jednostavni stimulusi su sačinjeni od samo jedne dimenzije, dok složene sačinjavaju obe. Ispitaniku se prikazuju dva strukturalna obrasca nakon čega se od njega očekuje da, putem pokušaja i pogrešaka, nauči koji od njih je traženi obrazac. Nakon šest uzastopnih tačnih odgovora, kada je jasno da je ispitanik usvojio pravilo, kompjuter ga menja. Promena pravila zahteva od ispitanika pomeranje fokusa pažnje. Zadatak je primarno senzitivn na promene u fronto-striatalnim regionima mozga, a pacijenti sa oštećenjem lateralnog prefrontalnog korteksa ga upadljivo lošije izvršavaju.
 - **Prostorna radna memorija (Spatial Working Memory- SWM):** predstavlja zadatak namenjen proceni sposobnosti usvajanja prostorne informacije i manipulisanja upamćenim sadržajem u radnoj memoriji, kao i proceni upotrebe strategije. Senzitivn je na disfunkciju frontalnog režnja i egzekutivnu disfunkciju. Od ispitanika se traži da sistemom eliminacije pronalazi žetone sakrivene u obojenim kutijama prikazanim na ekranu pri čemu se oni mogu naći u bilo kojoj kutiji koja je do tog trenutka bila prazna, dok se otvaranje kutije u kojoj je žeton već bio pronađen registruje kao greška. Ispitanik sam bira redosled kojim će otvarati kutije (upotreba strategije), a njihov broj se postepeno povećava od tri do osam. Mere ishoda uključuju: greške (otvaranje kutija za koje je već utvrđeno da su prazne ili ponovno otvaranje kutija u kojima je žeton već pronađen), latenca i mere strategije.
- Izvođenje navedenih kognitivnih zadataka ispitivano je kod pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom (kako kod medikamentozno tretiranih, tako i kod onih koji do tada nisu dobijali psihotropne lekove), kao i kod hronično obolelih pacijenata. Rezultati su pokazali da osobe u fazi hronične bolesti [32], kao i pacijenti koji su dobijali antipsihotike u fazi prve psihotične epizode [4, 33, 34], lošije izvode testove namenjene proceni

prostorne radne memorije (*SWM*), sposobnosti održavanja pažnje (*RVP*) i planiranja (*SOC*- manji broj tačnih odgovora, značajno veći broj poteza potrebnih za rešavanje zadatka), dok su za razliku od hroničnih pacijenata, koji su značajno lošije izvodili i testove namenjene proceni sposobnosti pomeranja i fleksibilnosti pažnje (*IED*) [35], lečeni pacijenti sa prvom psihotičnom epizodom na tim testovima postizali relativno zadovoljavajuće rezultate [18, 36]. Brojne studije ukazuju na inverznu korelaciju između dužine trajanja bolesti i sposobnosti pomeranja seta pažnje, kao i na to da do kognitivne deterioracije dolazi tokom prvih pet do deset godina trajanja bolesti [37], što bi moglo biti od kliničkog značaja kao cilj budućih farmakoterapijskih i kognitivih/metakognitivnih metoda lečenja [36].

Kako bi se isključili potencijalni pridruženi efekti hroniciteta bolesti i dugotrajne primene psihofarmaka, iste kognitivne funkcije su ispitivane i kod pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom koji nikada ranije nisu dobijali psihofarmake [4, 38]. Ustanovljeno je da su defцитi prostorne radne memorije, sposobnosti održavanja pažnje i planiranja (procenjivani pomoću zadataka *SWM*, *RVP* i *SOC*) uočljivi već na početku bolesti, pre otpočinjanja medikamentoznog tretmana, dok sposobnost pomeranja seta pažnje (procenjivana pomoću *IED* zadatka) u tom stadijumu još uvek nije značajno narušena. Obzirom da je u hroničnom stadijumu bolesti pokazano lošije izvođenje *IED* zadatka, moglo bi se pretpostaviti da vremenom, kao posledica hronifikacije bolesti i/ili primenjenih lekova, dolazi do smanjivanja fleksibilnosti pažnje.

Značajan je i podatak da pacijenti sa sindromom dezorganizacije (naročito oni sa formalnim poremećajima mišljenja) imaju narušenu sposobnost reverznog učenja (lošije izvođenje *IED* zadatka), kao i da kod pacijenata sa rezidualnom negativnom simptomatologijom vremenom dolazi do veće deterioracije fleksibilnosti pažnje, što je pokazala šestogodišnja studija praćenja [39]. Povezanost kliničkih simptoma i kognitivne disfunkcije mogla bi reflektovati disfunkciju fronto-strijatalnog sistema, što su potvrdile i brojne studije zasnovane na nalazima neuro-vizuelizacije [32, 40]. Ova saznanja bi mogla imati veliki klinički značaj u razmatranju budućih terapijskih algoritama, obzirom da ukazuju na činjenicu da kognitivni defцитi u shizofreniji nisu povezani samo sa specifičnim neuronskim procesima, već da u značajnoj meri zavise i od kliničkih sindroma. Ista studija je pokazala i to da bi sposobnost pomeranja seta pažnje mogla biti osetljiva na efekte propisanih lekova. Istovremena upotreba dva ili više antipsihotika (polifarmacija), kao i upotreba viših doza antipsihotika (5-6 mg risperidon/ekvivalenata dnevno) ima štetno dejstvo na kognitivno funkcionisanje [41], a skorašnja meta-analiza je ukazala na to da je dugotrajna upotreba benzodijazepina takođe povezana sa kognitivim oštećenjima, od kojih pojedina zaostaju trajno, čak i nakon prestanka njihove primene [42].

Sposobnost pomeranja seta pažnje u velikoj meri zavisi i od kapaciteta radne memorije, čiji defцит predstavlja jedan od najkonzistentnijih nalaza kod pacijenata obolelih od shizofrenije [34]. Skorašnje neuropsihološke studije sugerišu da su abnormalnosti prostorne radne memorije prisutne u svim stadijumima

bolesti (uključujući i prepsihotične osobe “pod rizikom”), dok deficiti sposobnosti pomeranja seta pažnje postaju uočljivi tek u kasnijim stadijumima bolesti i intenziviraju se sa hronifikacijom bolesti [4, 33, 34, 36, 43]. Nasuprot hronično obolelim pacijentima, kod kojih deficiti prostorne radne memorije nisu mogli da objasne lošije izvođenje *IDED* zadatka (sposobnost pomeranja seta pažnje), kod pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom se izgubila statistička značajnost razlike u pogledu izvođenja *IDED* zadatka u odnosu na zdravu kontrolnu grupu, a nakon uvođenja deficita prostorne radne memorije kao pridružene varijable ($p > 0.05$) [44].

Zapažanje da se različiti obrasci kognitivnih oštećenja uočavaju u različitim stadijumima bolesti moglo bi se objasniti i u kontekstu neurorazvojnog modela shizofrenije, koji podrazumeva kasnije razvojne procese, posebno one od značaja za egzekutivne funkcije, koji nastaju u periodu adolescencije [45, 46]. Kognitivne funkcije koje nastaju i razvijaju se u mladem uzrastu pokazuju manje deficite u poređenju sa funkcijama koje se razvijaju kasnije, kao što je slučaj sa egzekutivnim funkcijama [47, 37]. S obzirom da su fleksibilnost i sposobnost pomeranja seta pažnje intaktni jedino u ranim stadijumima bolesti, izraženiji deficiti hroničnih pacijenata mogli bi biti objašnjeni neurodegenerativnim procesima. Kortikalni regioni koji se aktiviraju prilikom izvođenja *IDED* zadatka sazrevaju pre uzrasta u kojem bolest obično počinje (u uzrastu od 8 do 10 godina) [45], te je moguće da je zbog toga sposobnost pomeranja seta pažnje relativno očuvana na početku bolesti, a da se deficiti u kasnijim stadijumima bolesti javljaju kao posledica progresivne redukcije sive ma-

se u frontalnim i temporalnim lobusima [48, 49]. Nasuprot tome, kortikalni regioni koji se aktiviraju tokom izvođenja *SWM* zadatka sazrevaju tek u uzrastu između dvadesete i tridesete godina [45, 46], tako da početak bolesti može poremetiti normalan razvoj ovih sposobnosti i sprečiti njihovu kompletnu maturaciju (“neurorazvojni zastoj”) [19, 37]. Sve navedeno bi moglo biti odgovorno za prisustvo izraženih deficita prostorne radne memorije kako na početku bolesti, tako i u prodromalnim stadijumima [46].

ZAKLJUČAK

Uzevši u obzir napred navedene činjenice, postaje sve izvesnije da su poremećaji u domenu prostorne radne memorije, sposobnosti održavanja pažnje i planiranja prisutni već u ranim stadijumima bolesti tipa shizofrenije, nezavisno od primenjenih psihofarmaka, dok je u tom stadijumu sposobnost pomeranja seta pažnje očuvana [38]. Pretpostavlja se da deficiti fleksibilnosti pažnje nastaju u kasnijim, hroničnim stadijumima bolesti, bilo usled progresije bolesti ili kao posledica dugotrajne primene medikamenata [39]. Ova saznanja ukazuju na neophodnost razvoja novih terapijskih modaliteta sa ciljem da deluju na sposobnost pažnje i planiranja, i time poboljšaju funkcionalni ishod pacijenata obolelih od shizofrenije.

Primena CANTAB kompjuterizovane baterije neuropsiholoških testova, kao objektivne mere kognitivnih sposobnosti i efekata terapijskih intervencija različitog tipa, ima nezaobilazno mesto u savremenim i budućim istraživanjima u psihijatriji i neuronaukama. Otkriće i primena lekova sa prokognitivnim efektima biće jedan od najvažnijih ishoda višedecenijskog razvoja neuropsihologije.

COMPUTERIZED NEUROPSYCHOLOGICAL TESTING – A REVIEW OF FINDINGS IN SCHIZOPHRENIA

Sanja Andrić¹
Nadja P. Marić^{1,2}

1 Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

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

Abstract

Objective assessment of cognition is an important part of diagnostic procedures in psychiatry, as well as monitoring the course of illness, therapeutic efficacy, neuro-rehabilitation progress etc. The earliest computerized neurocognitive test batteries were used, almost exclusively, in research settings, mainly by the pharmaceutical industry, but computerized neuropsychological scanning was subsequently proposed as a clinically relevant screening of neurocognitive deficits. Computerized neuropsychological testing has clear advantages compared to traditional testing, especially in evaluation of mild cognitive impairment, dementia, ADHD, affective disorders, psychotic disorders and psychotropic drugs. One of the first and best-known computerized batteries of neuropsychological tests is CANTAB, originally developed at the University of Cambridge in 1980. Suitable software and quick touch screen technology allow effective non-invasive assessment of various cognitive functions, including: memory and learning, working memory and executive functions, visual memory, attention and reaction time, semantic memory and decision making process. CANTAB is suitable for both young and older subjects, and aims to be culture and language independent through the use of non-verbal stimuli in the majority of tests. The focus of this review are indices of deficits in the domain of spatial working memory, sustained attention and attentional set shifting, and processing speed in patients suffering from schizophrenia, in different stages of illness. Exactness and reliability of computerized batteries of neuropsychological test are powerful tool aimed to improve differential diagnosis in psychiatry, to allow more precise monitoring of therapeutic efficacy and to improve physician's ability to predict the course of the illness and the outcome of therapeutic procedures..

Key words: Neuropsychology, Test, Schizophrenia, CANTAB

Literatura:

1. Barnett JH, Robbins TW, Leeson VC, Sahakian BJ, Joyce EM, Blackwell AD. Assessing cognitive function in clinical trials of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(8):1161-77.
2. Fray PJ, Robbins TW. CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18(4):499-504.
3. Evans AC, Brain Development Cooperative Group. The NIH MRI study of normal brain development. *Neuroimage* 2006; 30(1):184-202.
4. Wood SJ, Pantelis C, Proffitt T et al. Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol Med* 2003; 33(7):1239-47.
5. Junkkila J, Oja S, Laine M, Karrasch M. Applicability of the CANTAB-PAL computerized memory test in identifying amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34(2):83-9.
6. Levaux MN, Potvin S, Sapehry AA, Sablier J, Mendrek A, Stip E. Computerized assessment of cognition in schizophrenia: promises and pitfalls of CANTAB. *Eur Psychiatry* 2007; 22(2):104-15.
7. Kane RL, Kay GG. Computerized assessment in neuropsychology: a review of tests and test batteries. *Neuropsychol Rev* 1992; 3(1):1-117.
8. Gur RC, Ragland JD, Moberg PJ et al. Computerized neurocognitive scanning: I. Methodology and validation in healthy people. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5):766-76.
9. Summers MJ, Saunders NL. Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2012; 26(4):498-508.
10. Fried R, Hirshfeld-Becker D, Petty C, Batchelder H, Biederman J. How informative is the CANTAB to assess executive functioning in children with ADHD? A controlled study. *J Atten Disord* 2012; in press.
11. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000; 48(7):674-84.
12. Boeker H, Schulze J, Richter A, Nikisch G, Schuepbach D, Grimm S. Sustained cognitive impairments after clinical recovery of severe depression. *J Nerv Ment Dis* 2012; 200(9):773-6.
13. Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res* 2006; 85(1-3):30-9.
14. Barrett SL, Bell R, Watson D, King DJ. Effects of amisulpiride, risperidone and chlorpromazine on auditory and visual latent inhibition, prepulse inhibition, executive function and eye movements in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2004; 18(2):156-72.
15. Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, Semple JM, Robbins TW, Hodges JR. Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17(1-2):42-8.
16. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaGN study. *Brain* 2004; 127(Pt 3):550-60.
17. Kessels RP, Kopelman MD. Context memory in Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev* 2012; 22(2):117-31.
18. Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Rubbins TW, Barnes TR, Joyce EM. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 1998; 28(2):463-73.
19. Pantelis C, Stuart GW, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR. Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8):1276-85.

20. Goldberg MC, Mostofsky SH, Cutting LE et al. Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *J Autism Dev Disord* 2005; 35(3):279-93.
21. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(5):532-42.
22. Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM et al. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry* 2003; 160(11):2060-2.
23. Bilder RM, Reiter G, Bates J et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006; 28(2):270-82.
24. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 2005; 74(1):15-26.
25. Leeson VC, Barnes TR, Harrison M et al. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull* 2010; 36(2):400-9.
26. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72(1):29-39.
27. Fioravanti M, Carleone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2005; 15(2):73-95.
28. Gur RE, Calkins ME, Gur RC et al. The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull* 2007; 33(1):49-68.
29. Heaton RK, Gladsio JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(1):24-32.
30. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72(1):41-51.
31. Prouteau A, Verdoux H, Briand C et al. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in rehabilitation program. *Schizophr Res* 2005; 77(2-3):343-53.
32. Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE et al. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997; 120(Pt 10):1823-43.
33. Bartok E, Berecz R, Glaub T, Degrell I. Cognitive functions in prepsychotic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(4):621-5.
34. Saperstein AM, Fuller RL, Avila MT et al. Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophr Bull* 2006; 32(3):498-506.
35. Jazbec S, Pantelis C, Robbins T, Weickert T, Weinberger DR, Goldberg TE. Intra-dimensional/extra-dimensional set-shifting performance in schizophrenia: impact of distractors. *Schizophr Res* 2007; 89(1-3):339-49.
36. Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S et al. Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43:s38-44.
37. Pantelis C, Proffitt TM, Wood SJ et al. The Melbourne first-episode medium term follow-up study: decline in attentional set-shifting but not spatial working memory after the onset of psychosis. *Schizophr Bull* 2007; 33(2):572-572.
38. Hilti CC, Delko T, Orosz AT et al. Sustained attention and planning deficits but intact attentional set-shifting in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenia patients. *Neuropsychobiology* 2010; 61(2):79-86.

39. Leeson VC, Robbins TW, Matheson E et al. Discrimination learning, reversal, and set-shifting in first-episode schizophrenia: stability over six years and specific associations with medication type and disorganization syndrome. *Biol Psychiatry* 2009; 66(6):586-93.
40. Wible CG, Anderson J, Shenton ME et al. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res* 2001; 108(2):65-78.
41. Elie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Gregoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in the patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 2010; 24(7):1037-44.
42. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19(3):437-54.
43. Wood SJ, Proffitt T, Mahony K et al. Visuo-spatial memory and learning in first-episode schizophreniform psychosis and established schizophrenia: a functional correlate of hippocampal pathology. *Psychol Med* 2002; 32(3):429-38.
44. Pantelis C, Wood SJ, Proffitt T et al. Attentional set-shifting ability in first-episode and established schizophrenia: relationship to working memory. *Schizophr Res* 2009; 112(1-3):104-13.
45. De Luca CR, Wood SJ, Anderson V et al. Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25(2):242-54.
46. Wood SJ, De Luca CR, Anderson V, Pantelis C. Cognitive development in adolescence: cerebral underpinnings, neural trajectories and the impact of aberrations. In: Keshavan M, Kennedy J, Murray R, editors. *Neurodevelopment and schizophrenia*. Cambridge University Press; 2004. p.69-88.
47. Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37(4):399-406.
48. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361(9354):281-8.
49. Van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry* 2008; 63(1):106-13.

Nada Marić Bojović
 Klinika za psihijatriju,
 Klinički centar Srbije
 Pasterova 2, Beograd
 Tel/fax 011 3065637
 Email: nadjamaric@yahoo.com

PSIHOGENI PRURITUS – IZAZOVI INTEGRATIVNOG PRISTUPA

Srđa Zlopaša^{1,2}

Nađa P. Marić^{1,3}

Miroslava Jašović-Gašić⁴

UDK: 895.8-006.445.3

- 1 Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
- 2 Beogradsko psihoanalitičko društvo, Beograd, Srbije
- 3 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija
- 4 Medicinska Akademija Srpskog lekarskog društva, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Cilj ovoga rada je da na integrativan način prikaže poremećaj koji se naziva psihogeni pruritus i koji karakteriše uporan svrab za koji nije moguće naći adekvatan dermatološki tretman, niti dokazivu dijagnostičku i laboratorijsku potvrdu. Psihogeni pruritus (ili neorganski pruritus, psihosomatski pruritus, somatoformni pruritus, funkcionalni poremećaj povezan sa senzacijom svraba i sl.) je jedna od psihodermatoza koja nije tako česta u praksi dermatologa (postoji podatak da se javlja kod maksimalno 2% pacijenata koji se leče na dermatologiji), ali osobe kod kojih su posle svih ispitivanja somatskih uzroka svraba rezultati “bez osobitosti”, obično svojim lekarima postaju “teški” slučajevi koje ne zaboravljaju lako. Psihogeni pruritus sa grupom drugih somatizacionih i somatoformnih poremećaja predstavlja svojevrsan klasifikacioni problem, te je dat osvrt na više klasifikacionih sistema: MKB 10, DSM IV TR, PDM (Psihodinamski dijagnostički priručnik), klasifikacija francuske psiho-dermatološke grupe (FPDG). U radu je dat prikaz mogućih bioloških i psihogenih etiopatogenetskih faktora u nastanku pruritusa. Date su osnovne psihofarmakološke i psihoterapijske smernice u tretiranju ovog poremećaja. Kao ilustracija prikazana je kratka klinička vinjeta koja ilustruje jedan tipičan slučaj psihogenog pruritusa.

Ključne reči: psihogeni pruritus, psihodermatoze, somatoformni poremećaji

UVOD

Pruritus je senzacija koja je u većini slučajeva blaga, kratkotrajna fiziološka pojava. Međutim, pruritus može da bude simptom specifičnih poremećaja, i to [1-3]:

- Dermatoloških (uslovljen zapaljenskim procesima, u sklopu urtikarije, ekcema itd.)
- Internističkih (kada je samo simptom poremećaja unutrašnjih organa, na primer kodolestaze); Neuroloških (u vezi sa poremećajima centralnog nervnog sistema, ili perifernih nerava, npr. multipla skleroza); Psihijatrijskih (u vezi sa psihološko-psihijatrijskim faktorima) [2].

Psihogeni pruritus (*pruritus sine materia*, neorganski pruritus, psihosomatski pruritus, somatoformni pruritus, funkcionalni poremećaj povezan sa senzacijom svraba i sl.) je jedna od psihodermatoza koja nije tako česta u praksi dermatologa (postoji podatak da se javlja kod maksimalno 2% pacijenata koji se leče na dermatologiji), ali osobe kod kojih su posle svih ispitivanja somatskih uzroka svraba rezultati “bez osobitosti”, obično svojim lekarima postaju “teški” slučajevi koje ne zaboravljaju lako. Ma koliko dermatolog bio sistematičan i taktičan, dermatološki status osobe sa psihogenim pruritusom je rezistentan uprkos mnogim intervencijama, a pomisao da se pomoć potraži kod psihijatra često je ovim pacijentima daleka i neprijatna. Odlaganje traženja adekvatne pomoći održava pruritus, a održavanje ovog stanja je novi izvor frustracije i stoga neretko slučajevi psihogenog pruritusa, sa manjim oscilacijama, traju godinama.

KRATAK PRIKAZ SLUČAJA

NN ima 63 godine, fakultetski je obrazovana i poslovno uspešna žena. Unazad skoro dve godine imala je svrab po celom telu, a posebno na nogama. Noću je budio svrab i dugo je ostajala budna, češćući se pravila ranice na nogama zbog kojih je prestala da nosi suknje i ide na plažu. Posetila je više specijalista i uglednih dermatologa. Urađena je kompletna diferencijalna dijagnostik, nalazi su bili nespecifični. Pokušavalo se sa više dermatoloških tretmana, ali bez uspeha. Psihijatrijskom eksploracijom tokom prvog pregleda isključeno je postojanje tzv. “velikih” psihijatrijskih poremećaja (psihoorganskih poremećaja, bolesti zavisnosti, psihoza, bipolarnog ili unipolarnog poremećaja).

Pacijentkinja je negirala povezanost simptoma sa određenim stresnim događajem ili emotivnim razlogom, međutim daljim psihološkim ispitivanjem uočeno je da pacijentkinja teško podnosila samoću nakon smrti supruga i da je imala strah od skorog penzionisanja. U toku daljeg razgovora, pacijentkinja je prihvatila mogućnost da je uzrok tegoba u psihološkoj sferi uočivši još jednom sve negativne dijagnostičke testove i terapijske pokušaje. Nakon toga, predložen je psihoterapijski i psihofarmakološki tretman, što je privatila sa izvesnim oklevanjem. Na sledeći zakazani sastanak pacijentkinja nije došla.

OSVRT NA KLASIFIKACIJE PRURITUSA

Prema zvaničnim kriterijumima Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB 10, SZO, 1992), psihogeni pruritus je svrstan grupu somatoformnih po-

remećaja (F 45), čija je osnovna odlika učestalo iznošenje fizičkih simptoma i pored negativnih rezultata i razuveravanja od strane lekara da simptomi nemaju fizičku osnovu [4]. Ovaj poremećaj je smešten u podgrupu F 45.8 tj. "Drugi somatoformni poremećaji", u kojoj se nalaze i *globus hystericus*, psihogena dismenoreja i škr gutanje zubima te pripada klasi tzv. "Neurotskih, sa stresom povezanih i somatoformnih poremećaja". U samoj klasifikaciji MKB 10 se zapažaju teškoće, pa i kontradiktornosti u definisanju ovog poremećaja. Karakteristika date grupe poremećaja je da nisu posredovani autonomnim nervnim sistemom i nisu ograničeni na specifične sisteme ili delove tela, što ih razdvaja od multiplih i nediferenciranih somatizujućih poremećaja [5]. Čitava grupa somatoformnih poremećaja u DSM IV TR sadrži dve rezidualne kategorije: nediferencirani i nespecifični somatoformni poremećaj.

Psihodinamski dijagnostički priručni (PDM) Američke psihoanalitičke asocijacije predlaže postojanje somatizujućeg poremećaja ličnosti i u opisu naglašava teškoće u kategorijalnom razvrstavanju ovih poremećaja [6]. U želji da se prevaziđe kartezijanski dualizam, dinamski psihijatri i psihoanalitičari koriste izraz *psyche soma* da bi naglasili integrativnost psihičkog života, što više govori o teškoći jezičkog definisanja, a manje o filozofskom pravcu koji je smatrao da je su telo i duša razdvojeni i da um upravlja telom. Kliničko iskustvo ukazuje da specifične strukture ličnosti disforiju izražavaju somatizacijama [7]. Ovakve tendencije se sreću kod graničnih struktura i često mogu imati karakteristike somatske sumanutosti. Centralna preokupacija ovih pacijenata je konflikt između integraci-

je i fragmentacije telesnog selfa, a karakteristično je patogeno verovanje koje glasi: "Drugi su jaki, ja sam slab". Karakteristični odbrambeni mehanizmi su regresija i somatizacija.

Dalje, pitanje je da li postoji razlika u biološkoj osnovi između podtipova somatizacionih i somatoformnih poremećaja ili se radi isključivo o deskriptivnoj i fenomenološkoj podeli, što može biti predmet budućih istraživanja. I pored zajedničkih karakteristika sva oboljenja iz ove grupe imaju svoje specifičnosti, pa tako i psihogeni pruritus, te je potrebno celovito prilagođavanje istraživačkih i terapijskih intervencija.

Prema specijalizovanim kriterijumima pojedinih rodonačelnika psihodermatologije, *pruritus sine materia* je razvrstavan uglavnom u dermatološke poremećaje značajno povezane sa stresom [8], a zatim klasifikovan u generalizovani i lokalizovani oblik, s tim da su najčešće lokalizacije anus, vulva i skrotum.

U novije vreme evidentni su naponi francuske psiho-dermatološke grupe (FPDG) da se klasifikacija učini preciznijom [9]. Autori su predložili i dijagnostičke kriterijume za funkcionalni svrab (kako nazivaju psihogeni pruritus) koji sadrže obavezne i ostale simptome za postavljanje dijagnoze.

Prikaz ovih kriterijuma dat je nastavku.

Tri obavezna kriterijuma:

- Lokalizovani ili generalizovani *pruritus sine materia* (nema primarnih kožnih lezija)
- Hronični pruritus (>6 nedelja)
- Bez somatskog uzroka

Tri od sedam ostalih kriterijuma

- Hronološki povezana pojava pruritusa sa jednim ili više nepovoljnih životnih događaja koji mogu imati psihološke reperkusije
- Varijacije intenziteta svraba povezane sa stresom
- Intenziviranje senzacija noću
- Pojačavanje tokom odmora ili inaktivnosti
- Povezanost sa psihološkim poremećajem
- Povlačenje pruritusa na psihofarmake

FPDG kriterijumi su pozitivno prihvaćeni u krugu psihodermatologa Evrope, pa su godinu dana kasnije i autori iz Švedske, Nemačke i Poljske izvestili o uspešnoj primeni u dijagnostici svojih pacijenata [10]. Ovi kriterijumi svakako zaslužuju i pažnju dermatologa i psihijatarra i iz naše sredine.

Jednom kada se psihogeni pruritus dijagnostikuje, psihodermatolog bi trebao da u daljim opservacijama uoči o kom tipu bolesti se radi. Naime, prema Arnoldu i sar. (Arnold et al) subtipovi *pruritus sine materia* su: kompulzivni, impulsivni i mešoviti [11].

Iz ove podele sledi i da se različite forme psihodermatoza "preklapaju" na terenu psihogenog pruritusa, pa tako i parazitarne sumanutosti, i neurotske ekskoricijacije, ali i sa depresijom i anksioznošću povezana stanja imaju kao ishod psihogeni pruritus. Upravo to preklapanje mogućih psihijatrijskih entiteta u dijagnozi *pruritus sine materia* je realnost psihodermatologije, sa napomenom da je psihogeni pruritus u užem smislu impulsivni pruritus, dok kompulzivnom tipu pripada ono što se u standardnim klasifikacijama svrstava u ekskoricijacije [8, 11-13].

Tabela 1. Tipovo psihodematoza
Table 1. Types of psychodermatosis

KOMPULZIVNI TIP COMPULSIVE TYPE	IMPULSIVNI TIP IMPULSIVE TYPE	MEŠOVITI TIP MIXED TYPE
1. Ekskoricijacija radi smanjivanja anksioznosti ili da se spreči neki neprijatan ogadjajl. Eventualno, opsednutost idejom da je koža kontaminirana	1. Ekskoricijacija kao izvor uzbudjenja, prijatnosti, umanjenja tenzije	1. Obe komponente
2. Pri punom uvidu	2. Sa povremeno sniženim, minimalnim uvidom (po automatizmu)	
3. Postoji izvestan otpor češanju	3. Nema otpora ili je minimalan	
4. Postoji sumnja da li češanje ima svrhu i da li može da nanese štetu	4. Vrlo je mala zabrinutost oko toga da li češanje ima svrhu i da li je štetno	
Primer: Parazitarne sumanutost, Neurotske ekskoricijacije	Primer: Somatoformni poremećaj Depresivni ili anksiozni poremećaj	

IZ ISTORIJATA

Još je Frojd kao neurolog na početku karijere primetio da određeni pacijenti ne odgovaraju na klasičnu terapiju i da različita senzorna, motorička, vegetativna ispoljavanja perzistiraju i pored nemogućnosti da se dokaže bilo koje poznato neurološko oboljenje. Zapravo iz ovog susreta sa nespecifičnim poremećajima nastala je teorija psihoanalize, ali i psihoterapija koja je kasnije nastavila svoju evoluciju sa podelom na razne psihoterapiske modalitete. Mnogi detaljni opisi Frojdovih pacijenata bi se danas mogli svrstati u somatizujuće pacijente. Međutim ni do dana današnjeg nije došlo do opšteg konsenzusa o prirodi i terapiji somatizacionih poremećaja tako da ni jedan psihoterapijski i farmakoterapijski ili drugi biološki pristup ne dozvoljavaju monopolistički stav u odnosu na ovu vrstu poremećaja.

Bitnu ulogu u razumevanju fenomena somatizacije dao je i Frojdov lični lekar Maks Šur (1955) koji je smatrao da je dete na početku svog razvoja sposobno za neizdiferenciranu ekspresiju osećanja putem fizičkih manifestacija sve dok sazrevanja neurobioloških, motornih te jezičkih kapaciteta postepeno ne dosegne nivo kada je moguća koherentnije izražavanje osećanja. Po Šuru dete razvojem, progresivno polazi iz potpuno somatizovanog stanja ka sve više diferenciranom do somatizovanom. Ukoliko tokom ovog razvoja dođe do traumatizacija, lišavanja, razvojnih zastoja pacijent može regredirati što dovodi do re-somatizacije [14]. Ovu teoriju donekle potkrepljuju i savremena istraživanja koja su pronašla veću učestalost somatizacionih poremećaja kod osoba koje su bile izložene nekoj vrsti ranih trauma bilo kao seksual-

nog i fizičkog zlostavljanja ili emocionalnog zanemarivanja [15]. Što se isto tako može povezati sa povezanošću somatizacije sa aleksitimijom, tj. nemogućnošću ekspresije osećanja [16]. Marti i Muzan (1963) su opisali la pensée opératoire ili operantno mišljenje kod osoba kojima je simbolično i fantazmatsko mišljenje strano te su njihove preokupacije konkretne i repetitivne [17]. Istraživanja Šejditi i Valer (Ssheidt & Waller, 1999) su pokazala važnost kvaliteta ranog odnosa majke i deteta u razvoju sigurnog vezivanja [18], što je u skladu sa teorijama Vinikotta, Bolbija, Špica. Dok u sličnom smislu teorija i praksa kognitivne psihoterapije naglašava važnost prepoznavanja osećanja koje inače funkcionišu automatski i implicitno te posledično dovode do katastrofičnog mišljenja što dovodi do ekstremne preokupiranosti somatskim senzacijama.

ETIOPATOGENETSKA RAZMATRANJA

Za razmatranje etiologije psihogenog pruritusa neophodno je osvrnuti se na etiologiju senzacije svraba. Naime, više decenija unazad traju debate o sličnosti i razlikama senzacije svraba i senzacije bola, sa najčešćim konsenzusom da je svrab "podvrsta" bola. Prema savremenim saznanjima, za senzaciju svraba ipak su odgovorni nezavisni putevi od onih kojima se prenosi bol, i to od kičmene moždine, do velikog mozga. Prema najnovijim podacima objavljenih u Science [19], primećeno je da posebna grupa interneurona u kičmenoj moždini (koji sadrže GRPR gen tj. gen za Gastrin-oslobadajući peptidni receptor) stoji u direktnoj vezi sa doživljajem svraba i čišanjem kod miševa, a

lezija pomenute neuronske lamine do-
vodi do neosetljivosti na svrab, mada je
prenošenje bolnih nadražaja i dalje oču-
vano. Osim moždine, u obradi stimulu-
sa koji se registruje kao svrab, kod lju-
di su uključeni i kontralateralni frontal-
ni korteks, ipsilateralna aktivacija su-
plementarnih motornih polja i inferior-
ni parijetalni režanj [20]. Aktiviranjem
ovih zona nastaje doživljaj svraba (*“It
is the brain that itches, not the skin”*), a
da li će uslediti i češanje, zavisi od do-
datnih faktora [21]. Upravo centri u
frontalnim regionima i u inferiornom
parijetalnom režnju-IPL, koji su od zna-
čaja za duševni život čoveka (npr. pro-
mene u IPL se povezuju sa povišenom
osetljivošću za neprijatne senzorne sti-
muluse), predstavljaju moguću psiho-
somatsku sponu [22].

Svrab je nedvosmisleno neprijatna
senzacija. Češanje može, a ne mora biti
neprijatno, posebno neposredno nakon
same radnje, jer je prati prijatnost.
Averzivnost i apetitivnost povezani sa
svrabom/češanjem su skrenuli pažnju
na mogući značaj opioida u traženju
transmitterske tajne pruritusa, a u me-
djuvremenu ima sporadičnih studija u
kojima su pokazani dobri efekti kod
slučajeva hroničnog pruritusa gde su
primenjeni nalokson, naltrekson ili ne-
davno *ε*-opioidni antagonist [23]. Či-
njenica da opijatski agonist morfijum
izaziva svrab i češanje dodatno potkre-
pljuje ovu etiološku vezu [24].

Ranija neuropsihološka testiranja
dok su svi somatizacioni poremećaji bi-
li dijagnostifikovani kao histerija su po-
kazala deficite u procesuiranju informa-
cija koja su pokazala teškoće osoba sa
somatizacijama pri određivanju ciljnog
stimulusa [25, 26].

SPECT ispitivanja su pokazala hipo-
perfuziju u nedominantnim frontalnim,
prefrontalnim, temporoparietalnim i
cereberalnim regijama [27]. Druga is-
traživanja su našla da se radi o vrsti fi-
ziološke hiper-reaktivnosti [28]. EEG
studije su pokazale da somatizujući pa-
cijenti reaguju jednako na relevantne,
kao i na irelevantne stimulse.

Povezanost svraba sa psihofiziološ-
kim mehanizmima stresa je mnogostru-
ka: centralno, opioidni peptidi blokira-
ju bol, ali povećavaju svrab; periferno,
histamin, brojni polipeptidi i medijatori
inflamatornog procesa koji se osloba-
daju u stresu, provociraju svrab. Isto-
vremeno, kako naglašava Frid (Fried,
1994) ne treba zaboraviti da psihogeni
faktori mogu da pojačavaju i svrab ko-
ji ima jasnu dermatološku / somatsku
etiologiju [29]. U tom smislu, dobro je
setiti se anegdote o pacijentu sa parano-
idnom psihozom u remisiji, koji je svom
lekaru lucidno odgovorio: “Doktore, to
što ja imam paranoju, ne isključuje da
mene stvarno neko prati”.

TERAPIJA

Ne postoji opšti konsenzus o prirodi
i terapiji somatizacionih poremećaja,
tako da ni jedan psihoterapijski, farma-
koterapijski ili drugi biološki pristup ne
dozvoljavaju monopolistički stav u od-
nosu na ovu vrstu poremećaja. Neop-
hodan je intergrativni, holistički pri-
stup, individualno prilagođavanje i
kombinacija pristupa zavisno od sva-
kog individualnog slučaja. Psihofarma-
kološki tretman može biti korišćen ne-
zavisno, ili u kombinaciji sa psihotera-
pijskim pristupom. Tretman može biti
individualan i / ili u kombinaciji grup-
nim terapijskim radom. Dalje pitanje ja

da li pacijenti koji pate od psihogenog pruritusa mogu biti tretirani i svrstavani u grupe pacijenata sa drugim formama somatizacionih, somatoformnih i konverzivnih poremećaja?

Medikamentozni tretman

Medikamentozni tretman psihogenog pruritusa zavisi od etiologije, tj. od pravilnog sagledavanja mogućih psihijatrijskih sindroma koji leže u osnovi psihodermatoze: anksioznih, depresivnih, psihotičnih, ili poremećaja povezanih sa zloupotrebom supstanci. Ukoliko se dijagnostikuje jedan od pomenutih poremećaja, lečenje se može započeti odgovarajućom farmakoterapijom. Kao i ranije, i danas se u terapiji preporučuju anksiolitici i antidepresivi [24]. Antagonizacija H1 receptora koju pokazuju neki triciklici, ali prvenstveno doksepin, i danas su razlog da se ovi relativno stariji lekovi preporučuju u psihodermatološkoj praksi [30]. Osim toga, u izbor ulaze antidepresivi novije generacije: mirtazapin i lekovi iz grupe SSRI. U pojedinim slučajevima u kojima antidepresivi i anksiolitici ostanu bez efekta, što nije tako retka pojava, dolazi u obzir razmotriti i antipsihotike: sedativne (hlorpromazin, tioridazin), tipične (pimozid) ili atipične u monoterapiji, ili u kombinaciji sa antidepresivom (za algoritam lečenja pruritusa, videti [30, 31, 32, 33]).

Medjutim, iako će u mnogim tekstovima o lečenju psihogenog pruritusa biti naveden tretman psihofarmacima, retko koji slučaj impulsivnog ili mešovitog psihogenog pruritusa može biti izlečen bez psihoterapije [13].

Psihoterapija

U psihoterapijskom radu terapeut koristi zvanične konceptualizacije iz pravca za koji je edukovan, ali isto tako i implicitne, privatne koncepte kojima se služi kako bi bolje razumeo pacijenta i efikasnije prilagodio tehniku kojom se služi.

Tretman zavisi od toga da li se naglasak u razumevanju i konceptualizaciji stavlja na razvojne poremećaje, poremećaje u odnosu majka-dete sa naglaskom na teoriju vezivanja, na afektivne deficite, aleksitimiju, objektivne odnose, selektivno učenje itd [34]. Naglašavanje faktora naučenog ponašanja i fiksiranih kognitivnih obrazaca vodi ka kognitivno-bihejvioralnom pristupu, dok druga vrsta konceptualizacija vodi ka relacionom, interpersonalnom i psihodinamskom pristupu. Greenspan je u svom istraživanju našao da deca koja ne umeju da verbalizuju osećanja somatizuju ili abreaguju motorno [35].

Većina istraživača se slaže u tome da se terapijski pomaci, ma kako oni mali bili, postižu u okviru konstantnog terapijskog odnosa prožetog empatijom. Premda ne postoje kontrolisane studije psihoterapijskih intervencija neki autori se slažu da je presudan faktor u radu kontinuirani prihvatajući stava terapeuta, što samo po sebi predstavlja terapijski izazov jer ovakvi pacijenti lako provociraju odbacujući stav terapeuta zbog repetitivnosti žalbi i sporih pomaka u lečenju [36]. Drugi autori naglašavaju važnost progresivnog pomeranja načina ekspresije sa somatskog na emotivni, interpersonalni i socijalni plan [37]. Naime, povezivanjem intenziviranja telesnih simptoma sa osećanjima i događajima u svakodnevnicima prepoznaju se osećanja

koja se izražavaju kroz telesne simptome. Drugi autori predlažu grupne terapije fokusirane na edukaciji, podršci, relaksaciji, kognitivno bihevioralnom pristupu u pomoći adaptacije na hronični tok somatizujućih poremećaja [38]. Studije psihodinamske psihoterapije (kontrolisane randomizirane i nekontrolisane) pokazale su veću efikasnost u odnosu na standardni medicinski pristup [39].

Nemačka studija koja je obuhvatila praćenje 30 pacijenata tokom dve godine u bolnici specijalizovanoj za psihosomatske poremećaje pokazala je efikasnost tzv. integrativnog bihevioralnog medicinskog modela koji se sastoji iz individualne psihoterapije, asertivnog treninga, progresivne mišićne relaksacije, pomoći u rešavanju svakodnevnih problema i drugih terapija kao što su terapija pokretom i sl. pokazala je znatno smanjenje simptoma i komorbidnih psihijatrijskih oboljenja [40].

U samom radu sa pacijentima terapeut lako zapada u atmosferu nemoći, a otpor ka promeni može tumačiti kao negativnu terapijsku reakciju što izaziva jaka kontratransferna osećanja sa opasnošću izazove *furor therapeuticus*. Terapeut ma kog psihoterapijskog opredeljenja bio mora da računa na dugotrajnu posvećenost, izazove, rekurentnu simptomatologiju i često nemogućnost postizanja potpune remisije u medicinskom smislu.

S obzirom da je svaki pomak ka izražavanju emocija i produblivanju odnosa sa terapeutom za ove pacijente težak, tada često dolazi do otkazivanja seanse ili pogoršanja starih ili pojavljivanja novih simptoma. Sastavni deo otpora predsta-

vljaju regresivne manifestacije u vidu kreiranja atmosfere opšte bespomoćnosti, ali i svojevrsnog trijumfa nad pokušajima da dođe do izlečenja sa implicitnom porukom "Još jedan neuspešan terapeut" [41]. Pacijenti imaju utisak da ih ljudi i lekari ne čuju i da ne razumeju na pravi način njihove tegobe, osećaju se odbačeno i provociraju kod terapeuta reakcije i interpretacije koje se mogu doživeti kao odbacujuće što može da govori o njihovom iskustvu sa primarnim negovateljima koji nisu uspeali da na dovoljno dobar način odgovore na njihove potrebe [42]. Prema Adamoviću, iza psihogenog svraba najčešće leži seksualno nezadovoljstvo, potisnuta agresivnost, loša interpersonalna funkcionalnost, a lokalizacija svraba ima simboličnu vrednost (*pruritus vulvae et anni*) [43].

Odlika ovog poremećaja da i ako se tretira dovoljno dugo često ne dolazi do simptomatskog poboljšanja, ali se pacijenti subjektivno bolje osećaju i generalno su funkcionalniji pa tako nauče da žive sa svojim personalnim karakteristikama i poremećajem, što je samo po sebi veliki uspeh.

Pacijenti se mogu razlikovati po tome sto mogu biti nekomplijantni u odnosu na farmakoterapiju bilo da su skloni samomedikaciji ili odbijanju bilo kakvog medikamentoznog tretmana iz kruga psihofarmaka. Pre svega pacijenti sa ovom vrstom poremećaja teško pristaju na mogućnost da su tegobe koje ih muče duševne prirode, i teško povezuju svoja osećanja sa simptomima. Najvažniji deo u radu sa osobama sa psihogenim pruritusom jeste podrška da izraze svoja osećanja, da ih imenuju i prihvate.

PSYCHOGENIC PRURITUS – CHALLENGE OF INTEGRATIVE APPROACH

Srđa Zlopaša^{1,2}

Nađa P. Marić^{1,3}

Miroslava Jašović-Gašić⁴

- 1 Clinic for Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
- 2 Belgrade psychoanalytical society, Belgrade, Serbia
- 3 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
- 4 Medical Academy, Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia

Summary

The aim of this study is to examine in an integrative manner disorder known as psychogenic pruritus which is characterized by stubborn itch which does not respond to various dermatological treatments and which is not proved by conventional diagnostical procedures. Psychogenic pruritus is also called non-organic pruritus, psychosomatic pruritus, somatoform itch, functional itch disorder. This is also considered as a psychodermatosis rarely seen in dermatologic practice (some clinical evidence suggest that is seen in less than 2% patients on dermatology wards). When diagnostical and therapeutical procedures become exhausted those patients use to become anecdotal cases hard to forget. Psychogenic itch including other disorders from somatization and somatoform group are considered as problematic entity for proper classification. In this study we gave overview through different official and other nosological classifications (DSM, ICD, PDM, French Psycho-Dermatological group). We also presented some biological and psychogenic aethiologic factors of psychogenic itch. It is also proposed available psychopharmacologic and psychotherapeutic treatment. Short clinical case presentation is included for purpose of illustration of patient met in every day practice.

Key words: psychogenic pruritus, psychodermatosis, somatoform disorder

Literatura:

1. Marić N, Jašović-Gašić M. Hronična urtikarija – psihosomatski pristup. *Engrami* 1997; 19:59-64.
2. Jašović-Gašić M. Psihijatrijski pristup dermatozama: etiologija i terapijske mogućnosti. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu; 1980.
3. Tuerk MJ, Koo J. A practical review and update on the management of pruritus sine materia. *Cutis* 2008; 82:187-94.
4. Calovska N. ICD-10: klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponasanja : klinički opisi i dijagnostička uputstva. Beograd. Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 1992.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Rev. Washington DC, American Psychiatric Association; 2000.
6. PDM Task Force. Psychodynamic Diagnostic Manual. Silver spring, MD: Alliance of Psychoanalytic Organizations; 2006.
7. McDougall J. Theaters of the Body: A Psychoanalytic Approach to Psychosomatic Illness. New York. Norton; 1989.
8. Koblenzer CS. Psychiatric syndromes of interest to dermatologist. *Int J Dermatol* 1993; 32:82-8.
9. Misery L, Wallengren J, Weisshaar E, Zalewska A and French Psychodermatology Group. Validation of Diagnosis Criteria of Functional Itch Disorder or Psychogenic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2008; 87:341-44.
10. Misery L, Wallengren J, Weisshaar E, Zalewska A. French Psychodermatology Group. Validation of diagnosis criteria of functional itch disorder or psychogenic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:503-4.
11. Arnold LM, Auchenbach MB, McElroy SL. Psychogenic excoriation: clinical features, proposed diagnostic criteria, epidemiology, and approaches to treatment. *CNS drugs* 2001; 15:351-9.
12. Koo J, Lebwohl A. Psycho dermatology: The mind and Skin Connection. *Am Fam Physician* 2001; 64:1873-8.
13. Jašović-Gašić M, Marić N, Milojević M. Psihodermatologija. U: Karadaglić Dj. Osnovi dermatologije. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000.
14. Schur M. Comments on the metapsychology of somatization. *Psychoanal Study Child* 1955; 10:119-64.
15. Walker EA, Gelfand A, Katon WJ et al. Adult health status of women with histories of childhood abuse and neglect. *Am J Med* 1999; 107:332-9.
16. Sifneos PE. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 1973; 22:255-62.
17. Marty P, De Muzan M. Functional aspects of the dream life. "Operative thinking". *Rev Fr Psychanal* 1963; 27:345-56.
18. Scheidt CE, Waller E. Attachment representation, affect regulation and psychophysiological reactivity – Comments on the relevance of current findings in the field of attachment research for psychosomatic medicine. *Z Psychosom Med Psychother* 1999; 45:313-32.
19. Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, Yin J, Liu XY, Chen ZF. Cellular basis of itch sensation. *Science*. 2009; 325(5947):1531-4.
20. Savin JA. How should we define itching? *J Am Acad Dermatol* 1998;39:268-69.
21. Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 2006; 116:1174-86.
22. Surguladze SA, El-Hage W, Dalgleish T, Radua J, Gohier B, Phillips ML. Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: a functional magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res* 2010; 44:894-902.
23. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Stander S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonist: a review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:680-8.

24. Jašović-Gašić M, Marić N, Jovanović A, Pejović-Nikolić S, Djurić D. Antidepresivi. Beograd. GlaxoSmithKline; 2012.
25. Ludwig AM. Hysteria: a neurobiological theory. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27:771-7.
26. Flor-Henry P, Fromm-Auch D, Tapper M, Schopflocher D. A neuropsychological study of the stable syndrome of hysteria. *Biol psychiatry* 1981; 16:601-26.
27. Garcia-Campayo J, Sanz-Carrillo C, Baringo T, Ceballos C. SPECT scan in somatization disorder patients: an exploratory study of eleven cases. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35:359-63.
28. Sharpe M, Bass C. Pathophysiological mechanisms in somatization. *Int Rev Psych* 1992; 4:81-97.
29. Fried RG. Evaluation and treatment of "psychogenic" pruritus and self-excoriation. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:993-9.
30. Shaw RJ, Dayal S, Good J, Bruckner AL, Joshi SV. Psychiatric medications for the treatment of pruritus. *Psychosom Med* 2007; 69:970-8.
31. Koo JY. Psychotropic and neurotropic agents in dermatology: unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol* 2002; 20:582-94.
32. Hyun J, Gambichler T, Bader A, Altmeyer P, Kreuter A. Olanzapine therapy for subacute prurigo. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:464-5.
33. Garnis-Jones S, Collins S, Rosenthal D. Treatment of self-mutilation with Olanzapine. *J Cutan Med Surg* 2000; 4:161-3.
34. Knapp P. Psychodynamic psychotherapy for somatizing disorders. In: Cheren S, ed. *Psychosomatic medicine: theory, physiology and practice*, Vol 2. Madison, CT: International Universities Press, inc; 1989. p.813-39.
35. Greenspan, S.I. *The Development of the ego: Implications for personality theory, psychopathology, and the psychotherapeutic process*. Madison, CT; International University Press. 1989.
36. Rost, Kashner TM, Smith GR. Effectiveness of psychiatric intervention with somatization disorder patients: improved outcomes at reduced cost. *General Hospital Psychiatry* 1994; 16:381-7.
37. Morriss RK, Gask L. Treatment of patients with somatized mental disorder: effects of reattribution training on outcomes under the direct control of the family doctor. *Psychosomatics* 2002; 43:394-9.
38. Speckens AE, van Hemert AM, Spinhoven P, Hawton KE, Bolk JH, Rooijmans HG. Cognitive behavioural therapy for medically unexplained physical symptoms: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1995; 311:1328-32.
39. Nielsen G, Barth K, Haver B, et al. Brief dynamic psychotherapy for patients presenting physical symptoms. *Psychother Psychosom* 1988; 50:35-41.
40. Rief W, Hiller W. *Somatization disorder and hypochondriasis: a treatment manual*. Gottingen. Hogrefe Publishers; 1998.
41. Zlopaša S. O regresiji – više lica jednog fenomena. *Engrami* 2011; 33:73-84.
42. Zlopaša S. Vinikot Donald Vuds između igre i destrukcije. *Engrami* 2007; 29:65-70.
43. Adamović V. Somatoformni poremećaji. U: Erić Lj, Kaličanin P, editor. *Psihijatrija – neuroze*. Beograd: Medicinski fakultet; 2000.

Srđa Zlopaša
Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel. 011 366 20 92

ТАЈНИ ПРСТЕН

Filis Groskurt

Zavod za udžbenike, Beograd, 2009, str. 254



”Tajni prsten”Filis Groskurt je knjiga o delu Sigmunda Frojda (1856 - 1939) (vodećoj intelektualnoj sili XX. veka), uskom krugu njegovih saradnika (”Tajnom komitetu”) i politici psihoanalize. Članovi ”Tajnog komiteta” su se međusobno takmičili za Frojdovu naklonost i još više za njega vezivali. Bili su to raseljeni Jevreji - ljudi bez domovine. Ovo je

priča o vernosti, izdajstvu, upornosti i bezobzirnosti, čovekoljublju i sebičnosti. U ovoj knjizi se govori o okolnostima u kojima je Frojd mislio da je nužno da oko sebe okupi malu grupu verених sledbenika, kako bi održao veru i proterao nevernike. Frojdu se zamera rigidnost stava u vezi njegove teorije. Ne znam jedino kako je mogao drugačije da sačuva

čistoću izvora!? Komitet je osnovan 1912. godine. Istorijski, glavni značaj Komiteta je u tome što je, uprkos svom turbulentnom postojanju, uspostavio psihoanalizu na čvrstim međunarodnim osnovama.

Frojdu su pisma bila važnija od pravih susreta i bez ponekad iritirajućeg prisustva druge osobe. Objavljivanjem „Tumačenja snova“ (1899) verovao je da je predstavio svetu novu viziju. U jesen 1902. god. Vilhelm Štekel (1868 - 1940), predložio je Frojdu da neki od njegovih poštovalaca osnuju diskusionu grupu. „Bio sam apostol Frojdu koji je bio moj Hrist“, prisećao se kasnije. Frojdu se ideja dopala i poslao je dopisnice trojici ljudi, uključujući dr Alfreda Adlera (1870-1937) i tako je osnovano „Psihološko društvo“ sredom. U februaru 1907.god., pozvao je iz duševne bolnice u Cirihi („Burghölzli“), Karla Junga (1875-1961) i Ludviga Binsvangerera. Jung mu je bio potreban kao učenik koji će po svetu proneniti njegovu poruku o seksualnosti kao osnovnoj sili čovekove prirode. Jung nije mogao da prihvati da je seksualnost osnovna sila na kojoj počiva psihoanaliza. Kada je Frojd pročitao Jungove tekstove shvatio je da je za njega nesvesno samo u snovima i da on psihoanalizu izjednačava sa ispovešću. To je bio razlog njihovog rastanka (1914). U maju 1913.god. u Beču su se sastala petorica članova „Psihološkog društva“ i osnovalo „Tajni komitet“: Džons (1879-1933), London; Ferenci (1873-1933), Budimpešta; Abraham (1877-1925), Berlin; Rank (1884-1939), Beč; i Saks (1881-1947), Beč. Sakupili su se u tajnosti od sveta sa verom u Frojdovu teoriju. Frojd je svakom članu poklonio izrezbareni kamen iz svoje zbirke starina. Oni su kasnije položeni u zlatne prstenove. Prste-

novi su bili zalag večnog jedinstva, simbolična odanost braće simboličnom ocu.

Frojd je dovršavao poslednji odeljak najkontraverznijeg dela „Tabu i totem“ (1913). Smatrao je ovo delo jednako važnim kao i „Tumačenje snova“ (1909). Uputio se u objašnjenje porekla civilizacije: ubistvom oca u prahordi, poznatom kao „Edipov kompleks“.

Posle okončanja Prvog svetskog rata, održan je 1920.god. Kongres u Hagu. Sastanak Komiteta bio je nakon kongresa. Frojd predložio da se redovno razmenjuju „Rundbriefe“ ili „cirkularna pisma“. Žalbe su počele po slanju pisama. Bile su neprekidne. Abraham i Džons držali su se zajedno. Ferenci je podržavo Ranka. Središte grupe se dezintegrisalo, svađajući se žestoko između sebe.

Džons u svojoj biografiji piše da je izraslina u Frojdovim ustima, početkom proleća 1923.god., definitivno dijagnostifikovana kao rak koji će dugo trajati. 1924. god. tri knjige uticale su na konačni raspad Komiteta: Rankova i Ferencijeva „Razvitak psihoanalize“; Rankova „Trauma rođenja“; i Ferencijeva „Talasa: teorija genitalnosti“.

Početkom januara iste godine Frojd je predsedavao sastankom Bečkog društva, tokom kog je Ferenci održao predavanje o svojoj teoriji „aktivne terapije“. Rank i Ferenci su mislili da je beskonačna analiza nedelotvorna (pacijenti su se osećali previše udobno i razvijali su zavisnost od analitičara). Frojd se zalaže za „klasičnu“ analizu nasuprot njihove kratke jer vreme od 4 – 5 meseci nije dovoljno, po njemu, da se uspostavi „stalni afekat“. Rank u svojoj „Traumi rođenja“ kaže da je „fizički čin rođenja“ paradigma „anksioznosti“. U odgovoru Frojd piše da da je Rank želeo da „Edipov kompleks“ zameni „traumom rođe-

nja”. Rank objašnjava da “...odvajanje od majke je trauma od velikog psihološkog značaja ... Nemaju sve važne figure ili osobe ... značaj oca, čak ne isključivo. Za nekoga pacijenta majka je mogla biti pravi autoritet, kao što je bila za većinu ljudskih bića”.

Kongres je održan u Salzburgu (1924). Prvi na kome Frojd nije bio prisutan. Budimpeštanska grupa se rasula zbog Ferencijevih gledišta, Bečko društvo je bilo nestabilno, Švajcarska i Holandska grupa bez značaja. Samo su London i Berlin bili čvrsti branitelji psihoanalize. Brill (1874-1948), obaveštava Frojda da se Rank u Americi sprema da otvori svoju školu. Frojd je upozorio američke analitičare da Rankove ideje nisu njegove. Komitet je zbio redove protiv Ranka. Frojd se poneo kao Veliki inkvizitor. Džons i Abraham posmatrali su Ranka sa oprezom. Frojd nije zaboravio Abrahamu da je prvi ukazao na Jungovu i Rankovu jeres, mada je bio u pravu, ali u nevreme! Abraham je bio ozbiljno bolestan i njegova smrt bila je neizbežna (1925).

Britansko društvo je napredovalo. Otvoren je Trening institut u Londonu (1925). Najveća kost razdora bila je Melanija Klajn (1892-1982). Ana Frojd je ušla u polje dečje analize. Njen se pristup razlikovao od Klajnovog. Klajnova je pokušala da proдре do najdubljih niša kod depresivne dece kod koje je došlo do pojave „proganjajućeg Super Ega“. Frojd je obavestio Džonsa da se njene ideje ne cenе u Beču.

Frojda je za svog nastavljača izabrao, na kraju, rođenu kćer Anu (1895-1982). Većina britanskih članova podržavala je Melaniju Klajn. Frojd se nije dao razuveriti. On smatra da je “Super Ego” pod neposredom kontrolom roditeljskih figu-

ra. Džons je umanjivao činjenicu da je Klajnova odbacivala “primarni narcizam” i zamenjivala ga “prvim odnosom sa dojkom”. Tu je uočljiv prvi oblik “teorije objektivnih odnosa”, za razliku od Frojdove “teorije nagona”, koja naglašava potrebu čoveka da smanji nagonске tenzije. Ovde je središte potrebe čoveka da ima odnos sa “objektima oko sebe”. Karen Hornaj je stala na stranu Melanije Klajn. Ona ističe značaj za duševno zdravlje prihvaćenost deteta od roditelja i okoline.

Cirkularna pisma su i dalje kružila u vidu Biltena. Frojd je učestvovao preko Ane. Frojdova majka umire 1930.god. u 95. godini života. Frojdov ambivalentan odnos sa majkom objašnjava mnogo o njegovim odnosima sa drugim ljudima i članovima Komiteta. U Komitetu je stvorio idealnu porodicu u kojoj je bio i otac i majka. Pošto je od mrgodne Amalije Frojd dobio malo nežnosti njegova sposobnost saosećanja bila je sledena.

Ferenci je svoju „tehniku relaksacije“ izveo iz prakse. Frojd mu zamera što su on i njegovi pacijenti razmenjivali poljupce. Po njemu treba se čuvati erotskih gratifikacija jer će nezavisni mislioci sebi reći: „Zašto da se zaustavim na poljupcu?“ Ferenci je datirao Frojdov prezir prema neurotičnim pacijentima kada je shvatio da ga oni lažu. Ferenci je pokušavao da svojim pacijentima pruži ono što nije dobio od Frojda – da im pruži ljubav. On je zapisao u Dnevnik dugu analizu Frojda (1. maj 1927.god.). Smatrao je da je Jozef Brojer (1842-1925), u stvari, otkrio psihoanalizu, a da ga Frojd sledio samo u intelektualnom smislu. Frojd je tvrdio, koliko je meni poznato, da su nesvesno otkrili umetnici.

Džons je uznemiren zbog sve većeg proganjanja Jevreja, izazvanih paljevi-

nom Rajhstaga u martu. Moli Frojda da napusti Beč i ode u Englesku. Frojd nije bio naročito uznemiren kada su nacisti u Berlinu spalili njegove knjige, u maju 1932. godine. Ferenciju je kičmena moždina bila dezintegrirana pernicioznom anemijom. Umro je 24. maja 1933. g. Njegova smrt nije kod Frojda izazvala naročita osećanja. "Smrt pravi prostor za nešto novo. I kad Frojd umre, počće period čiji ćeš ti biti deo. Usud, rezignacija, to je sve" (29. maj 1933. god.), piše Džonsu. Frojd je umro u Londonu dve nedelje kasnije. Džons, autsajder, živeo je do 1957. g. Napisao je monumentalnu verziju viđenja Frojdovog života.

Zbog čega psihoanaliza nije bila uspešna među samim analitičarima? Džons je naveo tri razloga: 1) Analitičari su, uglavnom, bili neurotični ljudi koji su ovu profesiju izabrali da bi sopstvenu neurozu držali pod kontrolom; 2) Celodnevni rad u domenu nesvesnog bio je nepodnošljiv i naporan; i, 3) Samo je ne-

kolicina bila dovoljno analizirana – većini je bila potrebna dalja analiza. Analizirani su od strane Frojda. Njega niko nije analizirao. Posle Frojda svet više nikada nije bio isti. Hiljade ljudi ga idealizuje i brani, a da ustvari, ne znaju ništa o njemu kao ljudskom biću. Bio je samostvorena ikona. Verovao je da je otkrio krajnju istinu i imao ličnu "harizmu" da pridobije druge za svoju viziju. Frojd je dao legitimitet neurozi - poremećajima koje je pustio u svet kada je otvorio Pandorinu kutiju nesvesnog.

Do 1930. g. bezuspešno je pokušavao da zatvori poklopac u "Nelagodnosti u kulturi" (1930), gde je tvrdio da društvo može da drži negativne emocije pod kontrolom. Komitet je ličio na isprepletenu tela figure Laokona u kojoj otac i njegovi sinovi stradaju od osvetoljubive zmije. Frojd je otvorio je bezdan nesvesnog odakle i danas izbacujemo mnogo peska da bi dobili zrno zlata.

Milan Bešlin

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

OPŠTA UPUTSTVA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Za nazive lekova koristiti prevashodno generička imena.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primeri:

1. Članak u časopisu:

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

2. Poglavlje u knjizi:

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

3. Knjiga:

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

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

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

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, i
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

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

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

