

Bazični simptomi in zgodnja diagnostika shizofrenije

Jurij Bon

Korespondenca:

asist. dr. Jurij Bon, dr. med., spec. psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

jurij.bon@psih-klinika.si

Izvleček

Simptomi in znaki shizofrenije obsegajo celoten razpon človeške duševnosti. Razumemo jo kot sindrom, skupek znakov in simptomov neznane etiologije, za katerega so še najbolj značilni simptomi psihotičnega stanja, ki se pojavijo v pozni adolescenci. Najbolj verjetno gre za nevrorazvojno pogojeno bolezen možganov, z začetkom v otroštvu in kroničnim potekom v srednji življenjski dobi. Podobno kot pri drugih kroničnih boleznih se tudi pri shizofreniji raziskovanje usmerja v odkrivanje terapevtskih pristopov, ki bi bili učinkoviti v predbolezenskih obdobjih, ki pa jih moramo zanesljivo prepoznati in ločiti od drugih sorodnih duševnih motenj. Med endofenotipi in integrativnimi označevalci shizofrenije zaenkrat izstopajo specifični klinični simptomi (kot na primer bazični simptomi) in motnje posameznih kognitivnih procesov. Bazične simptome shizofrenije lahko zanesljivo opredeljujemo, obenem pa njihova prisotnost pomaga ločevati med predbolezenskimi obdobji duševnih motenj iz shizofrenskega spektra in

drugimi klinično podobnimi duševnimi motnjami. Zaradi tega bi bilo smiselno njihovo opredeljevanje v večji meri vključevati v običajno klinično prakso.

Uvod

Shizofrenija verjetno predstavlja enega od največjih svetovnih javnozdravstvenih problemov. Pojavlja se pri 0,5 do 1 odstotku populacije v vseh kulturnih okoljih (1, 2). K njeni razširjenosti lahko prištejemo tudi bolnike s shizotipsko motnjo (2 do 3 odstotke celotne populacije), ki jo danes razumemo kot sorodno motnjo, ki se od shizofrenije razlikuje predvsem po odsotnosti akutnih psihotičnih epizod (3). Simptomi in znaki shizofrenije obsegajo celoten razpon človeške duševnosti, zaradi česar je definicija njenega pravega izraza še posebej težavna (3, 4). Danes jo razumemo kot sindrom, skupek znakov in simptomov neznane etiologije, za katerega so še najbolj značilni simptomi psihotičnega stanja, ki se pojavijo v pozni adolescenci (5).

Ključne besede: shizofrenija, bazični simptomi, zgodnja diagnostika, integrativni označevalci

Shizofrenija – kronična možganska bolezen zgodnjega življenjskega obdobja

Sodobni principi zdravljenja v različnih medicinskih vejah vključujejo načrtni razvoj tarčnih zdravil, ki temelji na razumevanju vsaj delnih mehanizmov bolezni (6). Znanstveni napredki v biologiji, nevroznanosti in genomiki so omogočili, da bolje razumemo tudi delovanje tako kompleksnega telesnega organa, kot so možgani. Težišče razumevanja se premika v smeri predvidevanja, da so vse umske aktivnosti povezane z določenimi živčnimi aktivnostmi, zato je tudi duševne motnje lažje razumeti kot možganske bolezni. (6, 7, 8). Pri iskanju učinkovitejših metod njihovega zdravljenja je smiselno upoštevati strategije, ki so jih s pridom uporabili pri telesnih kroničnih boleznih. Duševne motnje so sicer vodilni vzrok kronične obolezlosti med 15. in 44. letom starosti, zajemajo kar 40 odstotkov bolezenskega bremena v tej starostni skupini (6). Biološki substrati se tudi pri možganskih boleznih praviloma pojavijo prej kot klinični simptomi in zaznamujejo obdobja tveganja in predklinična obdobja bolezni. Pri nevroloških boleznih so ta obdobja že dokaj dobro prepoznana, precej verjetno pa obstajajo tudi pri duševnih motnjah, kot je shizofrenija, ki jo lahko razumemo kot nevrorozvojno pogojeno bolezen možganov, z začetkom v otroštvu in kroničnim potekom v srednji življenjski dobi (6).

Model klasične kronične bolezni, kot je ishemična bolezen srca, potek bolezni ločuje v štiri faze, ki ustrezajo zgodnjemu obdobju tveganja (s prisotnostjo patoloških dejavnikov tveganja, kot so povišane ravni maščob v krvi), prodromalnemu obdobju (angina pectoris), akutnemu poslabšanju (miokardnemu infarktu) in končni kronični fazi bolezni. Pri kroničnih boleznih ugotavljajo, da se je pri njihovem preprečevanju in zdravljenju zelo pomembno osredotočati na zgodnja in prodromalna obdobja, kjer skušamo določiti tveganje za napredovanje in uvajati preventivne ukrepe, ki lahko bistveno izboljšajo končni izid bolezni.

Shizofrenijo v primerjavi z drugimi kroničnimi boleznimi trenutno še vedno definiramo glede na znake prve psihotične epizode ali celo glede na kasnejši potek bolezni. Če bi jo po vzoru modela kroničnih bolezni razdelili v faze, lahko prepoznamo podobna obdobja zgodnjega tveganja, prodromalne faze, prve akutne psihotične epizode in končne kronične faze bolezni, ki pa se ne pojavi pri vseh bolnikih.

Najzgodnejše obdobje v poteku kroničnih bolezni vključuje tako imenovano arhitekturo tveganja bolezni, ki pomaga določati stopnjo tveganja

napredovanja prek kombinacije včasih precej različnih kliničnih in bioloških označevalcev, obenem pa usmerja tudi preventivne ukrepe. Vseh značilnosti shizofrenije trenutno še ne razumemo dobro, verjetno jih bo razjasnil šele nadaljnji napredek v genetiki duševnih motenj, razumevanju povezav okoljskih dejavnikov z epigenetskimi spremembami in prepoznavanju subtilnih kognitivnih in nevrofizioloških označevalcev. Ob tem je vprašljivo, ali nam bo uspelo sočasno odkriti tudi enostavne terapevtske pristope za zmanjševanje tveganja (5).

Precej bolj kot fazo tveganja razumemo naslednje, prodromalno obdobje shizofrenije, ki običajno nastopi v obdobju adolescence. Zanj so značilne postopne spremembe v duševnih procesih, ki še ne izpolnjujejo kriterijev za psihotične simptome. Pomemben je tudi socialni umik in upad v vsakdanjem funkcioniranju. Prisotnost prodroma predstavlja izrazito povečanje tveganja za kasnejši pojav akutne psihotične epizode shizofrenije, vendar je težko zanesljivo določiti, kateri posamezniki s prodromalnimi simptomi bodo dejansko zboleli za shizofrenijo ali za katero od drugih duševnih motenj, pri katerih pa se bo psihično stanje ob koncu adolescence stabiliziralo. Pomembni že znani napovedni dejavniki napredovanja bolezni so nekateri klinični simptomi (na primer bazični simptomi shizofrenije) (9), ter motnje kognitivnih procesov, kot sta delovni spomin in verbalni spomin (5). Precej verjetno se bodo med napovedne dejavnike v prihodnosti uvrstile tudi funkcijske in strukturne spremembe možganov. V zadnjem obdobju so začeli preizkušati vrsto različnih pristopov za zmanjševanje tveganja prehoda iz prodromalnega obdobja v psihotično epizodo, od antipsihotičnih zdravil in različnih drugih uveljavljenih terapevtskih pristopov, do bolj eksperimentalnih načinov zdravljenja. Ustreznejša identifikacija tveganja za prehod s pomočjo kombinacije bioloških in drugih označevalcev bi lahko pomagala pri odločitvi glede izbire med potencialno bolj tveganim medikamentoznim ali psihoterapevtskim preventivnim zdravljenjem (10).

Tretja faza bolezni je akutna psihotična epizoda, ob kateri se jasno izrazijo klasični psihopatološki simptomi shizofrenije, ki tako kot akutne faze telesnih kroničnih bolezni pustijo bolj ali manj trajne posledice, ki nato zaznamujejo četrto, kronično fazo bolezni. Glavni izziv zdravljenja končnih faz shizofrenije je odkriti bolj učinkovite terapevtske pristope za obravnavo kognitivnih motenj in negativnih simptomov, ki najbolj določajo funkcionalni izid bolezni.

V kronični fazi shizofrenije se psihopatološkim simptomom pridružijo tudi metabolni in kardiovaskularni telesni zapleti, ki skupaj vplivajo na v povprečju za 25 let skrajšano pričakovano življenjsko dobo bolnikov. Ob tem ni jasno, ali so telesni zapleti posledica medikamentoznega zdravljenja in sprememb v življenjskem stilu bolnikov, ali odražajo skupne temeljne bolezenske mehanizme shizofrenije, ki bi bili na primer lahko povezani s pospešitvijo procesov staranja, vnetnimi dejavniki ali oksidativnim stresom (5, 11).

Integrativni biološki označevalci shizofrenije

Posamezne simptome shizofrenije lahko poskušamo razložiti na ravneh, ki so bližje samemu delovanju možganov, pri čemer ločujemo med endofenotipi ter različnimi biološkimi označevalci (biomarkerji), ki so lahko ožji in bolj specifični, ali širši in integrativni. Nevroznanstvene teorije o poteku procesiranja informacij v možganih predvidevajo obstoj kognitivnih modulov, ki s svojimi interakcijami podpirajo kognitivne sisteme višjega reda (pozornost, spomin, izvršilne sposobnosti), sami pa so razložljivi z delovanjem zaključenih nevronske omrežij (12, 13, 14). Intermediarne ravni boleznih so definirane kot značilnosti boleznih, ki so v nasprotju s simptomi in znaki težje dostopna neposrednemu kliničnemu opazovanju. Med predlaganimi intermediarnimi ravnmi pri shizofreniji se uveljavljajo predvsem posamezni zaokroženi nevropsihološki ali neurofiziološki deficiti (15, 16). Endofenotipi so povezani bolj z genetskimi značilnostmi shizofrenije (16), biološki označevalci pa odražajo različne, bolj ali manj kompleksne oziroma združene patofiziološke poti pri nastanku boleznih (9). Endofenotip se običajno razume kot ožji sestavni del multifaktorske telesne boleznih, ki odraža delovanje manjše skupine genov ali celo posameznega gena v naboru vseh genetskih in okoljskih dejavnikov, ki so vpleteni v nastanek boleznih. Endofenotip je torej kvantitativen, dedno pogojen in trajen deficit, ki ga praviloma lažje zaznamo z laboratorijskimi metodami kot s kliničnim opazovanjem. Uvršča se na posamezno za bolezen pomembno področje, kot so pri shizofreniji na primer razvoj možganov, metabolni, neurofiziološki ali kognitivni procesi (16).

Biološki označevalci predstavljajo širši koncept, ki sicer lahko zajema endofenotipe, vendar skuša odražati tudi bolj kompleksne patofiziološke vidike boleznih. Biološki označevalec zato običajno zajema tudi dinamična stanja v poteku boleznih, oziroma je povezan z okoljskimi vzročnimi dejavniki in pomemben

predvsem kot praktična, kvantitativna ocena. V idealnem primeru pomaga nadgraditi na kliničnih simptomih temelječo diagnostiko, objektivno diagnosticirati faze kronične boleznih, napovedati tveganje za prehode med obdobji boleznih ter oceniti uspeh terapevtskih intervenc v zgodnjih obdobjih (5, 9, 17).

Ocena tveganja za prehod iz prodromalne faze v akutno fazo shizofrenije trenutno temelji predvsem na prisotnosti kliničnih simptomov, kot so atenuirani psihotični simptomi, simptomi depresivnosti in anksioznosti, ali bazični simptomi shizofrenije (18, 19, 20). Ob poskusih natančnejše definicije teh vrst simptomov sicer ne uspejo doseči tako visoke specifičnosti, da bi bila ocena tveganja klinično dovolj zanesljiva (21). Med drugimi potencialno obetavnimi označevalci za oceno tveganja se navaja tudi prisotnost kognitivnih motenj (verbalni in prostorski delovni spomin, odloženi verbalni spomin) (22, 23, 24), elektrofiziološke kazalce (24, 25, 26, 27), nekatere strukturne in funkcijske kazalce integritete možganskih omrežij (28, 29, 30, 31) ter v krvi prisotne kazalce hormonskega stanja, metabolizma, oksidativnega stresa in vnetnih procesov (32, 33).

Napovedna vrednost posameznih omenjenih bioloških označevalcev je sicer relativno majhna in ne doda veliko k napovedni vrednosti klasičnih kliničnih kriterijev tveganja za prehod v akutno psihotično epizodo (19). Zato vse bolj pridobivajo na veljavi tako imenovani integrativni označevalci, ki vsebujejo več posameznih bioloških ali drugih označevalcev, ki jih lahko združujemo empirično, da bi izboljšali občutljivost in specifičnost določanja bolezenskih faz, ali teoretično, da bi dosegli napredek v razumevanju, kateri procesi bi bili lahko posledica skupnih mehanizmov boleznih (9). Če je pri nevroloških boleznih pogosto možno odkriti žariščne okvare skupin živčnih celic, so duševne motnje veliko bolj verjetno posledica motenj v delovanju funkcijskih omrežij, ki se pokažejo, kadar omrežje ne uspe razviti pravih povezav, kadar je pravilno delovanje omrežja nujno potrebno za nadaljnji razvojni korak ali kadar kompenzatorne sposobnosti že razvitih omrežij ne zadoštujejo več (6). Pri shizofreniji so motnje povezanosti in koordinacije aktivnosti v omrežjih verjetno glavna točka konvergence številnih pomembnih patofizioloških poti (9). Slikovne metode kažejo, da je delovanje omrežij pri shizofreniji spremenjeno tako v mirovanju kot med izvajanjem kompleksnih kognitivnih procesov, kot so procesi delovnega spomina ali kognitivnega nadzora. Motnje so opazne na različnih sistemskih ravneh boleznih, od sprememb

v neurotransmittersko uravnanih ravnotežjih ekscitatornih in inhibitornih vplivov (GABA, glutamat, dopamin), ki jih najlažje zaznavamo z elektrofiziološkimi tehnikami (34), do sprememb v funkciji lokalnih in globalnih omrežij, ki jih kažejo funkcijska magnetnoresonančna slikanja (35). Čeprav sprememb na molekularnih, elektrofizioloških in funkcijskih ravneh v omrežjih še ne moremo neposredno povezati z enotno in jasno razlago, vemo, da so vse te ravni povezane s klinično simptomatiko in motnjami kognitivnih procesov in so zato primerne za vključevanje v kompleksne integrativne označevalce bolezni, ki bi lahko izboljšali zgodnjo diagnostiko in razvoj novih metod zdravljenja (9).

Bazični simptomi in motnje v subjektivnem doživljanju bolnikov s shizofrenijo

Z usmerjanjem pozornosti na zgodnjo diagnostiko shizofrenije in z njo povezanih motenj se je povečalo tudi zanimanje za raziskovanje subtilnejših kliničnih simptomov (36). Koncept bazičnih simptomov shizofrenije sledi razumevanju poteka drugih kroničnih bolezni možganov, pri katerih pred nastopom kronične faze bolezni opažamo predhodne znake sprememb v normalnem delovanju možganov. Bazične simptome pri shizofreniji tako lahko razumemo podobno kot obdobje blage kognitivne motnje v razvoju demence (37). Pojem »bazičnega« označuje idejo, da posamezniki lahko že zelo zgodaj pri sebi prepoznajo subtilne spremembe v mišljenju in drugih višjih živčnih procesih, ki nastopijo kot posledice spremenjenega delovanja živčevja. Zgodnji bazični simptomi so zato teoretično bolj povezani z nevrobiološkimi spremembami živčevja, kot kasnejši atenuirani psihotični simptomi prodromalnega stanja ali polno razviti simptomi psihotične epizode, ki odražajo kompleksnejšo klinično sliko nadaljnjega razvoja disfunkcionalnega stanja in posameznikove nesposobnosti kompenziranja patoloških procesov (37). Večina identificiranih bazičnih simptomov vsebinsko odraža predvsem različne vidike kognitivnih motenj. Skupno oceno kognitivne oškodovanosti, opredeljene prek bazičnih simptomov, lahko določamo z instrumenti, kot sta Bonnska lestvica za oceno bazičnih simptomov (BSABS) (18) in Lestvica za oceno nagnjenosti k shizofreniji (SPI-A) (38). Skupna ocena dobro napoveduje tveganje prehoda iz prodromalnega stanja v psihozo, neodvisno od ujemanja s splošno uveljavljenimi kliničnimi kriteriji visokega tveganja v prodromalnem obdobju (kriteriji UHR) (39). Bazični simptomi sicer ne vsebujejo le subtilnih

kognitivnih motenj, ampak tudi motnje mišljenja, jezika, motorike, zaznavanja zunanjih in telesnih dražljajev ter telesa na splošno, poleg tega pa opredeljujejo tudi pretirano občutljivost na običajne ravni stresa, motnje razpoloženja ob pretirani čustveni reaktivnosti, nevrovegetativne simptome in socialno izoliranost (18, 40).

Pomemben del bazičnih simptomov predstavljajo motnje doživljanja sebe (41), katerih prisotnost pri bolnikih lahko zanesljivo opredeljujemo s pomočjo klinično-fenomenološkega pristopa (42). V empiričnih raziskavah so ugotovili, da je za motnje doživljanja sebe kljub na videz precej različnim posamičnim simptomom značilna visoka notranja konsistentnost in monofaktorska struktura. Zaradi tega bi teoretično lahko ustrezale konceptu »gestalta« shizofrenije, ki je bil v klasični kontinentalni psihopatološki tradiciji opisan kot poseben vzorec kliničnih simptomov, značilen za motnje shizofrenskega spektra. V podporo tej povezavi so nedavno potrdili (41), da se motnje doživljanja sebe pojavljajo tako pri bolnikih s shizofrenijo in sorodnimi motnjami shizofrenskega spektra, kot tudi v njihovih družinah, pri sicer zdravih svojcih. Pri bolnikih s shizofrenijo in shizotipsko motnjo se izražajo podobno pogosto, obenem pa niso značilne za bolnike z drugimi vrstami psihotičnih motenj. Zanimivo je, da se motnje doživljanja sebe povezujejo s težavami bolnikov pri opravljanju vsakdanjih aktivnosti, vendar za njih (ob sicer še majhnem številu raziskav) niso potrdili očitnih povezav z izraženo kognitivnih simptomov ali nevrofizioloških označevalcev shizofrenije, ki se drugače sami po sebi pogosto povezujejo s težavami v vsakdanjem funkcioniranju.

Pojem sebstva ali »selfa« je v literaturi različno definiran, pri čemer različna področja, tako filozofska (fenomenologija, eksistencialna filozofija) kot terapevtska (psihoanaliza, metakognitivna terapija, dialoška psihologija, psihosocialna rehabilitacija) podobno predvidevajo, da se pri shizofreniji pojavi zmanjšan občutek doživljanja sebe (40, 43). Sebstvo je v kontinentalni fenomenološki tradiciji definirano na treh hierarhičnih ravneh. Narativno sebstvo vključuje kompleksne vidike sebe, kot so osebnostne lastnosti in osebna zgodovina posameznika. Reflektivno sebstvo je zavedanje stabilnega »jaza« prek časa in dogodkov. Prereflektivno sebstvo je najbolj temeljna raven, ki predstavlja implicitni, preverbalni okvir subjektivnega doživljanja sebe in sveta, neločljiv od samega doživljanja. Kot tako je prereflektivno sebstvo tudi predpogoj za omenjeni višji ravni

doživljanja (44, 45). Glede na predvidevanja fenomenološko usmerjenih raziskovalnih skupin motnje doživljanja sebe pri shizofreniji (za razliko od drugih duševnih motenj) nastopijo že na ravni prereflektivnega sebstva, zaradi česar spremenijo posameznikovo najgloblje zavedanje samega sebe, izkušnjo življenjske vitalnosti, naravne umeščenosti v svet in občutek kontinuitete in skladnosti subjektivne izkušnje. Čeprav raziskovalni instrumenti opisujejo različne specifične oblike motenj doživljanja sebe, v fenomenološki tradiciji poudarjajo, da jih je potrebno razumeti kot prekrivajoče se vidike enake motnje v strukturi prereflektivnega sebstva, ki celostno spremeni vse ravni subjektivnega doživljanja bolnikov (44). Zavedanje o motnjah doživljanja sebe pri bolnikih s shizofrenijo je sicer v kontinentalni psihiatrični tradiciji prisotno že dolgo. V zadnjih desetletjih je bilo namenoma potisnjeno v ozadje zaradi poudarjanja objektivno določljivih značilnosti shizofrenije na račun subjektivnih, kar pa ni prineslo želenega napredka v raziskavah in diagnostičnih klasifikacijah bolezni (45). Motnje doživljanja sebe so že v preteklosti razumeli v okviru skupnega pojma shizoidije, ki pomeni fenotipsko osnovo različnih bolezni iz shizofrenskega spektra, opredeljeno z omenjenimi temeljnimi simptomi in prisotno v zgodnjem obdobju shizofrenije ali shizotipske motnje. Po eni strani shizoidija predstavlja fenotipski odraz shizotaksije (genetske predispozicije), po drugi strani pa se ob prisotnosti akcesornih simptomov razvije v polno sliko bolezni s psihotičnimi epizodami (46).

Motnje doživljanja sebe so definirane kot pervazivne ali vsaj zelo pogosto prisotne izkušnje, v katerih se posameznikova prvoosebna izkušnja oziroma njegovo doživljanje samega sebe kot subjekta določene izkušnje ali aktivnosti na neki način spremeni oziroma izkrivi (45). Motnje te vrste nimajo psihotične intenzitete, zato bolnik do njih ohrani distanco, ki jo pogosto ponazori tako, da pri opisu svojega doživljanja uporablja metafore in značilne izraze, na primer izraz "kot da". Motnje doživljanja sebe zajemajo spremembe celotnega fenomenološkega koncepta prisotnosti, ki vključuje tako prereflektivno zavedanje samega sebe (ipseiteta) kot zavedanje svoje umeščenosti v svet. Posameznik pri tem deluje v načinu operativne intencionalnosti, ki v nasprotju z objektno intencionalnostjo ni usmerjena na kar koli konkretnega, ampak predstavlja osnovni, nereflektirani okvir izkušnje, ki je nujen za občutek subjektivnosti, svojosti prvoosebne izkušnje in tudi predpogoj za avtomatsko usklajenost s svetom oziroma

za občutek nereflektiranega, »zdravorazumskega« splošnega razumevanja principov delovanja sveta. Jedrna sprememba doživljanja sebe v obdobju pred nastopom psihotičnih epizod pri shizofreniji je motnja ipseitete, ob kateri doživljanje sebe ne prežema več enako vsakdanje prvoosebne izkušnje. Bolnik se lahko počuti, kot da ni več popolnoma buden, prisoten oziroma zavesten. Ob tem se pojavijo tudi težave v omenjenem zdravorazumskem dožemanju sveta. Fragmentacija razumevanja naravnih zakonitosti delovanja sveta je osnova za razvoj shizofrenskega avtizma in občutkov zmedenosti zaradi pomanjkanja prereflektivnega ujemanja s pomeni zunanjega sveta (45).

Motnje ipseitete predstavljajo osnovo bolj kompleksnih motenj doživljanja sebe. Spremeni se lahko zaznavanje telesa. Običajno ravnovesje med doživljanjem telesa kot živega in subjektivnega, ter sočasno fizičnega, prostorsko ločenega objekta, se premakne v smeri vse bolj izrazite doživljajske distance med subjektivnostjo in telesnostjo. Občutki spremenjenega doživljanja so lahko različno intenzivni, pojavljajo se tudi motorične in govorne aktivnosti, za katere pacient čuti, da niso posledica njegove volje, vendar jih še ne doživlja psihotično. Pomembno se spremeni tudi miselni tok in kontinuiteta zavestnega doživljanja. Izgubi se naravnost miselne aktivnosti, zaradi česar je spremenjeno subjektivno doživljanje miselnih procesov. Misli se lahko občutijo kot anonimne, prostorsko lokalizirane, z novo senzorično kvaliteto. Naraščanje doživljajske oddaljenosti med sebstvom in vsebino miselnih procesov pogosto sproži proces hiperreflektivnega notranjega samonadzora. Kombinacija motnje ipseitete in kompenzatornega povečanja hiperreflektivnega samonadzora predstavlja bistvo teoretičnega modela motenj doživljanja sebe pri posameznikih iz shizofrenskega spektra (45, 47, 49).

Motena je lahko tudi običajno nezavedna umeščenost v zunanji svet in pragmatičnost delovanja v njem. Pojavljajo se tranzitivistične izkušnje, ki jih opredeljujejo težave v postavljanju mej med lastno osebnostjo in telesom ter okolico, še posebej drugimi živimi bitji. Omenjene spremembe doživljanja lahko pripeljejo do eksistencialnih sprememb, reorientacije posameznika v idiosinkratične preokupacije z nadnaravnimi in metafizičnimi temami ter solipsističnimi občutki centralnosti in posebnega položaja v svetu (45, 49).

Empirične raziskave prisotnosti simptomov motenj doživljanja sebe so sprva uporabljale različne predhodnike instrumentov za določanje prisotnosti

bazičnih simptomov (na primer BSABS), kasneje pa jih je nadomestil instrument EASE (Examination of Anomalous Self Experience) (42), v katerem so motnje razdeljene v pet domen, ki služijo predvsem tekočemu izvajanju intervjuja, medtem ko se jih teoretično razume kot opisne vidike iste celostne spremenenosti subjektivnega doživljanja bolnika. Domene vključujejo spremembe miselnega toka in kontinuitete zavesti, samozavedanja in prisotnosti, telesnih zaznav, fenomenov demarkacije in tranzitivizma ter eksistencialne reorientacije (42). EASE kot klinični in raziskovalni instrument odlikujejo visoka notranja konsistentnost (36, 48), monofaktorska struktura (48, 49) in dobra do odlična zanesljivost in ponovljivost opredeljevanja simptomatike med posameznimi raziskovalci (predvsem psihiatri in kliničnimi psihologi, ki so bili izučeni za uporabo instrumenta) (36, 42, 50).

V empiričnih raziskavah z uporabo starejših lestvic in kasneje instrumenta EASE so ugotovili, da so se motnje doživljanja sebe značilno pojavljale pri prvih hospitaliziranih pacientih z diagnozo shizofrenije ali shizotipske motnje v primerjavi s pacienti z drugimi diagnozami duševnih motenj (51). Pri nadaljnjem spremljanju istega vzorca bolnikov v obdobju petih let se je izkazalo tudi, da prisotnost simptomov motenj doživljanja sebe napoveduje spremembo diagnoze v eno izmed diagnoz shizofrenskega spektra, če so bili pacienti na začetku diagnosticirani drugače, medtem ko klasični psihopatološki instrumenti, kot je PANSS, niso imeli te napovedne vrednosti (52). V drugi raziskavi so pri skupini bolnikov z dolgotrajno shizofrenijo v remisiji ugotovili značilno visoko izraženost simptomov motenj doživljanja sebe v primerjavi z bolniki z diagnozo bipolarni motnje v remisiji (53). Selektivno pojavljanje motenj doživljanja sebe je bilo ugotovljeno tudi v vzorcu družin z visokim genetskim tveganjem za shizofrenijo. Svojci bolnikov z diagnozo shizofrenije ali shizotipske motnje so pričakovano kazali visoke stopnje izraženosti motenj doživljanja sebe v primerjavi s svojci bolnikov z drugimi psihiatričnimi diagnozami ali s člani družin brez ugotovljenih duševnih motenj (54). Ob tem so manj pričakovano ugotovili, da tudi tisti zdravi sorodniki, pri katerih je prisotna vsaj kakšna od shizotipskih značilnosti, ki še ne dosega praga za diagnozo shizotipske motnje, izkazujejo večjo prisotnost simptomov motenj doživljanja sebe kot sorodniki brez teh lastnosti (55). V večji raziskavi genetsko obremenjenih posameznikov (raziskava Copenhagen High-Risk Project) se je izkazalo, da že določene postavke v instrumentu za opredeljevanje osebnostnih lastnosti (MMPI),

ki so konceptualno podobne simptomom motenj doživljanja sebe, uspešno napovedujejo kasnejšo postavitev diagnoze iz shizofrenskega spektra (56).

Raziskave z uporabo instrumenta EASE so podobno pokazale pomembno izraženost simptomov motenj doživljanja sebe pri bolnikih z diagnozami iz shizofrenskega spektra v primerjavi z bolniki z drugimi vrstami diagnoz. Ugotovili so tudi, da je raven izraženosti motenj doživljanja sebe primerljiva med bolniki z diagnozo shizofrenije in shizotipske motnje (48, 49). Motnje doživljanja sebe so uspešno razlikovale bolnike, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi diagnoze prve psihotične epizode (shizofrenije, bipolarni psihoze ali drugih vrst psihotičnih motenj) (40), ne glede na stopnjo izraženosti psihotičnih ali negativnih simptomov.

Raziskave povezanosti med motnjami doživljanja sebe in drugimi psihopatološkimi dimenzijami so pokazale pomembno korelacijo s suicidalnostjo bolnikov (57, 58). Pomembnih korelacij med motnjami doživljanja sebe in kognitivnimi deficiti bolnikov zaenkrat niso zaznali, z izjemo povezanosti z motnjami verbalnega spomina (59), čeprav se motnje doživljanja sebe tako kot kognitivne motnje (60) pomembno povezujejo s slabšim socialnim funkcioniranjem, tako pri bolnikih s shizofrenijo kot bipolarno motnjo (44). Motnje doživljanja sebe se pojavljajo v skupinah mladostnikov brez psihotičnih simptomov, ki iščejo pomoč zaradi psihičnih težav (61). Lahko napovedujejo tveganje za prehod v psihotično epizodo pri posameznikih z visokim tveganjem (50), obenem pa jih ne opažajo pri posameznikih s potezami mejne osebnostne motnje (62).

Vse omenjene raziskave kažejo v smer pomena motenj doživljanja sebe kot potencialnega skupnega fenotipa motenj iz shizofrenskega spektra. Čeprav bi bile morda lahko še bolj pomembne kot fenotip v nevrobioloških raziskavah (48), njihove morebitne povezanosti z nevrofiziološkimi spremembami pri shizofreniji zaenkrat niso širše raziskovali. Obstoječe raziskave so pokazale pomembno povezanost med simptomi motenj doživljanja sebe in elektrofiziološkimi ocenami motenj zaznavanja proprioceptivnih dražljajev (63, 64) ter procesov delovnega spomina (65). Zavedanje sebe sicer v kognitivni nevroznanosti predstavlja teoretični koncept, ki najverjetneje zajema procese, ki jih podpirajo druga možganska omrežja (mirovno omrežje z medialnimi deli prefrontalne skorje, lateralnimi temporalnimi predeli in parietalno skorjo) kot tista, ki so vpletena v voljno, na zunanje dražljaje in naloge usmerjeno vedenje

(frontoparietalno, dorzalno in cingulo-operkularno omrežje) (66). Mirovno omrežje je ob tem verjetno povezano z vsemi oblikami sebstva (tudi z narativno in reflektivno), in ne odraža le prereflektivnega sebstva (67).

Zaključek

Čeprav je shizofrenija trenutno opredeljena kot sindrom, skupek znakov in simptomov neznane etiologije, jo lahko razumemo kot kronično bolezen zgodnjega življenjskega obdobja. V skladu s tem je možno pri njej prepoznati predbolezenska, akutna in kronična obdobja. Podobno kot pri drugih kroničnih boleznih je tudi pri shizofreniji smiselno razisko-

vanje usmeriti v odkrivanje terapevtskih pristopov, ki bi bili učinkoviti v njenih predbolezenskih obdobjih, ki pa jih moramo zanesljivo prepoznati in ločiti od drugih sorodnih duševnih motenj. Med endofenotipi in integrativnimi označevalci shizofrenije zaenkrat izstopajo specifični klinični simptomi in motnje posameznih kognitivnih procesov. Bazične simptome shizofrenije lahko zanesljivo opredeljujemo, obenem pa njihova prisotnost pomaga ločevati med predbolezenskimi obdobji duševnih motenj iz shizofrenskega spektra in drugimi klinično podobnimi duševnimi motnjami. Zaradi tega bi bilo potrebno njihovo opredeljevanje v večji meri vključevati v običajno klinično prakso.

Literatura

1. Mueser, K. T., & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, 363(9426), 2063–2072.
2. Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679.
3. Kandel, E. R. (2000). Disorders of thought and volition: schizophrenia. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (eds.) Principles of neural science, Fourth Edition. McGraw-Hill Medical
4. Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 31(2-3), 106–112.
5. Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187–193.
6. Insel, T. R. (2009). Disruptive insights in psychiatry: transforming a clinical discipline. *Journal of Clinical Investigation*, 119(4), 700–705.
7. Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2010). Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophrenia Bulletin*, 36(6), 1061–1062.
8. Insel, T. R. (2010a). Faulty circuits. *Scientific American*, 302(4), 44–51.
9. Oertel-Knöchel, V., Bittner, R. A., Knöchel, C., Prvulovic, D., & Hampel, H. (2011). Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 95(4), 686–702.
10. Solis, M. (2014). Prevention: Before the break. *Nature*, 508(7494), S12–3.
11. Anthes, E. (2014). Ageing: Live faster, die younger. *Nature*, 508(7494), S16–7.
12. Andreasen, N. C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science*, 275(5306), 1586–1593.
13. Frith, Christopher Donald. (2014). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Psychology Press.
14. Halligan, P. W., & David, A. S. (2001). Cognitive neuropsychiatry: towards a scientific psychopathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(3), 209–215.
15. Braff, D. L. (2014). Genomic substrates of neurophysiological endophenotypes: where we've been and where we're going. *Psychophysiology*, 51(12), 1323–1324.
16. Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, I. I. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 21–32.
17. Schmidt, S. J., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., Riecher-Rössler, A., et al. (2015). EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, 30(3), 388–404.
18. Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, 58(2), 158–164.
19. McGorry, P. D. (2013). Early clinical phenotypes, clinical staging, and strategic biomarker research: building blocks for personalized psychiatry. *Biological Psychiatry*, 74(6), 394–395.
20. Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Berning, J., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2008). Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 182–191.
21. Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., et al. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, 30(3), 405–16
22. Koutsouleris, N., Davatzikos, C., Bottlender, R., Patschurek-Kliche, K., Scheuerecker, J., Decker, P., et al. (2012). Early Recognition and Disease Prediction in the At-Risk Mental States for Psychosis Using Neurocognitive Pattern Classification. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1200–1215.
23. Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 316–338.

24. Sumiyoshi, T., Miyanishi, T., Seo, T., & Higuchi, Y. (2013). Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 148.
25. Bodatsch, M., Brockhaus-Dumke, A., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2014). Forecasting Psychosis by Event-Related Potentials-Systematic Review and Specific Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 77(11):951-8.
26. Crossley, N. A., Constante, M., Fusar-Poli, P., & Bramon, E. (2012). Neurophysiological alterations in the prepsychotic phases. *Current Pharmaceutical Design*, 18(4), 479–485.
27. van Tricht, M. J., Ruhrmann, S., Arns, M., Müller, R., Bodatsch, M., Velthorst, E., et al. (2014). Can quantitative EEG measures predict clinical outcome in subjects at Clinical High Risk for psychosis? A prospective multicenter study. *Schizophrenia Research*, 153(1-3), 42–47.
28. Bois, C., Whalley, H. C., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2015). Structural magnetic resonance imaging markers of susceptibility and transition to schizophrenia: a review of familial and clinical high risk population studies. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 144–154.
29. Koutsouleris, N., Riecher-Rossler, A., Meisenzahl, E. M., Smieskova, R., Studerus, E., Kambitz-Illankovic, L., et al. (2015). Detecting the Psychosis Prodrome Across High-Risk Populations Using Neuroanatomical Biomarkers. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 471–482.
30. Schmidt, A., Diwadkar, V. A., Smieskova, R., Harrisberger, F., Lang, U. E., McGuire, P., et al. (2014). Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1047.
31. Smieskova, R., Marmy, J., Schmidt, A., Bendfeldt, K., Riecher-Rossler, A., Walter, M., et al. (2013). Do subjects at clinical high risk for psychosis differ from those with a genetic high risk?--A systematic review of structural and functional brain abnormalities. *Current Medicinal Chemistry*, 20(3), 467–481.
32. Perkins, D. O., Jeffries, C. D., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., et al. (2015). Towards a Psychosis Risk Blood Diagnostic for Persons Experiencing High-Risk Symptoms: Preliminary Results From the NAPLS Project. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 419–428.
33. Walker, E. F., Trotman, H. D., Pearce, B. D., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., et al. (2013). Cortisol Levels and Risk for Psychosis: Initial Findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*, 74(6), 410–417.
34. Uhlhaas, P. J. (2013). Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 283–290.
35. Anticevic, A., Cole, M. W., Repovš, G., Savic, A., Driesen, N. R., Yang, G., et al. (2013). Connectivity, pharmacology, and computation: toward a mechanistic understanding of neural system dysfunction in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 169.
36. Møller, P., Haug, E., Raballo, A., Parnas, J., & Melle, I. (2011). Examination of anomalous self-experience in first-episode psychosis: interrater reliability. *Psychopathology*, 44(6), 386–390.
37. Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2014). Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophrenia Research*, 154(1-3), 100–106.
38. Schultze-Lutter, F., Addington, J., & Ruhrmann, S. (2007). Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A).
39. Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J., et al. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 703–715.
40. Haug, E., Lien, L., Raballo, A., Bratlien, U., Øie, M., Andreassen, O. A., et al. (2012a). Selective aggregation of self-disorders in first-treatment DSM-IV schizophrenia spectrum disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(7), 632–636.
41. Parnas, J., & Henriksen, M. G. (2014). Disordered self in the schizophrenia spectrum: a clinical and research perspective. *Harvard Review of Psychiatry*, 22(5), 251–265.

42. Parnas, J., Møller, P., Kircher, T., Thalbitzer, J., Jansson, L., Handest, P., & Zahavi, D. (2005b). EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology*, 38(5), 236–258.
43. Lysaker, P. H., & Lysaker, J. T. (2010). Schizophrenia and Alterations in Self-experience: A Comparison of 6 Perspectives. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 331–340.
44. Haug, E., Øie, M., Andreassen, O. A., Bratlien, U., Raballo, A., Nelson, B., et al. (2014). Anomalous self-experiences contribute independently to social dysfunction in the early phases of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 55(3), 475–482.
45. Parnas, J. (2003). Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 44(2), 121–134.
46. Parnas, J. (2012). The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry*, 11(2), 67–69.
47. Sass, L., Parnas, J., & Zahavi, D. (2011). Phenomenological Psychopathology and Schizophrenia: Contemporary Approaches and Misunderstandings. *Philosophy, Psychiatry, & Psychology*, 18(1), 1–23.
48. Nordgaard, J., & Parnas, J. (2014). Self-disorders and the schizophrenia spectrum: a study of 100 first hospital admissions. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1300–1307.
49. Raballo, A., & Parnas, J. (2012). Examination of anomalous self-experience: initial study of the structure of self-disorders in schizophrenia spectrum. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(7), 577–583.
50. Nelson, B., Thompson, A., & Yung, A. R. (2012). Basic Self-Disturbance Predicts Psychosis Onset in the Ultra High Risk for Psychosis “Prodromal” Population. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1277–1287.
51. Parnas, J., Handest, P., Jansson, L., & Sæbye, D. (2005a). Anomalous subjective experience among first-admitted schizophrenia spectrum patients: empirical investigation. *Psychopathology*, 38(5), 259–267.
52. Parnas, J., Raballo, A., Handest, P., Jansson, L., Vollmer-Larsen, A., & Sæbye, D. (2011). Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. *World Psychiatry*, 10(3), 200–204.
53. Parnas, J., Handest, P., Sæbye, D., & Jansson, L. (2003). Anomalies of subjective experience in schizophrenia and psychotic bipolar illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2), 126–133.
54. Matthysse, S., Holzman, P. S., Gusella, J. F., Levy, D. L., Harte, C. B., Jørgensen, A., et al. (2004). Linkage of eye movement dysfunction to chromosome 6p in schizophrenia: additional evidence. *American Journal of Medical Genetics*. 128B(1), 30–36.
55. Raballo, A., & Parnas, J. (2010). The Silent Side of the Spectrum: Schizotypy and the Schizotaxic Self. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 1017–1026.
56. Parnas, J., Carter, J., & Nordgaard, J. (2014). Premorbid self-disorders and lifetime diagnosis in the schizophrenia spectrum: a prospective high-risk study. *Early Intervention in Psychiatry*.
57. Haug, E., Melle, I., Andreassen, O. A., Raballo, A., Bratlien, U., Øie, M., et al. (2012b). The association between anomalous self-experience and suicidality in first-episode schizophrenia seems mediated by depression. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 456–460.
58. Škodlar, B., & Parnas, J. (2010). Self-disorder and subjective dimensions of suicidality in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 51(4), 363–366.
59. Haug, E., Øie, M., Melle, I., Andreassen, O. A., Raballo, A., Bratlien, U., et al. (2012c). The association between self-disorders and neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 135(1-3), 79–83.
60. Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136.
61. Koren, D., Reznik, N., Adres, M., Scheyer, R., Apter, A., Steinberg, T., & Parnas, J. (2013). Disturbances of basic self and prodromal symptoms among non-psychotic help-seeking adolescents. *Psychological Medicine*, 43(07), 1365–1376.
62. Nelson, B., Thompson, A., Chanen, A. M., Amminger, G. P., & Yung, A. R. (2013). Is basic self-disturbance in ultra-high risk for psychosis (“prodromal”) patients associated with borderline personality pathology? *Early Intervention in Psychiatry*, 7(3), 306–310.

63. Arnfred, S. M. H., Mørup, M., Thalbitzer, J., Jansson, L., & Parnas, J. (2011). Attenuation of beta and gamma oscillations in schizophrenia spectrum patients following hand posture perturbation. *Psychiatry Research*, 185(1-2), 215–224.
 64. Arnfred, S. M., Raballo, A., Mørup, M., & Parnas, J. (2015). Self-disorder and brain processing of proprioception in schizophrenia spectrum patients: a re-analysis. *Psychopathology*, 48(1), 60–64.
 65. Bon, J., Repovš, G., Pileckyte, I., Škodlar, B. Variable causes of social dysfunction in schizophrenia: The interplay of neurocognitive, personal, and intersubjective factors. *Anthropological Notebooks*, 2016, letn. 22, št. 2, str. 5–30
 66. Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., et al. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665–678.
 67. Brent, B. K., Seidman, L. J., Thermenos, H. W., Holt, D. J., & Keshavan, M. S. (2014). Self-disturbances as a possible premorbid indicator of schizophrenia risk: a neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia Research*, 152(1), 73–80.
-

