

# Učinkovitost grupne suportivne psihoterapije u liječenju shizofrenije

---

Đuran, Nataša

Doctoral thesis / Disertacija

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:351468>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nataša Đuran**

**Učinkovitost grupne suportivne  
psihoterapije u liječenju shizofrenije**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

Disertacija je izrađena na Zavodu za integralnu psihijatriju I Klinike za psihijatriju Vrapče u Zagrebu.

Voditelji rada:

Prof.dr.sc. Vlado Jukić, dr.med., Klinika za psihijatriju Vrapče

Prof.dr.sc. Neven Henigsberg, dr.med., Klinika za psihijatriju Vrapče

Zahvaljujem se prvenstveno svojim mentorima, prof. V. Jukiću i prof. N. Henigsbergu, na pomoći, podršci i nesebičnome trudu, bez kojih realizacija ovog znanstvenog rada ne bi bila moguća.

Zahvalnost upućujem i dr. Jeleni Sušac koja je bila od iznimne pomoći u prikupljanju uzorka te kliničkom testiranju pacijenata.

## SADRŽAJ

	Stranica
1. Uvod i svrha rada	1
1.1. Shizofrenija	1
1.1.1 Dijagnoza	2
1.1.2. Klinička slika	4
1.1.3. Epidemiologija	7
1.1.4. Etiologija	8
1.1.4.1. Biolološke teorije	9
1.1.4.2. Psihološke i psihosocijalne teorije	13
1.1.5. Biološka terapija	17
1.1.6. Psihoterapija i psihosocijalne metode	21
2. Hipoteza	50
3. Ciljevi rada	51
3.1. Opći cilj istraživanja	51
3.2. Specifični ciljevi istraživanja	51
4. Materijali i metode	52
4.1. Ustroj istraživanja	52
4.2. Ciljana populacija	52
4.3. Veličina uzorka i statistička snaga	53
4.4. Intervencija	54
4.5. Randomizacija	54
4.5.1. Zakriveno razvrstavanje	55
4.6. Ishodi	55
4.6.1. Zakriveno mjerenje ishoda	56
4.7. Zbunjujuće varijable	56
4.8. Statistička analiza podataka	57
5. Rezultati	60
5.1. Vitalne i sociodemografske karakteristike sudionika	60
5.2. Kliničke karakteristike sudionika	64

5.3. Težina psihotičnih simptoma	66
5.3.1. Metrijske karakteristike PANSS-a	69
5.4. Promjena težine psihotičnih simptoma nakon 3 mjeseca	73
5.4.1. Bivarijabilna analiza	75
5.4.2. Multivarijabilna analiza	78
5.5. Rehospitalizacija radi relapsa tijekom 12 mjeseci od otpusta	80
5.6. Kvaliteta života	81
6. Rasprava	81
6.1. Kratki pregled rezultata	81
6.2. Učinak GSP na učestalost psihijatrijske rehospitalizacije	81
6.3. Učinak GSP na pozitivne simptome	82
6.4. Nepovoljan učinak GSP na negativne simptome	85
6.5. Nepovoljan učinak GSP na autistične simptome	86
6.6. Ograničenja istraživanja	87
7. Zaključak	88
8. Sažetak	89
9. Summary	90
10. Popis literature	91
11. Kratki životopis	115

CFI	Uporedni indeks slaganja (od engl. <i>Comparative fit index</i> )
GSP	Grupna suportivna psihoterapija
IP	Interval pouzdanosti
IKR	Interkvartilni raspon
n	Broj sudionika
NNFI	Nenormirani indeks slaganja (od engl. <i>Non-normed fit index</i> )
OR	Omjer izgleda (od engl. <i>Odds ratio</i> )
p	Statistička značajnost odnosno vjerojatnost pogreške tipa I ( $\alpha$ )
PANSS	Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (engl. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> )
R <sup>2</sup>	Koeficijent determinacije
RR	Relativni rizik
RSMEA	Korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (engl. <i>Root mean square error of approximation</i> )
SLO	Stopa lažnih otkrića
SRMR	Standardizirani rezidual srednjeg kvadrata (od engl. <i>Standardized root mean square residual</i> )
ss	Stupnjevi slobode
TLI	Tuckerov i Lewisov indeks
$\alpha$	Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije
X <sup>2</sup>	Hi-kvadrat

## 1. Uvod i svrha rada

### 1.1. Shizofrenija

Shizofrenija je sindrom karakteriziran različitim psihotičnim simptomima (1), kroničnog je tijeka s naizmjeničnim epizodama pogoršanja i remisije (2, 3) koji zahvaća veći broj različitih organskih sustava (4), a najčešće nastaje između 15. i 25. godine u muškaraca te 25. i 35. godine u žena. Etiološki, neurološki, morfološki, endokrinološki pa ni psihopatološki mehanizmi shizofrenije nisu ni danas zadovoljavajuće poznati niti su raspoloživi objektivni biološki, dijagnostički i prognostički biljezi (5). Uzrok tome je izrazita heterogenost i složenost poremećaja. Osobe oboljele od shizofrenije imaju 15 do 20 godina kraće očekivano trajanje života u usporedbi s općom populacijom (6, 7).

Shizofrenija je jedna od najintragantnijih psihijatrijskih bolesti koja zahvaća sve slojeve ličnosti, misli, emocije, ponašanje, socijalno i radno funkcioniranje. Nijedna bolest tako radikalno ne mijenja osobnost i temelje ljudskog bića. Još uvijek se sasvim pouzdano ne zna što je to shizofrenija, ali moderno razumijevanje i liječenje shizofrenije može se opisati kao biopsihosocijalni model. Unatoč novim antipsihoticima bolest nije dobro kontrolirana kod oko 40% bolesnika (3). Često niti obitelj ili skrbnici, udomitelji, ne razumiju bolest i potrebu stalnog liječenja. Socijalna izoliranost, stigmatizacija, lošiji materijalni status i slabija kvaliteta života vrlo često su pratioci bolesnika koji boluju od shizofrenije. U mnogim udžbenicima povijest shizofrenije počinje s Emilom Kraepelinom koji je sindromu koji mi danas nazivamo shizofrenija dao ime *dementia praecox* i Eugenom Bleulerom koji je prvi

upotrijebio ime shizofrenija 1911. godine (8). Eugen Bleuler govori o primarnim simptomima koje u to vrijeme ističe kao patognomonične te ih okupljuje pod akronimom 4A. Kratica 4A je predstavljala poremećaj asocijacije, autizam, ambivalenciju te poremećaj afekta (8). Uz ove primarne simptome Bleuler navodi i sekundarne simptome kao što su halucinacije, sumanutosti i katatoni simptomi (8).

### 1.1.1. Dijagnoza

U Hrvatskoj se shizofrenija dijagnosticira u skladu s desetom verzijom Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) Svjetske zdravstvene organizacije (9), a od siječnja 2022. trebala bi biti na snazi 11. verzija (10). Između MKB-10 i drugog priznatog dijagnostičkog i klasifikacijskog sustava, Dijagnostičko-statističkog priručnika-5 (DSM-5) Američkog psihijatrijskog društva (11), postoje nezanemarive razlike. Prema MKB-10 za dijagnozu je potrebno da simptomi traju najmanje mjesec dana, dok DSM-5 zahtijeva minimalno trajanje od šest mjeseci.

Prema MKB-10 za dijagnozu shizofrenije potreban je jasno izražen barem jedan od slijedećih simptoma: 1) jeka, umetanje, oduzimanje ili emitiranje misli, 2) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti koje se jasno odnose na tijelo ili kretanje udova ili na specifične misli, postupke ili osjete; sumanuto percipiranje, 3) halucinirani glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje ili komentiraju o njemu ili pak druge vrste haluciniranih glasova koje potječu iz nekog dijela tijela, 4) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno



neprimjerene i sasvim nemoguće kao npr. o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskim moćima ili sposobnostima (npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima) te najmanje dva jasno izražena slijedeća simptoma: 5) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta praćene prolaznim ili poluuobličnim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama ili uz uporno javljanje svakodnevno tjednima ili mjesecima, 6) prekid misli ili umetanje u tijek misli, što ima kao posljedicu nepovezan ili irelevantan govor ili neologizme, 7) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, „voštana savitljivost“, negativizam, mutizam ili stupor, 8) „negativni“ simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti; mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili neuroleptičke terapije, 9) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koja se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom ili povlačenje iz društva.

Prema DSM-5 za dijagnozu shizofrenije nužna su najmanje dva od slijedećih simptoma: 1) sumanutosti, 2) halucinacije, 3) disocirani govor (primjerice učestalo labavljenje asocijacija ili inkohherentnost), 4) izraženo dezorganizirano ili katatono ponašanje, pri čemu svaki od tih simptoma mora biti prisutan značajan dio vremena tijekom jednog mjeseca ili kraće ako su bili uspješno liječeni.

### 1.1.2. Klinička slika

Klinička slika shizofrenije nije niti kod jednog bolesnika jednaka. Kako bi si olakšali postavljanje dijagnoze, najčešće se u kliničkoj praksi simptomi dijele na pozitivne i negativne.

Sve češće se u današnje vrijeme heterogenost kliničke prezentacije shizofrenije opisuje peterokutnim modelom simptoma koji obuhvaća pozitivne, negativne, afektivne, kognitivne i agresivne simptome (2, 3). Shizofrenija ima različite kliničke prezentacije i simptome, ali može se reći kako su pozitivni simptomi najčešći razlog odlaska liječniku (12). U pozitivne simptome shizofrenije ubrajamo halucinacije i sumanute ideje, dezorganizirano ponašanje, grandioznost, ideje proganjanja, ekscitaciju (12). Kada govorimo o pozitivnim simptomima, možemo reći da se radi o distorziji normalnog funkcioniranja. Najčešći primjer pozitivnih simptoma su slušne obmane osjetila, odnosno slušne halucinacije. Sadržaj halucinacija može biti vrlo neugodan, optužujući ili zapovjedajući.

Glasovi često govore bolesnicima, daju im upute ili primjedbe na ono što bolesnici rade. Rjeđe su halucinacije ugodnog karaktera. U kliničkoj praksi često se susreću različiti oblici sumanutih ideja i uvjerenja, paranoidnih obrada realiteta i situacija, kao i dezorganizirano ponašanje. Dezorganizirano ponašanje može se očitovati na različite načine, od regresivnog, infantilnog ponašanja do potpuno nepredvidivog, otkočenog, agitiranog. Svi ti simptomi mogu značajno narušavati svakodnevno funkcioniranje bolesnika (2, 3, 12). Pozitivni simptomi shizofrenije su često dramatični i za bolesnika i za njegovu okolinu, ali oni imaju epizodičan tijek, kraće traju i većinom dobro reagiraju na terapiju antipsihoticima (12).

Negativni simptomi se često javljaju u prodromalnoj fazi bolesti, odnosno prije prve psihotične dekompenzacije (13). Negativni simptomi su prema dosta autora, a i prema kliničkom iskustvu, ključni za dugoročnu prognozu shizofrenije. Već od Bleulera su negativni simptomi prepoznati kao patognomonični za shizofreniju i oni su ti koji najviše oštećuju bolesnika, iako ti simptomi često nisu prepoznati niti kod bolesnika niti u njegovoj okolini (14). Naime, pozitivni simptomi u vidu halucinacija i sumanutih ideja se uspješno liječe antipsihoticima, ali s druge strane antipsihotici pogoršavaju negativne simptome (13, 15). U negativne simptome spadaju avolucija (apatija, nezainteresiranost za dosadašnje aktivnosti, školovanje, hobiji, zapostavljanje osobne higijene), anhedonija (nedostatak uživanja, nezainteresiranost za seks), manjak socijalizacije (gubitak prijatelja, nezainteresiranost za emotivne veze, socijalna izoliranost) kao i zaravnjeni afekt (smanjen opseg i intenzitet emocionalne ekspresije, smanjenje mimike, izbjegavanje kontakta očima, smanjenje modulacije osjećaja i komunikativnih gesta) i alogija (kratki, šturi odgovori, nezainteresiranost za razgovor i izbjegavanje komunikacije) (13, 15, 16). Dok se za pozitivne simptome može reći da su oni distorzija normalnog funkcioniranja, negativne simptome možemo opisati kao nedostatak normalnog funkcioniranja (17, 18). Iako su za liječnike kliničare negativni simptomi manje dramatični nego pozitivni simptomi, može se reći da su negativni simptomi ti koji određuju ishod bolesti i sveukupno funkcioniranje bolesnika (13, 15, 17). U svakodnevnoj kliničkoj praksi treba razlikovati primarne od sekundarnih negativnih simptoma. Primarni negativni simptomi su dio kliničke slike shizofrenije, a sekundarni negativni simptomi mogu biti posljedica, odnosno nuspojava liječenja antipsihoticima, mogu biti odraz institucionalizacije, odnosno socijalne izolacije bolesnika (13-16).

Kraepelin i Bleuler su kognitivne deficite opisali kao temeljne simptome shizofrenije. Kognitivne deficite možemo definirati kao privremenu ili trajnu ometenost mentalnih sposobnosti koje registriramo i kvantificiramo psihologijskim testovima (19-21). Tako se uočavaju promjene u pozornosti, percepciji, ali i u apstraktnom mišljenju, pamćenju i učenju. Smatra se kako su svi aspekti kognicije oštećeni u shizofreniji (22, 23). Neurokognitivni deficit prisutan je i prije pojave psihotičnih simptoma pa prema nekim autorima predstavlja znak genetske vulnerabilnosti za shizofreniju (19, 22). Može se reći kako su negativni simptomi i kognitivni deficit povezani (21, 23). Upravo zbog saznanja o važnosti kognitivnih deficita, osobito o njihovoj povezanosti s funkcionalnošću bolesnika i kvalitetom života, sve više terapijskih tehnika se okreće kognitivnim deficitima i načinima kako direktno djelovati na kogniciju (20, 21, 23).

Više od dvije trećine bolesnika sa shizofrenijom ima i neki kronični tjelesni komorbiditet (2, 3, 24). Kombinacije kroničnih tjelesnih bolesti s najvećim doprinosom mortalitetu bolesnika sa shizofrenijom jesu komorbiditeti kardiovaskularnih i respiratornih, respiratornih i kožnih te respiratornih i probavnih bolesti (24, 25). Bolesnici koji boluju od shizofrenije žive u prosjeku 15 godina kraće nego ostala populacija (25). Većina takvih ranijih smrti može se objasniti različitim komorbidnim stanjima, ali i većom stopom suicida kod shizofrenih bolesnika.

Kvaliteta života kod velike većine bolesnika koji boluju od shizofrenije je značajno narušena (2, 3, 26). Dijelom je to zbog same prirode bolesti, koja opustošuje ličnost, a dijelom i zbog stigmatizacije društva prema shizofrenim bolesnicima (26). Tako bolesnici koji boluju od shizofrenije zanemaruju svoju higijenu, izbjegavaju socijalne kontakte, zbog

dobi u kojoj se bolest javlja često se ti bolesnici profesionalno ne ostvare, ne uspijevaju završiti školovanje niti zaposliti se (26). Velika većina ne uspije zasnovati svoju obitelj. Veliku ulogu u poboljšanju kvalitete života shizofrenih bolesnika igra obitelj, ali i medicinsko osoblje koje brine o shizofrenim bolesnicima. Zajedničko svim istraživanjima je kako samo farmakoterapija ne može poboljšati kvalitetu života (26).

Shizofrenija spada u deset najčešćih bolesti koje uzrokuju invalidnost i ima veliki utjecaj na kvalitetu života (3, 26, 27). Kronični tijek bolesti ima velik utjecaj na kvalitetu života. Depriviranost kognitivnih funkcija te nedovoljno usvojene socijalne vještine mogu dovesti do potpune socijalne izoliranosti bolesnika kao i njihove stigmatizacije što dodatno narušava kvalitetu života (2, 27, 28).

### 1.1.3. Epidemiologija

Životna prevalencija shizofrenije iznosi oko 1%. (2, 3). Shizofreniju nalazimo u svim kulturama, narodima i društvima, pojedine razlike u prevalenciji ovise o dijagnostičkim kriterijima koji se primjenjuju u pojedinim državama. Prema novijim istraživanjima incidencija shizofrenije je nešto veća kod muškaraca nego u žena - na svaka tri oboljela muškarca obole dvije žene (2, 3, 29). Najveći rizik obolijevanja u muškaraca je između 15. i 24. godine, a u žena između 25. i 34. godine (2, 3). Opisana je nešto veća učestalost shizofrenije u osoba rođenih u zimu i rano proljeće (30).

#### 1.1.4. Etiologija

Shizofrenija je i danas jedna od najtajanstvenijih psihijatrijskih bolesti i unatoč velikom broju različitih istraživanja još uvijek nije poznata točna etiopatogeneza shizofrenije (2, 3, 31). Danas se zna da cijeli niz raznih čimbenika igra ulogu kako u razvoju predispozicije tako i u samom ispoljavanju i trajanju bolesti (3, 31). Postoje različite teorije koje pokušavaju objasniti skup simptoma koji se javljaju u shizofreniji, ali niti jedna teorija nije opće prihvaćena (2, 3, 31). Navedene su najčešće teorije koje se spominju u recentnoj literaturi.

Jedno od najranijih otkrića bila je činjenica nasljednosti poremećaja u pojedinim obiteljima, no čak su i ta prva istraživanja pokazala da genetika shizofrenije ne prati jednostavni monogeni prijenos, ukazujući u smjeru složenosti genetske podloge (32-34). Povećana učestalost shizofrenije u nekim obiteljima nedvojbeno govori o utjecaju genetskih čimbenika u nastanku bolesti. Rizik obolijevanja od shizofrenije značajno je veći za osobe čiji bliski srodnici već boluju ili su bolovali od shizofrenije (32-34). Veća blizina srodstva sa shizofrenim bolesnikom uvijek znači i veći rizik obolijevanja od shizofrenije (32). Današnja znanost ne proučava isključivo gene koji bi bili uzroci shizofrenije, nego u sklopu epigenetike, kao grane biologije koja proučava interakcije gena i njihovih produkata, istražuje različite kombinacije genske ekspresije kod bolesnika koji boluju od shizofrenije.

Današnja saznanja o etiologiji shizofrenije govore u prilog multifaktorskom utjecaju različitih čimbenika (3, 36, 37). Etiologija shizofrenije odražava interakciju između genetske ranjivosti i negenetskih čimbenika (36, 37). U negenetske čimbenike spadaju komplikacije u trudnoći i rođenju, psihičke traume u djetinjstvu, migracije, socijalna izolacija, urbanost i

zlorporaba psihoaktivnih supstanci (3, 38). Oni sami ili u kombinaciji, djelujući na više razina tijekom vremena, utječu na vjerojatnost pojedinca da razvije poremećaj. Sve češće se u kliničkoj praksi uočava povezanost zlorporabe različitih psihoaktivnih supstanci s razvojem shizofrenije (36, 37).

#### 1.1.4.1. Biološke teorije

Jedna od trenutno recentnijih teorija shizofrenije je imunološka teorija koja govori o poremećajima u imunološkom sustavu kod bolesnika koji boluju od shizofrenije (39, 40). Prema toj teoriji shizofrenija je multisistemski poremećaj s nepoznatom etiologijom, povezan s nekoliko imunoloških disfunkcija, uključujući abnormalne razine cirkulirajućih citokina (39, 40). Imunološka istraživanja i poremećaji u imunološkom sustavu kod bolesnika koji boluju od shizofrenije istražuju se već niz godina (39). Abnormalnosti u imunološkom sustavu uključuju povećanu aktivnost i gustoću stanica mikroglije, abnormalnost u leukocitima, serumskim citokinima kao i u likvoru (39, 40). Čini se da su razine citokina u korelaciji i s dužinom trajanja bolesti i s težinom simptoma (40). Pacijenti s povišenim razinama citokina imaju teže simptome i hospitalizacije kod tih pacijenata su duže (39, 40). Sve je više dokaza o kliničkim implikacijama citokina u shizofreniji. S obzirom na nedostatak prediktora odgovora na liječenje u psihozi, jedna od predloženih mogućnosti je koristiti razinu citokina za predviđanje odgovora na liječenje (39, 40). Odnos između razine

citokina i odgovora na liječenje mogu podržati hipotezu da citokini mogu igrati ulogu u patogenezi shizofrenije.

Prema hipotezi dijateza – stres postoji konstitucionalna sklonost, odnosno vulnerabilnost kod osobe koja u kombinaciji s biopsihosocijalnim stresorima može dovesti do razvoja simptoma shizofrenije (40, 41). Stresna komponentna može biti biološka ili psihološka, na primjer smrt bliskog člana obitelji, ali i različite druge vrste traume kao i konzumacija psihoaktivnih tvari (42). U svakodnevnoj kliničkoj praksi se ta hipoteza potvrđuje (41).

Razvojem medicinske dijagnostike posljednjih desetljeća intenzivno se istražuje patofiziološka uloga pojedinih dijelova mozga, limbička regija, frontalni korteks, cerebellum, i bazalni gangliji (43, 44). Johnstone i sur. 1976. prvi su pomoću kompjuterske tomografije (CT) pokazali da pacijenti sa shizofrenijom imaju povećanje lateralnih ventrikula (45). Ovi su rezultati od tada ponovljeni više puta i dosljedno su pronađeni daljnji dokazi o dodatnim strukturnim promjenama mozga (43, 44). Takva istraživanja se često provode kako bi se dokazala organska podloga nastanka shizofrenije (43). Više studija zaključuje kako razvoj shizofrenije proizlazi iz abnormalnosti u više neurotransmitera, poput dopaminergičke, serotonergičke i alfa-adrenergičke hiperaktivnosti ili glutaminergičke hipoaktivnosti.

Dopaminska teorija shizofrenije godinama je bila dominantna teorija u objašnjavanju nastanka simptoma bolesti. Ta teorija ima uporište u opaženom djelovanju različitih lijekova s dopaminergičnim učinkom, bilo na simptome shizofrenije, bilo na promjenu normalnog ljudskog doživljavanja i ponašanja (46). Većina antipsihotika kao zajednički mehanizam djelovanja ima blokadu dopaminskih receptora (46, 47). Prema toj teoriji dopaminergička hiperaktivnost u mezolombičkim strukturama dovodi se u svezu s nastankom pozitivnih



simptoma shizofrenije (46, 47). Dopaminergička hipofunkcija zbog disfunkcije D1 receptora u frontalnom korteksu odgovorna je za pojavu kognitivnih deficita i negativnih simptoma (46, 47) .

Serotoninska teorija shizofrenije je najstarija neurotransmitterska teorija. Postavljena je na temelju zapažanju o halucinogenom učinku LSD-a i meskalina, koji su agonisti serotoninskih 5-HT 2A/2C receptora (47, 48). LSD i meskalin mogu izazvati psihotična stanja vrlo slična pozitivnim simptomima u shizofreniji (47). Za patofiziologiju shizofrenije najvažniji su 5HT2- receptori. Antipsihotici novije generacije jesu serotoninsko-dopaminski antagonisti, a njihov je afinitet za 5HT2 receptore veći nego za D2 receptore, pa sukladno tome ne izazivaju sekundarne negativne simptome shizofrenije, nego imaju i povoljan učinak i na primarne i na sekundarne negativne simptome (47, 48).

Glutaminergička teorija shizofrenije postaje sve aktualnija (49). Veza između glutaminergičkog sustava i shizofrenije postavljena je na temelju zapažanja da NMDA antagonisti, kao što su feniklidin ili ketamin izazivaju simptome slične shizofreniji, zatim da glutaminergički sustav kontrolira oslobađanje dopamina i njegov metabolizam, kao i na činjenicu da su abnormalnosti glutaminergičkog sustava nađene u postmortalnim studijama bolesnika sa shizofrenijom (47, 49). Glutaminergička hiperaktivnost dovodi se u svezu s pozitivnim, odnosno produktivnim simptomima shizofrenije, dok se hipoaktivnost dovodi u svezu s deficitarnim simptomima shizofrenije i kognitivnim smetnjama (47, 49).

Gabaerģička teorija shizofrenije temelji se na činjenici da su specifični gabaerģički interneuroni u frontalnom korteksu u interakciji s intermitentnim piramidalnim dopaminskim neuronima važnim za više kortikalne funkcije (50). Gabaerģički sustav je jedan od najvažnijih inhibicijskih neurotransmitterskih sustava u mozgu pa je mišljenje kako smanjena

gabaerđička aktivnost moųe imati za posljedicu hiperdopaminerđičku aktivnost koja je odgovorna za pojavu sumanutih ideja i halucinacija (47, 50).

Neurorazvojna etiologija shizofrenije datira joų iz Kraepelinovog vremena. Najčeųće se govori o poremećaju u razvoju mozga koji je nastao ili intrauterino ili perinatalno ili kasnije u vrijeme adolescencije (51, 52). Prema toj teoriji shizofrenija je posljedica nedegenerativnog neuroloųkog deficita nakon djelovanja stresa i drugih ĉimbenika (51, 52). Istraųivanja koja idu u prilog toj teoriji govore o tome kako je shizofrenija kasna posljedica ranih prenatalnih oųtećenja srediųnjeg ųivčanog sustava zbog kojih dolazi do njegovog daljnjeg abnormalnog razvoja i disfunkcije. Dva su ključna razdoblja kritična za razvoj mozga i visokorizična za razvoj shizofrenije (51, 52). Prvo je fetalno doba kada se neuroni nedovoljno razvijuju, a drugi je u vrijeme adolescencije kada se neuroni obrezuju (51, 52).

Zbog ranog oųtećenja i odumiranja pojedinih neurona dolazi do uspostavljanja abnormalnih veza između preostalih neurona, zbog ĉega nastaju oųtećenja sinapsi i pogreųnog prijenosa informacija, što ima za posljedicu javljanje halucinacija i sumanutih ideja (51, 52). Kao i neurorazvojna teorija nastanka shizofrenije, tako i neurodegenerativna teorija spada u starije etioloųke teorije o nastanku shizofrenije. Kraepelinov naziv za bolest koju mi danas nazivamo shizofrenija je bio *dementia praecox*, što sugerira neurodegenerativne procese (53). Mnoga istraųivanja govore u prilog postojanja neurodegenerativnih procesa u mozgu oboljelih od shizofrenije - apoptoza, demijetilizacija, gliozna (53, 54). Neuroslikovna ispitivanja mozga u oboljelih od shizofrenije pokazuju smanjenje moųdanog volumena, posebno temporalnog korteksa, amigdala i hipokampusa i povećanje lateralnih ventrikula (53, 54).

Sve češća su istraživanja koja govore o disregulaciji emocija u etiologiji shizofrenije. Sveukupno gledano, neprilagođene strategije kognitivne regulacije ruminacija, brige i suzbijanja uglavnom su bile povezane s pozitivnim simptomima, dok je sveukupni poremećaj regulacije emocija povezan s pozitivnim i negativnim simptomima (55).

#### 1.1.4.2. Psihološke i psihosocijalne teorije

Psihološke i psihosocijalne teorije odnose se na tumačenje rizika za nastanak psihoze i prevenciju recidiva psihoze, uključuju psihoanalitičke teorije, obiteljsku komunikaciju, kognitivne modele te utjecaj traume i socijalnih okolnosti. Suvremena psihodinamska psihijatrija nudi tri glavna psihoanalitička teorijska modela, a to su Ego psihologija koja se razvila iz klasične Freudove psihoanalitičke teorije, Teorija objektnih odnosa i Self psihologija. Budući da se sve psihoanalitičke teorije bave ranim odnosima i pridaju značaj najranijem razvoju, to govori u prilog da je upravo prvi odnos majka-dijete od velike važnosti za cijeli život (56, 57).

Postoji slaganje velikog broja autora da je poremećaj u simbiotskoj fazi povezan s rizikom nastanka psihoze te da je korektivno simbiotsko iskustvo važno za oporavak (58-62). Zbog poteškoća iz simbiotske faze oboljeli od shizofrenije u pristupu drugim ljudima pokazuju ambivalenciju, tj. istovremenu želju da ostvare odnos s drugom osobom i strah od ostvarivanja odnosa zbog očekivanih frustracija i straha da će “izgubiti” vlastiti self. (63, 64). Istraživanja privrženosti (engl attachment) (65, 66) otkrivaju da oboljeli od shizofrenije pokazuju nesigurni tip privrženosti koji je povezan s neuspješnim procesima mentalizacija, to se povezuje s poteškoćama u izražavanju i kontroli emocija, doživljaju

psihološke odvojenosti od drugih ljudi i poteškoćama u podnošenju bolnih iskustava.

Freud je shizofreniju definirao kao regresiju koja je odgovor na intenzivne frustracije i konflikte s vanjskim svijetom (56, 67). Freud je smatrao da je psihoza odraz konflikta između ega i vanjskog svijeta i da predstavlja negiranje stvarnosti koja se potom redefinira (56, 57). Freud i njegovi sljedbenici smatrali su kako su glavne značajke shizofrenije promjena odnosa shizofrenih bolesnika prema drugim ljudima, smatrajući to posljedicom regresije libida na rane faze razvoja (56, 57). Freud je vjerovao kako svi slučajevi shizofrenije započinju s hipohondrijom ili megalomanijom. Prema toj teoriji u shizofreniji se razlikuju simptomi regresije i simptomi restitucije. U regresiji osjećaj realnosti ne postoji, nema razlike između sebe i okoline, odnosno simptomi predstavljaju reaktivaciju arhajskih funkcija (56, 57). U simptome regresije spadaju depersonalizacija, grandioznost te katatoni simptomi (56, 57). Simptomi restitucije su halucinacije i sumanutosti koji predstavljaju obnavljanje kontakta sa svijetom i pokušaj ponovnog uspostavljanja objektnih odnosa (57). U psihozi Ego stvara novi unutrašnji i vanjski svijet pod utjecajem Ida, odnosno njegovih nagonskih pulzija (56, 57).

Većina simptoma shizofrenije može se razumjeti kao manifestacija kroničnog intenzivnog straha i obrane od tog straha (67). Konflikt kod oboljelih od shizofrenije izaziva paničnu anksioznost, a psihotični simptomi proizlaze iz aktivnosti mehanizama obrane. Osobe koje se liječe od psihotičnih poremećaja ne doživljavaju tjeskobu kao signal koji ne prijeti uništenjem i od kojeg se mogu braniti. U tim slučajevima anksioznost može poprimiti panične dimenzije i mogu se pojaviti poteškoće testiranja stvarnosti koje uključuju psihotične simptome kao pokušaj da se zaštiti cjelovitost osobe na bolestan način. Strah koji nastaje u akutnoj psihozi doživljava se

kao raspad ličnosti i povezuje se s ego fragmentacijom, ego dezintegracijom i gubitkom kohezije selfa (64).

Prema teoriji objektnih odnosa nagoni su usmjereni na traženje objekta, odnosno ljudi ne traže zadovoljenje nagona, već zadovoljstvo dolazi iz odnosa s drugima. Teorija objašnjava transformaciju interpersonalnih odnosa u internalizirane reprezentacije odnosa, pri čemu se internalizira cijeli odnos, a ne samo osoba (69, 70). Prema Melanie Klein shizofrenija je posljedica reaktivacije konflikta fiksiranog u shizo-paranoidnoj poziciji koja dovodi do raspada Ega (69, 70). Za vrijeme shizo-paranoidne pozicije najvažnija preokupacija nezrelog Ega je kako se osloboditi loših objekata i zadržati dobre objekte (69, 70). Vodeća anksioznost shizo-paranoidne pozicije je strah kako bi loši objekti, u vidu destruktivnih težnji i nagona, mogli prodrijeti u Ego i uništiti dobre objekte (69, 70). Kada mehanizmi obrane zakažu i ne mogu svladati anksioznost u Egu, dolazi do dezintegracije, fragmentacije ili rascjepa (69). To su temelji za razvoj shizofrenije.

Projektivna identifikacija psihodinamska je srž shizofrenije. Shizofrenija prema Margaret Mahler nastaje kao poremećaj interakcije majke i djeteta u najranijim fazama života (57). U nastanku shizofrenije Margaret Mahler govori o faktorima okoline kada majka neodgovarajuće zadovoljava potrebe djeteta i faktorima konstitucije kada se potrebe djeteta ne mogu zadovoljiti zbog hipersenzitivnosti i vulnerabilnosti djeteta (71). Prema toj teoriji, shizofrenija je posljedica nemogućnosti razrješenja simbioze majka-dijete ili je posljedica neuspostavljanja čvrste simbioze (57, 71).

Self psihologija i njezin predstavnik Heinz Kohut razvio je specifičnu teoriju koja navodi kako je za osjećaj dobrobiti, očuvanje samosvijesti i koheziju selfa potreban odnos s drugom

osobom te navodi kako se rast i razvoj odvijaju cijeli život, što je važno u terapijskom procesu (72). Prema toj teoriji se oblici psihopatologije baziraju ili na deficitima self struktura ili na distorzijama selfa ili na slabosti selfa (72). Istraživanja su otkrila (73) da se u obiteljima s povećanim EE čimbenikom javljaju češći recidivi bolesti (74, 75). U tim obiteljima dominira obrazac povišenih emocija (engl. expressed emotions), a sastoji se u pretjeranom kritiziranju pacijenta ili u pretjeranoj zaštiti. Ova otkrića su potakla izradu postupaka za rad s obitelji koji su postali dio standarda liječenja. Meta-analize učinkovitosti obiteljskih intervencija u obitelji s bolesnim članom pokazuju učinak na smanjenje recidiva bolesti (76, 77) i smanjuju doživljaj opterećenja obitelji (78).

Kognitivno-bihevioralna (KBT) teorija počiva na pretpostavci da psihotični simptomi leže na kontinuumu s normalnim iskustvima. Hipoteza je da se psihotični simptomi razvijaju kada stresori preoptereće osobu zbog čega imaju neobična iskustva (79). Prema ovom modelu, neobično iskustvo samo po sebi nije presudno, već jest njegova procjena. Veliki broj studija podupire djelotvornost KBT –a na smanjenju pozitivnih simptoma shizofrenije.

Meta-analiza, Varese i sur. (2012), koja je istraživala povezanost između psihoze i nepovoljnih događaja u djetinjstvu (fizičko, seksualno i emocionalno zlostavljanje, zanemarivanje, bulling, smrt ili odvajanje roditelja), pokazala je da bi se rizik za psihozu smanjio na 1/3 kada ne bi bilo događaja kojima su bili izloženi. Također su istraživanja pokazala povezanost s traumama u kasnijim razdobljima, kao što su primjerice seksualno ili fizičko zlostavljanje (81). Istraživanja također potvrđuju da je rizik za psihozu veći kada je

osoba bila izložena većem broju zlostavljanja (82) ili dugotrajnom periodu zlostavljanja, odnosno, akumulaciji stresa (83).

Stigma povezana s mentalnim bolestima glavna je prepreka oporavku i punom sudjelovanju u društvu osoba s mentalnim bolestima. Opisana je da stigma i diskriminacija u vezi s mentalnim bolestima imaju gore posljedice od samih psihičkih poremećaja (83). Stigma također može stvoriti začarani krug diskriminacije, pojačavajući negativne stavove, smanjujući samopoštoavanje i dovodeći do loših ishoda liječenja kao i do recidiva (84). Istraživanja pokazuju kako zdravstveni djelatnici imaju tendenciju pesimističnih stavova o vjerojatnosti oporavka od mentalnih poremećaja (85), stoga je potrebno kontinuirano raditi na izgradnji kulture oporavka u zdravstvenom sustavu.

#### 1.1.5. Biološka terapija

U suvremenom pristupu liječenju oboljelih od shizofrenije u svim internacionalnim smjernicama za liječenje oboljelih od shizofrenije, uključujući i naše nacionalne smjernice, naglasak je na oporavku. U najpoznatijim NICE smjernicama koje su bile osnova za izradu naših nacionalnih smjernica navodi se da postoje znanstveni dokazi da će se većina oboljelih oporaviti, dok će tek manji broj imati kontinuirane poteškoće i povećanu osjetljivost na ponovljene epizode. U dugotrajnom procesu većina osoba će pronaći način da se nose sa akutnim poteškoćama i kompenziraju za različite poteškoće (86).

Liječenje osoba oboljelih od shizofrenije je uvijek individualno na temelju procjene utjecaja biopsihosocijalnih faktora na pojavu epizode bolesti, kao i u poteškoća u oporavku, a uključuje kombinaciju farmakoloških, psiholoških i psihosocijalnih metoda liječenja. Uobičajena je kombinacija antipsihotika i psiholoških metoda (86). U moderno vrijeme psihijatrije antipsihotici su obično su prva linija liječenja shizofrenije, a upotreba ovih lijekova povezana je s nižim stopama smrtnosti, posebno samoubojstava (87). Znanstveni dokazi potvrđuju učinkovitost antipsihotika u sprječavanju recidiva (87). Bez obzira na to, dostupni dokazi pokazuju da su shizofreni bolesnici i dalje na marginama društva i njihov položaj u društvu malo se promijenio tijekom prošlog stoljeća, unatoč dostupnosti lijekova koji smanjuju psihotične simptome kod većine pacijenata. Iz tog razloga raste interes za adekvatne nefarmakološke tretmane. Usprkos velikom broju raspoloživih terapija, više od 20% bolesnika sa shizofrenijom imati će rezistentne simptome i terapija im neće pomoći u zadovoljavajućoj mjeri (88). Veliki broj bolesnika vrlo brzo nakon hospitalizacije prestaju s uzimanjem lijekova zbog nuspojava (89) ili jednostavno zbog neprihvatanja bolesti (90).

Primjena antipsihotika, odnosno farmakoterapije je temelj suvremenog liječenja shizofrenije. Revoluciju u liječenju shizofrenije donijelo je otkriće prvih antipsihotika sredinom prošlog stoljeća (87, 89). Do tada su se bolesnici koji boluju od shizofrenije liječili različitim nefarmakološkim metodama, ali najčešće su bili zatvarani u tamnice ili institucije. Otkrićem antipsihotika položaj shizofrenih bolesnika se poboljšava, očekivanja u izlječenje su sve veća. Antipsihotici su se u početku koristili za liječenje akutne psihoze, a sada i za prevenciju relapsa bolesti, bilo kao oralni pripravci ili kao



dugodjelujući intramuskularni preparati (87, 89, 90). Očekivanja od farmakoterapije su i danas velika - ne samo među pacijentima, nego i među psihijatrima. Ipak, uvjerenje da će se lijekovima izliječiti ili barem ukloniti svi simptomi shizofrenije se s vremenom pokazalo neutemeljeno. Unatoč značajnom napretku, još je puno izazova u liječenju shizofrenije. Poseban izazov za psihijatre je izabrati odgovarajući antipsihotik za pacijenta (89, 91). Naime, treba voditi računa o metaboličkim nuspojavama (dobivanju na težini, dijabetes) (92), ekstrapiramidnim nuspojavama (akatzija, diskinezija, distonija), kardiovaskularnim nuspojavama (produženje QT intervala), hormonalnim nuspojavama (porast prolaktina) i svim drugim smetnjama i neugodnim iskustvima koje pacijenti možda u početku i ne žele reći liječniku (87, 89, 91). Ne postoje dva antipsihotika sa identičnim receptorskim profilom (87, 89). Postoje različite podjele antipsihotika - najčešće se antipsihotici dijele prema farmakodinamskim i farmakokinetičkim svojstvima, što ima za posljedicu različitu brzinu djelovanja te različiti profil nuspojava. U farmakodinamskom smislu antipsihotici se razlikuju prema afinitetu za dopaminske D2 receptore, u brzini otpuštanja s D2 receptora i afinitetu prema receptorima ostalih neurotransmiterskih sustava (47, 87, 89). Neki od antipsihotika koji se danas primjenjuju su haloperidol, flufenazin, klozapin, risperidon, olanzapin, aripiprazol, kvetiapin, amisulpirid, ziprasidon (47, 87). Zaključci većine kliničkih ispitivanja govore u prilog tome kako postoje neke razlike u učinkovitosti među antipsihoticima, ali većina tih razlika je mala, no zato su razlike u nuspojavama izraženije (89, 91). Unatoč brojim saznanjima o učinkovitosti farmakoterapije, nijedan lijek nije dovoljno dobar ako ga bolesnik ne uzima. To je možda i najveći izazov u liječenju shizofrenije.

Sredinom prošlog stoljeća u tretman oboljelih shizofrenih bolesnika počinju se uključivati i njihove obitelji. Naime, primijećeno je da u pojedinim obiteljima nešto pogoduje održanju shizofrenih simptoma kod bolesnika (92). U disfunkcionalnim obiteljima poremećena je struktura obitelji, granice, uloge, poteškoće u komunikaciji i ekspresiji emocija (92). Takva dinamika obitelji pogoduje ponavljanju patoloških obrazaca kod najvulnerabilnijih članova (92). Novija istraživanja sugeriraju da je obiteljska terapija učinkovita za smanjenje stope recidiva, trajanja hospitalizacije i psihotičnih simptoma te za povećanje funkcionalnosti kod pacijenata sa shizofrenijom (92, 93).

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) je neinvazivna metoda stimulacije kojom se potiče ekscitacija ili inhibicija neurona korteksa velikog mozga (94, 95). Magnetsko polje prolazi kroz lubanju i elektromagnetskom indukcijom izaziva se sekundarno magnetsko polje u mozgu stimuliranog bolesnika. Razlikuje se jednopulsna i repetitivna TMS (94, 95). Dok se jednopulsna TMS koristi u eksperimentalnijim postavkama, repetitivno-pulsna TMS koristi se za razne poremećaje, uključujući i shizofreniju (94, 95). Blagotvorni učinci TMS-a na psihijatrijske poremećaje objašnjeni su kratkotrajnim modulacijama neuronske komunikacije i naknadnim promjenama plastičnosti neurona (94, 95).

Elektrostimulativna terapija (EST) ili elektokonvulzivna terapija (EKT) bazira se na otkriću Laszla Medune (96, 97). Naime, on je uočio kako konvulzije imaju učinak na povlačenje psihotičnih simptoma kod oboljelih od shizofrenije (96, 97). Konvulzivnu terapiju tadašnje demencije praecox prvi je put upotrijebio u siječnju 1934. godine. Od tada pa do modernog vremena EST spada u učinkovitu metodu liječenja shizofrenih

bolesnika, ali zbog, u početku, invazivnosti, nedovoljne informiranosti javnosti i niz zablude još uvijek nije dobro prihvaćena u javnosti (97). Danas se koriste sofisticirani stimulatori u strogo kontroliranim uvjetima u anesteziji (96, 97).

#### 1.1.6. Psihoterapija i psihosocijalne metode

Izrazito je velika heterogenost psihoterapijskih pristupa shizofreniji (98, 99). U različitim studijama provjeravani su učinci kognitivno-bihevioralne terapije, treninga socijalnih vještina, obiteljske intervencije, psihosocijalne intervencije, psihoedukacije, savjetovanja ključne osobe, kognitivne remedijacije, suportivne terapije, intervencije temeljene na prihvaćanju, terapije rezistentnih zapovjednih halucinacija, treninga rezoniranja, metakognitivne terapije, terapije umjetnošću itd. (100, 101).

#### Zdravi stilovi života

Psihičke bolesti značajno su povezane s većom prevalencijom somatskih bolesti, kao što su pretilost, kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa 2 i metabolički sindrom. Bolesnici koji boluju od psihičkih bolesti, kao što je shizofrenija, često imaju lošiju prehranu, a zbog samih negativnih simptoma bolesti imaju visoku prevalenciju niske tjelesne aktivnosti. Uz to povećani apetiti i metabolički učinci nekih lijekova mogu rezultirati debljanjem. Sve veći broj studija pokazuje kako su intervencije u načinu života učinkovita komponenta u poboljšanju kvalitete života psihičkih bolesnika. Brojna

randomizirana istraživanja pokazala su pozitivan učinak tjelesne aktivnosti u liječenju shizofrenije (98, 99). Ta poboljšanja uključuju smanjenje pozitivnih i negativnih simptoma, a posebno poboljšanje u kvaliteti života (98, 99). Istraživanja su pokazala kako tjelovježba dovodi do plastičnosti hipokampusa u mozgu pacijenta oboljelih od shizofrenije (99). Shizofrenija je povezana s ozbiljnim kognitivnim oštećenjima funkcioniranja. Ta kognitivna oštećenja značajno doprinose lošem socijalnom funkcioniranju bolesnika sa shizofrenijom. Dosadašnje farmakoterapijske metode imaju ograničenu učinkovitost u liječenju kognitivnih deficita. Hipokampus ima značajnu ulogu u učenju i pamćenju (99). Tjelovježba povećava volumen hipokampusa, što dovodi do poboljšanja neuroplastičnosti (99). Isto tako tjelovježba smanjuje rizik od smrtnosti uzrokovane metaboličkim sindromom i razvojem dijabetesa kod bolesnika koji boluju od shizofrenije (98, 99). Važno je naglasiti kako je povećanje tjelesne težine česta nuspojava liječenja antipsihoticima tako da tjelovježba već ima terapijski učinak, poboljšava cjelokupno zdravlje i važno je za upravljanje debljanjem izazvanim antipsihoticima (98, 99). Istraživanja provedena u okviru PORT smjernica za psihosocijalne intervencije (102) skupila su dovoljno dokaza iz više randomiziranih studija da bi mogli preporučiti oboljelima od shizofrenije pomoć u smanjenju tjelesne mase. Osobama oboljelim od shizofrenije i drugih psihoza koje su povećane tjelesne mase (s tjelesnim indeksom mase BMI= 25,0–29,9 ) ili su pretili (BMI  $\geq$ 30,0), treba ponuditi psihosocijalni program gubitka težine u trajanju od najmanje tri mjeseca kako bi im se pomoglo da smanje težinu. Psihosocijalna intervencija uključuje psihoedukaciju i savjetovanje o prehrani, kalorijama, porcijama, samokontroli uzimanja hrane. Uključuje postavljanje ciljeva, monitoriranje tjelesne težine, dnevne količine hrane i provođenje aktivnosti. Savjetuje

se način prehrane i primjena fizičkih aktivnosti (103). Očekivano kraće trajanje života bolesnika sa shizofrenijom u najvećoj je mjeri uzrokovano promjenjivim rizičnim čimbenicima (7). U toj populaciji oko trećina bolesnika ima povijest zlouporabe alkohola, više od polovice redovito puši duhan, izrazito su manje tjelesno aktivni od opće populacije usporedive po dobi, lošijih prehrambenih navika i sa značajno više poremećaja spavanja, odnosno slabijom kvalitetom sna (7, 104). Sve su to ponašanja dostupna psihosocijalnim postupcima individualno ili u grupi .

### Kognitivna remedijacija

Poboljšanje kognitivnih funkcija važno je u psihosocijalnoj rehabilitaciji (105). Velika prepreka zapošljavanju osoba sa shizofrenijom su kognitivna oštećenja, posebno u području pamćenja, pozornosti (106) i izvršnih funkcija, kao što je organizacija i planiranje (107), u kombinaciji sa smanjenim radnim kapacitetom (108), stoga se može očekivati da bi jednom broju osoba mogla pomoći kognitivna remedijacija (108). Ova metoda ima za cilj poboljšati kognitivne sposobnosti koje dovode do poboljšanja u dnevnom socijalnom i radnom funkcioniranju. Širina pristupa se proteže od usko definiranih intervencija koje uključuje postupke učenja pacijenata radi poboljšanja uratka na neuropsihologijskom testu, do složenih remedijacijskih programa koji koriste kompjuterizirano učenje (109). Brojne eksperimentalne studije pokazuju učinkovitost relativno kratkog, učestalog, kompjuteriziranog programa treninga na uspješnost pacijenata na neuropsihologijskom testiranju (86).

## Kognitivno bihevioralna terapija u liječenju psihoza

Postoji veliki broj istraživanja koje potvrđuju učinkovitost KBT terapije u redukciji učestalosti i težine pozitivnih simptoma i emocionalnog stresa povezanog sa simptomima (77, 110, 111). Postoje vodiči za primjenu ove terapije, ali obično je potrebna edukacija uz superviziju. KBT je psihološki postupak u kojem se osoba podučava da uspostavi vezu između misli, osjećaja i ponašanja u odnosu na sadašnje ili ranije simptome bolesti i/ili funkcioniranje te ponovno prosuđuje svoju percepciju i vjerovanja u odnosu na simptome koji su predmet intervencije. Intervencija može uključivati monitoriranje misli, osjećaja i ponašanja u odnosu prema simptomima ili ponovnoj pojavi simptoma i/ili poticanje alternativnih načina nošenja sa simptomima i/ili smanjenja stresa i/ili poboljšanja funkcioniranja. Kod modifikacije vjerovanja, terapeut obazrivo potiče pacijenta u ispitivanju realnosti svog vjerovanja, odnosno koja su mu uporišta da je to uvjerenje točno. Kod reatribucije, obično se radi s kroničnim slušnim halucinacijama. Terapeut ohrabruje pacijenta u elaboraciji svojeg iskustva halucinacija na vrlo detaljan način u procesu povezanosti simptoma s dnevnim funkcioniranjem i pomaže mu usmjeriti halucinacije na unutrašnje izvore. U normalizaciji iskustva psihoze, terapeut pomaže pacijentu uvidjeti povezanost njegovih simptoma sa stresovima svakodnevnog života i stoga oni izgledaju normalniji.

Kognitivno-bihevioralna (KBT) terapija pokazala se učinkovitom u liječenju shizofrenije (86). Preduvjet uspješnog liječenja je izgradnja terapijskog odnosa u kojem se pacijent osjeća sigurnim da može elaborirati svoje iskustvo shizofrenije. Identificiraju se specifični simptomi kao problematični i njima se posvećuje posebna pozornost. Terapeut ne tumači pacijentu da su simptomi iracionalni, nego mu, putem postavljanja pitanja,

pomaže fokusirati se na vlastita vjerovanja oko simptoma i mehanizama koje koristi u sučeljavanju sa simptomima. Neke KBT metode podržavaju prirodne mehanizme nošenja sa simptomima koje pacijent koristi, a druge upućuju pacijenta prema racionalnom pristupu simptomima. Rad s pacijentom može uključiti modifikaciju vjerovanja, fokusiranje na promjenu značenja i normalizaciju iskustva psihoze. Prema nacionalnim preporukama smjernica za psihosocijalne metode (103) KBT se preporuča za pacijente s dijagnozom shizofrenije i drugih psihoza, s kontinuiranim pozitivnim simptomima psihoze. Terapija se može provoditi individualno ili u grupi. Preporuča se provođenje KBT-a u najmanje 16 seansi na temelju priručnika (86).

#### Obiteljski psihosocijalni postupak – rad s obitelji

Obiteljski psihosocijalni postupak kao terapijski okvir koristi bihevioralne i systemske metode s postupcima, prilagođenim za rad s obiteljima sa psihotičnim članom. Cilj ovih postupaka pomoć je obiteljima u suočavanju s poteškoćama koje imaju oboljeli članovi njihove obitelji, pružanje podrške i edukacije obitelji o bolesti, smanjenje razine stresa, poboljšanje načina komunikacije u obitelji, rješavanja problema i prevenciju relapsa bolesti. Preporučuje se najmanje deset sastanaka s obitelji. Ciljevi rada s obitelji također uključuju smanjenje doživljaja emocionalnog opterećenja i poboljšanja funkcioniranja obitelji (103). Naše nacionalne smjernice, pozivajući se na NICE (2014) smjernice, preporučaju rad s obitelji za oboljele od shizofrenije i drugih psihoza koji imaju kontinuirani kontakt s obitelji, uključujući rodbinu i značajne druge, poput partnera, njegovatelja i eventualno skrbnika.

## Trening socijalnih vještina

Brojne studije pokazuju učinkovitost treninga socijalnih vještina za poboljšanje psihosocijalnog funkcioniranja kod shizofrenih bolesnika (112, 113). Trening socijalnih vještina je psihosocijalna intervencija usmjerena na poboljšanje socijalne uspješnosti i smanjenje poteškoća u svakodnevnom funkcioniranju, a što ga čini ključnom sastavnicom većine programa rehabilitacije kod shizofrenih bolesnika. Trening socijalnih vještina koristi bihevioralne tehnike ili tehnike učenja radi postizanja vještina u područjima kao što su briga o sebi, interpersonalni odnosi i zahtjevi društva (114). Trening socijalnih vještina, osmišljen za oboljele od shizofrenije, razvija socijalne vještine i samopouzdanje, poboljšava sposobnosti snalaženja u socijalnim situacijama, reducira socijalni stres i poboljšava kvalitetu života. Trening mora biti fokusiran na određeno područje deficita koje se želi poboljšati te omogućiti sustavno podučavanje specifičnog ponašanja koje je važno za uspjeh u socijalnim interakcijama. Trening socijalnih vještina treba provoditi na temelju pojedinačne procjene - bilo individualno, ali se najčešće provodi u malim grupama od šest do osam pacijenata. Postoje priručnici za primjenu treninga socijalnih vještina, a najpoznati je Bellakov (115) i Liberman (114) dok NICE smjernice (2014) preporučaju trening socijalnih vještina prema individualnom planu liječenja. Prema našim nacionalnim preporukama (103) trening socijalnih vještina preporuča se pacijentima koji imaju umjerene do ozbiljne deficite u socijalnim vještinama koje su im potrebne za svakodnevni život s ciljem da povećaju svoje kapacitete za samostalan život u zajednici. Naučene vještine u virtualnoj sredini, kao što je terapijska sredina, trebaju se prakticirati u stvarnim životnim situacijama.



## Rehabilitacija

Prema NICE smjernicama za rehabilitaciju (2020.) pacijentima sa shizofrenijom treba ponuditi rehabilitaciju čim se utvrdi da im njihovi simptomi bolesti utječu na njihove svakodnevne aktivnosti i socijalnu uključenost. Rehabilitacija se temelji na pristupu usmjerenom na oporavak koji osigurava individualiziranu rehabilitaciju usmjerenu na osobu i plan oporavka na temelju biopsihosocijalnog modela. Oporavak usmjeren na rehabilitaciju potiče nadu i optimizam, pomaže ljudima u odabiru i radu na osobnim ciljevima. Osobe koje rade u urehabilitacijskim službama trebale bi težiti poticanju autonomije, promicanju aktivnog sudjelovanja u odlukala o liječenju. Svjetska zdravstvena organizacija upozorava na nedostatak usluga rehabilitacije i preporuča njihov razvoj.

## Art psihoterapija

Prema NICE smjernicama, art-terapije su složene intervencije koje kombiniraju psihoterapijske tehnike s aktivnostima koje promoviraju kreativno izražavanje. Cilj je omogućiti da pacijent dobije drukčije iskustvo sebe i razvije nove načine odnosa prema drugima. U svim art-terapijama kreativni proces se koristi za facilitaciju self-ekspresije u specifičnom terapijskom okviru; estetska forma se koristi za kontejniranje i davanje značenja iskustvu pacijenta; umjetnička forma se koristi kao most za verbalni dijalog i psihološki razvoj temeljen na uvidu (ako je primjeren). Ciljevi art-terapije za osobe sa psihozom ili shizofrenijom su:

- omogućiti osobama s psihozom ili shizofrenijom da sebe iskuse drukčije i razviju nove načine odnosa s drugima
- pomoći osobama u izražavanju sebe i organizaciji svojih iskustava u zadovoljavajuću estetsku formu
- pomaganje osobama u prihvaćanju i razumijevanju osjećaja koju su se javili tijekom kreativnog procesa (uključujući, u nekim slučajevima, i kako su došli do tih osjećaja).

Klinički pregled pokazuje da su art terapije učinkovite u smanjivanju negativnih simptoma u nizu modela liječenja, za bolničke i vanbolničke pacijente (86).

#### Suportivna psihodinamska psihoterapija za osobe s psihozom

Za razliku od farmakoloških i psihosocijalnih metoda i kognitivno-bihevioralne psihoterapije za koje postoje dovoljno dokaza o učinkovitosti (tako da su danas nezaobilazan standard liječenja), individualna i grupna psihodinamska psihoterapija još uvijek nemaju dovoljno znanstvenih dokaza koje bi ih uvrstile u standardne algoritamske preporuke liječenja (116). Raniji radovi upućivali su na štetnu primjenu grupne psihodinamske psihoterapije okrenute uvidu, međutim sve je više dokaza koji upućuju da se bolji rezultati liječenja postižu kada se uz farmakološke i psihosocijalne metode provodi individualna ili grupna psihodinamska psihoterapija (117), uz uvjet da se koristi modificirana analitička tehnika (118). Meta-analiza 2002. (119) utvrdila je neopravdanost terapijskog pesimizma za primjenu psihoterapije kod oboljelih od psihotičnih poremećaja te je utvrdila da je psihoterapija dovela do poboljšanja u grupi u

kojoj je provođena u 67% slučajeva, dok je u grupi oboljelih koji nisu imali psihoterapiju bilo 34% poboljšanja. Pokazalo se da su kognitivno-bihevioralna terapija i psihodinamska psihoterapija imale iste rezultate. Jedno od najznačajnijih needavnih polurandomiziranih istraživanja koje potvrđuje učinkovitost suportivne psihodinamske psihoterapije (SPP) provedeno je u Danskoj u sklopu nacionalnog projekta za shizofreniju (120). Istraživanje je pokazalo da se bolji rezultati liječenja postižu kada se uobičajeno standardno liječenje kombinira sa SPP-om. NICE smjernice preporučaju korištenje psihoanalitičke i psihodinamske teorije za razumijevanje osobnih iskustava i interpersonalnih odnosa osoba s dijagnozom psihoze (86), odnosno za izradu psihološke formulacije. Psihoterapija pomaže u povezivanju psihoze sa osobnim iskustvom pacijenta (121), otkriva okolnosti u kojima je psihoza nastala, pomaže prebroditi osjećaj gubitka i prorađuje bolnog iskustva povezanog s dijagnozom što smanjuje rizik nastanka samostigmatizacije i depresije. Suportivna psihodinamska psihoterapija koristi psihodinamsku teoriju za razumijevanja poteškoća pacijenta s ciljem jačanja ego funkcija i poboljšanja adaptacije, bez rada na uvidu u nesvjesne konflikte (122). Ciljevi suportivne psihodinamske psihoterapije (SPP) su jačanje ega i stabilizacija selfa, a uključuju poboljšanje testiranja stvarnosti, korištenje zrelijih mehanizama obrane, bolje socijalno funkcioniranje, povećanje samopouzdanja i doživljaja vlastite vrijednosti. Cilj suportivne psihodinamske psihoterapije također je smanjenje rizika za ponovnu pojavu psihoze - kroz otkrivanje okolnosti u kojima je došlo do razvoja psihoze i čimbenika koji doprinose razvoju psihoze, psihološkog razumijevanja simptoma psihoze, boljeg podnošenja tjeskobe i uspješnijeg nošenja sa stresom te prorađuje iskustva psihoze kroz razgovor o psihološkim reakcijama

uključujući odnos prema sebi i odnos prema svijetu nakon postavljanje dijagnoze psihoze (103). U SPP-u njeguje se umjereno pozitivni transfer, a u slučaju pretjerano pozitivnog ili negativnog transfera, transfer se ne analizira u odnosu na ranije emocionalno iskustvo, nego se konfrontira s realitetom terapijskog odnosa, na ovaj način se obeshrabruje razvoj psihotičnog simbiotskog transfera u kojem pacijent traži isključivo gratifikaciju i gubi sposobnost testiranja realiteta. Uvid u povezanost s nesvjesnim i ranijim psihološkim iskustvom nije cilj SPP, umjesto uvida koristi se klarifikacija. Strategije koje se koriste uključuju sugestiju, abreakciju, parcijalne gratifikacije nagonskih potreba, poticanje adaptibilnih obrana i ponašanja, poticanje identifikacije s terapeutom s ciljem modificiranja ego i superego funkcija, intervencije u okolinu pacijenta koje smanjuju vanjske stresore, npr. obitelj, zapošljavanje, smještaj, poticanje osnaživanja i sublimacije, edukaciju, konfrontaciju, klarifikaciju, ali ne i interpretaciju (122). U suportivnoj psihodinamskoj psihoterapiji terapeut ohrabruje zrelije obrambene mehanizme koje pacijent već koristi, a obeshrabruje nezrele obrambene mehanizme poput projektivne identifikacije, izrazite idealizacije, omnipotencije i pretjerane upotrebe negacije, što ugrožava testiranje stvarnosti. Terapeut ne interpretira obrane nego upozorava na slabljenje ega kod korištenja nezrelih mehanizama obrane. Terapeut će uobičajeno poticati obrane poput potiskivanja, intelektualizacije i premještanja (122, 123). Psihoterapija je dijalog koji ima strukturu, a ta struktura treba osigurati sintezu i štititi ego od psihotičnog raspada. U suportivnoj psihodinamskoj psihoterapiji potrebno je pomoći pacijentu da može kontrolirati intenzitet tjeskobe (103). Psihodinamski gledano psihotični simptomi imaju obrambeno značenje i predstavljaju obrambeni mehanizam od tjeskobe

koja prijeti raspadom ego funkcioniranja (64, 67). Stoga svako povećanje tjeskobe izrazitog intenziteta i dužeg trajanja predstavlja rizik za pojavu psihotičnih simptoma kod osoba s rizikom za razvoj psihoze. Pomaganjem pacijentu da se bolje nosi sa stresnim situacijama i bolje podnosi tjeskobu preventivno je za pojavu psihoze i predstavlja važnu suportivnu strategiju u jačanju ego funkcioniranja. U suportivnoj psihoterapiji važno je realno ponašanje terapeuta jer je korektivno emocionalno iskustvo zbog ranih razvojnih zastoja kod oboljelih od psihoza osobito važno za stabilizaciju selfa. Zbog toga je od osobitog značaja uspostavljanje terapijskog odnosa povjerenja kao preduvjet početka psihoterapijskog postupka. Novija istraživanja vezana za rani razvoj otkrivaju da oboljeli od shizofrenije pokazuju nesigurni tip povezanosti (65, 66) koji je povezan s neuspješnim procesima mentalizacije koji su povezani s poteškoćama u izražavanju i kontroli emocija, doživljaja psihološke odvojenosti od drugih ljudi, poteškoća u podnošenju bolnih iskustava i drugo te korektivno iskustvo u jednom dugotrajnom odnosu s terapeutom može dovesti do korekcije privrženosti (*attachmenta*). Stoga je prvi zadatak psihoterapije oboljelih od psihotičnih poremećaja stvaranje terapijskog odnosa koji će omogućiti pacijentu da prebrodi strah od povezivanja s drugim ljudima i stvori uvjete za korektivno emocionalno iskustvo. Stručnjaci smatraju da psihoterapeuti osoba oboljelih od psihotičnih poremećaja trebaju razumjeti psihozu kao dio emocionalnog iskustva (123). Terapeut ne može biti emocionalno indiferentan, nego autentično empatičan. Osnovni konflikt kod oboljelih od shizofrenije je istovremena želja da budu blizu i daleko od drugih ljudi (63, 64), tako da terapeut mora voditi računa o optimalnoj blizini i distanci u okviru terapijskog odnosa. Terapeut u suportivnoj psihoterapiji može davati savjete i to samo kada je to apsolutno

neophodno, kada pacijentov ego pokazuje izrazite deficite i adaptacijske poteškoće. Pretjerana upotreba savjeta može dovesti do toga da se pacijent osjeća bespomoćno i pretjerano kontrolirano te može povećati njegovu tjeskobu (122). Suportivna psihodinamska psihoterapija oboljelih od psihotičnih poremećaja može se definirati kao kontinuirana interakcija cjelokupne ličnosti između dvije osobe, terapeuta i pacijenta, u okviru profesionalnih, socijalnih i etičkih ograničenja (64). Potrebno je da terapeut prati osjećaje u svom kontratransferu, bilo pozitivne ili negativne. Razumijevanje osjećaja u kontratransferu često je povezano s razumijevanjem osjećaja pacijenta u procesu liječenja.

#### Grupna psihodinamska psihoterapija

Grupna psihoterapija je metoda psihoterapije u kojoj je grupa sama po sebi terapijski čimbenik. Grupna psihoterapija ima jedinstvenu ulogu poticati socijalizaciju, komunikaciju, kritičnost i uvid prema sebi i bolesti te korigirati patološke mehanizme obrane i poboljšavati objektivne odnose. Grupna psihoanalitička psihoterapija oboljelih od psihotičnih poremećaja aktualizira dinamiku objektivnih odnosa u situaciji "ovdje i sada" i čini je vidljivom i dostupnom. To znači da se postupnim uspostavljanjem komunikacije i interakcije i stvaranjem mreže odnosa, putem iskustva korektivne emocionalne simbioze, može utjecati na konstelaciju unutarnjih objekata i odnosa s njima i njihovo restrukturiranje (124). Grupni setting predstavlja dobru terapijsku sredinu za reaktivaciju poremećenih objektivnih odnosa, a putem grupne kohezije i grupni matriks pruža dovoljno prostora za mogućnosti emocionalnog rasta (125). U grupi je moguće projicirati potisnute dijelove intrapsihičke sfere, a grupa pomaže u njihovoj reintegraciji (126). Grupa-kao-

cjelina može se ponašati kao “dobra majka”, osoba koja se brine i pomaže članovima grupe da integriraju svoje odcijepljene dijelove selfa (125). Grupa pomaže članovima razumijeti kako dugotrajni intrapsihički konflikti i loše prilagođeno ponašanje utječe na život, s ciljem da se smanje poteškoće i poboljša ego funkcioniranje. Grupna psihoterapija može se provoditi s različitim pacijentima u odnosu na dijagnozu bolesti. Selekcija pacijenata za grupu ovisit će o procijeni ego snaga osobe, motivacije za psihološki rad i ciljeva grupne psihoterapije. Prema APA smjernicama (128) za sudjelovanje u grupnoj psihoterapiji mora postojati zadovoljavajuća stabilnost ega i testiranja stvarnosti. Čimbenik isključenja uključuju: kontinuirana preokupiranost sa sumanutim sadržajima, osobito paranoidnim i halucinacijama te vrlo slaba kontrola impulsa. Nivo funkcioniranja važan je za selekciju za pojedinu grupu i za rad same grupe. Bolje funkcionirajući pacijenti mogu imati više koristi od grupa u kojima se događa interakcija, dok slabije funkcionirajući mogu biti pretjerano stimulirani. Pacijentima treba biti dostupna mogućnost individualnih seansi u trenucima krize. Veliki je broj objavljenih radova u kojima se iznosi učinkovitost grupne psihoterapije za oboljele s dijagnozom psihoze (124, 128-134). Većina stručnjaka smatra da kada se radi o grupi s članovima s iskustvom psihoze, potrebno je izbjegavati interpretaciju ranog iskustva. Glavni ciljevi su jačanje funkcije ega i selfa te posebno poticanje testiranja stvarnosti, međutim također je moguć rad na analitičkom nivou za pacijente koji se nalaze u stabilnoj remisiji (124, 129, 135). Pod analitičkim dijelom podrazumijeva se rad s obranama, primitivnim fantazijama, psihološkim traumama i objektnim odnosima, za razliku od suportivnog dijela u kojem grupa pruža okvir za poticanje potiskivanja i izgradnju zdravog ega (136). Grupa također služi za transformaciju psihotičnih iskustava, za otkrivanje i prorađivanje ranih

traumatskih iskustava, primitivnih fantazija, za rekonstrukciju psiholoških mehanizama obrane te za integralni klinički i socijalni oporavak (137). Kao modifikaciju tehnike u analitičkoj grupnoj psihoterapiji oboljelih od psihotičnih poremećaja terapeut može stimulirati umjereni stupanj regresije i tjeskobe da bi potaknuo rad s nezrelim obranama i primitivnim objektnim odnosima. U grupi psihoza u kojoj se koristi analitička razina grupni analitičar će ograničeno poticati slobodno lebdeću diskusiju i neće dozvoliti dugu šutnju koja povećava tjeskobu jer to može ugroziti funkcioniranje ega. Diskusija će biti više strukturirana, ali opet slobodna, da dozvoljava slobodnu razmjenu misli i osjećaja (138). Terapeut će tako u pretežno suportivnom pristupu zadržati analitičko tumačenje nesvjesnog značenja komunikacije u grupi za sebe, a u svojim intervencijama više će koristiti konfrontaciju i klarifikaciju, a manje ili neće uopće koristiti uvid u nesvjesno, odnosno interpretaciju. Modifikacija pristupa odnosi se na aktivniji terapeutov pristup u stimuliranju pacijentovog komuniciranja i uspostavi grupne kohezije, izbjegavanje nesvjesnih sadržaja i konflikata koji podižu razinu anksioznosti, manju sklonost interpretiranju nesvjesnih sadržaja te izrazitiji fokus na situacije “ovdje i sada” nego na one “tamo i nekad”.

#### Supportivna grupna psihoterapija

Istraživanja grupne psihoterapije (132, 139, 140) potvrdila su učinkovitost suportivne grupne psihoterapije. Također je Delphi istraživanje (141) potvrdilo značaj suportivnog pristupa u grupnoj psihoterapiji. U Delphi studiji sudjelovalo je 58 stručnjaka iz različitih zemalja, uključujući Hrvatsku. Stručnjaci u okviru Delphi istraživanja (141) složili su se da grupna psihoterapija sa srednjim (minimalno jedna



godina) i dužim trajanjem dovodi do poboljšanja socijalnog funkcioniranja, povećava suradljivost u uzimanju lijekova, povećava kvalitetu života, smanjuje stigmatizaciju, povećava nadu u oporavak, povećava doživljaj pripadanja, smanjuje izolaciju, tjeskobu i povećava uvid i razumijevanje. Ovisno o kliničkom stanju oboljelih i ciljevima grupne psihoterapije ovisiti će i model grupne psihoterapije (suportivni, analitički). Kanasov (132, 139, 140) integrativni model grupne psihoterapije ima biopsihosocijalnu perspektivu, uključuje edukativne elemente i pomaže pacijentima da se nose sa psihotičnim simptomima, diskutira različite teme vezano za interes pacijenata u sredini koja je dovoljno sigurna u strukturi da prevenira regresiju, dozvoljava otvorenu diskusiju, potiče testiranje stvarnosti te mogućnost učenja interpersonalnog ponašanja u situaciji "ovdje i sada". Ova grupna psihoterapija predstavlja suportivnu grupnu psihoterapiju te se široko primjenjuje u bolničkim i izvanbolničkim sredinama. Grupe sa suportivnim ciljevima također se provode u različitim psihijatrijskim institucijama u Hrvatskoj. Grupna psihoterapija za pacijente sa psihozom pruža mogućnost za edukaciju i savjetovanje da bi se omogućilo bolje korištenje mehanizama adaptacije za nošenje s dugotrajnim poremećajem i stigmatizacijom te s poteškoćama u socijalnom funkcioniranju (58, 129, 142). Gonzalez je vidio prednosti grupne psihoterapije oboljelih od shizofrenije u stvaranju sigurnog grupnog konteksta koji omogućava bolju samospoznaju, potiče socijalizaciju i povećava motivaciju, korigira idealizaciju i postavlja terapijsku relaciju na realne osnove, smanjuje upotrebu negacije, otpore i regresiju (135). Bez obzira na suportivne i analitičke ciljeve, karakteristike terapeuta u ovim grupama uključuju: terapeut u psihoterapiji psihoza mora imati sposobnost podnositi i kontejnirati intenzivne i neizgovorene nesvjesne konflikte, održati ravnotežu

između aktivnosti i neaktivnosti, podnositi spori ritam promjena i biti zadovoljan malim pomacima, terapeut mora podnositi intenzivne afekte koje članovi sami ne mogu podnositi, aktivniji je pristup terapeuta u grupi, ne zabranjuje kontakte izvan grupe, veća je tolerancija izostanaka, a također će prema potrebi kontaktirati obitelji ili određene službe (124, 129, 141). Stručnjaci u Delphi studiji smatraju da psihodinamska grupna psihoterapija (PGP) pomaže članovima grupe da razumiju značenje svog iskustva. Glavni cilj je pojačavanje selfa i ega, osobito testiranje stvarnosti, transferni odnos s terapeutom smatra se bitnim za kontinuitet liječenja, potrebno je fokusiranje na situaciju "ovdje i sada", a ne na "tamo i nekad", izbjegavanje interpretacije nesvjesnog materijala, osobito na početku liječenja. Značajna je interpretacija primitivnih procesa na zrelijem nivou, ograničavanje monopoliziranja i istovremenog govorenja, selektivna interpretacija transfera, detoksikacija kontratransfernih reakcija, kreativna upotreba metafora da potakne komunikaciju u grupi i olakša izražavanje članova grupe te institucionalna podrška. Dosadašnja istraživanja učinka grupne psihoterapije za oboljele od shizofrenije pokazuju dobre rezultate tako da grupni analitičari uz modifikaciju grupne analitičke tehnike primjenjuju ovu metodu u svakodnevnoj kliničkoj praksi (118, 128, 132, 135, 139, 140). Grupna psihoterapija može se preporučiti pacijentima u bolničkom i izvanbolničkom liječenju, za koje se očekuje da će im grupa pomoći u poboljšanju ego funkcija, osobito testiranja stvarnosti, interpersonalnog i socijalnog funkcioniranja, stjecanju korisnog uvida u bolest, nošenju sa simptomima bolesti i za razumijevanje značenja iskustva psihoze. Ovisno o selekciji pacijenata, ciljevima i dužini trajanja grupe, može se preporučiti grupa s isključivo suportivnim ciljevima i grupa u kojoj je moguće raditi na analitičkom nivou. (143).

Grupni analitičari smatraju da grupa omogućuje setting za aktivaciju i korekciju poremećenog razvoja objektnih odnosa putem grupne kohezije i grupnog matriksa (125). Grupa djeluje kao brižno skrbno tijelo koje pomaže pojedincima približiti odcjepljene djelove selfa. Stanja djelomičnih objekata i paranoidno-shizoidne pozicije ponovno se oživljavaju u grupi u uvjetima tjeskobe i regresije (126). Najbolje je istraživana učinkovitost grupne suportivne psihoterapije u Kanasovom modelu grupne psihoterapije za oboljele od shizofrenije i bipolarnog poremećaja (139, 140). Kanas je smatrao da terapija orijentirana uvidu nije preporučljiva za oboljele od psihotičnih poremećaja, s čime su u suprotnosti neka novija istraživanja koja pokazuju da mnogi pacijenti mogu imati koristi od uvida postignutog u grupnoj psihoterapiji (135). U grupama vođenim po modelu Kanasovih grupa ciljevi su orijentirani na edukaciju pacijenta o bolesti, poboljšanju u adekvatnijem nošenju sa simptomima bolesti te poboljšanju interpersonalne komunikacije. Za razumijevanje procesa u grupi voditelji koriste psihoanalitičku teoriju, ali ne provode analitičke intervencije bazirane na transferu niti stimuliraju regresiju. Terapeut u ovim grupama koristi suportivni pristup i olakšava grupnu diskusiju (132, 139, 140). Kanas je smatrao da stimulacija regresije, naglasak na prošlosti i na konfliktu može dovesti do porasta tjeskobe i povećati psihotične simptome (132). Kanas je evaluirao učinke grupne psihoterapije u 57 terapijskih grupa uspoređujući ih s pacijentima koji nisu bili u grupama. U 70% slučajeva, mjereno različitim mjerama ishoda, našlo se poboljšanje u odnosu na kontrolne grupe. U Kanasovim istraživanjima se pokazalo da su psihodinamske grupe koje teže uvidu lošije od grupa fokusiranih na interpersonalne odnose i to posebno u bolničkom settingu. Kanasov integrativni model ima biopsihosocijalnu perspektivu, uključuje

edukativne elemente i pomaže pacijentima da se nose s psihotičnim simptomima, diskutira različite teme vezano za interes pacijenata u okolini koja je dovoljno sigurna i strukturi koja prevenira regresiju, dozvoljava otvorenu diskusiju, testiranje stvarnosti te mogućnost učenja interpersonalnog ponašanja u situaciji “ovdje i sada“. Dva su cilja Kanasove integrativne terapije: (1) pomoći pacijentima kako se bolje nositi sa simptomima, kako bolje testirati stvarnost i nositi se sa sumanutostima i halucinacijama, i (2) pomoći pacijentima poboljšati interpersonalno ponašanje (to se odvija kroz diskusiju i kroz iskustvo interakcije s drugima). U hospitalnim uvjetima pacijenti su više fokusirani na cilj naveden pod 1. Što se tiče lijekova u ovim grupama može se raspravljati o osjećajima povezanim s lijekovima, a ne o dozama lijekova. Ohrabruje se interakcija između pacijenata, a ne davanje savjeta od terapeuta. Terapeut je aktivan i direktivan i pomaže članovima ostati na temi diskusije. On pomaže da se ponavljaju važne poruke. Terapeut ohrabruje pacijente da se obraćaju jedan drugome, da dijele iskustava i vježbaju komunikaciju u sigurnoj okolini. Diskusija se fokusira na situaciju “ovdje i sada“. Terapeut pomaže da se dotiču teme kao što su: simptomi, emocionalna osamljenost, depresija, očaj. Potreban je oprez s temama agresije, ljutnje, seksualne orijentacije i iskustva te identiteta. Kao što je rečeno, Kanas je smatrao da je grupa mjesto gdje se mogu naučiti strategije interakcije s drugima, bolje testiranje realnosti, kako se nositi sa psihotičnim simptomima i kako pokazivati osjećaje dok je manje prikladna za postizanje uvida, dakle grupna psihoterapija oboljelih od psihoza ima suportivne ciljeve. Tipična seansa počinje s biranjem teme za diskusiju, uopćavanje prema svim članovima, a na kraju se traži da pacijenti kažu kako se oni nose sa simptomima i situacijama o kojima se razgovaralo. Većina Kanasovih grupa su bile grupe kratkog trajanja, 12 seansi. Studije

ishoda koje su uključivale simptome, zadovoljstvo, bolje interpersonalno komuniciranje i bolje nošenje sa simptomima pokazala su trajanje učinka nakon četiri mjeseca. Gonzalez de Chavez (2009) je također u svojim grupama koristio edukativne elemente uz istraživanje nesvjesne dinamike u interpersonalnim odnosima, dakle od čisto suportivnog pristupa on ide dalje prema analitičkom pristupu, odnosno kombinira suportivno i analitičko. Gonzales je vidio prednosti grupne psihoterapije oboljelih od shizofrenije u stvaranju sigurnog grupnog konteksta koji omogućava bolju samospoznaju, potiče socijalizaciju i povećava motivaciju, korigira idealizaciju i postavlja terapijsku relaciju na realne osnove, smanjuje upotrebu negacije, otpore i regresiju. Zrcaljenje u grupi kao specifični čimbenik grupe ima terapijski potencijal. Ono olakšava poteškoće u postizanju uvida, potiče i ubrzava samospoznaju pacijenata iskorištavajući njihove sposobnosti za promatranje i upoznavanje drugih čak i onda kada oni nisu sposobni za promatranje i spoznaju njih samih. Pacijent se također može osloniti na druge članove psihoterapijske grupe, što mu omogućuje objektivniji pogled na njega samoga i na napredovanje u procesu oporavka (135). Većina istraživanja učinka grupne psihoterapije kod oboljelih od psihoze istražuju pacijente koji istovremeno uzimaju lijekove. Najčešće se uspoređuju pacijenti koji su uz lijekove uključeni u grupnu psihoterapiju i pacijenti koji su uzimali samo lijekove (132). Kao mjere ishoda najčešće se mjeri izraženost psihopatologije i socijalnog funkcioniranja te rjeđe utjecaj specifičnih terapijskih čimbenika grupe (129, 135). Španjolski istraživači (144) su na temelju svojih istraživanja zaključili da su terapijski čimbenici neovisni o dijagnozi i o teorijskoj orijentaciji terapeuta te da su intrinzička komponenta jedinstvene grupne dinamike. U grupama koje su istraživali najznačajniji čimbenik za pacijente s psihozom bio je

ulijevanje nade (144). Naši istraživači (129) najviše rangirane čimbenike u grupama s oboljelima od psihoze pronašli su, uz ulijevanje nade, kohezivnost i egzistencijalne čimbenike. U evaluaciji grupa istraživača okupljenih oko Restek – Petrović korišteni su različiti instrumenti kao što su Revidirani Beta Test – Beta II; Rosenbergova skala samopoštovanja; Skala usamljenosti; Upitnik privrženosti; Skala uvida; Test objektivnih odnosa; WHOQOL-BREF – kvaliteta života (129). Višegodišnja grupna psihoterapija utjecala je povećanje kvalitete života oboljelih od shizofrenije tako da nije bilo statistički značajna razlika u kvaliteti života između oboljelih od shizofrenije aktualno uključenih u višegodišnju grupnu psihoterapiju i zdravih ispitanika, isto tako je došlo do poboljšanja kognitivnog funkcioniranja i da je ono značajno bolje u usporedbi s funkcioniranjem onih oboljelih koji su prošli samo psihoedukativni dio programa (129). U usporedbi s individualnom suportivnom psihodinamskom psihoterapijom koja opisuje psihoterapijske intervencije iz suportivnog spektra poput terapijskog saveza, stimuliranja zrelijih obrana, edukacije, korištenje konfrontacije i klarifikacije, grupna suportivna psihodinamska psihoterapija (GSP) nema tako jasne smjernice (116, 130). Opće psihodinamsko razumijevanje suportivnih intervencija povezano je s procesima koji potiču jačanje selfa i ega, potiču zrelije obrane te ne interpretiraju transfer i uvid u nesvjesno (130). GSP koristi okvir grupe za poticanje represije i izgradnju ega. GSP kao i svaka suportivna psihoterapija ima za cilj podržati bolesnika tijekom bolesti, naučiti ga vladati situacijom i prihvatiti bolest (117, 131).

Terapijski čimbenici grupe koji potiče pozitivne terapijske ishode

Smatra se da je terapijska promjena u grupi vrlo kompleksan proces koji se razvija kroz interakciju ljudskih doživljaja koje Yalom naziva terapijskim čimbenicima (145). Smatra se da su terapijski čimbenici grupe univerzalni i da se pojavljuju u svim vrstama grupa bez obzira na ciljeve i metode koje se provode (145) kao što su primjerice trening socijalnih vještina, psihoedukacijske grupe i različite grupe podrške. Djelovanje grupnih terapeutskih čimbenika očituje se putem poboljšanja kliničkog stanja pacijenata, nestankom simptoma, promjenom ponašanja kao i poticanjem osobnog psihosocijalnog rasta. Yalom je na temelju vlastitih kliničkih istraživanja terapijskih grupa opisao terapijske čimbenika kao dio procesa promjene, mehanizme promjene i preduvjete promjene te je izdvojio jedanaest terapijskih faktora :

- Ulijevanje nade - uključuje optimizam i vjerovanje da je promjena moguća. Nada mora biti prisutna da bi osoba bila motivirana za terapijski rad, tek tada mogu djelovati drugi terapijski čimbenici. Istraživanja pokazuju da vjerovanja pacijenta u mogućnost promjene putem terapije koja se predlaže povezana je s povoljnim ishodima liječenja (142), ista očekivanja od terapije klijenta i terapeuta su također povezana s boljim ishodom liječenja (142) isto tako i vjerovanje terapeuta u svoje sposobnosti i u učinak grupne psihoterapije (142).
- Univerzalnost se odnosi na prepoznavanje zajedničkih iskustava i osjećaja među članovima grupe, odnosi na spoznaju da i drugi ljudi imaju slične poteškoće, spoznaju da osoba nije sama i izolirana s jedinstvenim psihološkim poteškoćama.
- Pružanje informacija se odnosi na davanje didaktičkih objašnjenja vezano za

mentalno zdravlje, mentalne poremećaje, za opću psihodinamiku, kao i savjeta te direktna usmjerenja koje daje terapeut i članovi grupe. Informacije mogu smanjiti osjećaj straha, nesigurnosti i neizvjesnosti jer kada ljudi nemaju objašnjenja za ono što im se događa tada tjeskoba raste.

- Altruizam je pokazivanje naklonosti i ponašanje s ciljem pomaganja drugome u kojem se ne očekuje dobivanje nečega za uzvrat. Ponašanje koje se obično opisuje kao “nesebično” jer su interesi drugih stavljeni iznad vlastitih interesa. Kada dajući ne očekujemo ništa zauzvrat, mi postajemo okrenuti nekome izvan nas samih, što nam omogućava da imamo slobodnog prostora od svojih vlastitih problema (142).
- Korektivna rekapitulacija primarne obiteljske grupe - grupna psihoterapija može ponuditi okvir za korektivno oživljavanje ranih odnosa u obitelji koji su inhibirali zdravi psihosocijalni razvoj ličnosti jer u mnogim aspektima nalikuju obitelji: postoje autoritet/roditeljske figure, figure vršnjaka/braće, duboka osobna otkrića, snažne emocije i duboka intimnost, kao i neprijateljski, natjecateljski osjećaji. Pod djelovanjem transfera, članovi grupe komuniciraju s voditeljem i ostalim članovima na način koji podsjećaju kako su nekoć komunicirali s roditeljima i braćom, čime će dobiti priliku da bolje razumiju stara iskustva i da ih na drugi način prožive s članovima grupe, na taj način stvara se prilika za korektivno iskustvo. Tumačenja terapeuta može pomoći članovima grupe da shvate utjecaj dječjih iskustava na njihovu osobnost, a mogu naučiti i izbjegavati nesvjesno ponavljanje beskorisnih prošlih interaktivnih obrazaca u današnjim odnosima.
- Socijalno učenje je terapijski čimbenik koji djeluje u svim terapijskim grupama.



Terapijske grupe pomažu klijentima da steknu sofisticirane socijalne vještine, dok uče kako postupati s emocijama, rješavati sukobe s drugima, biti korisni drugima, manje kritizirate druge i kako pokazati empatiju.

- Imitirajuće ponašanje je oblikovanje sebe prema drugim članovima ili prema terapeutu. Imitirajuće ponašanje je važan element učenja novih socijalnih vještina.
- Interpersonalno učenje uključuje čimbenike uvida (samorazumijevanje ili samospoznaja), transfera i korektivnog emocionalnog iskustva. Interpersonalno učenje u grupi se odvija putem izmjene percepcija među članovima grupe (interpersonalno učenje - input) i prilike za eksperimentiranjem drugačijeg ponašanja (interpersonalno učenje – output). Međuljudski odnosi u grupi su važni, oni su temelj za doživljavanje korektivnih emocionalnih iskustava koja su često povezana sa iskustvom transfera. Transfer je univerzalan fenomen i predstavlja ponavljanje osjećaja, misli i stavova koji su se odnosili na ranije emocionalno važne osobe u prošlosti na druge osobe u sadašnjosti. U grupi to može biti voditelj kao i bilo koji drugi član grupe. Transfer je specifičan oblik perceptivne distorzije koja se može opservirati u grupi, osvijestiti i putem interpersonalnog učenja promijeniti u interpersonalno ponašanje koje je prikladno sadašnjoj situaciji. Pojam *korektivnog emocionalnog iskustva* u psihoterapiju uveo je Alexander koji je naveo da korektivno iskustvo nastaje kada se pacijenta u povoljnim emocionalnim uvjetima izloži emocionalnim situacijama s kojima se nije mogao nositi u prošlosti (142). Smatra se da kod osoba koje imaju poteškoće u objektivnim odnosima promjena se događa kroz

korektivno emocionalno iskustvo, a ne kroz uvid te to korektivno iskustvo se događa “ovdje i sada“ (142). Preduvjeti za korektivno emocionalno iskustvo uključuju doživljaj grupe kao sigurnog i podržavajućeg okruženja da bi sebi mogli dopustiti da otvoreno pokažu emocije te mogućnost dobivanja dovoljno povratnih informacija koje su autentične i iskrene u izražavanju članova da bi se omogućilo učinkovito testiranje stvarnosti (142).

- Kohezija-grupna kohezivnost omogućava članovima da osjete toplinu i ugodu što su dio grupe da dožive osjećaj pripadanja, da ih članovi grupe cijene, razumiju i prihvaćaju i da oni sami cijene grupu. Osjećaj povjerenja u druge i osjećaj sigurnosti je ključan za prihvaćanje. Kohezivnost u grupnoj psihoterapiji odgovara terapijskom savezu u individualnoj psihoterapiji koji je neophodan za povoljni ishod terapije, premda se od njega razlikuje jer uključuje savez ne samo s terapeutom nego i s članovima grupe. Yalom navodi da je kohezivnost nužni preduvjet za omogućavanje djelovanja drugih terapijskih čimbenika što je nužno za samootkrivanje i osobno istraživanje koje je važno za terapijski proces i uspjeh terapije.
- Katarza je terapeutski čimbenik koji nastaje kada pojedinac može izraziti svoje duboke emocionalne osjećaje i doživjeti olakšanje.
- Uvid se odnosi na proces koji uključuje razjašnjavanje, objašnjenje i de-represiju (otkrivanje potisnutog). Uvid se događa kada otkrijemo nešto važno o sebi vezano za svoje ponašanje, motivaciju ili o svom nesvjesnom.
- Egzistencijalni čimbenici uključuju psihološka i filozofska vjerovanja koja prepoznaju da život može biti nepravedan s vremena na vrijeme, da ne postoji

bijeg od boli, da bez obzira koliko se približili drugim pojedincima, u konačnici smo sami i da nema izlaza iz neizbježnosti smrti. Također, pojedinci moraju preuzeti potpunu odgovornost za svoj život, bez obzira na to koliko smjernica ili podrške dobivaju od drugih.

#### Terapijski čimbenici u grupama osoba s psihozom

Premda se mnogi terapeuti slažu da nije dijagnoza nešto što određuje indikaciju za određeni tip psihoterapije, nego je to ego, snaga i funkcioniranje, ipak se pokazuje da dijagnoza ima neke svoje specifičnosti pa se tako očekuje, a i potvrđuje u istraživanjima, da je u grupama u kojima se liječe oboljeli od psihoze najznačajnije ulijevanje nade (129, 144), također kohezivnost i egzistencijalni čimbenici (129). Terapijski čimbenici grupe koji pridonose poboljšanju stanja oboljelih od shizofrenije uključuju suportivne aspekte kao što su univerzalnost, prihvaćanje, koheziju, nadu i altruizam (142). Kohezivnost osigurava doživljaj cjelovitosti, jedinstva, pozitivne grupne klime i terapijskog saveza te može biti važan čimbenik koji pridonosi stvaranju uvjeta za korektivno simbiotsko iskustvo (58). Specifični terapijski čimbenici grupe, poput kohezije i zrcaljenja, mogu imati povoljne terapijske učinke na stabilizaciju psihološke strukture ličnosti, specifično na stvaranje uvjeta za korektivno simbiotsko iskustvo i formiranje stabilnijeg selfa što bi moglo utjecati na smanjenje rizika za ponovljenu epizodu psihoze (146). Kanas je uvid smatrao štetnim u svojim grupama koje su imale suportivne ciljeve, smatrao je da uvid dovodi do povećanog rizika za psihozu. Međutim, pokazalo se da je uvid koristan u grupama dužeg trajanja osoba oboljelih od psihoza koje se nalaze u stabilnoj remisiji te da je povezan sa povoljnom prognozom (135) i posebno koristan za članove grupe u

stabilnoj remisiji koji mogu postići korektivno simbiotsko iskustvu u grupi, preko doživljavanja grupe kao pretežno dobrog objekta (124). U istraživanju terapijskih čimbenika u homogenim grupama s osobama oboljelim od različitih psihotičnih poremećaja, istraživači (135, 147) su utvrdili da se terapijski čimbenici pojavljuju neovisno o dijagnozi i terapijskoj orijentaciji terapeuta te da se pojavljuju u bolničkom i izvanbolničkom settingu. Utvrđeno je da je poticanje nada je osobito važno kod hospitaliziranih pacijenata (148). García Cabeza and González de Chávez (135) su također potvrdili međupovezanost između terapijskih čimbenika u kojoj postoji sinergizam između čimbenika, tako primjerice podrška potiče pozitivnu terapijsku klimu, osnažuje terapijski savez i pridonosi kohezivnosti. Univerzalnost omogućava pacijentima prevladati izolaciju i osjećaj osamljenosti, što potiče procese samoodređenja i stvaranja pozitivnog selfa. Altruizam im omogućava sresti se s pozitivnim aspektima sebe i dobiti pozitivnu potvrdu od članova grupe. Jedno drugo istraživanje terapijskih čimbenika u grupnoj psihoterapiji kod osobama s dijagnozom psihoze otkrilo je da su čimbenici ulijevanje nade, grupna kohezivnost i egzistencijalni čimbenici najviše rangirani, a identifikacija je bila najniže rangirana (129), međutim rangiranost čimbenika se mijenja s dužinom liječenja u grupi kada se počinje više rangirati katarza i obiteljski čimbenici. Kanas je razvio model grupnog rada sa shizofrenim bolesnicima koji im pomaže kroz razgovor razumjeti psihotične simptome i poboljšati međuljudske odnose (130, 133, 140). Na tom modelu se temeljilo i ovo istraživanje. Kanas je evaluirao učinke grupne psihoterapije u 57 terapijskih grupa u usporedbi s pacijentima koji nisu u grupama. U 70% slučajeva, mjereno različitim mjerama ishoda, bilo je poboljšanja u odnosu na kontrolne grupe (140). U grupama vođenim po modelu Kanasovih grupa

ciljevi su orijentirani na edukaciju pacijenta o bolesti, razvoju strategija boljeg nošenja sa simptomima bolesti te poboljšanju interpersonalne komunikacije bazirano na razumijevanju psihodinamskih koncepata (130, 140). Terapeut u ovim grupama koristi suportivni pristup i olakšava grupnu diskusiju (140). U ovim grupama se ne stimulira regresija, smanjuje se tjeskoba, naglasak je na situaciji ovdje i sada. Kanasov integrativni model ima biopsihosocijalnu perspektivu, uključuje edukativne elemente, pomaže pacijentima da se nose s psihotičnim simptomima, diskutira različite teme vezano za interes pacijenata u sredini koja je dovoljno sigurna i u strukturi koja prevenira regresiju, dozvoljava otvorenu diskusiju, testiranje stvarnosti te mogućnosti učenja interpersonalnog ponašanja u situaciji “ovdje i sada“ te koristi psihodinamski model za razumijevanje procesa u grupi (130, 140). Terapeut je u ovoj grupi aktivan, pomaže članovima da ostanu na temi grupe, ohrabruje se interakcija između pacijenata, a ne davanje savjeta od terapeuta, terapeut potiče pacijente da vježbaju komunikaciju u sigurnoj okolini. Tipična seansa počinje s biranjem teme rasprave, generaliziranje prema svim članovima i na kraju se potiče da pacijenti iznesu korisne strategije koje su naučili u grupi (140). Većina Kanasovih grupa su bile grupe kratkog trajanja od dvanaest seansi (140). U suportivnim grupama se potiču suportivni terapijski čimbenici grupe poput kohezije (koja je povezana sa terapijskim savezom) obnavljanja nade i altruizma (118). Do sada se veći broj istraživanja i kliničkih pokusa bavio pojedinačnim različitim oblicima psihoterapija koje su neke postigle dobre rezultate u poboljšanju kvalitete života (134, 149, 150). U tim istraživanjima grupna suportivna psihoterapija često se pojavljivala kao komparator. U Cochrane sustavnom pregledu iz 2015. godine identificirana je 21 studija dovoljne kvalitete koje uspoređuju različite vrste psihoterapije,

a tako i suportivnu psihoterapiju (150). Od 24 studije samo je njih četiri koristilo grupnu suportivnu psihoterapiju kao komparator drugim metodama. Nisu nađene statistički značajne razlike između suportivne terapije i standardnog liječenja, ali su uočene značajne razlike u korist ostalih psiholoških i psihosocijalnih tretmana (134). Ipak i autori zaključuju da su studije koje su uspoređivale ostale psihoterapije sa suportivnom psihoterapijom bile metodološki nedovoljno dobro oblikovane. Dosadašnja istraživanja grupne psihoterapije u liječenju oboljelih od shizofrenije upućuju na mali broj istraživanja učinkovitosti grupne psihoterapije u liječenju shizofrenije, nejasan opis modifikacije tehnike za primjenu suportivnog pristupa u grupi što je u suprotnosti s kliničkom primjenom koja pokazuje veliku korist ovih grupa (134). U bolničkim sredinama često se liječenje provodi u grupama. Što se tiče grupne psihoterapije u bolničkim uvjetima, nema konsenzusa o tome koji bi bili ciljevi grupne psihoterapije i tko bi trebao voditi grupu. Metanaliza Kostesa i suradnika (151) pokazuje učinkovitost grupne psihoterapije u bolnici.

Stoga je ideja ovog istraživanja bila utvrditi učinkovitost kratke bolničke GSP na ishod liječenja mjeren brojem rehospitalizacija. Grupna psihoterapija može uspješno funkcionirati samo kada je uklopljena u bolnički i izvanbolnički program liječenja (152). Ciljevi grupne psihoterapije u bolničkim uvjetima su povezani s uključivanjem pacijenata u terapijski proces koji se odvija u bolnici i poticanje suradnje za nastavak liječenja nakon hospitalizacije osobito na uočavanju poteškoća u komunikaciji i smanjenju socijalne izolacije (145). U kratkom trajanju grupne psihoterapije u bolnici nema vremena za razvoj grupnog procesa pa seanse moraju biti strukturirane, tako da grupe trebaju biti tematske i diskusiju treba fokusirati oko jedne teme u kojoj

valja uključiti veći broj pacijenata te je na kraju važno sažeti seansu koja daje jasnu poruku grupnom iskustvu. Što se tiče trajanja grupe, treba biti fleksibilan (145). Kada bolničko liječenje traje više tjedana pa do nekoliko mjeseci, moguće je da u malim grupama dođe do razvoja grupnog procesa. U ovim grupama nije naglasak na radu s obranama i objektnim odnosima, nego na razumijevanju okolnosti u kojima se dogodila akutna dekompenzacija i obnovi premorbidnog socijalnog funkcioniranja.

## 2. Hipoteza

Bolesnici oboljeli od shizofrenije liječeni GSP i farmakoterapijom rjeđe su rehospitalizirani tijekom prvih 12 mjeseci nakon otpusta, nego bolesnici oboljeli od shizofrenije liječeni samo farmakoterapiju u okviru standardnog bolničkog liječenja.



### 3. Ciljevi rada

#### 3.1. Opći cilj istraživanja

Istražiti eventualno postojanje dodatnog učinka GSP uz učinke farmakoterapije u liječenju shizofrenije.

#### 3.2. Specifični ciljevi istraživanja

Istražiti razlike između bolesnika oboljelih od shizofrenije liječenih farmakoterapijom i GSP te bolesnika oboljelih od shizofrenije liječenih samo farmakoterapijom u broju rehospitalizacija, postizanju remisije i promjeni kvalitete života.

## 4. Materijali i metode

### 4.1. Ustroj istraživanja

Provedena je unicentrična, randomizirana kontrolirana, nezaslijepljena studija sa zakrivenim mjerenjem sekundarnih ishoda. Ispitivanje je provedeno u Zavodu za integralnu psihijatriju I Klinike za psihijatriju Vrapče tijekom 2015. i 2016. godine. Protokol istraživanja odobrila su Etička povjerenstva Klinike za psihijatriju Vrapče (Ur. broj 231992/2-14) i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Klasa: 643-03-01-15, Broj: 38059-10106-15-3067/5). Anonimnost sudionika bila je zaštićena tako što im je prilikom uključivanja dodijeljen numerički kod. Ispunjeni obrasci Informiranog pristanka čuvani su odvojeno od instrumenata za prikupljanje podataka. U instrumentima za prikupljanje podataka nisu prikupljeni osobni podaci koji bi mogli ugroziti anonimnost sudionika. Tako je identitet sudionika bio poznat samo pristupnici te kolegici koja je provela neovisno mjerenje ishoda. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije (153).

### 4.2. Ciljana populacija

Ciljanu populaciju činili su hospitalizirani bolesnici s dijagnosticiranom shizofrenijom (MBK-10, F20), liječeni terapijom održavanja antipsihoticima druge generacije. Kriteriji uključivanja bili su: dijagnosticirana prva epizoda shizofrenije (MKB-10: F20) minimalno

šest mjeseci prije uključivanja, liječenje antipsihoticima druge generacije (olanzapin, kvetiapin, risperidon, paliperidon, aripiprazol), dob od 30 do 60 godina, muški spol. Kriteriji neuključivanja bili su: aktualna suicidalnost, kognitivno bihevioralna psihoterapija, obiteljska terapija tijekom razdoblja od tri mjeseca prije uključivanja, ovisnost u komorbiditetu.

Kriteriji isključivanja bili su: uvođenje klozapina, haloperidola ili flufenazina u terapiju, ukidanje terapije antipsihoticima druge generacije.

#### 4.3. Veličina uzorka i statistička snaga

Potrebna veličina uzorka izračunata je za potrebe provjere glavne hipoteze uz slijedeće pretpostavke: razina statističke značajnosti od 5% ( $P < 0,05$ ), željena statistička snaga od 80%, jednaka veličina pokusne i kontrolne skupine, incidencija prve rehospitalizacije tijekom prvih 12 mjeseci od 30% te najmanja razlika koju smatramo klinički relevantnom i koju želimo statistički značajno utvrditi od 20%. Očekivana incidencija prve rehospitalizacije procijenjena je na temelju Herceg i sur. (154). Pod tim pretpostavkama završno potrebna veličina uzorka procijenjena je na  $n=60$  u svakoj skupini. Računajući na maksimalni udio sudionika izgubljenih za praćenje od 15%, inicijalno potrebna veličina uzorka procijenjena je na:  $n=71$  u svakoj skupini. Potrebna veličina uzorka izračunata je u programu PASS 12 (155). Biran je susljedni (eng. *consecutive*) uzorak prema redoslijedu prijama bolesnika u bolnicu.

#### 4.4. Intervencija

Intervencija je bila grupna suportivna psihoterapije (GSP) provedena dva puta tjedno po 60 minuta, najviše 16 seansi, tijekom bolničkog liječenja. GSP je vodila pristupnica.

Provođena je intervencija modificiranom Kanasovom metodom u kojoj je bio cilj potaknuti bolesnike na međusobne interakcije kao i na interakciju s voditeljem grupe. Takva interakcija je bila i verbalna i neverbalna.

Opservacija terapeuta: Grupe se bile dobro prihvaćene od strane pacijenata koji su ih smatrali korisnim Tijekom intervencija nije se dogodio niti jedan neželjeni učinak, odnosno nitko od pacijenata nije ranije izašao iz grupe te nije bilo ozbiljnih pogoršanja psihičkog stanja pacijenta. U grupi su se često vidjeli vrlo intenzivni osjećaji u vidu ambivalencije, straha ili agresije. Vrlo često je na grupnim seansama glavni cilj bio pomoći pacijentu da stavi sve svoje misli i osjećaje u jezik na konstruktivan način čime su se jačale obrane i emocionalna komunikacija pacijenata.

#### 4.5. Randomizacija

Upotrijebljena je stratificirana blok randomizacija, s omjerom pokusne i kontrolne skupine 1:1, sa slučajnom veličinom blokova veličine 4, 6 i 8. Stratifikacija je učinjena prema tri kriterija: dobi (tri dobne kategorije od po deset godina), težini bolesti mjerenoj ukupnim rezultatom na PANSS ljestvici (dvije kategorije), izraženošću pozitivnih simptoma

mjerenoj PANSS-om (dvije kategorije). Randomizacijska lista napravljena je pomoću besplatnog mrežnog servisa SealedEnvelop (156).

#### 4.5.1. Zakriveno razvrstavanje

Pristupnica je obavila probir i uključivanje bolesnika te svakom sudioniku dodijelila kodni broj. Kodni brojevi bili su određivani prema redoslijedu uključivanja. Pristupnica je uz kodne brojeve uključenih sudionika prikupila i podatak o dobi, rezultatu na PANSS ljestvici i podatak o izraženosti pozitivnih simptoma. Randomizacija je rađena tek nakon što je uključen planirani broj sudionika. Randomizaciju je obavila neovisna istraživačka tvrtka Biometrika d.o.o. i dostavila autorici kodove sudionika alociranih u pokusnu i kontrolne skupine.

#### 4.6. Ishodi

Primarni ishod bio je broj rehospitalizacija radi relapsa shizofrenije tijekom 12 mjeseci nakon završetka intervencije. Prvi sekundarni ishod bio je proporcija bolesnika koji su ostvarili remisiju. Remisija je bila određena u skladu s preporukom Radne skupine „Remisija u shizofreniji“ (157) na temelju osam čestica Ljestvice pozitivnih i negativnih simptoma (eng. *Positive and Negative Syndrome Scale*; PANSS, (158): P1 Deluzije, P2 Konceptualna dezorganizacija, P3 Halucinacije, N1 Zaravnjeni afekt, N6 Pomanjkanje spontanosti i tijeka

konverzacije, G5 Manirizam i stereotipni pokreti, G9 Neobične misli). Remisija je bila određena kao zbroj rezultata tih osam čestica <21 pod uvjetom da niti jedan rezultat na pojedinoj ljestvici nije bio veći od 4 te trajanje takvog stanja tri mjeseca, dakle tri mjeseca kraće od standardnog kriterija (157). Treći sekundarni ishod bila je promjena težine psihotičnih simptoma mjerenih PANSS ljestvicom, a četvrti promjena kvalitete života mjerena pomoću EQ-5D.

#### 4.6.1. Zakriveno mjerenje ishoda

Mjerenje glavnog ishoda nije bilo zakriveno jer je rizik od sustavnih pogrešaka kod utvrđivanja broja rehospitalizacija zanemariv. Obavila ga je pristupnica na temelju medicinske dokumentacije. Mjerenje sekundarnih ishoda (remisija definirana PANSS-om i CGI-om) bila su zakrivena. Inicijalno mjerenje i mjerenje nakon 12 mjeseci provela je kolegica specijalistica psihijatrije koja nije sudjelovala u intervenciji i od koje je bilo zakriveno koji su bolesnici sudjelovali u pokusnoj, a koji u kontrolnoj skupini.

#### 4.7. Zbunjujuće varijable

Varijable čiji smo potencijalno zbunjujući (eng. *confounding*) učinak pokušali dodatno kontrolirati, neovisno o randomizaciji, bili su: dob, radni status, članovi kućanstva odnosno mjesto stalnog boravka u kućanstvu ili ustanovi, imanje djece, skrbništvo, dob prilikom prve

dijagnoze shizofrenije, trajanje bolesti, ukupan broj psihijatrijskih hospitalizacija u životu, terapija antipsihoticima u trenutku uključivanja koju smo pratili kao monoterapiju ili terapiju kombinacijom antipsihotika te liječenje olanzapinom, aripiprazolom, risperidonom, paliperidonom i kvetiapiinom. Radi nedovoljnog broja sudionika u pojedinim kategorijama pojedinih nominalnih varijabli, iste smo prije analize grupirali. Radni status grupirali smo u skupinu u mirovini, kojima dakle tržište rada više nije dostupno te sve ostale sudionike koji pod određenim uvjetima još mogu pronaći posao i biti radno aktivni. U tu skupinu grupirali smo izvorne kategorije: nezaposleni, na bolovanju i zaposleni. Varijablu koja je opisivala s kim sudionici istraživanja stanuju grupirali smo u dvije kategorije: žive s obitelji, ne žive s obitelji. U skupinu „žive s obitelji“ grupirali smo izvorne kategorije: žive s roditeljima, s obitelji, s majkom, s ostalim srođnicima, a u skupinu „ne žive s obitelji“ izvorne kategorije: žive sami, u domu ili kod udomitelja.

#### 4.8. Statistička analiza podataka

Tijekom intervencije niti jedan sudionik nije odustao niti je intervencija prekinuta iz drugih razloga. Tijekom tri mjeseca praćenja niti jedan sudionik nije bio izgubljen za praćenje pa su *per protocol* i *intention-to-treat* populacije bile jednake. Svi su sudionici analizirani u skupinama u koje su izvorno randomizirani. Podatak o rehospitalizaciji tijekom prvih 12 mjeseci od završetka intervencije također je prikupljen za sve sudionike. Da bismo pravilno procijenili relativnu promjenu težine psihotičnih simptoma mjerenu PANSS ljestvicom pri uključivanju te nakon tri i 12 mjeseci, čestice PANSS ljestvice reskalirali smo

na raspon od 0 do 6 umjesto originalnih 1 do 7 (159, 160). Takvo reskaliranje iz intervalne u omjernu ljestvicu je nužno da bi omjeri poput postotka smanjivanja rezultata PANSS ljestvice bili pravilno izračunati. Dimenzije pentagonalnog modela odredili smo u skladu s analizom Whitea i suradnika: Pozitivni simptomi: P1 Deluzije, P3 Halucinacije, P5 Ideje veličine, G9 Neobične misli, G1 Somatizacija; Negativni simptomi: N1 Zaravnjeni afekt, N2 Emocionalna povučenost, N3 Loš transfer, N4 Pasivnost/socijalno povlačenje, N6 Pomanjkanje spontanosti, G7 Motorička usporenost, G5 Manirizam, G8 Nesuradljivost, G13 Poremećaj volje, G14 Slaba kontrola nagona; Autistični simptomi: N5 Smetnje apstraktnog mišljenja, G11 Slaba pažnja, G15 Preokupacije, N7 Stereotipno razmišljanje, G13 Poremećaj volje, P3 Halucinacije; Aktivacija/uzbuđenje: P4 Uzbuđenje, P7 Neprijateljstvo, G8 Nesuradljivost, G14 Slaba kontrola nagona, N3 Loš transfer, G4 Napetost; Disforija: G2 Anksioznost, G4 Napetost, G3 Osjećaj krivnje, G6 Depresija, G1 Somatizacija (161).

Metrijske karakteristike ljestvice PANSS i njenih podljestvica iz trofaktorskog i pentagonalnog modela provjerili smo Cronbachovim koeficijentom unutarnje konzistencije, komfirmatornom faktorskom analizom. Unaprijed smo odredili kako ćemo pojedine podljestvice odnosno modele latentnih faktora smatrati dobro usklađenima s empirijskim podacima ako usporedni indeks slaganja (engl. *Comparative fit index*) bude  $CFI \geq 0,90$ , Tuckerov i Lewisov indeks,  $TLI > 0,90$ , nenormirani indeks slaganja (engl. *Non-normed fit index*),  $NNFI > 0,90$ , korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (engl. *Root mean square error of approximation*)  $RMSEA \leq 0,08$  te ako standardizirani rezidual korijena srednjeg kvadrata (engl. *Standardized root mean square residual*) bude  $SRMR \leq 0,08$ . Usprkos brojnim nesavršenostima upotrijebljenih ljestvica, sve smo ih analizirali u izvornim oblicima da bismo sačuvali usporedivost s rezultatima drugih istraživanja, ali smo te slabosti uzeli u obzir



pri interpretaciji rezultata. Analizu promjena težine psihotičnih simptoma tijekom tri mjeseca od otpusta proveli smo kvantilnom regresijom uz prilagodbu za ukupni rezultat PANSS ljestvice te svih pojedinih podljestvica te uz prilagodbu za sve planirane potencijalno zbunjujuće čimbenike. U analizi glavnog ishoda izračunali smo relativni rizik (RR) za rehospitalizaciju tijekom prvih 12 mjeseci u skupini liječenoj GSP u odnosu na rizik u kontrolnoj skupini, s 95%-tnim intervalom pouzdanosti (IP). U multivarijabilnoj analizi RR smo prilagodili za ukupni rezultat PANSS ljestvice pri uključivanju generaliziranom linearnom regresijom s log linkom i binomijanom raspodjelom. Kategorizaciju izvorno kontinuiranih varijabli učinili smo isključivo za potrebe opisa uzorka. Primjerice, podijelili smo dob u četiri kategorije (30-34, 35-44, 45-54, 55-60) i prikazali te rezultate (Tablica 1. Vitalne i sociodemografske karakteristike sudionika pri uključivanju), ali smo u svim analizama koristili isključivo izvorne, numeričke vrijednosti dobi. Normalnost raspodjela numeričkih varijabli testirali smo Shapiro-Wilkovim testom. U analizi sekundarnih ishoda, učinak inflacije lažno pozitivnih nalaza radi višestrukih testiranja kontrolirali smo BenjaminiHochbergovom metodom uz stopu lažnih otkrića (engl. *False discovery rate*) određenu na  $SLO < 5\%$ . Razina statističke značajnosti, uvijek u dvosmjernim testovima, bila je određena na razini  $p < 0,05$  i sve intervale pouzdanosti smo dali na 95%-tnoj razini. Statističku analiza napravili smo pomoću StataCorp (162).

## 5. Rezultati

### 5.1. Vitalne i sociodemografske karakteristike sudionika

Usprkos tome što smo proveli randomizaciju stratificiranu za tri dobna razreda širine 10 godina, sudionici nasumično razvrstani u ispitivanu i kontrolnu skupinu nisu bili dovoljno dobro usklađene dobi (Tablica 1. Vitalne i sociodemografske karakteristike sudionika pri uključivanju). Medijan (IKR) dobi bio je za deset godina niži u ispitivanoj [37 (33-46) godina] nego u kontrolnoj skupini [47 (37-55) godina]. Zato smo, usprkos randomizaciji, odlučili sve analize prilagoditi za učinak dobi. Raspodjela dobi u obje je skupine statistički značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, GSP:  $n=60$ ,  $W=0,85$ ;  $V=8,27$ ;  $z=4,56$ ;  $p<0,001$ ; kontrolna skupina:  $n=61$ ;  $V=0,92$ ;  $V=4,57$ ;  $z=3,28$ ;  $p<0,001$ ) (Slika 1. Histogram dobi u dvije ispitne skupine, sprekidana krivulja predstavlja teorijski očekivanu normalnu raspodjelu; ( $n=60$  GSP,  $n=61$  kontrolna skupina)). Bračni status važan je mogući indikator raspoložive socijalne podrške, ali i u tom pogledu dvije su ispitivane skupine nakon randomizacije bile nezanemarivo različite.

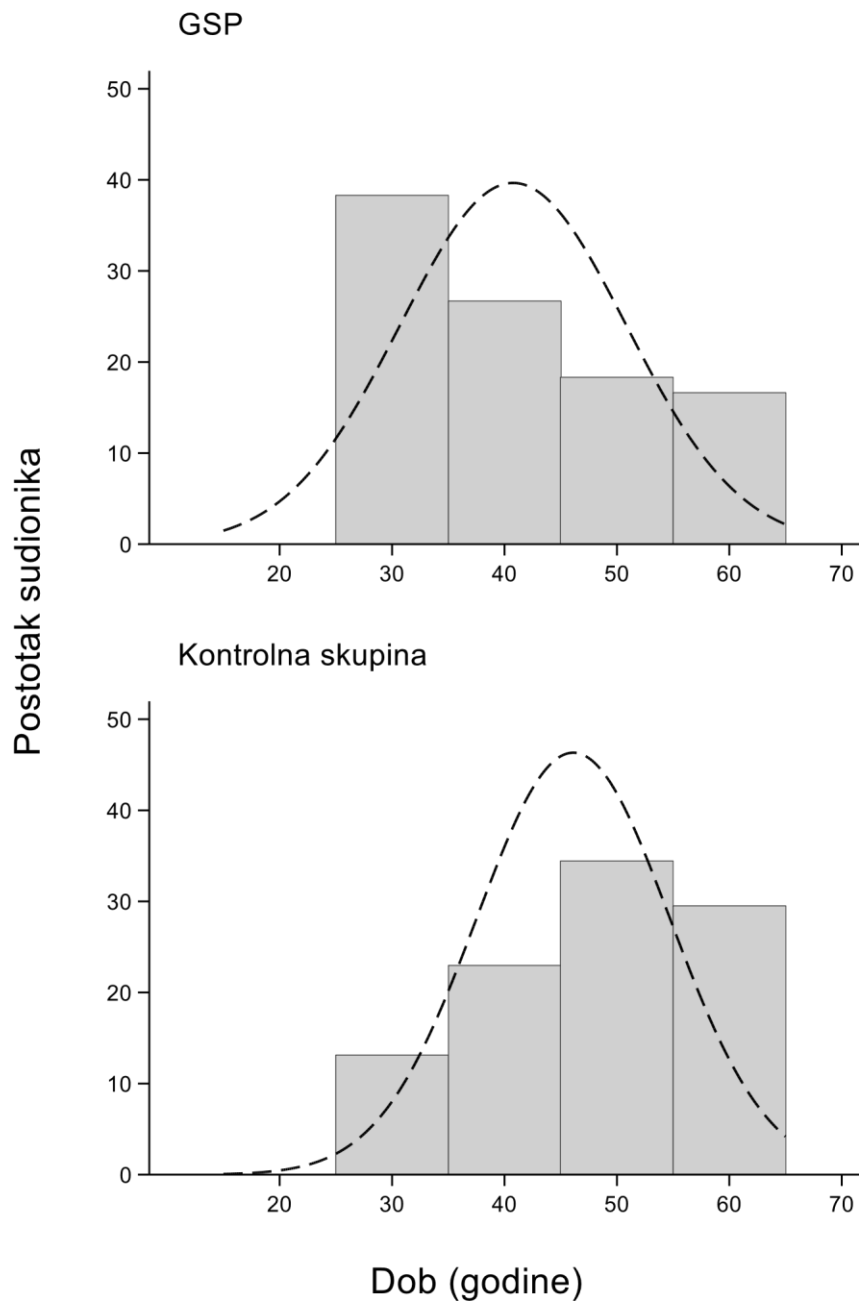
Sudionici iz kontrolne skupine češće su živjeli sami, 53/61 (87%), bez stalnog životnog partnera, nego sudionici iz ispitne skupine, 41/60 (69%) i ta razlika od 19 postotnih bodova bila je dovoljno velika da bi mogla imati relevantan zbunjujući (engl. *confounding*) utjecaj na naše rezultate i interpretacije. Relevantna razlika od 24 postotna boda postojala je između dvije skupine i s obzirom na to imaju li djecu, a usporedivo velike razlike uočili smo i s obzirom na mjesto boravka odnosno sastav kućanstva. Od sociodemografskih čimbenika koje smo pratili, dvije su skupine bile prihvatljivo izjednačene jedino s obzirom na radni

status. Udjeli nezaposlenih i umirovljenih bili su različiti između dvije skupine za svega pet postotnih bodova. U skupini liječenoj GSP 41/60 (69%) sudionika u trenutku uključivanja nije imalo posao, dok je takvih u kontrolnoj skupini bilo 39/61 (64%). Broj umirovljenih bio je nešto viši u kontrolnoj, 21/61 (34%), nego u ispitnoj skupini, 17/60 (29%).

Vitalne i sociodemografske karakteristike		GSP (n=60)		Kontrolna skupina (n=61)	$\Delta$
Dob (godine), medijan (IKR)	37	(33-46)	47	(37-55)	-10
Dob (godine)					
30-34	23	(38)	8	(13)	25
35-44	16	(27)	14	(23)	4
45-54	11	(18)	21	(34)	-16
55-60	10	(17)	18	(30)	-13
Bračni status u braku					
sami	11	(18)	2	(3)	15
razvedeni	41	(68)	53	(87)	-19
udovice/udovci	8	(13)	3	(5)	8
udovice/udovci	0	(0)	3	(5)	-5
Imaju djecu	19	(32)	5	(8)	24
Radni status nezaposleni					
u mirovini	41	(69)	39	(64)	5
na bolovanju	17	(29)	21	(34)	-5
zaposleni	1	(2)	0	(0)	2
zaposleni	0	(0)	1	(2)	-2
U skrbništvu	8	(13)	19	(31)	-18
S kim žive u kućanstvu s					
roditeljima	26	(43)	19	(31)	12
s obitelji	11	(18)	2	(3)	15
s majkom	8	(13)	12	(20)	-7
s ostalim srodnicima	4	(7)	5	(8)	-1
sami	6	(10)	7	(11)	-1
u domu	1	(2)	16	(26)	-24
kod udomitelja	4	(7)	0	(0)	7

**Tablica 1.** Vitalne i sociodemografske karakteristike sudionika pri uključivanju

Podatci su prikazani kao postotak sudionika,  $\Delta$  je apsolutna razlika između dvije skupine; kod kategorijalnih varijabli ona predstavlja razliku postotnih bodova.



**Slika 1.** Histogram dobi u dvije ispitne skupine

Isprekidana krivulja predstavlja teorijski očekivanu normalnu raspodjelu; (n=60 GSP, n=61 kontrolna skupina).

## 5.2. Kliničke karakteristike sudionika

Medijan (IKR) dobi kod prve dijagnoze shizofrenije bio je jednak u ispitnoj [27 (23-33) godine] i kontrolnoj skupini [27 (24-35)] (Tablica 2. Kliničke karakteristike sudionika pri uključivanju), ali je, radi ranije prikazanog različitog medijana dobi, medijan trajanja shizofrenije bio pet godina niži u ispitnoj [11 (4-13)], nego u kontrolnoj skupini [16 (12-19)]. Ukupan broj psihijatrijskih hospitalizacija bio je veći u skupini liječenoj GSP [6 (3-8) godina], nego u kontrolnoj skupini liječenoj samo standardnom farmakoterapijom [3 (1-14) godina]. Dvije pokusne skupine bile su samom randomizacijom dobro izjednačene s obzirom na farmakoterapiju jednim ili kombinacijom antipsihotika. U skupini liječenoj GSP svega je tri postotna boda, 50/60 (83%) bilo više liječenih monoterapijom, nego u kontrolnoj skupini, 49/61 (80%). Međutim, postojale su nezanemarive razlike u strukturi terapije, odnosno korištenim psihofarmacima. U skupini liječenoj i GSP češće su u terapiji korišteni olanzapin, 27/60 (45%), aripiprazol, 27/60 (45%) i risperidon, 15/60 (25%) dok su u kontrolnoj skupini češće bili korišteni paliperidon, 17/61 (28%) te kvetiapin, 5/61 (8%).

	GSP (n=60)		Kontrolna skupina (n=61)		Δ
Dob kod prve dijagnoze (godine), medijan (IKR)	27	(23-33)	27	(24-35)	0
Trajanje poremećaja (godine), medijan (IKR)	11	(4-13)	16	(12-19)	-5
Broj psihijatrijskih hospitalizacija u životu, medijan (IKR)	6	(3-8)	3	(1-14)	3
Prisilna hospitalizacija	7	(12)	4	(7)	5
Antipsihotička terapija					
monoterapija	50	(83)	49	(80)	3
kombinacija antipsihotika	10	(17)	12	(20)	-3
Antipsihotici					
olanzapin	27	(45)	24	(39)	6
aripiprazol	27	(45)	20	(33)	12
risperidon	15	(25)	7	(11)	14
paliperidon	1	(2)	17	(28)	-26
kvetiapin	0	(0)	5	(8)	-8

**Tablica 2.** Kliničke karakteristike sudionika pri uključivanju

Podatci su prikazani kao postotak sudionika ako nije drukčije navedeno, Δ je apsolutna razlika između dvije skupine koja kod kategorijalnih varijabli ona predstavlja razliku postotnih bodova.

### 5.3. Težina psihotičnih simptoma

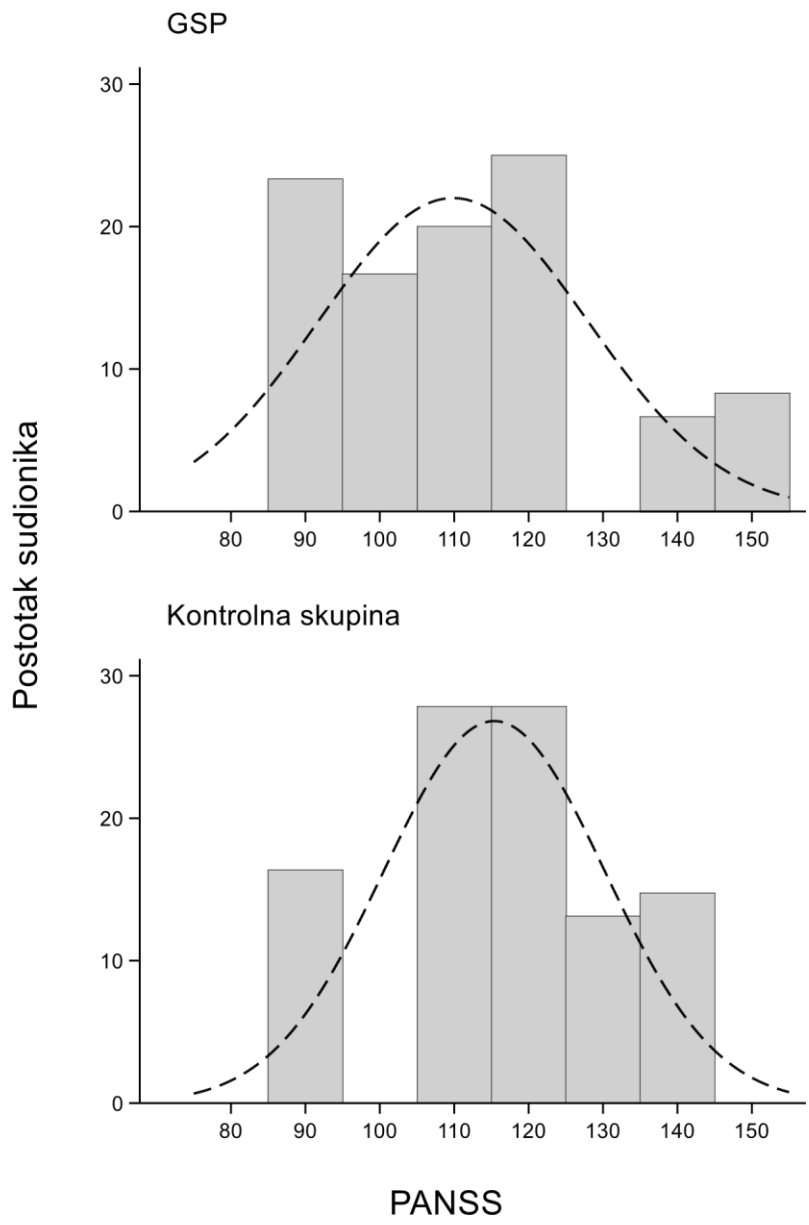
Pri uključivanju u istraživanje, ukupna težina psihotičnih simptoma mjerena pomoću PANSS ljestvice bila je usporediva između skupine liječene GSP i kontrolne skupine (Tablica 3.). Raspodjela ukupnih rezultata PANSS pri uključivanju je u ispitivanoj skupini statistički značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test,  $n=60$ ;  $W=0,94$ ;  $V=3,27$ ;  $z=2,55$ ;  $p=0,001$ ), a u kontrolnoj nije bilo statistički značajne razlike (Shapiro-Wilk test,  $n=61$ ;  $W=0,97$ ;  $V=1,46$ ;  $z=0,81$ ;  $p=0,209$ ) (Slika 2). Zato smo raspodjele opisali medijanom i IKR-om. U ispitivanoj skupini medijan (IKR) ukupnog rezultata PANSS ljestvice iznosio je 111 (96-121), a u kontrolnoj skupini 115 (109-127) (Tablica 3.). Jednako su tako usporedivi bili i rezultati pojedinih podljestvica PANSS, pozitivnih, negativnih i generalnih simptoma iz trofaktorskog modela te pozitivnih, negativnih, autističnih simptoma, uzbuđenja i aktivacije, disforije i depresivnosti iz pentagonalnog modela. U trenutku uključivanja i randomizacije niti jedan sudionik nije bio u remisiji shizofrenije.



	(n=60)		Kontrolna skupina (n=61)		$\Delta$	$\alpha$	
						GSP	Kontrolna skupina
Originalne ljestvice s rasponima 1-7							
PANSS ukupni rezultat	111	(96-121)	115	(109-127)	-4	0,94	0,89
Trofaktorski model							
pozitivni simptomi	26	(23-31)	27	(23-33)	-1	0,88	0,90
negativni simptomi	27	(26-30)	28	(26-33)	-1	0,92	0,81
generalni simptomi	57	(48-60)	59	(52-64)	-2	0,90	0,82
Pentagonalni model							
pozitivni simptomi	19	(17-21)	20	(16-23)	-1	0,72	0,73
negativni simptomi	37	(33-40)	38	(34-42)	-1	0,91	0,77
autistični simptomi	21	(19-23)	24	(21-26)	-3	0,87	0,74
uzbuđenje, aktivacija	20	(18-25)	22	(19-25)	-2	0,87	0,85
disforija, depresivnost	18	(15-21)	16	(14-20)	2	0,83	0,81
Remisija, n (%)	0	(0)	0	(0)	0		
Ljestvice reskalirane na raspone 0-6							
PANSS ukupni rezultat	81	(66-91)	85	(79-97)	-4	0,94	0,89
Trofaktorski model							
pozitivni simptomi	19	(16-24)	20	(16-26)	-1	0,88	0,90
negativni simptomi	20	(19-23)	21	(19-26)	-1	0,92	0,81
generalni simptomi	41	(32-44)	43	(36-48)	-2	0,90	0,82
Pentagonalni model							
pozitivni simptomi	14	(12-16)	15	(11-18)	-1	0,72	0,73
negativni simptomi	27	(23-30)	28	(24-32)	-1	0,91	0,77
autistični simptomi	15	(13-17)	18	(15-20)	-3	0,87	0,74
uzbuđenje, aktivacija	14	(12-19)	16	(13-19)	-2	0,87	0,85
disforija, depresivnost	13	(10-16)	11	(9-15)	2	0,83	0,81

**Tablica 3.** Težina psihotičnih simptoma pri uključivanju

Podatci su prikazani kao medijan (IKR) ako nije drukčije navedeno,  $\Delta$  predstavlja apsolutnu razliku između dvije skupine; kod kategorijalnih varijabli ona predstavlja razliku postotnih bodova dok je  $\alpha$  Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije.



**Slika 2.** Histogram raspodjele ukupnog rezultata PANSS ljestvice pri uključivanju.

Isprekidana krivulja predstavlja teorijski očekivanu normalnu raspodjelu (n=60 GSP, n=61 kontrolna skupina).

### 5.3.1. Metrijske karakteristike PANSS-a

Ukupni rezultat PANSS ljestvice bio je zadovoljavajuće unutarnje konzistencije (Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije,  $\alpha=0,94$  u ispitnoj te  $\alpha=0,89$  u kontrolnoj skupini (Tablica 3.)). Unutarnja konzistencija svih podljestvica također je bila zadovoljavajuća, u rasponu od 0,72 podljestvice pozitivnih simptoma iz pentagonalnog modela u skupini liječenoj GSP do 0,92 podljestvice negativnih simptoma iz trofaktorskog modela također u skupini liječenoj GSP.

Komfirmatornom faktorskom analizom utvrdili smo ne jednodimenzionalnost PANSS ljestvice u ovoj primjeni. Kao jednodimenzionalna, ljestvica nije zadovoljavajuće odgovarala empirijskim podacima podacima ( $X^2=3783$ ;  $ss=405$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,26$ ;  $TLI=0,20$ ;  $NNFI=0,20$ ;  $RMSEA=0,263$ ; 90% CI 0,255-0,270;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,220$ ). Čestice koje nisu bile saturirane tom jednom latentnom dimenzijom bile su: N1 Zaravnjeni afekt ( $R^2=0,02$ ), N2 Emocionalna povučenost ( $R^2=0,04$ ), N3 Loš transfer ( $R^2=0,04$ ), N4 Pasivnost, socijalno povlačenje ( $R^2=0,03$ ), N7 Stereotipno razmišljanje ( $R^2=0,01$ ), G1 Somatizacija ( $R^2=0,02$ ), G3 Osjećaj krivnje ( $R^2=0,04$ ), G5 Manirizam i držanje (stereotipni pokreti) ( $R^2=0,06$ ), G6 Depresija ( $R^2=0,00$ ), G7 Motorička usporednost ( $R^2=0,05$ ), G16 Aktivno socijalno izbjegavanje ( $R^2=0,00$ ).

Hullovom paralelnom analizom utvrdili smo postojanje četiri latentna faktora. Jednaki broj faktora indicirao je i Kaiserov kriterij karakterističnih vrijednosti  $>1$ . Eksploratornu faktorsku analizu proveli smo metodom glavnih osi (engl. *Principal axis factoring*) uz promax (kosokutnu) rotaciju. Prvim faktorom bile su saturirane G9 Neobične misli (0,93), P1

Deluzije (0,88), P7 Neprijateljstvo (0,86), G8 Nesuradljivost (0,83), P6 Sumnjičavost i ideje proganjanja (0,81), G12 Pomanjkanje procjene i uvida (0,77) i P4 Tenzija (0,75). Drugim faktorom bile su saturirane N4 Pasivnost i socijalno povlačenje (0,90), G16 Aktivno socijalno izbjegavanje (0,89), N3 Loš transfer (0,75), N6 Pomanjkanje spontanosti i tijeka konverzacije (0,72), G7 Motorička usporenost (0,75) i G15 Preokupacije (0,75). Trećim faktorom bile su saturirane G3 Osjećaj krivnje (0,82), G2 Anksioznost (0,76), G6 Depresija (0,75). Četvrtim faktorom bile su saturirane G5 Manirizam i držanje (stereotipni pokreti) (0,85) i N7 Motorička usporenost (0,71).

Utvdili smo i vrlo slabo slaganje trofaktorskog modela s podacima ( $X^2=3351$ ;  $ss=402$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,35$ ;  $TLI=0,30$ ;  $NNFI=0,30$ ;  $RMSEA=0,246$ ; 90% CI 0,239-0,254;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,200$ ). Ni jednodimenzionalnost podljestvice pozitivnih simptoma iz trofaktorskog modela nije bila potvrđena ( $X^2=93$ ;  $ss=14$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,85$ ;  $TLI=0,78$ ;  $NNFI=0,78$ ;  $RMSEA=0,215$ ; 90% CI 0,175-0,258;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,086$ ) iako je Hullovom paralelnom analizom pa i Kaiserovom kriterijem karakterističnih korjenova  $>1$  utvrđeno postojanje samo jednog relevantnog zajedničkog faktora. Takvi rezultati mogu ukazivati na višedimenzionalnost ljestvice, ali na to da su neke dimenzije nedovoljno dobro predstavljene manifestnim česticama. Ni podljestvica negativnih simptoma iz trofaktorskog modela PANSS nije kao jednodimenzionalna zadovoljavajuće odgovarala empirijskim podacima ( $X^2=110$ ;  $ss=14$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,81$ ;  $TLI=0,71$ ;  $NNFI=0,71$ ;  $RMSEA=0,238$ ; 90% CI 0,198-0,280;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,093$ ). Paralelnom analizom i Kaiserovim kriterijem utvdili smo postojanje samo jednog latentnog faktora. Najmanji koeficijent determinacije, odnosno postotka varijance zajednički opaženim česticama i latentnoj dimenziji negativnih psihotičnih simptoma imale su čestice N5 Smetnje apstraktnog mišljenja i N7 stereotipno razmišljanje.

Očigledno je kako se kod te dvije čestice radi o kognitivnim simptomima, međutim dimenzija kognitivnih simptoma nije trofaktorskim modelom PANSS-a uopće predstavljena kao posebna. Ova slabost podljestvice negativnih simptoma može biti utoliko veća ako GSP eventualno imaju različiti učinak na negativne i kognitivne simptome shizofrenije.

Podljestvica generalnih simptoma iz trofaktorskog modela PANSS-a pokazala je, kao jednodimenzionalna, najlošije slaganje s empirijskim podacima ( $X^2=932$ ;  $ss=104$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,41$ ;  $TLI=0,32$ ;  $NNFI=0,32$ ;  $RMSEA=0,256$ ;  $90\% CI 0,242-0,272$ ;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,172$ ). I Hullova paralelna analiza i Kiserov kriterij karakterističnih vrijednosti  $>1$  indicirali su postojanje tri latentna faktora. Izolirani pomoću faktorizacije glavnih osi i rotirana pomoću promax (kosokutne) rotacije prvi faktor u najvećoj je mjeri saturirao čestice G12 Pomanjkanje procjene i uvida (0,88), G8 Nesuradljivost (0,86), G14 Slaba kontrola nagona (agresija, neadekvatno socijalno i seksualno ponašanje) (0,80), G10 Dezorijentacija (0,76), G9 Neobične misli (0,74), G11 Slaba pažnja (0,72). Drugim su faktorom u najvećoj mjeri bile saturirane čestice G3 Osjećaj krivnje (0,86), G2 Anksioznost (0,81) i G6 Depresija (0,75). Treći faktor saturirao je G16 Aktivno socijalno izbjegavanje (0,97) i G7 Motorička usporenost, odnosno bio vrlo slabo opisan raspoloživim česticama podljestvice generalnih psihotičnih simptoma. Čestice s najmanjim udjelima varijance zajedničke s nekim od tri izolirana latentna faktora bile su: G6 Depresija ( $R^2=0,00$ ), G1 Somatizacija ( $R^2=0,02$ ), G3 Osjećaj krivnje ( $R^2=0,05$ ), G16 Aktivno socijalno izbjegavanje ( $R^2=0,05$ ), G5 Manirizam i držanje (stereotipni pokreti) ( $R^2=0,08$ ) te G7 Motorička usporenost ( $R^2=0,10$ ). Radi usporedivosti s literaturom, zadržali smo originalne oblike podljestvica trofaktorskog modela, ali te nedostatke uzeli u obzir prilikom interpretacije rezultata.

Ni Pentagonalni model nije bio zadovoljavajuće usklađen s podacima ( $X^2=1594$ ;  $ss=257$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,58$ ;  $TLI=0,50$ ;  $NNFI=0,50$ ;  $RMSEA=0,207$ ; 90% CI 0,198-0,217;  $SMRS=0,086$ ). Međutim, podljestvica pozitivnih psihotičnih simptoma pentagonalnog modela se kao jednodimenzionalna izvrsno slagala s podacima ( $X^2=5,5$ ;  $ss=5$ ;  $p=0,359$ ;  $CFI=0,99$ ;  $TLI=0,99$ ;  $NNFI=0,99$ ;  $RMSEA=0,028$ ; 90% CI <0,000-0,132;  $p=0,526$ ;  $SMRS=0,027$ ). Podljestvica negativnih simptoma nije se dobro slagala s empirijskim podacima ( $X^2=230$ ;  $ss=35$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,64$ ;  $TLI=0,54$ ;  $NNFI=0,54$ ;  $RMSEA=0,250$ ; 90% CI 0,224-0,276;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,086$ ). Tri čestice s izrazito malo zajedničke varijance s podljestvicom negativnih simptoma pentagonalnog modela PANSS-a bile su: G5 Manirizam i držanje (stereotipni pokreti) ( $R^2=0,06$ ), G8 Nesuradljivost ( $R^2=0,03$ ), G14 Slaba kontrola nagona (agresija, neadekvatno socijalno i seksualno ponašanje) ( $R^2=0,02$ ). Nešto bolje, ali i dalje nedovoljno dobro slaganje uočili smo kod podljestvice autističnih simptoma ( $X^2=64$ ;  $ss=9$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,80$ ;  $TLI=0,67$ ;  $NNFI=0,67$ ;  $RMSEA=0,225$ ; 90% CI 0,176-0,279;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,092$ ). Zadovoljavajuće, iako daleko od izvrsnog, bilo je slaganje podljestvice aktivacije ( $X^2=45$ ;  $ss=9$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,91$ ;  $TLI=0,85$ ;  $NNFI=0,85$ ;  $RMSEA=0,182$ ; 90% CI 0,132-0,237;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,075$ ). Na koncu, osrednje je bilo slaganje i podljestvice disforije ( $X^2=58$ ;  $ss=5$ ;  $p<0,001$ ;  $CFI=0,81$ ;  $TLI=0,62$ ;  $NNFI=0,62$ ;  $RMSEA=0,297$ ; 90% CI 0,231-0,367;  $p<0,001$ ;  $SMRS=0,070$ ).

#### 5.4. Promjena težine psihotičnih simptoma nakon 3 mjeseca

U bivarijabilnoj analizi težine psihotičnih simptoma tri mjeseca nakon završetka intervencije i otpusta iz bolnice, u ispitivanoj skupini zabilježen je statistički značajno niži rezultat podljestvice negativnih simptoma (kvantilna regresija,  $\Delta=-2$ ; 95% IP -3, -1;  $p=0,005$ ; SLO<5%), a statistički značajno viši rezultat podljestvice generalnih simptoma iz trofaktorskog modela PANSS-a (kvantilna regresija,  $\Delta=6$ ; 95% IP 2, 10;  $p=0,005$ ; SLO<5%) (Tablica 4). Statistički značajno viši bio je u ispitivanoj skupini i rezultat podljestvice disforije i depresivnosti iz pentagonalnog modela PANSS-a (kvantilna regresija,  $\Delta=1$ ; 95% IP 1, 2;  $p=0,033$ ; SLO<5%). Tijekom prva tri mjeseca od završetka intervencije 18/60 (30%) sudionika iz ispitivane skupine imalo je zadovoljene kriterije remisije shizofrenije. U kontrolnoj skupini takvih je sudionika bilo 16/61 (26%). Relativni rizik za remisiju iznosio je RR=1,14; 95% IP 0,65, 2,03;  $p=0,645$ ; SLO>5% u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu.

Nakon prilagodbe samo za težinu psihotičnih simptoma pri uključivanju ukupni rezultat PANSS-a ljestvice tri mjeseca nakon završetka intervencije bio je statistički značajno viši u ispitivanoj nego u kontrolnoj skupini (kvantilna regresija,  $\Delta=4$ ; 95% IP 0, 7;  $p=0,037$ ; SLO<5%) (Tablica 5). Statistički je značajno bio viši rezultat i podljestvice negativnih simptoma iz pentagonalnog modela PANSS-a (kvantilna regresija,  $\Delta=1$ ; 95% IP 0,3;  $p=0,014$ ; SLO<5%).

Nakon prilagodbe za težinu psihotičnih simptoma pri uključivanju i sve ostale planirane zbunjujuće čimbenike, u skupini liječenoj GSP zabilježen je statistički značajno niži medijan podljestvice pozitivnih simptoma iz trofaktorskog modela PANSS (kvantilna regresija,  $\Delta=-4$ ; 95% IP -5, -2;  $p<0,001$ ; SLO<5%) te statistički značajno niži rezultat podljestvice pozitivnih

simptoma iz pentagonalnog modela PANSS (kvantilna regresija,  $\Delta=-1$ ; 95% IP -2, -1;  $p<0,001$ ; SLO<5%). Statistički su značajno u ispitivanoj skupini bili viši rezultati PANSS podljestvice generalnih simptoma (kvantilna regresija,  $\Delta=3$ ; 95% IP 1, 5;  $p=0,010$ ; SLO<5%), podljestvice negativnih i autističnih psihotičnih simptoma te simptoma iz pentagonalnog modela PANSS (kvantilna regresija, prema redoslijedu navođenja:  $\Delta=3$ ; 95% IP 1,4;  $p=0,003$ ; SLO<5%;  $\Delta=1$ ; 95% IP 1, 2; 0,026; SLO<5%;  $\Delta=1$ ; 95% IP 0, 2;  $p=0,008$ ; SLO<5%).



### 5.4.1. Bivarijabilna analiza

	GSP (n=60)					Kontrolna skupina (n=61)					Razlika medijana nakon tri mjeseca	
	Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca	Δ (95% IP)	Δ%†		Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca	Δ (95% IP)	Δ%†	ΔM (95% IP)	p	
PANSS ukupni rezultat	111 (96-121)	81 (70-87)	-28 (-32, -24)	-35		115 (109-127)	81 (68-89)	-30 (-46, -24)	-35	-2 (-8, 4)	0,507	
Trofaktorski model												
pozitivni simptomi	26 (23-31)	17 (15-19)	-9 (-11, -7)	-50		27 (23-33)	17 (16-19)	-8 (-10, -6)	-42	0 (-9, 9)	>0,999	
negativni simptomi	27 (26-30)	20 (20-22)	-6 (-7, -5)	-32		28 (26-33)	22 (19-24)	-7 (-8, -6)	-32	-2 (-3, -1)	0,005*	
generalni simptomi	57 (48-60)	44 (38-47)	-12 (-14, -10)	-28		59 (52-64)	38 (36-47)	-16 (-18, -14)	-36	6 (2, 10)	0,005*	
Pentagonalni model												
pozitivni simptomi	19 (17-21)	14 (12-14)	-6 (-8, -4)	-43		20 (16-23)	13 (12-14)	-6 (-8, -4)	-40	0 (-1, 1)	>0,999	
negativni simptomi	37 (33-40)	29 (26-31)	-8 (-9, -7)	-30		38 (34-42)	29 (24-32)	-9 (-10, -8)	-33	-1 (-3, 1)	0,390	
autistični simptomi	21 (19-23)	17 (15-18)	-4 (-5, -3)	-25		24 (21-26)	17 (14-18)	-6 (-7, -5)	-35	-1 (-2, 0)	0,152	
uzbuđenje, aktivacija	20 (18-25)	15 (13-17)	-5 (-7, -3)	-38		22 (19-25)	14 (13-16)	-6 (-8, -4)	-36	1 (0, 2)	0,152	
disforija, depresivnost	18 (15-21)	13 (11-15)	-5 (-6, -4)	-35		16 (14-20)	12 (11-15)	-3 (-4, -2)	-30	1 (1, 2)	0,033	
Remisija, n (%)	0 (0)	18 (30)			0 (0)	16 (26)				1.14 (0,65, 2,03)	0,645	

**Tablica 4.** Bivarijabilna analiza medijana težine psihotičnih simptoma nakon tri mjeseca

Podatci su prikazani kao medijan (IKR); IP = interval pouzdanosti; Δ = medijan apsolutnih razlika pri uključivanju i nakon tri mjeseca; Δ% medijan relativnih razlika nakon tri mjeseca u odnosu na medijan rezultat uključivanju; ΔM = razlika medijana rezultata nakon tri mjeseca između skupine liječene GSP i kontrolne skupine izračunata kvantilnom regresijom; p = statistička značajnost razlika medijana. (\* Stopa lažnih otkrića <10%, † Relativna razlika izračunata je na ljestvicama reskaliranima na raspone 0 do 6).

#### 5.4.2. Multivarijabilna analiza

	GSP (n=60)						Kontrolna skupina (n=61)						Razlika medijana nakon tri mjeseca	
	Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca	$\Delta$	(95% IP)	$\Delta\%†$		Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca	$\Delta$	(95% IP)	$\Delta\%†$	$\Delta M$	(95% IP)	p
PANSS ukupni rezultat	111 (96-121)	84 (82, 85)	-28	(-30, -28)	-35	115 (109-127)	80 (79, 82)	-32	(-34, -31)	-38	4	(0, 7)	0,037	
Trofaktorski model pozitivni simptomi	26 (23-31)	17 (17, 17)	-10	(-10, -9)	-49	27 (23-33)	18 (18, 18)	-9	(-9, -9)	-44	-1	(-2, 0)	0,106	
negativni simptomi	27 (26-30)	22 (22, 22)	-7	(-7, -6)	-31	28 (26-33)	22 (22, 22)	-7	(-7, -6)	-31	0	(-1, 1)	>0,999	
generalni simptomi	57 (48-60)	44 (44, 44)	-13	(-13, -13)	-31	59 (52-64)	43 (43, 43)	-14	(-15, -14)	-36	1	(-1, 4)	0,236	
Pentagonalni model pozitivni simptomi	19 (17-21)	13 (13, 14)	-6	(-6, -5)	-38	20 (16-23)	13 (13, 14)	-6	(-6, -5)	-38	0	(-1, 1)	>0,999	
negativni simptomi	37 (33-40)	29 (29, 30)	-8	(-9, -8)	-29	38 (34-42)	28 (27, 29)	-10	(-10, -9)	-36	1	(0, 3)	0,014	
autistični simptomi	21 (19-23)	17 (16, 17)	-6	(-6, -5)	-29	24 (21-26)	17 (16, 17)	-6	(-7, -6)	-35	0	(-1, 1)	0,521	
Uzbuđenje, aktivacija	20 (18-25)	16 (15, 16)	-6	(-7, -6)	-38	22 (19-25)	15 (14, 15)	-7	(-7, -7)	-43	1	(0, 2)	0,101	
Disforija, depresivnost	18 (15-21)	13 (13, 13)	-4	(-5, -4)	-31	16 (14-20)	13 (13, 13)	-4	(-5, -4)	-31	0	(-1, 1)	0,851	
Remisija, n (%)	0 (0)	28‡ (17, 38)				0 (0)	28‡ (17, 40)				0,94	(0,40, 2,19)	0,886	

**Tablica 5.** Multivarijabilna analiza medijana promjene težine psihotičnih simptoma nakon tri mjeseca uz prilagodbu za težinu psihotičnih simptoma pri uključivanju.

Podatci su prikazani kao medijan (IKR) pri uključivanju te medijan (95% IP) nakon tri mjeseca.  $\Delta$  je apsolutna razlika između dvije skupine; kod kategorijalnih varijabli ona predstavlja razliku postotnih bodova dok je  $\alpha$  Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije (\* Stopa lažnih otkrića <10%; † Relativna razlika izračunata je na ljestvicama reskaliranima na raspone 0 do 6; ‡ Postotak u remisiji prilagođen za ukupni rezultat PANSS ljestvice pri uključivanju)

	GSP (n=60)						Kontrolna skupina (n=61)						Razlika medijana nakon tri mjeseca	
	Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca	Δ	(95% IP)	Δ%‡		Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca	Δ	(95% IP)	Δ%‡	ΔM	(95% IP)	p
PANSS ukupni rezultat	111 (96-121)	83 (83, 83)	-30	(-30, -30)	-36		115 (109-127)	79 (79, 79)	-34	(-34, -34)	-40	4	(-2, 10)	0,218
Trofaktorski model pozitivni simptomi	26 (23-31)	15 (15, 15)	-12	(-12, -12)	-50		27 (23-33)	19 (19, 19)	-8	(-8, -8)	-38	-4	(-5, -2)	<0,001*
negativni simptomi	27 (26-30)	21 (21, 21)	-7	(-7, -7)	-32		28 (26-33)	21 (21, 21)	-8	(-8, -8)	-38	1	(-1, 2)	0,262
generalni simptomi	57 (48-60)	44 (44, 44)	-13	(-13, -13)	-31		59 (52-64)	41 (41, 41)	-16	(-16, -16)	-40	3	(1, 5)	0,010*
Pentagonalni model pozitivni simptomi	19 (17-21)	12 (12, 12)	-7	(-7, -7)	-47		20 (16-23)	14 (14, 14)	-5	(-5, -5)	-30	-1	(-2, -1)	<0,001
negativni simptomi	37 (33-40)	30 (30, 30)	-8	(-8, -8)	-29		38 (34-42)	27 (27, 27)	-11	(-11, -11)	-39	3	(1, 4)	0,003*
autistični simptomi	21 (19-23)	17 (17, 17)	-6	(-6, -6)	-32		24 (21-26)	16 (16, 16)	-7	(-7, -7)	-37	1	(1, 2)	0,026
Uzbuđenje, aktivacija	20 (18-25)	16 (16, 16)	-6	(-6, -6)	-37		22 (19-25)	14 (14, 14)	-7	(-7, -7)	-42	1	(0, 2)	0,008*
disforija, depresivnost	18 (15-21)	13 (13, 13)	-4	(-4, -4)	-32		16 (14-20)	12 (12, 12)	-5	(-5, -5)	-38	1	(0, 2)	0,152
Remisija, n (%)	0 (0)	37 § (23, 51)					0 (0)	34 § (15, 52)			1,3	(0,11, 14,87)	0,833	

**Tablica 6.** Multivarijabilna analiza medijana promjene težine psihotičnih simptoma nakon tri mjeseca uz prilagodbu za težinu psihotičnih simptoma pri uključivanju i sve ostale zbunjujuće čimbenike†.

Podatci su prikazani kao medijan (IKR). Δ je apsolutna razlika između dvije skupine koja kod kategorijalnih varijabli ona predstavlja razliku postotnih bodova dok je α Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije (\* Stopa lažnih otkrića <10%; † Analiza je prilagođena za pojedinu mjeru težine psihotičnih simptoma pri uključivanju, dob, radni status, stanovanje, djecu, skrbništvo, dob kod prve dijagnoze, trajanje shizofrenije, ukupan broj hospitalizacija u životu, liječenje monoterapijom ili kombinacijom antipsihotika, liječenje olanzapinom, aripiprazolom, risperidonom, paliperidonom i kvetiapienom; ‡ Relativna razlika izračunata je na ljestvicama reskaliranima na raspone 0 do 6; § Postotak u remisiji prilagođen za ukupni rezultat PANSS ljestvice pri uključivanju i sve ostale navedene zbunjujuće čimbenike)

### 5.5. Rehospitalizacija radi relapsa tijekom 12 mjeseci od otpusta

Tijekom prvih 12 mjeseci od otpusta, odnosno završetka intervencije u skupini liječenoj standardnom farmakoterapijom i GSP 13/60 (22%) sudionika bilo je rehospitalizirano radi relapsa shizofrenije (Tablica 7.). U kontrolnoj skupini takvih je sudionika bilo 13/61 (21%).

Relativni rizik za rehospitalizaciju tijekom prvih 12 mjeseci u skupini liječenoj GSP u odnosu na kontrolnu skupinu liječenu samo standardnom psihofarmakoterapijom iznosio je RR=1,02; 95% IP 0,48, 2,16; p=0,962; SLO>5% (Tablica 7.). Taj se rezultat nije promijenio nakon prilagodbe za težinu psihotičnih simptoma pri uključivanju mjerenu ukupnim rezultatom PANSS ljestvice (RR=1,00; 95% IP 0,52, 1,94; p=0,997; SLO>5%) (Tablica 7.).

	GSP (n=60)			Kontrolna skupina (n=61)			Razlika		
	n	(%)	(95% IP)	n	(%)	(95% IP)	RR	(95% IP)	p
Bivarijabilna analiza	13	(22)	(13, 34)	13	(21)	(13, 33)	1.02	(0,48, 2,16)	0,962
Multivarijabilna analiza prilagođena za PANSS pri uključivanju	21†		(11, 31)	21†		(11, 31)	1,00	(0,52, 1,94)	0,997

**Tablica 7.** Rehospitalizacija tijekom prvih 12 mjeseci nakon otpusta

IP je interval pouzdanosti; RR je relativni rizik za rehospitalizaciju kod liječenih GSP u odnosu na rizik u kontrolnoj skupini dok je sa p označena statistička značajnost RR (\* Prilagođeni relativni rizik izračunat je pomoću generalizirane linearne regresije s log linkom i binomijalnom raspodjelom; † Postotak rehospitaliziranih nakon prilagodbe za ukupni rezultat PANSS ljestvice pri uključivanju)

## 5.6. Kvaliteta života

Pri uključivanju u istraživanje ukupna sa zdravljem povezana kvaliteta života mjerena pomoću vizualno-analogne ljestvice EQ-5D-5L iznosila je, medijan (IKR) 72 (60-78) u skupini liječenoj GSP te 72 (62-77) u kontrolnoj skupini. Tri mjeseca nakon završetka intervencije medijan (IKR) u ispitivanoj skupini bio je 77 (73-85), a u kontrolnoj 74 (64-80).

Promjena je unutar ispitivane skupine bila statistički značajna (Wilcoxonov test ekvivalentnih rangova,  $z=-2,61$ ;  $p=0,009$ ;  $SLO<5\%$ ), ali ne i u unutar kontrolne skupine (Wilcoxonov test ekvivalentnih rangova,  $z=-1,45$ ;  $p=0,148$ ;  $SLO>5\%$ ). Razlika u rezultatu VAS ljestvice EQ-5D-5L nakon tri mjeseca liječenja i nakon prilagodbe za rezultat VAS ljestvice pri uključivanju nije bio statistički značajno različitih između dvije ispitivane skupine (kvantilna regresija;  $\Delta=1,50$ ; 95% IP -2,42, 5,42;  $p=0,450$ ;  $SLO>10\%$ ). Razlika nije bila statistički značajna ni nakon prilagodbe za težinu psihotičnih simptoma pri uključivanju i sve ostale planirane zbunjujuće varijable (kvantilna regresija,  $\Delta=3,04$ ; 95% IP -0,75, 6,82;  $p=0,114$ ;  $SLO>5\%$ ).

## 6. Rasprava

### 6.1. Kratki pregled rezultata

Naše istraživanje nije potvrdilo hipotezu da su bolesnici oboljeli od shizofrenije liječeni GSP i farmakoterapijom rjeđe rehospitalizirani tijekom prvih 12 mjeseci nakon otpusta, nego bolesnici oboljeli od shizofrenije liječeni samo farmakoterapijom. Dakle, nismo potvrdili hipotezu o dodatnom učinku GSP na taj ishod. Jednako tako nismo utvrdili ni učinke GSP na kvalitetu života tri mjeseca nakon završetka intervencije. Utvrdili smo učinke GSP na smanjivanje težine pozitivnih simptoma shizofrenije, ali moguće čak i nepovoljne učinke na negativne psihotične simptome, na autistične simptome te na simptome uzbuđenja, neovisno o većem broju relevantnih mogućih zbunjujućih čimbenika.

### 6.2. Učinak GSP na učestalost psihijatrijske rehospitalizacije

Uzroci rehospitalizacije ili recidiva bolesti definirani su skupom različitih čimbenika koji uključuju primjenu optimalnog liječenja na temelju individualnog plana liječenja s primjenom evidence based metoda, suradljivost u uzimanju farmakoterapije, adekvatnu podršku u zajednici, odsutnost povišenog EE čimbenika u obitelji, adekvatno stanovanje, nisku samostigmatizaciju i dobro nošenje sa stresom (rezilijenciju) kao i mnoge druge čimbenike koji nisu istraživani u ovom radu. Čak i pozitivni učinci GSP koji su u ovom istraživanju bili smanjenje težine pozitivnih simptoma ne mogu biti zaštitni čimbenika kada postoje drugi razlozi koji mogu dovesti do rehospitalizacije. Usprkos velikom broju raspoloživih terapija više od 20% bolesnika sa shizofrenijom imat će rezistentne simptome i terapija im neće pomoći u zadovoljavajućoj mjeri (88). Veliki

broj bolesnika vrlo brzo nakon hospitalizacije prestaju s uzimanjem lijekova zbog nuspojava (89) ili jednostavno zbog neprihvatanja bolesti (90). U ovom istraživanju nismo ispitivali suradljivost u uzimanju lijekova. Čini se kako je socijalna kognicija, određena kao sposobnost da se percipiraju i interpretiraju socijalne interakcije te da se na njih prikladno odgovori, konstrukt različit i od pozitivnih i negativnih te neurokognitivnih simptoma i dostupna psihoterapijskoj intervenciji (163). Indikatori psihotičnih simptoma koje smo koristili u ovom istraživanju ne omogućavaju nam jasno prepoznavanje socijalne kognicije, ali možemo dio interpretacija rezultata našeg istraživanja na joj temeljiti. Naime, GSP u značajnoj mjeri omogućava kontekst koji zahtijeva aktivnost eksplicitne mentalizacije, dakle svjesne, verbalne i reflektivne te posljedično na socijalnu kogniciju može imati učinka.

### 6.3. Učinak GSP na pozitivne simptome

Antipsihotična farmakoterapija predstavlja terapiju prvog izbora pozitivnih simptoma shizofrenije, ali za nju su karakteristične i česte neželjene pojave, osjetljivost na slabiju suradljivost bolesnika te razmjerno visoke stope manjka odgovora (104). Učinak GSP na pozitivne simptome koji smo uočili u našem istraživanju čest je nalaz većine istraživanja različitih psihoterapijskih intervencija u shizofreniji (101). U meta-analizi Polese i suradnika iz 2019. godine od 42 studije koje su se bavile psihološkim intervencijama, njih 40 pronašlo je statistički značajan učinak i to je najčešće bio učinak na pozitivne simptome (101). Između kognitivno-bihevioralne terapije, kao terapije s najviše empirijskih dokaza učinka, nisu utvrđene statistički značajne razlike u odnosu na psihosocijalne intervencije (164), kognitivnu remedijaciju (165), sprijateljavanje (engl.



*befriending*) (166, 167), suportivnu terapiju (168, 169), psihoedukaciju (170, 171), suportivno savjetovanje (172) i obiteljske intervencije (174). Učinci unutar skupine liječene GSP i standardnom farmakoterapijom novim antipsihoticima druge generacije bili su izrazito bolji, no u istraživanju učinaka kognitivno-bihevioralne terapije i suportivnog savjetovanja Valmaggia i suradnika (174). Iako su sudionici našeg istraživanja pri uključivanju imali teže psihotične simptome (medijan rezultata podljestvice pozitivnih simptoma PANSS 26 u odnosu na aritmetičku sredinu 18 u spomenutom istraživanju, podljestvice negativnih simptoma 27 u odnosu na 14 te generalnih simptoma 57 u odnosu na 34), naša ciljana populacija bila je opća populacija bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom prije minimalno šest mjeseci i liječena terapijom održavanja atipičnim antipsihoticima druge generacije, dok su u istraživanju Valmaggia i suradnika ciljana populacija bili bolesnici dokazane rezistencije na psihofarmakološko liječenje, odnosno simptomima otpornima na barem dva različita antipsihotika primijenjena dovoljno dugo u odgovarajućoj dozi. Ta razlika u ciljanoj populaciji vidljiva je i u strukturi psihofarmakoterapije. U referentnom istraživanju 24 (41%) bolesnika bili su liječeni klopazinom, a njih 9 (16%) antipsihoticima prve generacije. Utoliko rezultati ova dva istraživanja nisu valjano usporediva, no važno je uočiti kako je učinak suportivnog savjetovanja u odnosu na kognitivno-bihevioralnu terapiju bio statistički značajno bolji na rezultate podljestvice negativnih simptoma, nego na rezultate podljestvice pozitivnih simptoma kod kojih između dvije ispitivane psihološke intervencije nije bilo statistički značajne razlike (174). Spomenuto istraživanje, na žalost, nije uključivalo kontrolnu skupinu liječenu samo standardnom psihofarmakoterapijom pa je i iz tog razloga otežana usporedba s našim istraživanjem. S

našim istraživanjem puno bolje usporediva je studija Durhama i suradnika iz 2003. godine (168). Njihova ciljana populacija bila je određena vrlo slično našoj, drugi krak intervencije bila je suportivna psihodinamska psihoterapija poput naše, temeljena stvaranju i održavanju atmosfere podrške i sigurnosti u kojoj je moguće raspravljati bolesniku emocionalno relevantne probleme, dakle odnos s terapeutom utemeljen na empatiji, otvorenosti i pružanje bolesniku mogućnosti da spontano opiše svoj doživljaj života i bolesti te pomoću transfera na terapeuta ponovo proradi prošla iskustva, misli i osjećaje koje je doživljavao u ranijim odnosima s važnim drugima (168). Istraživanje je imalo i kontrolnu skupinu liječenu samo uobičajenom terapijom. Prosječna dob sudionika bila je jednaka dobi u našem istraživanju (37 godina), ali je uzorak uključivao i 35% žena. Usporediv udio sudionika živio je sam i bio nezaposlen ili u mirovini. Čak je i trajanje praćenja nakon završetka intervencije do ponovljenog mjerenja težine psihotičnih simptoma bilo jednako (tri mjeseca), dok je težina psihotičnih simptoma mjerena ukupnim rezultatom PANSS ljestvice u našem istraživanju bila nešto viša (111 u odnosu na 96). Snižavanje ukupnog rezultata PANSS-a do tri mjeseca nakon intervencije bilo je u tom referentnom istraživanju -3% i nije bilo statistički značajno, dakle osjetno manje nego u našem istraživanju (-28%) (168). Jedno od mogućih objašnjenja ovako velikih razlika jest u unaprjeđenju učinkovitosti standardne terapije tijekom 12 godina koliko je prošlo između dva istraživanja. Drugo objašnjenje povezano je s varijabilnošću realizacije suportivne terapije između pojedinih terapeuta. U referentnom istraživanju suportivnu psihoterapiju pružalo je 16 zdravstvenih radnika, primarno medicinskih sestara, ali i psihijatara i radnih terapeuta bez prethodnih formalnih edukacija iz psihoterapije. Štoviše, protokol suportivne psihoterapije bio je

razvijen specifično za to istraživanje i terapeuti su prošli kratku edukaciju i superviziju provođenja protokola koji prije istraživanja nije bio empirijski validiran. U našem istraživanju sve intervencije provela je pristupnica, psihijatar s dugogodišnjim iskustvom i edukacijama iz psihodinamski orijentirane grupe psihoterapije. U mjeri u kojoj je ovo posljednje objašnjenje razlika u učinku točno, smanjuje se jedna od važnih pretpostavljenih prednosti GSP, naime njen dobar omjer troškova (izazvanih edukacijom i višom cijenom rada educiranog specijalista, psihijatra) i koristi (dobrih dodatnih ishoda liječenja). Budućim istraživanjima valjalo bi provjeriti hipotezu o relevantnom doprinosu osobe terapeuta učinku GSP. Jedan od mogućih mehanizama učinka GSP na pozitivne psihotične simptome može biti preko njihovog učinka na suradljivost bolesnika.

#### 6.4. Nepovoljan učinak GSP na negativne simptome

U istraživanjima učinaka psihoterapijskih intervencija na negativne simptome vrlo je čest nalaz potpuni izostanak takvog učinka ili njegova nedovoljno jasna izraženost koja onemogućava konkluzivno zaključivanje (101). U nedavnoj meta-analizi psihoterapijskog dodatnog liječenja shizofrenije rezistentne na terapiju, od 42 uključene studije dovoljne kvalitete, njih 10 (24%) došlo je statistički značajno smanjivanje težine negativnih simptoma (101). Naše istraživanje je pokazalo da GSP dovodi do pogoršanja negativnih simptoma, za razliku od drugih istraživanja koja su pokazala ili izostanak učinka ili upravo suprotno poboljšanje. Jedno od tumačenja je da kratke psihoterapije predstavljaju tek uvod u psihoterapiju jer ne mogu riješiti dugotrajne poteškoće koje su dovele do negativnih simptoma koje psihodinamski imaju značenje obrane od komunikacije zbog poteškoća u komunikaciji koja izaziva uznemirenje.

Potvrda ovog tumačenja leži u našoj opservaciji da su se u grupi često pojavljivali vrlo burni osjećaji straha i agresivnosti pa su negativni simptomi u tom kontekstu bili obrambeni.

#### 6.5. Nepovoljan učinak GSP na autistične simptome

U istraživanju prediktora kvalitete terapijskog saveza u GSP, određenog kao emocionalni i odnos suradnje između pacijenta i terapeuta, utvrđeno je kako je njegova veća kvaliteta povezana s manjom autističkom preokupacijom pacijenta (169). Bolji terapijski savez umjereno je povezan s boljom suradljivošću, redovitijim sudjelovanjem na GSP i boljim njenim ishodima. U našem je istraživanju rezultat podljestvice autistične preokupacije iz pentagonalnog modela PANSS-a bio gotovo tri puta viši nego u istraživanju Johnson i suradnika iz 2008. Visok rezultat na toj ljestvici bio je u njihovom istraživanju drugi najvažniji prediktor kvalitete terapijskog saveza ( $b=-3,52$ ;  $s.e.=1,29$ ;  $ss=43$ ;  $t=-2,74$ ;  $p=0,009$ ), nakon kvalitete uvida mjerene kao prosjek cijele grupe ( $b=7,53$ ;  $s.e.=1,95$ ;  $ss=7$ ,  $t=3,86$ ;  $p=0,006$ ). Dakle, u tom je istraživanju svakim bodom povećavanja rezultata autistične preokupacije, aritmetička sredina ljestvice kvalitete terapijskog saveza bila manja za 3,52 boda. Ako bismo na naše istraživanje primijenili te tri premise: veliki značaj autistične preokupacije za kvalitetu terapijskog saveza, gotovo tri puta viši rezultat autistične preokupacije u našem istraživanju, nego u istraživanju Johnson i suradnika te na koncu značaj terapijskog saveza za ishode GSP, time bismo dijelom mogli objasniti rezultat našeg istraživanja prema kojem je učinak na autistične simptome bio statistički značajno lošiji u ispitivanoj nego u kontrolnoj skupini. Takav zaključak indicirao bi potrebu za nekom vrstom trijaže pacijenata za GSP koja bi se

temeljila na strukturi psihotičnih simptoma. Budućim istraživanima, osim što bi valjalo provjeriti te nalaze, trebalo bi i ispitati razlike u učinku GSP u općoj populaciji pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na populaciju koja je prošla probir na nižu autističnu preokupaciju. Za razvoj terapijskog saveza u grupnoj psihoterapiji potreban je razvoj kohezije u grupi. U grupama sa osobama s psihozom često je potrebno duže vremensko razdoblje za razvoj kohezije u grupi nego što je bilo vremensko trajanje grupe u ovom istraživanju. U ovom istraživanju nismo mjerili koheziju u grupi koja je važan terapijski faktor povezan s poboljšanjem psihičkog stanja (175), čemu sigurno treba obratiti pozornost u budućim istraživanjima. Selekcija pacijenata također može imati utjecaja na ishod. Bolje funkcionirajući pacijenti mogu imati više koristi od grupa u kojima se događa interakcija, dok slabije funkcionirajući mogu biti pretjerano stimulirani.

#### 6.6. Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje nije potvrdilo pozitivne učinke grupne suportivne psihoterapije u bolničkim uvjetima, kao što su to potvrdila neka druga slična istraživanja. Jedno od ozbiljnih ograničenja je što nisu istraživani drugi čimbenici koji dovode do rehospitalizacije te nisu ispitivani terapijski čimbenici grupe koji su odgovorni za pozitivne učinke grupne psihoterapije kao što je to uljevanje nade te kohezija i odnos prema terapeutu što je utvrđeno u drugim istraživanjima kao relevantno za dobre ishode.

## 7. Zaključak

Naše istraživanje nije potvrdilo učinak GSP na rjeđe rehospitalizacije tijekom prvih 12 mjeseci, niti na kvalitetu života tri mjeseca nakon završetka intervencije. Indiciralo je, međutim, učinke GSP na smanjivanje težine pozitivnih simptoma shizofrenije, ali moguće čak i nepovoljne učinke na negativne i autistične simptome te na simptome uzbuđenja. Ovi rezultati su značajni za planiranje programa grupne psihoterapije u bolničkim sredinama kako bi se izbjegli negativni učinci GSP-a jer upućuju na potrebu uvođenja protokola o provođenju intervencije i edukacije osoblja koji bi pomogao voditeljima grupa u provođenju postupka vezano za određivanje ciljeva, postupcima s emocijama i povećanju otpornosti na stres, podržavanju učinkovitih obrana kako bi se potaknuo proces ego osnaživanja koji je glavni cilj suportivne psihodinamske psihoterapije.

## 8. Sažetak

Raspoložive farmakološke i psihosocijalne metode još uvijek kod velikog broja pacijenata ne dovode do zadovoljavajućih rezultata za oboljele od shizofrenije. Brojna istraživanja i kliničko iskustvo upućuju da bi grupna psihoterapija mogla pomoći u poboljšanju ishoda liječenja, stoga je važno istražiti ovo područje kako bi se mogli definirati standardi za psihijatrijsku praksu. Hipoteza našeg istraživanja bila je da su bolesnici oboljeli od shizofrenije liječeni GSP i farmakoterapijom rjeđe su rehospitalizirani tijekom prvih 12 mjeseci nakon otpusta, nego bolesnici oboljeli od shizofrenije liječeni samo farmakoterapijom. Za potrebu provjere te hipoteze proveli smo unicentričnu, randomiziranu kontroliranu, nezaslijepljenu studiju u Zavodu za integralnu psihijatriju I Klinike za psihijatriju Vrapče tijekom 2015. i 2016. godine. Protokol istraživanja odobrila su Etička povjerenstva Klinike za psihijatriju Vrapče i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U istraživanje smo uključili 121 bolesnika pa ih 60 nasumično podijelili u skupinu liječenu GSP i standardnom farmakoterapijom, a 60 u skupinu liječenu samo standardnom farmakoterapijom. Nismo potvrdili učinak GSP na rjeđe rehospitalizacije tijekom prvih 12 mjeseci niti na kvalitetu života tri mjeseca nakon završetka intervencije. Potvrdili smo učinke GSP na smanjivanje težine pozitivnih simptoma shizofrenije, ali moguće čak i nepovoljne učinke na negativne psihotične simptome, na autistične simptome te na simptome uzbuđenja. Rezultati upućuju na potrebu uvođenja protokola za provođenje kratke bolničke psihoterapije koji bi uključio ciljeve i postupke koji će potaknuti procese ego osnaženja.

## 9. Summary

### Group supportive psychotherapy efficacy in treatment of schizophrenia,

Nataša Đuran, 2021. g.

Therapies for schizophrenia available today are unsatisfactory in a relatively large number of patients. Group supportive, psychodynamically oriented psychotherapy is a relatively affordable intervention of lower cost and duration and could be used as adjunctive therapy to standard psychopharmaceutical therapy and other psychotherapeutic methods. The hypothesis of our study was that patients with schizophrenia treated with GSP and pharmacotherapy were less likely to be rehospitalized during the first 12 months after discharge than patients with schizophrenia treated with pharmacotherapy alone. To test this hypothesis, we conducted a unicentric, randomized controlled, non-blinded study at the Department of Integral Psychiatry and the Clinic for Psychiatry Vrapče during 2015 and 2016. The study protocol was approved by the Ethics Committees of the Clinic for Psychiatry Vrapče and the Faculty of Medicine, University of Zagreb. We included 121 patients in the study, and randomly allocated 60 of them into the group treated with GSP and standard pharmacotherapy, and 60 into the group treated with standard pharmacotherapy only. We did not confirm the effect of GSP on less frequent rehospitalizations during the first 12 months, nor on quality of life three months after the end of the intervention. We confirmed the effects of GSP on reducing the severity of positive symptoms of schizophrenia, but possibly even adverse effects on negative psychotic symptoms, on autistic symptoms, and on arousal symptoms.



## 10. Popis literature

1. Tonna M, Ossola P, Marchesi C, Bettini E, Lasalvia A, Bonetto C, Lenzi J, Rucci P, Iozzino L, Cellini M, Comacchio C. Dimensional structure of first episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*. 2019 Dec;13(6):1431-8.
2. Ropper AH. Stephen R. Marder, MD, and Tyrone D. Cannon, Ph. D. *N Engl J Med*. 2019;381:1753-61.
3. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia—an overview. *JAMA psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):201-10.
4. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Molecular psychiatry*. 2019 Jun;24(6):776-94.
5. Jurišić D, Čavar I, Sesar A, Sesar I, Vukojević J, Čurković M. New insights into schizophrenia: a look at the eye and related structures. *Psychiatria Danubina*. 2020 Apr 16;32(1):60-9.
6. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017 Apr 1;4(4):295-301.
7. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, Siskind D, Rosenbaum S, Galletly C, Allan S, Caneo C, Carney R, Carvalho AF, Chatterton ML. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for

- protecting physical health in people with mental illness. *The Lancet Psychiatry*. 2019 Aug 1;6(8):675-712.
8. Peralta V, Cuesta MJ. Eugen Bleuler and the schizophrenias: 100 years after. *Schizophrenia bulletin*. 2011 Nov 1;37(6):1118-20.
  9. Svjetska zdravstvena organizacija (1999) Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, MKB 10 - deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada.
  10. World Health Organization (2020) International Classification of Diseases 11th Revision. Available at: <https://icd.who.int/en> (Accessed: 5 August 2020).
  11. American Psychiatric Association (2020) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm> (Accessed: 5 July 2020).
  12. Wong TY, Radua J, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Albajes-Eizagirre A, Solanes A, Canales-Rodriguez EJ, Guerrero-Pedraza A, Sarro S, Kircher T, Nenadic I. An overlapping pattern of cerebral cortical thinning is associated with both positive symptoms and aggression in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychological medicine*. 2019 Jan 1:1-2.
  13. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020;16:519.
  14. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *The Lancet Psychiatry*. 2018 Aug 1;5(8):664-77.

15. Strauss GP, Nuñez A, Ahmed AO, Barchard KA, Granholm E, Kirkpatrick B, Gold JM, Allen DN. The latent structure of negative symptoms in schizophrenia. *JAMA psychiatry*. 2018 Dec 1;75(12):1271-9.
16. Ahmed AO, Kirkpatrick B, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Bertolino A, Rocca P, Maj M, Kaiser S, Bischof M, Hartmann-Riemer MN. Cross-cultural validation of the 5-factor structure of negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2019 Mar 7;45(2):305-14.
17. Kaneko K. Negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: two key symptoms negatively influencing social functioning. *Yonago acta medica*. 2018;61(2):091-102.
18. Walton E, Hibar DP, van Erp TG, Potkin SG, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Suarez-Pinilla P, Van Haren NE, de Zwarte SM, Kahn RS, Cahn W. Left medial orbitofrontal cortical thinning is associated with negative symptom severity in schizophrenia: a meta-analysis by the ENIGMA-Schizophrenia consortium. *Psychological medicine*. 2018 Jan;48(1):82.
19. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2017 Oct 1;47(14):2401.
20. Ahmed AO, Richardson J, Buckner A, Romanoff S, Feder M, Oragunye N, Ilnicki A, Bhat I, Hoptman MJ, Lindenmayer JP. Do cognitive deficits predict negative emotionality and aggression in schizophrenia?. *Psychiatry research*. 2018 Jan 1;259:350-7.

21. Hasson-Ohayon I, Goldzweig G, Lavi-Rotenberg A, Luther L, Lysaker PH. The centrality of cognitive symptoms and metacognition within the interacting network of symptoms, neurocognition, social cognition and metacognition in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2018 Dec 1;202:260-6.
22. Anda L, Brønnick KS, Johnsen E, Kroken RA, Jørgensen H, Løberg EM. The course of neurocognitive changes in acute psychosis: relation to symptomatic improvement. *PLoS One*. 2016 Dec 15;11(12):e0167390.
23. Huang M, Huang Y, Yu L, Hu J, Chen J, Jin P, Xu W, Wei N, Hu S, Qi H, Xu Y. Relationship between negative symptoms and neurocognitive functions in adolescent and adult patients with first-episode schizophrenia. *BMC psychiatry*. 2016 Dec 1;16(1):344.
24. Kugathasan P, Wu H, Gaughran F, Nielsen RE, Pritchard M, Dobson R, Stewart R, Stubbs B. Association of physical health multimorbidity with mortality in people with schizophrenia spectrum disorders: Using a novel semantic search system that captures physical diseases in electronic patient records. *Schizophrenia research*. 2020 Feb 1;216:408-15.
25. Köhler-Forsberg O, Sørensen HJ, Benros ME, Petersen L, Gasse C. Association between prior somatic disease and 5-year relapse risk among 11,856 incident patients with schizophrenia. *European Psychiatry*. 2019 Jun;59:1-7.
26. Dziwota E, Stepulak MZ, Włoszczak-Szubzda A, Olajossy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018 Mar 14;25(1):50-5.

27. Szkultecka-Dębek M, Walczak J, Augustyńska J, Miernik K, Stelmachowski J, Pieniążek I, Obrzut G, Pogroszewska A, Paulic G, Antolic S, Pecenak J. Assessment of quality of life in patients with schizophrenia and their caregivers in selected Central and Eastern European countries: A literature review. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*. 2015(1):76-92.
28. Štrkalj Ivezić S, Alfonso Sesar M, Mužinić L. Effects of a group psychoeducation program on self-stigma, empowerment and perceived discrimination of persons with schizophrenia. *Psychiatria Danubina*. 2017 Mar 20;29(1):66-73.
29. Seeman MV. Does gender influence outcome in schizophrenia?. *Psychiatric Quarterly*. 2019 Mar 15;90(1):173-84.
30. Hinterbuchinger B, König D, Gmeiner A, Listabarth S, Fellingner M, Thenius C, Baumgartner JS, Vyssoki S, Waldhoer T, Vyssoki B, Pruckner N. Seasonality in schizophrenia—An analysis of a nationwide registry with 110,735 hospital admissions. *European Psychiatry*. 2020;63(1).
31. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric Genetics*. 2020 Feb 1;30(1):1-9.
32. Rees E, O'Donovan MC, Owen MJ. Genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2015 Apr 1;2:8-14.
33. Arslan A. Mapping the schizophrenia genes by neuroimaging: the opportunities and the challenges. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Jan;19(1):219.

34. Martin D, Croft J, Pitt A, Strelchuk D, Sullivan S, Zammit S. Systematic review and meta-analysis of the relationship between genetic risk for schizophrenia and facial emotion recognition. *Schizophrenia Research*. 2020 Jan 11.
35. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry*. 2017 Oct;16(3):227-35.
36. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2017 Jan 1;81(1):9-20.
37. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JP, Reichenberg A, Phiphophatsanee N, Amir T, Yenn Thoo H, Oliver D, Davies C, Morgan C, McGuire P. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*. 2018 Feb;17(1):49-66.
38. Stilo SA, Murray RM. Non-genetic factors in schizophrenia. *Current psychiatry reports*. 2019 Oct 1;21(10):100.
39. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Spuch C, Caruncho HJ, González-Fernandez Á, Olivares JM, Agís-Balboa RC. Cytokines dysregulation in schizophrenia: A systematic review of psychoneuroimmune relationship. *Schizophrenia Research*. 2018 Jul 1;197:19-33.
40. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10.
41. Evangelos K, Diomidis A, Garyfallos GD. The Role of Cortisol in First Episode of Psychosis: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*. 2014 Nov 1;16(11).

42. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, Fischer A, Schulze TG, Koutsouleris N, Falkai P. Childhood trauma in schizophrenia: current findings and research perspectives. *Frontiers in neuroscience*. 2019 Mar 21;13:274.
43. Hu ML, Zong XF, Mann JJ, Zheng JJ, Liao YH, Li ZC, He Y, Chen XG, Tang JS. A review of the functional and anatomical default mode network in schizophrenia. *Neuroscience bulletin*. 2017 Feb 1;33(1):73-84.
44. Pruessner M, Bechara-Evans L, Pira S, Joober R, Collins DL, Pruessner JC, Malla AK. Interplay of hippocampal volume and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function as markers of stress vulnerability in men at ultra-high risk for psychosis. *Psychological medicine*. 2017 Feb;47(3):471-83.
45. Johnstone E, Frith CD, Crow TJ, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *The Lancet*. 1976 Oct 30;308(7992):924-6.
46. Gründer G, Cumming P. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Current status. In *The Neurobiology of Schizophrenia* 2016 Jan 1 (pp. 109-124). Academic Press.
47. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS spectrums*. 2018 Jun;23(3):187-91.
48. Quednow BB, Geyer MA, Halberstadt AL. Serotonin and schizophrenia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* 2020 Jan 1 (Vol. 31, pp. 711-743). Elsevier.
49. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2019 May;73(5):204-15.

50. Vostrikov VM. Neuromorphological Aspects of the GABAergic Hypothesis of the Pathogenesis of Schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020 Sep 2:1-6.
51. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry*. 2017 Oct;16(3):227-35.
52. Weinberger DR. Future of days past: neurodevelopment and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2017 Oct 21;43(6):1164-8.
53. Lieberman JA, Girgis RR, Brucato G, Moore H, Provenzano F, Kegeles L, Javitt D, Kantrowitz J, Wall MM, Corcoran CM, Schobel SA. Hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia: a selective review and hypothesis for early detection and intervention. *Molecular psychiatry*. 2018 Aug;23(8):1764-72.
54. Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Cremaschi L, Carlo Altamura A. Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: comparison with physiological brain development and aging. *Psychiatria Danubina*. 2017 Mar 20;29(1):24-7.
55. Liu J, Chua JJ, Chong SA, Subramaniam M, Mahendran R. The impact of emotion dysregulation on positive and negative symptoms in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Journal of Clinical Psychology*. 2020 Apr;76(4):612-24.
56. Westen D. The scientific legacy of Sigmund Freud: Toward a psychodynamically informed psychological science. *Psychological Bulletin*. 1998 Nov;124(3):333.
57. Hamm JA, Lysaker PH. Psychoanalytic phenomenology of schizophrenia: Synthetic metacognition as a construct for guiding investigation. *Psychoanalytic Psychology*. 2016 Jan;33(1):147.



58. Štrkalj Ivezić S, Urlič I. The capacity to use the group as a corrective symbiotic object in group analytic psychotherapy for patients with psychosis. *Group Analysis*. 2015 Sep;48(3):315-31.
59. Corradi RB. A conceptual model of transference and its psychotherapeutic application. *Journal of the American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry*. 2006 Sep;34(3):415-39.
60. Mahler MS, Pine F, Bergman A. *The Psychological Birth of the Human Infant. Symbiosis and Individuation*. New York (Basic Books) 1975.
61. Searles HF. *The Self and the Object World: By Edith Jacobson*. (New York: Int. Univ. Press, 1964; London, Hogarth, 1965. Pp. 250. \$5.00. *International Journal of Psycho-Analysis*. 1965;46:529-32.
62. Bendall S, Jackson HJ, Hulbert CA, McGorry PD. Childhood trauma and psychotic disorders: a systematic, critical review of the evidence. *Schizophrenia bulletin*. 2008 May 1;34(3):568-79.
63. Fromm-Reichmann F. The academic lecture: Psychotherapy of schizophrenia. *American journal of Psychiatry*. 1954 Dec;111(6):410-9.
64. Pao PN. *Schizophrenic disorders: Theory and treatment from a psychodynamic point of view*. International Universities PressInc; 1979.
65. Owens KA, Haddock G, Berry K. The role of the therapeutic alliance in the regulation of emotion in psychosis: An attachment perspective. *Clinical psychology & psychotherapy*. 2013 Nov;20(6):523-30.

66. Korver-Nieberg N, Berry K, Meijer CJ, de Haan L. Adult attachment and psychotic phenomenology in clinical and non-clinical samples: A systematic review. *Psychology and Psychotherapy: theory, research and practice*. 2014 Jun;87(2):127-54.
67. Karon BP. The tragedy of schizophrenia without psychotherapy. *Journal of the American Academy of Psychoanalysis and Dynamic Psychiatry*. 2003 Mar 1;31(1: Special issue):89-118.
68. Gaztambide DJ. Review of Psychoanalytic theory and cultural competence in psychotherapy.
69. Soreanu R. The psychic life of fragments: Splitting from Ferenczi to Klein. *The American Journal of Psychoanalysis*. 2018 Dec 1;78(4):421-44.
70. Segal H. *Introduction to the work of Melanie Klein*. Routledge; 2018 Mar 26.
71. Kernberg OF. *Object relations theory and clinical psychoanalysis*. Jason Aronson; 1995 Jun 1.
72. Baker HS, Baker MN. Heinz Kohut's self psychology: An overview. *American Journal of Psychiatry*. 1987 Jan;144(1):1-9.
73. Rutter M, Brown GW. The reliability and validity of measures of family life and relationships in families containing a psychiatric patient. *Social Psychiatry*. 1966 Aug;1(1):38-53.
74. Leff J, Kuipers L, Berkowitz R, Sturgeon D. A controlled trial of social intervention in the families of schizophrenic patients: two year follow-up. *The British Journal of Psychiatry*. 1985 Jun;146(6):594-600.

75. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*. 1998 Jun 1;55(6):547-52.
76. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia—a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*. 2001 Jan 1;27(1):73-92.
77. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychological medicine*. 2002;32(5):763-82.
78. PIM C. The effects of family interventions on relatives' burden: A meta-analysis. *Journal of mental health*. 1999 Jan 1;8(3):275-85.
79. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med*. 2001;31(2):189-95.
80. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, Van Os J, Bentall RP. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*. 2012 Jun 18;38(4):661-71.
81. Grubaugh AL, Zinzow HM, Paul L, Egede LE, Frueh BC. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in adults with severe mental illness: A critical review. *Clinical psychology review*. 2011 Aug 1;31(6):883-99.

82. Shevlin M, Houston JE, Dorahy MJ, Adamson G. Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophrenia bulletin*. 2008 Jan 1;34(1):193-9.
83. Sartorius N, Schulze H. Reducing the stigma of mental illness: a report from a global association. Cambridge University Press; 2005 May 26.
84. Sartorius N. Stigma and mental health. *Lancet (London, England)*. 2007 Sep 1;370(9590):810-1.
85. Henderson C, Noblett J, Parke H, Clement S, Caffrey A, Gale-Grant O, Schulze B, Druss B, Thornicroft G. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. *The Lancet Psychiatry*. 2014 Nov 1;1(6):467-82.
86. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2014 Feb 12;348.
87. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular psychiatry*. 2005 Jan;10(1):79-104.
88. Mørup MF, Kymes SM, Oudin Åström D. A modelling approach to estimate the prevalence of treatment-resistant schizophrenia in the United States. *PloS one*. 2020 Jun 4;15(6):e0234121.
89. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral

antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-51.

90. Samara MT, Nikolakopoulou A, Salanti G, Leucht S. How many patients with schizophrenia do not respond to antipsychotic drugs in the short term? An analysis based on individual patient data from randomized controlled trials. *Schizophrenia bulletin*. 2019 Apr 25;45(3):639-46.
91. Jann MW, Penzak SR. Long-acting injectable second-generation antipsychotics: an update and comparison between agents. *CNS drugs*. 2018 Mar 1;32(3):241-57.
92. Vuksan-Ćusa B, Jakovljević M, Šagud M, Peleš AM, Marčinko D, Topić R, Mihaljević S, Sertić J. Metabolic syndrome and serum homocysteine in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second generation antipsychotics. *Psychiatry research*. 2011 Aug 30;189(1):21-5.
93. Camacho-Gomez, M. and Castellvi, P. (2019) 'Effectiveness of Family Intervention for Preventing Relapse in First-Episode Psychosis Until 24 Months of Follow-up: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.', *Schizophrenia bulletin*, May 3(sbz038), p. Epub ahead of print. doi: 10.1093/schbul/sbz038.
94. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegeting H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018 Jun 1;89:111-8.

95. Marzouk T, Winkelbeiner S, Azizi H, Malhotra AK, Homan P. Transcranial magnetic stimulation for positive symptoms in schizophrenia: A systematic review. *Neuropsychobiology*. 2019 Sep 10:1-3.
96. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(2).
97. Micoulaud JF, Quiles C, Belzeaux R, Adida M, Azorin JM. Negative symptoms of schizophrenia: from electrophysiology to electrotherapy. *L'Encephale*. 2015 Dec;41(6 Suppl 1):6S50-.
98. Sabe M, Kaiser S, Sentissi O. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *General hospital psychiatry*. 2020 Jan 1;62:13-20.
99. Girdler SJ, Confino JE, Woesner ME. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review. *Psychopharmacology bulletin*. 2019 Feb 15;49(1):56.
100. Goldfried MR. Obtaining consensus in psychotherapy: What holds us back?. *American Psychologist*. 2019 May;74(4):484.
101. Polese D, Fornaro M, Palermo M, De Luca V, De Bartolomeis A. Treatment-resistant to antipsychotics: a resistance to everything? Psychotherapy in treatment-resistant schizophrenia and nonaffective psychosis: a 25-year systematic review and exploratory meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2019 Apr 17;10:210.
102. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, Lehman A, Tenhula WN, Calmes C, Pasillas RM, Peer J. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial

- treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*. 2010 Jan 1;36(1):48-70.
103. Petrović BR, Grah M, Janović MB, Brečić P, Stijačić D, Mužinić L, Čačić P, Jandrić K, Grubiša M, Bradaš Z, Pjević Z. PSIHIČKI POREMEĆAJI SA PSIHOZOM I SHIZOFRENIJA.
104. Bighelli I, Leucht C, Huhn M, Reitmeir C, Schwermann F, Wallis S, Davis JM, Leucht S. Are randomized controlled trials on pharmacotherapy and psychotherapy for positive symptoms of schizophrenia comparable? A systematic review of patient and study characteristics. *Schizophrenia Bulletin*. 2020 Apr 10;46(3):496-504.
105. Spaulding WD, Reed D, Sullivan M, Richardson C, Weiler M. Effects of cognitive treatment in psychiatric rehabilitation. *Schizophrenia bulletin*. 1999 Jan 1;25(4):657-76.
106. Oltmanns TF, Neale JM. Schizophrenic performance when distractors are present: Attentional deficit or differential task difficulty?. *Journal of abnormal psychology*. 1975 Jun;84(3):205.
107. Weinberger DR. Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in neurosciences*. 1988 Jan 1;11(8):367-70.
108. Wexler BE, Bell MD. Cognitive remediation and vocational rehabilitation for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2005 Jan 1;31(4):931-41.
109. Galletly CA, Clark CR, MacFarlane AC. Treating cognitive dysfunction in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2000 Mar;25(2):117.

110. Rector NA, Beck AT. Cognitive Behavioral Therapy for Schizophrenia: An Empirical Review Neil A. Rector, PhD and Aaron T. Beck, MD (2001). Reprinted from the *J Nerv Ment Dis* 189: 278–287. *The Journal of nervous and mental disease*. 2012 Oct 1;200(10):832-9.
111. Bouchard S, Vallières A, Roy MA, Maziade M. Cognitive restructuring in the treatment of psychotic symptoms in schizophrenia: A critical analysis. *Behavior Therapy*. 1996 Mar 1;27(2):257-77.
112. Kurtz MM, Mueser KT. A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2008 Jun;76(3):491.
113. Kopelowicz A, Liberman RP, Zarate R. Recent advances in social skills training for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2006 Oct 1;32(suppl\_1):S12-23.
114. Liberman RP, Eckman TA. Dissemination of skills training modules to psychiatric facilities: Overcoming obstacles to the utilisation of a rehabilitation innovation. *The British Journal of Psychiatry*. 1989 Jul;155(S5):117-22.
115. Bellak AS, Mueser KT, Gingerich S, Agresta J. Social skills training for schizophrenia.
116. Gottdiener WH, Haslam N. The benefits of individual psychotherapy for people diagnosed with schizophrenia: A meta-analytic review. *Ethical Human Sciences and Services*. 2002 Jan 1;4(3):163-87.
117. Harder S, Køster A, Valbak K, Rosenbaum B. Five-year follow-up of supportive psychodynamic psychotherapy in first-episode psychosis: long-term outcome in social functioning. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*. 2014 Jun;77(2):155-68.



118. Alanen YO, de Chávez MG, Silver AL, Martindale B, editors. Psychotherapeutic approaches to schizophrenic psychoses: Past, present and future. Routledge; 2009 Jun 2.
119. Gottdiener WH, Haslam N. The benefits of individual psychotherapy for people diagnosed with schizophrenia: A meta-analytic review. *Ethical Human Sciences and Services*. 2002 Jan 1;4(3):163-87.
120. Rosenbaum B, Harder S, Knudsen P, Køster A, Lindhardt A, Lajer M, Valbak K, Winther G. Supportive psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for first-episode psychosis: two-year outcome. *Psychiatry: Interpersonal & Biological Processes*. 2012 Dec;75(4):331-41.
121. Lucas R. Psychoanalytic Controversies: The relationship between psychoanalysis and schizophrenia. *The International Journal of Psychoanalysis*. 2003 Feb 1;84(1):3-9.
122. Rockland LH. Psychoanalytically oriented supportive therapy: literature review and techniques. *Journal of the American Academy of Psychoanalysis*. 1989 Sep;17(3):451-62.
123. Rosenbaum B, Martindale B, Summers A. Supportive psychodynamic psychotherapy for psychosis. *Advances in psychiatric treatment*. 2013 Jul;19(4):310-8.
124. Štrkalj Ivezić S, Urlić I. The capacity to use the group as a corrective symbiotic object in group analytic psychotherapy for patients with psychosis. *Group Analysis*. 2015 Sep;48(3):315-31.
125. Roberts J, Pines M. Group-analytic psychotherapy. *International Journal of Group Psychotherapy*. 1992 Oct 1;42(4):469-94.

126. Aschbach C, Schermer V. Object relations, the self, and the group: A conceptual paradigm. Newyork: Rotledge. 1987.
127. Bernard H, Burlingame G, Flores P, Greene L, Joyce A, Kobos JC, Leszcz M, MacNair-Semands RR, Piper WE, McEaney AM, Feirman D. Clinical practice guidelines for group psychotherapy. *International Journal of Group Psychotherapy*. 2008 Oct 1;58(4):455-542.
128. Chazan R. Group analytic therapy with schizophrenic outpatients. *Group*. 1993 Sep 1;17(3):164-78.
129. Restek-Petrović B, Gregurek R, Petrović R, Orešković-Krezler N, Mihanović M, Ivezić E. Social functioning of patients with psychotic disorders in long-term psychodynamic group psychotherapy: preliminary research. *Psychiatria Danubina*. 2014 Jun 17;26(2):0-126.
130. Svien H, Burlingame GM. Trends in Modern Group Psychotherapy for Schizophrenia. *International Journal of Group Psychotherapy*. 2019 Jul 3;69(3):347-52.
131. Restek-Petrović B, Gregurek R, Petrović R, Orešković-Krezler N, Mihanović M, Ivezić E. Characteristics of the group process in long-term psychodynamic group psychotherapy for patients with psychosis. *International Journal of Group Psychotherapy*. 2016 Jan 2;66(1):132-43.
132. Kanas N. Group therapy for schizophrenic patients. American Psychiatric Association; 1996.
133. Gabrovšek VP. Inpatient group therapy of patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina*. 2009 Mar 10;21(1):67-72.

134. Tarrier N, Kinney C, McCarthy E, Humphreys L, Wittkowski A, Morris J. Two-year follow-up of cognitive-behavioral therapy and supportive counseling in the treatment of persistent symptoms in chronic schizophrenia. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2000 Oct;68(5):917.
135. García-Cabeza I, González de Chávez M. Therapeutic factors and insight in group therapy for outpatients diagnosed with schizophrenia. *Psychosis*. 2009 Aug 1;1(2):134-44.
136. Schermer VL, Pines ME. *Group psychotherapy of the psychoses: Concepts, interventions and contexts*. Jessica Kingsley Publishers; 1999.
137. Restek-Petrović B, Mayer N, Grah M. Psychodynamic Group Psychotherapy in the Early Intervention Program for Patients With Psychosis (RIPEPP). *Psychiatria Danubina*. 2018 Jun 1;30(Suppl 4):198-202.
138. Radcliffe J, Bird L. Talking therapy groups on acute psychiatric wards: patients' experience of two structured group formats. *BJPsych bulletin*. 2016 Aug;40(4):187-91.
139. Kanas N. Group psychotherapy with bipolar patients: A review and synthesis. *International journal of group psychotherapy*. 1993 Jul 1;43(3):321-33.
140. Kanas N. Inpatient and outpatient group therapy for schizophrenic patients. *American journal of psychotherapy*. 1985 Jul;39(3):431-9.
141. Kongara S, Douglas C, Martindale B, Summers A. Individual psychodynamic therapy for psychosis: a Delphi study. *Psychosis*. 2017 Jul 3;9(3):216-24.
142. Štrkalj-Ivezić S, Urlić I, Restek Petrović B. Rad u grupi i grupna psihoterapija. *Rehabilitacija u psihijatriji. Psihobiosocijalni pristup*. 2010:146-54.

143. Stijažiu D, Jendrižko T, Biožina SM. Guidelines for individual and group psychodynamic psychotherapy for the treatment of persons diagnosed with psychosis and/or schizophrenia. *Psychiatria Danubina*. 2017;29(3):432-40.
144. García-Cabeza I, Ducajú M, Chapela E, González de Chávez M. Therapeutic factors in patient groups with psychosis. *Group Analysis*. 2011 Dec;44(4):421-38.
145. Yalom ID, Leszcz M. The therapeutic factors. *The theory and practice of group psychotherapy*. 1995:70-101.
146. ŠTRKALJ IVEZIĆ SL, JUKIĆ V, ŠTIMAC GRBIĆ DA, ČELIĆ I, BREČIĆ P, SILOBRČIĆ RADIĆ MA, BAGARIĆ A, ČURKOVIĆ M. Organizacija liječenja oboljelih od mentalnih poremećaja u Republici Hrvatskoj. *Acta medica Croatica*. 2018 Apr 20;72(2):179-87.
147. García-Cabeza I, Ducajú M, Chapela E, González de Chávez M. Therapeutic factors in patient groups with psychosis. *Group Analysis*. 2011 Dec;44(4):421-38.
148. Maxmen JS. Group therapy as viewed by hospitalized patients. *Archives of General Psychiatry*. 1973 Mar 1;28(3):404-8.
149. McCabe R, Saidi M, Priebe S. Patient-reported outcomes in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2007 Aug;191(S50):s21-8.
150. Buckley LA, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams CE. Supportive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).

151. Kösters M, Burlingame GM, Nachtigall C, Strauss B. A meta-analytic review of the effectiveness of inpatient group psychotherapy. *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice*. 2006 Jun;10(2):146.
152. Urlić I, De Chavez MG, editors. *Group therapy for psychoses*. Routledge; 2018 Sep 3.
153. World Medical Association (2013) ‘World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects.’, *JAMA*, 310(20), pp. 2191–4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
154. Herceg M, Jukić V, Vidović D, Erdeljić V, Čelić I, Kozumplik O, Bagarić D, Radić MS. Two-year rehospitalization rates of patients with newly diagnosed or chronic schizophrenia on atypical or typical antipsychotic drugs: retrospective cohort study. *Croatian medical journal*. 2008 Apr;49(2):215.
155. Hintze, J. (2013). *PASS 12*. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. [www.ncss.com](http://www.ncss.com).
156. Sealed Envelope Ltd. 2020. Simple randomisation service. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/>
157. Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry*. 2005 Mar 1;162(3):441-9.
158. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987 Jan 1;13(2):261-76.
159. Leucht S, Kissling W, Davis JM. The PANSS should be rescaled. *Schizophrenia bulletin*. 2010 May 1;36(3):461-2.

160. Obermeier M, Mayr A, Schennach-Wolff R, Seemüller F, Möller HJ, Riedel M. Should the PANSS be rescaled?. *Schizophrenia bulletin*. 2010 May 1;36(3):455-60.
161. White L, Harvey PD, Opler L, Lindenmayer JP. Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. *Psychopathology*. 1997;30(5):263-74.
162. StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC.
163. Irimia A. Brief day hospital mentalization based group psychotherapy for schizophrenia spectrum disorders: A feasibility study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2020;48(1):64-74.
164. Jones C, Hacker D, Meaden A, Cormac I, Irving CB, Xia J, Zhao S, Shi C, Chen J. Cognitive behavioural therapy plus standard care versus standard care plus other psychosocial treatments for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(11).
165. Klingberg S, Herrlich J, Wiedemann G, Wölwer W, Meisner C, Engel C, Jakobi-Malterre UE, Buchkremer G, Wittorf A. Adverse effects of cognitive behavioral therapy and cognitive remediation in schizophrenia: results of the treatment of negative symptoms study. *The Journal of nervous and mental disease*. 2012 Jul 1;200(7):569-76.
166. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, O'Carroll M, Barnes TR. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Archives of general psychiatry*. 2000 Feb 1;57(2):165-72.

167. Shawyer F, Farhall J, Mackinnon A, Trauer T, Sims E, Ratcliff K, Lerner C, Thomas N, Castle D, Mullen P, Copolov D. A randomised controlled trial of acceptance-based cognitive behavioural therapy for command hallucinations in psychotic disorders. *Behaviour research and therapy*. 2012 Feb 1;50(2):110-21.
168. Durham RC, Guthrie M, Morton RV, Reid DA, Treliving LR, Fowler D, MacDonald RR. Tayside–Fife clinical trial of cognitive–behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms: results to 3-month follow-up. *The British Journal of Psychiatry*. 2003 Apr;182(4):303-11.
169. Johnson DP, Penn DL, Bauer DJ, Meyer P, Evans E. Predictors of the therapeutic alliance in group therapy for individuals with treatment-resistant auditory hallucinations. *British Journal of Clinical Psychology*. 2008 Jun;47(2):171-84.
170. Penn DL, Meyer PS, Evans E, Wirth RJ, Cai K, Burchinal M. A randomized controlled trial of group cognitive-behavioral therapy vs. enhanced supportive therapy for auditory hallucinations. *Schizophrenia research*. 2009 Apr 1;109(1-3):52-9.
171. Klingberg S, Buchkremer G, Holle R, Mönking HS, Hornung WP. Differential therapy effects of psychoeducational psychotherapy for schizophrenic patients—results of a 2-year follow-up. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1999 May 1;249(2):66-72.
172. Cather C, Penn D, Otto MW, Yovel I, Mueser KT, Goff DC. A pilot study of functional Cognitive Behavioral Therapy (fCBT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2005 May 1;74(2-3):201-9.

173. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C.  
Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and  
cognitive behaviour therapy. *Psychological medicine*. 2002;32(5):763-82.
174. Valmaggia LR, Van Der Gaag M, Tarrier N, Pijnenborg M, Slooff CJ. Cognitive–  
behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical  
antipsychotic medication: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*.  
2005 Apr;186(4):324-30.
175. Yalom ID, Leszcz M. *The theory and practice of group psychotherapy*. Hachette UK;  
2020 Dec 1.



## 11. Kratki životopis

### **Rođenje:**

29.10.1972., Zagreb, Hrvatska

### **Radno mjesto:**

Klinika za psihijatriju "Vrapče"

### **Akademski curriculum:**

- Od 2010. Specijalistica psihijatrije pri Klinici za psihijatriju „Vrapče”,  
Zagreb,  
Hrvatska
- Od 2015. Subspecijalistica psihoterapije, Zagreb, Hrvatska
- Od 2012. Stalnim sudskom vještakinjom medicinske struke-psihijatrija,  
Zagreb,  
Hrvatska

### **Obrazovanje:**

- 2013.-2021. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo,  
Medicinski  
fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
- 2006.- 2011. Edukacija iz grupne psihoanalize, Zagreb, Hrvatska
- 1991.- 1997. Medicinski fakultet u Zagrebu, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb,  
Hrvatska

### **Istraživački projekti:**

Sudjelovanje u više kliničkih ispitivanja lijekova u ulozi  
ocjenjivačice i istraživačice

**Organizacijske vještine:**

2012. Podpredsjednica sindikalne podružnice Hrvatskog liječničkog sindikata Klinike za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska

**Publikacije:**

Autorica i koautorica više znanstvenih radova u recenziranim časopisima (PubMed) te je autorica i koautorica više kongresnih sažetaka i predavanja na domaćim i međunarodnim kongresima.

**Članstva:**

Hrvatska liječnička komora (HLK), Hrvatsko psihijatrijsko društvo (HPD), Hrvatska udruga bolničkih liječnika (HUBOL), Hrvatsko društvo za forenzičnu psihijatriju (HDFP)