

# Shizofrenija – tipovi, razvoj i liječenje

Patricia Rašan

Filozofski fakultet u Zagrebu

Odsjek za psihologiju

ORCID: 0000-0003-4613-8307

## Sažetak

Shizofrenija se smatra kroničnim poremećajem čija je simptomatika karakterizirana pozitivnim i negativnim simptomima kao što su halucinacije i anhedonija, ali i sumanute misli te opadanje u kognitivnom funkcioniranju. Dokazano je da simptomi koji odgovaraju stanju shizofrenije postoje u ljudskoj populaciji već tisućama godina i zato je svrha ovog rada pružiti pregled povijesnog razvoja shizofrenije kao i aktualne dijagnostičke kriterije te aktualne tretmane simptoma. S obzirom na to da za postavljanje dijagnoze neki stručnjaci koriste stariju klasifikaciju, a neki noviju, u radu je pružen usporedni pregled dijagnostičkih kriterija opisanih u MKB-10 i MKB-11. Također, opisan je aktualan pristup procesu tretmana simptoma, odnosno pružene su informacije o tome kako kombinacija farmakoterapije, psihosocijalnih intervencija, obiteljske psihoedukacijske intervencije i profesionalne rehabilitacije doprinose smanjenu intenziteta simptoma i očuvanju kognitivnih sposobnosti pacijenta. Uz to, u radu je obrađena tema ranog javljanja simptoma shizofrenije čime se nastojalo objediniti informacije o razvoju i tretmanu shizofrenih simptoma kod djece i adolescenata. Zaključno, objedinjavanjem navedenih informacija otkriva se važnost ranog otkrivanja i tretmana simptoma, ali se i uočava potreba za dodatnim razvojem dijagnostičkih sredstava kao i nefarmakoloških tretmana koji bi bili primjenjiviji u praksi i povećavali kvalitetu života pacijenta.

Ključne riječi: shizofrenija, djeca i adolescenti, simptomi, klasifikacija, tretman

## Uvod

Pretpostavlja se da genetska varijacija karakteristična za shizofreniju postoji između 137 000 i 250 000 godina, odnosno pretpostavlja se da ista potječe iz razdoblja kada je moderni *Homo sapiens* tek naseljavao prostor istočne Afrike (McKie i Stringer, 1996). O samoj starosti genetske varijacije govori i činjenica da je ista uočena analizom mitohondrijske DNK australskih Aboridžina koji su se odvojili od ostatka modernih *Homo sapiens* prije najmanje 50 000 godina (Stoneking i sur., 1992). Dakle, može se pretpostaviti da je do navedene genetske varijacije došlo u periodu razvoja današnjeg modernog čovjeka (Crow, 1997). S obzirom na to da postoje brojna istraživanja o raznim aspektima shizofrenije, Američka psihijatrijska udruga (eng. *American Psychiatric Association*) sažela je rezultate tih istraživanja i definirala shizofreniju kao kronični poremećaj čija simptomatika obuhvaća pozitivne psihotične simptome, negativne simptome, sumanute misli ili govor i kognitivne nedostatke (American Psychiatric Association, 2013). Prve incidencije shizofrenije naziru se još u razdoblju antike kada je Hipokrat terminom *paranoja* opisao kliničku sliku koja bi u današnje vrijeme odgovarala shizofreniji. Jedan od prvih liječnika koji je prepoznao shizofreniju kao psihičku bolest bio je francuski psihijatar Benedict Morel koji ju je 1845. godine imenovao terminom *démence précoce* (Karlović i sur., 2019). Tim terminom naglasio je skupinu simptoma kojima je do tada bilo definirano ludilo. Do značajnijeg napretka u klasifikaciji shizofrenije dolazi radom njemačkog psihijatra Emila Kraepelina koji je grupirao postojeće opise kliničkih slika i obuhvatio ih terminom *dementia praecox* (Karlović i sur., 2019). Kraepelinovu klasifikaciju nadopunio je švicarski psihijatar Eugen Bleuler koji je smatrao da *dementia praecox* ne dovodi nužno do demencije te stoga predlaže novi naziv *shizofrenija*, prema grčkim riječima *shizos* (rascjep) i *frenos* (duša). Bleuler shizofreniju ne smatra jedinstvenim kliničkim entitetom, već sindromom, odnosno skupinom patofizioloških/patomorfoloških poremećaja sa sličnom kliničkom slikom u čijoj srži nije nužno intelektualno propadanje pa može doći i do povoljnih ishoda (Karlović i sur., 2019). Krajem dvadesetog stoljeća, američki neuroznanstvenik Seymour Kety uvodi pojam *shizofreni spektar* koji obuhvaća *hard* (akutna ili kronična shizofrenija) i *soft* dio spektra (paranoidna stanja, paranoidni poremećaji ličnosti, shizoidni i shizotipni poremećaj ličnosti; Karlović i sur., 2019). Danas se znanstvenici većinom drže podjele koju je sastavio britanski psihijatar Timothy Crow tako što je ujedinio dimenzionalni pristup s nalazima neuroslikovnih metoda (prvenstveno CT-a) i opisao dva tipa shizofrenije - tip I i tip II. Shizofreniju tipa I karakterizira akutni početak i povoljniji ishod, a klinička slika sadržava uglavnom pozitivne simptome. Takvi pacijenti povoljnije reagiraju na liječenje antipsihoticima te rjeđe imaju oštećenja mozgovnih struktura. Shizofrenija tipa II započinje polako, a često završava nepovoljnijim ishodom. U kliničkoj slici sadržani su uglavnom negativni simptomi (Karlović i sur., 2019).

Razlika između pozitivnih i negativnih simptoma uočena je u neurološkim istraživanjima shizofrenije kojima je utvrđeno da pozitivni simptomi odražavaju prekomjernu ili iskrivljenu normalnu funkciju mišljenja i ponašanja (npr. zablude, halucinacije, neorganizirano ponašanje), a negativni simptomi ukazuju na smanjenje ili odsutnost normalnog ponašanja povezanog s motivacijom i interesom (npr. avolucija, anhedonija, asocijalnost) ili izražavanjem (npr. otupljenost, alogija; Galderisi i sur., 2018). Pozitivni simptomi obuhvaćaju paranoidne deluzije, halucinacije, bizarno ponašanje i poremećaj pozitivnog formalnog mišljenja (Bliksted i sur., 2017). Negativni simptomi smatraju se ključnim aspektom u proučavanju shizofrenije i obuhvaćaju pet konstrukata uključujući afektivno otupljivanje (otežano iskazivanje emocija i reaktivnosti), alogiju (smanjenje količine govora i spontane elaboracije), anhedoniju (smanjena sposobnost doživljavanja ugodnih emocija), asocijalnost (nedostatak motivacije za stvaranje bliskih odnosa s drugima) i avoluciju (smanjena potreba za započinjanjem i ustrajanjem u cilju usmjerenim aktivnostima; Marder i Galderisi, 2017). Kognitivni simptomi uključuju lošu koncentraciju, nedostatke u izvršnom funkcioniranju i oslabljeno radno pamćenje (Birnbau i Weinberger, 2017). Iako se pozitivni simptomi uglavnom mogu učinkovito liječiti dostupnim antipsihoticima, za negativne su simptome, uz sav znanstveni napredak, dostupne ograničene mogućnosti liječenja (Carbon i Correll, 2014). No, kako bi se simptomi shizofrenije mogli učinkovito liječiti, potrebno je detaljno proučiti čimbenike koji utječu na vjerojatnost pojave simptoma.

## **Rizični čimbenici za razvoj shizofrenije**

Način na koji znanstvenici danas promatraju shizofreniju značajno se razlikuje od načina na koji se na taj poremećaj gledalo u fazama njegovog otkrivanja i to zahvaljujući brojnim novim znanstvenim spoznajama. S obzirom na te nove spoznaje, shizofrenija se više ne promatra kao ludilo, već su poznate mnoge potencijalne etiologije na temelju kojih se mogu postavljati preciznije dijagnoze i preporučiti učinkoviti tretmani simptoma. Znanstvena istraživanja pokazala su da je etiologija shizofrenije složena i da odražava interakciju između genetske ranjivosti i okolinskih čimbenika. Okolinski rizični čimbenici kao što su komplikacije u trudnoći i tijekom poroda, traume iz djetinjstva, migracija, društvena izolacija, stanovanje u urbanom središtu i zlouporaba supstanci utječu na vjerojatnost razvoja poremećaja kod pojedinca (Stilo i Murray, 2019).

Prvenstveno, važno je spomenuti da shizofrenija ima vrlo visok indeks heritabilnosti, odnosno vrlo je velika vjerojatnost da će geni koji sadrže nasljednu uputu za razvoj shizofrenije prijeći s roditelja na potomstvo. Srećom, razumijevanje genetske strukture shizofrenije uvelike se povećava već desetak godina zahvaljujući napretku tehnologije

molekularne genetike. Zahvaljujući tehnološkom razvoju, rezultati novijih istraživanja pružaju procjene indeksa heritabilnosti shizofrenije koje se temelje na obiteljskim istraživanjima i studijama blizanaca i razlikuju se s obzirom na metodologiju (Legge i sur., 2021). Prije su se procjene indeksa heritabilnosti kretale od 41% do 87% (Chou i sur., 2017), a trenutna procjena indeksa heritabilnosti shizofrenije iznosi otprilike 80% (Owen i sur., 2016.). Zanimljivo, u posljednja dva desetljeća veličina uzorka za genetske studije shizofrenije povećala se sa stotinu na stotine tisuća pojedinaca s razvijenim simptomima shizofrenije zbog čega danas postoje brojne spoznaje o genetskoj podlozi u njenom razvoju (Legge i sur., 2021). S obzirom na to da se dobiveni podaci u novijim istraživanjima temelje na većem uzorku sudionika, može se pretpostaviti da su procjene heritabilnosti preciznije i sličnije stvarnoj situaciji u općoj ljudskoj populaciji. U opsežnom genetskom istraživanju identificirano je 108 genetskih lokusa povezanih sa shizofrenijom (Pantelis i sur., 2014), a danas ih je poznato više od 200 (Legge i sur., 2021). Naime, genetski lokus predstavlja mjesto na kromosomu na kojem se nalazi određeni dio molekule DNK, odnosno u ovom slučaju dio koji prenosi nasljednu uputu za razvoj simptoma shizofrenije (Ladan, 1999). Identificirani lokusi obuhvaćaju gene uključene u sintezu dopamina, regulaciju kalcijevih kanala, imunitet i glutamatne neuroreceptore. U budućnosti se očekuje povećanje uzoraka u genetskim istraživanjima shizofrenije, kao i povećanje raznolikosti genetskih studija koje bi mogle identificirati nove regije, poboljšati mapiranje gena i tako pridonijeti razumijevanju bioloških mehanizama u podlozi shizofrenije. S obzirom na to da su poznati brojni geni koji su povezani sa shizofrenijom, funkcionalna istraživanja postat će ključna za bolje razumijevanje kako i kada simptomi shizofrenije najviše utječu na neurorazvoj moždanih struktura (Legge i sur., 2021). Međutim, ako pojedinac ima genetsku predispoziciju za razvoj simptoma shizofrenije, ne mora značiti da će nužno doći do razvoja simptoma tijekom života. Naime, genetsko nasljeđivanje objašnjava samo dio varijance pojavnosti shizofrenije u ljudskoj populaciji. Prema tome, moguće je da je razvoj simptoma shizofrenije posljedica interakcije gena i okoline ili epigenetskih mehanizama koji odražavaju učinak okolinskih čimbenika (Van Os i sur., 2008).

Postoje brojna istraživanja o povezanosti komplikacija tijekom trudnoće i poroda s pojavom shizofrenije koja su pokazala da takve komplikacije zaista predstavljaju faktor rizika za shizofreniju (Cannon i sur., 2002). Rezultati tih istraživanja uglavnom se slažu da će u slučaju hitnog carskog reza, krvarenja tijekom trudnoće, povišenog krvnog tlaka majke tijekom trudnoće (Mittal i sur., 2008) i niske porođajne težine djeteta vjerojatnost da će dijete razviti simptome shizofrenije biti veća (Abel i sur., 2010). Također, istraživanja su pokazala da je veća vjerojatnost da će dijete razviti simptome shizofrenije ako su roditelji u trenutku začeća djeteta starije životne dobi (Hubert i sur., 2011). Naime, porastom dobi muškarca veća je vjerojatnost mutacija muških spolnih

stanica što povećava rizik za razvoj raznih poremećaja kod djeteta, pa tako i shizofrenije (Torrey i sur., 2009). S druge strane, istraživanje je pokazalo da je vjerojatnost da će dijete razviti simptome shizofrenije veća ako je majka u trenutku začeća mlađa od 19 godina ili starija od 40 godina (Nosarti i sur., 2012). Također, Lopez-Castroman i suradnici (2010) potvrdili su da veća životna dob majke povećava vjerojatnost da će dijete razviti neki oblik shizofrenije. No, rezultati istraživanja koje su proveli Haukka i suradnici (2004) pokazuju da se vjerojatnost razvoja simptoma shizofrenije smanjuje kod djece čije su majke u vrijeme začeća imale više od 30 godina. Iako je dob roditelja utvrđeni faktor rizika za razvoj simptoma shizofrenije kod djeteta, potrebna su dodatna istraživanja o povezanosti tih dvaju konstrukata kako bi se dobili konzistentniji nalazi (Haukka i sur., 2004). Nadalje, postoji velik broj istraživanja različitih oblika traume, bilo tijekom djetinjstva ili odrasle dobi, koji su rizični čimbenici za razvoj simptoma shizofrenije. Prema rezultatima istraživanja koje su proveli Varese i suradnici (2012) traume u djetinjstvu (definirane kao seksualno zlostavljanje, fizičko zlostavljanje, emocionalno/psihološko zlostavljanje, zanemarivanje, smrt roditelja i *bullying*) povezane su s povećanim rizikom od psihoze u odrasloj dobi. Također, utvrđena je povezanost između trajnog odvajanja od jednog ili oba roditelja i razvoja psihoze kod djeteta (Stilo i sur., 2017). Utvrđena je i snažna veza između traume u djetinjstvu i najtežih oblika pozitivnih simptoma shizofrenije u odrasloj dobi poput halucinacija (Read i sur., 2005) i afektivnih simptoma (Matheson i sur., 2013). Prema svemu navedenom, očito je da rana iskustva mogu utjecati na razvoj simptoma shizofrenije u nekom periodu života, no potrebna su dodatna istraživanja koja bi pružila bolji uvid u odnos navedenih rizičnih čimbenika i potencijala za razvoj shizofrenije. Samim time, moglo bi se pravovremeno raditi na edukaciji roditelja, kao i na očuvanju zdravlja djeteta. Postoje istraživanja koja su ispitala socioekonomski status kao rizični čimbenik za razvoj shizofrenije. Neka od tih istraživanja pokazala su da je socioekonomski status (uglavnom procijenjen na temelju zanimanja roditelja) povezan s povećanim rizikom od pojave epizode psihoze (Castle i sur., 1993; O'Donoghue i sur., 2014). Također, veća je vjerojatnost da će pacijenti s prvom epizodom psihoze živjeti sami, biti nezaposleni, živjeti u unajmljenom smještaju i imati izrazito niske prihode (Stilo i sur., 2017). Rezultati istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije pokazuju da se unatoč pristupačnijem biomedicinskom liječenju, više stope oboljelih od shizofrenije javljaju u zemljama s povoljnom ekonomskom situacijom nego u zemljama s nepovoljnom ekonomskom situacijom (Jablensky i Sartorius, 2008). Takvi nalazi mogli bi se objasniti činjenicom da države s povoljnom ekonomskom situacijom i/ili kvalitetnijim zdravstvenim sustavom pružaju svojim stanovnicima bolju zdravstvenu skrb koja omogućuje pravovremenu dijagnozu brojnih zdravstvenih stanja, pa tako i shizofrenije. Suprotno, države s nepovoljnom ekonomskom situacijom i/ili lošijim zdravstvenim sustavom ne mogu omogućiti svim stanovnicima jednak tretman, odnosno često se dešava da si neke osobe ne mogu pri-

uštiti odlazak liječniku kako bi se provjerilo njihovo zdravstveno stanje. Samim time, očekivano je da će u tim državama biti manje stope dijagnosticiranih osoba koje su razvile simptome shizofrenije. Međutim, postoji i određeni broj istraživanja koja pokazuju da ne postoji povezanost između pojave psihoze i socioekonomskog statusa pri rođenju. Moguće je da ti nalazi reprezentiraju stvarno stanje u populaciji, no treba ih oprezno interpretirati. Naime, istraživanja u kojima su dobiveni takvi nalazi često kao ograničenje navode da su podaci o socioekonomskom statusu sudionika bili nepotpuni (neki sudionici se ne žele izjasniti, neki ne znaju procijeniti, neki daju procjene koje nisu sukladne njihovom stvarnom socioekonomskom statusu i slično). Zbog etičkog kodeksa, prava na zaštitu podataka i prava na zaštitu privatnosti sudionici nisu dužni podijeliti informaciju o njihovom socioekonomskom statusu, a istraživači nemaju ovlasti pristupiti tim podacima kako bi provjerili njihovu vjerodostojnost (Morgan i sur., 2007). Dakle, socioekonomski status potencijalno predstavlja rizični čimbenik za razvoj simptoma shizofrenije, no svakako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo na koji način i u kojoj mjeri su ta dva konstrukta povezana.

## Razvoj shizofrenije

Simptomi shizofrenije mogu se pojaviti postupno ili naglo. Kod manjeg broja bolesnika simptomi se pojavljuju postupno od djetinjstva pa roditelji takve djece često tvrde da su ona već od rođenja bila drugačija od druge djece (Frančišković i Moro, 2009). Veći broj pacijenata u djetinjstvu nije pokazivao nikakve simptome shizofrenije, odnosno nisu bila utvrđena odstupanja u psihosocijalnom razvoju. Takvi pacijenti simptome su počeli razvijati tek u pubertetu ili prilikom odvajanja od primarne obitelji i to najčešće u obliku dezorganizacije i otuđenosti (Frančišković i Moro, 2009). Često se nakon toga počinju distancirati od prijatelja, vode razgovore sami sa sobom i pokazuju neuspjeh u ostvarivanju zadanih ciljeva i obavljanju zadataka. Prednost nagle pojave simptoma shizofrenije je što pacijenti vrlo brzo nakon njihove pojave potraže liječničku pomoć čime se povećava šansa za pozitivan ishod (Frančišković i Moro, 2009). Rezultati istraživanja pokazuju da se simptomi shizofrenije najčešće javljaju između 16. i 30. godine te da je njome zahvaćeno oko 1% ljudske populacije. Tumačenju podataka o pojavnosti i zastupljenosti shizofrenije u ljudskoj populaciji treba pristupati s oprezom jer se od otkrića bolesti do danas klasifikacija i definicija iste značajno mijenjala (Stepnicki i sur., 2018). Važno je utvrditi životnu dob osobe u vrijeme pojave simptoma shizofrenije kako bi se utvrdio uzrok i pratio tijek jer je utvrđeno da pojava simptoma u ranijoj životnoj dobi dovodi do negativnijih ishoda od pojave simptoma u kasnijoj životnoj dobi (DeLisi, 1992). Rezultati istraživanja koje su prov-

eli Cannon i suradnici (1999) pokazuju da se kod otprilike 4,7% zabilježenih slučajeva shizofrenije simptomi javljaju prije 18. godine života pacijenata. Također, uočeno je da se simptomi shizofrenije vrlo rijetko javljaju prije pete godine, dok između pete i 10. godine dolazi do blagog porasta. Nakon navršene 10. godine pa sve do 15. godine raste broj pacijenata kojima se počinju javljati simptomi shizofrenije, a nakon 15. godine dolazi do naglog porasta. Shizofrenija s kasnim početkom uglavnom se javlja između 40. i 45. godine (Torrey, 2006). S obzirom na to da su poznata kritična razdoblja života u kojima može doći do pojave prvih simptoma shizofrenije, provedbom edukacija u različitim dobnim populacijama ljudi moglo bi se omogućiti ranije otkrivanje simptoma i samim time osigurati učinkovitije liječenje.

## Spolne razlike

Spolne razlike u kliničkoj slici shizofreniji uočene su u brojnim istraživanjima i čini se da one utječu na nekoliko domena uključujući početak bolesti, tijek bolesti i profile simptoma (Sun i sur., 2016). Muškarci obično doživljavaju vrhunac pojave simptoma između 18. i 25. godine, što je otprilike četiri godine ranije nego kod žena (Galderisi i sur., 2012). No, kod žena često dolazi do ponovne pojave simptoma shizofrenije između 45. i 49. godine što se pripisuje velikim hormonalnim promjenama zbog pojave menopauze (Sun i sur., 2016). Općenito, prema rezultatima provedenih istraživanja žene koje boluju od shizofrenije razvijaju manje kognitivnih poremećaja od muškaraca (Mendrek i Mancini-Marie, 2016). Znanstvenici smatraju da je taj rezultat posljedica zaštitnih učinaka reproduktivnih hormona estrogena (McGregor i sur., 2017) i progesterona (Sun i sur., 2016.). Naime, prema estrogenskoj hipotezi shizofrenije upravo estrogen ima neurozaštitnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije kroz veze između estrogena i neurotransmitera, neuromodulatora, neuroupalnih čimbenika i luteinizirajućeg hormona (McGregor i sur., 2017). Rezultati istraživanja kojeg su proveli Halari i suradnici (2004) ukazuju na značajnu povezanost između viših razina cirkulirajućeg progesterona i slabijeg učinka u zadacima prostornog pamćenja. No, postoje istraživanja u kojima nije uočen utjecaj hormona na spolne razlike pacijenata koji pate od shizofrenije (Rubin i sur., 2010). Prema tome, spoznaje o učinku hormona u shizofreniji za sad su nejasne pa nije moguće donošenje čvrstih zaključaka o uzročno-posljedičnoj povezanosti bez dodatnih istraživanja. Spolne razlike također su uočene u napredovanju bolesti i prognozi, pri čemu muškarci pokazuju slabiji odgovor na antipsihotike pa su im potrebne veće doze da bi se postigao željeni učinak (Szymaniński i sur., 1995). Sukladno tome, muškarci također pokazuju veću ovisnost o drogama (Ochoa i sur., 2012), društvenu izolaciju i povlačenje od žena (Zhang i sur., 2012) koje se brže prilagođavaju socijalnoj okolini, uče poželjne obrasce ponašanja i teže poboljšanju bračnih i međuljudskih odnosa i zapošljavanju (Hafner, 2003; Vila-Rodriguez i

sur., 2011). Analize kliničkih slika pacijenata ukazuju na to da žene imaju veće stope remisije i oporavka od muškaraca (Carpiniello i sur., 2012). Rezultati istraživanja koje su proveli Mendrek i Mancini-Marie (2016) pokazuju da se spolne razlike mogu uočiti prije pojave klinički vidljivih simptoma poput halucinacija i alogije, pri čemu je kod muškaraca uočeno lošije premorbidno funkcioniranje nego kod žena, uključujući veću socijalnu povučenost, izolaciju i lošu brigu o sebi. Također, uočeno je da muškarci koji imaju razvijene simptome shizofrenije imaju više morfoloških abnormalnosti mozga od žena. Uočene morfološke abnormalnosti odnose se na odstupanje u strukturi i/ili funkciji određenih staničnih struktura (Ladan, 1999). To potvrđuju nalazi koji pokazuju veće ventrikularno proširenje (Narr i sur., 2001) i težu atrofiju frontalnog i temporalnog režnja kod muškaraca (Narr i sur., 2001). Uz to, kod muškaraca su uočene veće abnormalnosti u mikrostrukturi bijele tvari što ukazuje na to da bi se shizofrenija mogla smatrati poremećajem globalne mreže povezanosti mozgovnih struktura (Kelly i sur., 2018). Nedavna istraživanja potvrđuju da je shizofrenija poremećaj kod kojeg dolazi do oštećenja bijele tvari zbog čega može doći do oštećenja veza među raznim moždanim središtima što može dovesti do pojačanih simptoma raznih kognitivnih i motoričkih poteškoća (Klauser i sur., 2017). Nažalost, rezultati o spolnim razlikama u simptomatici shizofrenije pokazuju kontradiktorne rezultate, stoga su potrebna dodatna istraživanja koja bi ispitala i utvrdila postoje li uopće spolne razlike u simptomatici i u kojoj mjeri su one izražene. Primjerice, rezultati nekih istraživanja pokazuju da žene češće razvijaju pozitivne (Thorup i sur., 2007) i afektivne simptome nego muškarci (Ochoa i sur., 2012; Zhang i sur., 2012). Nadalje, postoje istraživanja čiji rezultati ukazuju na to da su kod žena često prisutni blaži simptomi poput manjih kognitivnih poremećaja i/ili deficita (Han i sur., 2012) i blaže izraženi negativni simptomi (Bakhshi i Chance, 2015; Galderisi i sur., 2012;). Suprotno tome, postoje istraživanja u kojima nisu identificirane spolne razlike u pozitivnim ili negativnim simptomima (Szymanski i sur., 1995). Primjerice, u istraživanju koje su proveli Han i suradnici (2012) nisu pronađene spolne razlike u govoru, vidnoprstornim sposobnostima i pažnji. Smatra se da su takvi nalazi rezultat općeg oštećenja mozgovnih struktura u području frontalnog režnja kao i promjena volumena hipokampusu što zajedno dovodi do razvoja kognitivnih deficita neovisno o spolu. Također, smatra se da je abnormalna ekspresija neurotransmiterskih receptora u područjima mozga koji su odgovorni za koncentraciju i pažnju odgovorna za utvrđene deficite u pažnji kod oba spola (Crook i sur., 2000). Uz to, uočeno je da i muškarci (Morgan i sur., 2008) i žene (Szymanski i sur., 1995) u podjednako mjeri pate od izraženijih simptoma depresije te da žene mogu imati izraženije negativne simptome od muškaraca (Galderisi i sur., 2012). Takvi kontradiktorni rezultati mogući su zbog raznih nepravilnosti u metodologiji istraživanja, ali i zbog promjena u klasifikaciji shizofrenije tijekom godina. Konačno, važno je naglasiti da spolne razlike u nekim kognitivnim i motoričkim vještinama nije moguće uočiti zato što shizofrenija uvjetuje podjednako propadanje određenih mozgovnih struktura kod



oba spola. Dakle, spolne razlike u nekim slučajevima nisu utvrđene jer su strukturalna oštećenja podjednaka za oba spola, a ne zato što ih nema, odnosno zato što ne dolazi do strukturalnih oštećenja.

## Tipovi shizofrenije prema *MKB-10* i *MKB-11*

U *MKB-10* klasifikaciji (Svjetska zdravstvena organizacija, 1996; prema Mimica i sur., 2006) dolazi do značajnijih promjena u šifriranju shizofrenije kojom se postiže veća fleksibilnost, odnosno bolja mogućnost sistematizacije postojećih i potencijalnog uvrštavanja novih poremećaja u buduće klasifikacije. Prema tome, duševni se poremećaji i poremećaji ponašanja nalaze u kategoriji F00-F99, a shizofrenija, shizotipni i sumanutni poremećaji pod oznakom F20-F29 (Mimica i sur., 2006). U *MKB-10* klasifikaciji shizofrene poremećaje se opisuje kao poremećaje za koje su karakteristični poremećaji mišljenja i percepcije, a afekt je neprimjeren ili otupljen. Smatra se da su svijest i intelektualne sposobnosti u većini slučajeva očuvane, iako se u nekim slučajevima mogu pojaviti kognitivni deficiti (Svjetska zdravstvena organizacija, 1996). Također, česte su i slušne halucinacije tijekom kojih osoba čuje komentare na račun svog ponašanja i/ili razmišljanja. Uz to, percepcija može biti poremećena na razne načine pa tako osoba može jasnije i/ili drugačije vidjeti boje i čuti zvukove te pridavati veliku važnost inače beznačajnim obilježjima uobičajenih predmeta. Nadalje, u početnim stadijima karakteristično je da osoba djeluje izrazito zbunjeno uvjeravajući se da svakodnevne situacije imaju posebno, često negativno i opasno, značenje za nju. S vremenom, mišljenje postaje nejasno, eliptično i opskurno, a govor nerazumljiv. Dominantno raspoloženje uglavnom je plitko, hirovito ili neprimjerenost te dolazi do gubitka volje što se izražava kroz pasivnost, negativizam ili stupor. Zbog prisutnih promjena raspoloženja, shizofreniju ne bi trebalo dijagnosticirati kada su prisutni značajni depresivni ili manični simptomi, osim u slučajevima kada se može utvrditi da su shizofreni simptomi nastupili prije afektivnog poremećaja. Također, dijagnozu shizofrenije ne preporučuje se postavljati kada pacijent ima očite traume mozga te ako je pacijent u stanju intoksikacije drogom ili u fazi apstinencije od iste (Svjetska zdravstvena organizacija, 1996).

Svjetska zdravstvena organizacija u *MKB-10* dijeli shizofreniju na devet potkategorija koje će biti opisane u ovom odjeljku. Prva potkategorija obuhvaća *paranoidnu shizofreniju* (F20.0) koja se smatra najučestalijim oblikom shizofrenije u gotovo cijelom svijetu. U kliničkoj slici ističu se relativno trajne sumanute paranoidne ideje koje su često praćene slušnim i vidnim halucinacijama. U ovom stanju nisu prisutni ili su slabo uočljivi poremećaji afekta, volje i govora. Pacijenti često opisuju simptome poput sumanutosti proganjanja i posebnih misija te slušnih halucinacija koje im prijete ili naređuju.

Druga je potkategorija F20.1 koja se odnosi na *hebefrenu shizofreniju*, ali obuhvaća i *dezorganiziranu shizofreniju*. U kliničkoj slici ističu se afektivne promjene, a karakteristične su i prolazne i fragmentalne (disorganizirane) sumanutosti i halucinacije te neodgovorno i nepredvidivo ponašanje praćeno manirizmima. Kod pacijenata s ovim tipom shizofrenije prevladava površno i neprimjereno raspoloženje, dezorganizirano mišljenje i nekoherentan govor, a često se javlja i težnja socijalnoj izolaciji. Ovo stanje najčešće se dijagnosticira u adolescenciji i mlađoj odrasloj dobi, a praćeno je brzim razvojem negativnih simptoma pa prognoza za pacijente nije povoljna. Treća je potkategorija F20.2 koja se odnosi na *katatonu shizofreniju*, ali obuhvaća i *katatoni stupor*, *shizofrenu katalepsiju*, *shizofrenu katatoniju* te *flexibilitas cerea*. U kliničkoj slici ističu se psihomotorni poremećaji kod kojih se izmjenjuju dvije krajnosti, primjerice hiperkinezija (nevoljni tjelesni pokreti) i stupor (poremećaj svijesti u kojem dolazi do motoričke ukočenosti i osoba prestaje reagirati na podražaje u svojoj okolini). Pacijenti s tim tipom shizofrenije često imaju epizode snažnog uzbuđenja koje se izmjenjuju s oneroidnim stanjima (stanja nalik na san) prilikom čega dolazi do živih scenskih halucinacija (Svjetska zdravstvena organizacija, 1996).

Četvrta potkategorija je F20.3 koja se odnosi na *nediferenciranu shizofreniju*, a obuhvaća i *atipičnu shizofreniju*. Sam naziv temelji se na činjenici da ovaj oblik shizofrenije zadovoljava opće dijagnostičke kriterije shizofrenije, ali ga se ne može svrstati ni u jedan od podtipova F20.0-F20.2. Moguće je i da ovaj oblik shizofrenije ima obilježja koja se podudaraju s više podtipova, ali da ne prevladava ni jedan skup dijagnostičkih značajki. Peta potkategorija je *postshizofrena depresija* (F20.4) koja može biti posljedica shizofrene bolesti. U tom stanju moraju biti prisutni neki pozitivni ili negativni simptomi shizofrenije, ali oni nisu dugotrajno prisutni u kliničkoj slici. Također, depresivni simptomi nisu dovoljno teški ili ekstenzivni da bi se mogla dijagnosticirati velika depresivna epizoda. Kod ovog oblika treba biti izrazito oprezan u radu s pacijentom jer su depresivna stanja praćena povećanim rizikom od počinjenja samoubojstva (Mimica i sur., 2006). Šesta potkategorija se odnosi na *rezidualnu shizofreniju* (F20.5), ali obuhvaća i *kroničnu nediferenciranu shizofreniju*, *Restzustand (shizofreni)* i *shizofreno rezidualno stanje*. Ova kategorija predstavlja kronično stanje razvoja shizofrenije. Tijekom tog je stanja jasno vidljiva progresija bolesti karakterizirana dugotrajnim, ponekad ireverzibilnim, negativnim simptomima poput psihomotorne usporenosti, smanjene aktivnosti, otupjelosti afekta, pasivnosti ili nedostatka inicijative, smanjene količine verbalne i neverbalne komunikacije, nedovoljne brige o sebi i manjka socijalnih kontakata. Sedma potkategorija obuhvaća *shizofreniju simplex* (F20.6) kod koje dolazi do nemogućnosti ispunjavanja zahtjeva okoline i smanjenog cjelokupnog funkcioniranja. Također, bez prethodnih psihotičnih simptoma mogu se razviti obilježja rezidualne shizofrenije poput otupjelog afekta ili gubitka volje. Osmu potkategoriju

je F20.8 te obuhvaća *ostalu shizofreniju* u koju pripadaju cenestopatična shizofrenija i shizofreniformni poremećaj bez pobližeg objašnjenja (BPO). Konačno, deveta potkategorija je F20.9 koja obuhvaća *nespecificiranu shizofreniju* kod koje ne postoje specifikacije iz raznih razloga (Svjetska zdravstvena organizacija, 1996).

No, kako je Svjetska zdravstvena organizacija 2018. godine objavila 11. reviziju Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11), danas je u zdravstvenom sustavu poznata drugačija klasifikacija psihotičnih poremećaja. Iako nije rijetko da se dijagnoze još uvijek postavljaju prema MKB-10 klasifikaciji, važno je ovdje istaknuti promjene do kojih je došlo u najnovijoj reviziji jer će se ista početi sve više upotrebljavati (Andrić-Petrović i Marić, 2019). Naime, nova klasifikacija još nije dostupna na hrvatskom jeziku što potencijalno može biti razlog tome što ista još nije ušla u standardnu upotrebu, stoga ovdje donosimo pregled najvažnijih promjena u MKB-11 u odnosu na MKB-10 po pitanju psihotičnih poremećaja. Prvenstveno, došlo je do promjene naziva kategorije u koju su svrstani psihotični poremećaji kao i do promjene šifre kojom se isti označavaju. Prema tome, psihotični poremećaji su u MKB-11 svrstani u kategoriju pod nazivom *Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi primarni psihotični poremećaji*, a dodijeljena šifra je 6A2- (Andrić-Petrović i Marić, 2019). U Tablici 1. usporedno su prikazane dijagnostičke kategorije u MKB-10 i MKB-11.

Tablica 1

*Usporedni prikaz klasifikacije psihotičnih poremećaja u MKB-10 i MKB-11 (Andrić-Petrović i Marić, 2019).*

<i>MKB-10: Shizofrenija, shizotipalni poremećaj i duševna oboljenja sa sumanutošću</i>	<i>MKB-11: Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi primarni psihotični poremećaji</i>
Shizofrenija (F20.0)	Shizofrenija (6A20)
Shizoafektivni poremećaj (F25.0)	Shizoafektivni poremećaj (6A21)
Shizotipalni poremećaj (F21.0)	Shizotipalni poremećaj (6A22)

Akutni i prolazni psihotični poremećaj (F23.0)	Akutni i prolazni psihotični poremećaj (6A23)
Akutni polimorfni psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije (F23.0)	
Stalni duševni poremećaj sa sumanutošću (F22.0)	Duševna oboljenja sa sumanutošću (6A24)
Druga akutna duševna oboljenja sa sumanutošću (F23.3)	
Inducirana sumanutost (F24.0)	
Akutni polimorfni psihotični poremećaj sa simptomima shizofrenije (F23.1)	Drugi primarno psihotični poremećaji (6A2Y/6A2Z)
Akutni psihotični poremećaj sličan shizofreniji (F23.2)	

---

Jedan od glavnih ciljeva kojem su autori težili prilikom sastavljanja nove klasifikacije je poboljšati kliničku primjenjivost iste tako što će se smanjiti broj dijagnostičkih kategorija i pojednostaviti dijagnostički kriteriji (Andrić-Petrović i Marić, 2019). Kao što je vidljivo iz Tablice 1, u klasifikaciji se koristi izraz *primarni psihotični poremećaj* koji pridonosi lakšem razlikovanju istih od *sekundarnih psihotičnih poremećaja* koji se razvijaju zbog zlorabe psihoaktivnih supstanci i od *sekundarnog psihotičnog sindroma* koji nastaje kao posljedica somatskog oboljenja (Andrić-Petrović i Marić, 2019). Zatim, jedna od najvećih promjena odnosi se na izostavljanje kliničkih subtipova shizofrenije – paranoidne, hebefreno-dezorganizirane, katatone, nediferencirane i rezidualne forme stanja. Do takve odluke je došlo iz nekoliko razloga: 1) smatra se da klinički subtipovi nisu primjeren pokazatelj heterogenosti shizofrenije; 2) smatra se da ti subtipovi ne predstavljaju dijagnostički stabilna stanja jer se baziraju na simptomima prisutnim u tom trenutku, a poznato je da se simptomi mogu mijenjati u daljnjem tijeku razvoja poremećaja; 3) smatra se da navedeni podtipovi nemaju nasljednu komponentu i 4) da je njihova prognostička valjanost vrlo ograničena (Linscott i sur., 2010; prema Andrić-Petrović i Marić, 2019). Nadalje, za postavljanje dijagnoze shizofrenije neophodno je da se kod pacijenta mogu uočiti barem dva temeljna simptoma (perzistentne sumanute ideje, perzistentne halucinacije, poremećaj mišljenja po formi (primjerice inkohherentan govor) ili poremećaj doživljavanja sebe (sumanutost kontrole ili pasivnosti). Pri tome, važno je utvrditi da navedeni simptomi nisu nastali kao manifestacija nekog drugog zdravstvenog stanja (npr. tumor) ili kao posljedica oštećenja središnjeg živčanog sustava zbog konzumacije raznih supstanci i/ili lijekova (npr. kortikosteroida; Andrić-Petrović i Marić, 2019).

## Shizofrenija kod djece i adolescenata

*Shizofrenija s vrlo ranim i ranim početkom.* Znanstvenici sve više pažnje usmjeravaju na istraživanje kliničkih slika u kojima je do pojave simptoma shizofrenije došlo prilično rano, odnosno u razdoblju djetinjstva. Iako su shizofrene psihoze u dječjoj dobi rijetke, njihova se vrijednost ne smije umanjivati. Jednu od prvih klasifikacija shizofrenije s vrlo ranim početkom može se pronaći u radovima Karla Leonharda koji je takvo stanje nazvao *infantilna katatonija* (Remschmidt i Theisen, 2005). Na temelju analize kliničkih slika, Leonhard (1986; prema Remschmidt i Theisen, 2005) smatra da je infantilna katatonija karakterizirana motoričkim poteškoćama, izostankom ili slabim razvojem jezika, kognitivnim poteškoćama, negativizmom, periodičnim tijekom i većom prevalencijom među muškarcima. Međutim, do danas nije proveden dovoljan broj istraživanja koja bi ponovila i potvrdila njegove rezultate, stoga se njegova klasifikacija službeno ne koristi, ali predstavlja dobar temelj za daljnji razvoj i usmjeravanje novih istraživanja. Poznato je da se simptomi shizofrenije u većini slučajeva pojavljuju u ranoj odrasloj dobi, no važno je napomenuti da otprilike jedna trećina pacijenata može razviti prve simptome prije 19. godine (Madaan i sur., 2008). Ako se simptomi shizofrenije jave kod osoba mlađih od 13 godina tada se to definira kao shizofrenija s vrlo ranim početkom (eng. *very-early-onset schizophrenia*; VEOS) za koju se procjenjuje da se javlja kod jedne od 10000 osoba u populaciji oboljelih (Werry, 1992). Kod shizofrenije s ranim početkom (eng. *early-onset schizophrenia*, EOS) simptomi se počinju pojavljivati između 13. i 17. godine, a zahvaćaju otprilike 0,5% ukupnih pacijenata iz spektra shizofrenije. Procjenjuje se da je shizofrenija s ranim početkom približno 50 puta rjeđa od shizofrenije koja se počinje razvijati u odrasloj dobi, a također je rjeđa i od autizma. Također, postoji značajan porast pojave simptoma shizofrenije nakon 13. godine života (Remschmidt i sur., 1994).

*Problematika postavljanja dijagnoze.* U slučaju pojave simptoma prije adolescencije, dijagnoza se temelji na istim dijagnostičkim kriterijima koji se koriste za odrasle (Asarnow i sur., 2004). Dijagnoza se najčešće temelji na detaljnoj anamnezi i heteroanamnezi te temeljitom kliničkom intervjuiranju pacijenta, uz obavezno psihološko i neuropsihološko testiranje. Psihološko testiranje uglavnom uključuje mjerenja inteligencije, koncentracije, pamćenja, jezika i motoričkih funkcija, a važno je utvrditi i emocionalno stanje pacijenta. Depresivni simptomi često mogu prethoditi razvoju simptoma shizofrenije u razdoblju adolescencije što potvrđuje činjenica da je približno 20% takvih slučajeva započelo depresivnom epizodom (Remschmidt i sur., 1973). Zahvaljujući brojim istraživanjima, danas postoje i donekle standardizirani klinički intervjui i ljestvice koji se koriste za dijagnozu shizofrenije u razdoblju djetinjstva i adolescencije (Remschmidt i Theisen, 2005). Neki od najčešće korištenih instrumenata su: *Children's Psychiatric Rating Scale* (CPRS; Åsberg i sur., 1978), *Thought-Disorder-Scales* (TDS; Waring i sur., 2003), *Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-Age Children* (K-SADS-E; Puig-Antich, i sur., 1980) i *Interview for Childhood Disorders and Schizophrenia* (ICDS; Russell i sur., 1989).

Unatoč činjenici da se simptomatika shizofrenije s vrlo ranim i ranim početkom poklapa sa simptomatikom shizofrenije kod odraslih, postoje poteškoće kada se kriteriji za dijagnozu odraslih primjenjuju na djeci kod koje postoji sumnja na shizofreniju. Što je pacijent mlađi, to su simptomi manje specifični i pokazuju značajno preklapanje s nizom razvojnih poremećaja. Zbog toga je izuzetno teško utvrditi točnu dijagnozu kod mlađe djece (Remschmidt i Theisen, 2005). Ta nesigurnost može se umanjiti tako da se stanje djeteta prati kroz neko vrijeme, no to može rezultirati gubitkom vremena za rano liječenje i usporavanje progresije simptoma. Naime, istraživanja sugeriraju da rani početak liječenja povećava šansu za pozitivan ishod, odnosno za smanjenje izraženosti simptoma i povećanje kvalitete života (Remschmidt i Theisen, 2005). Prema tome, utvrđeno je nekoliko poremećaja koje treba razlikovati od shizofrenije u razdoblju djetinjstva i adolescencije.

Jedan od tih poremećaja je autizam za koji je karakteristično da se simptomi manifestiraju u prvih 30 mjeseci života, dok za shizofreniju nema dokaza o tako ranoj pojavi simptoma. Uz to, kod autizma ne dolazi do pojave halucinacija i deluzija. Također, u tu skupinu pripada i dezintegrativni poremećaj koji se od shizofrenije razlikuje u tome što dolazi do gubitka stečenih vještina kao što je jezik te razvoja poteškoća u komunikaciji i ponašanju. Nadalje, važno je spomenuti i razvojne poremećaje koji su praćeni većim brojem negativnih simptoma i obuhvaćaju više poteškoća u socijalnom okruženju. Zanimljivo, u slučaju afektivnih psihoza često se dijagnosticira shizofrenija umjesto bipolarnog poremećaja, no diferencijacija je moguća tijekom polugodišnjeg opažanja simptoma (Remschmidt i Theisen, 2005). Pacijente s Aspergerovim sindromom može se razlikovati od shizofrenih pacijenata jer je za njih karakteristično da ne pokazuju pozitivne simptome te izostaje pogoršanje školskog i socijalnog funkcioniranja. No, važno je napomenuti da mogu razviti shizofreniju kasnije u životu (Wolff, 2020). Konačno, kod psihoza potaknutih konzumacijom droge potrebno je uraditi potpunu anamnezu i prikupiti informacije o supstancama koje je osoba konzumirala unazad godinu dana te zatražiti laboratorijsku analizu krvi i urina s ciljem razlikovanja od simptoma shizofrenije (Remschmidt i Theisen, 2005). Dijagnoza shizofrenija utvrđuje se ako simptomi perzistiraju i nekoliko mjeseci nakon prestanka konzumacije droge. Također, kod organskih poremećaja mozga kliničku sliku karakteriziraju poremećaji kretanja i progresivno pogoršanje kognitivnih funkcija (Remschmidt i Theisen, 2005).

Danas na temelju brojnih istraživanja većina istraživača razlikuje najmanje četiri skupine psihoza u djetinjstvu i adolescenciji s obzirom na dob i stupanj kognitivnog razvoja djeteta. U prvu skupinu psihoza svrstani su različiti psihotični sindromi za koje je karakterističan postupni početak, kronični tijek i manifestacija prije treće godine života. Nijedan od psihotičnih sindroma svrstanih u tu skupinu, s izuzetkom infantilne katatonije, nije dokazano povezan sa shizofrenijom (Remschmidt i Theisen, 2005). Primjerice, krajem dvadesetog stoljeća autizam je bio uvršten u kategoriju psihotičnih

sindroma, no zahvaljujući novim spoznajama pojam psihoze više se ne dovodi u vezu s autizmom, te se danas (atipični) autizam i Aspergerov sindrom (prije klasificiran kao autistična psihopatija) klasificiraju kao *pervazivni razvojni poremećaji*. U drugu skupinu uvrštena su psihotična stanja, od kojih većina ima akutni početak između treće i pete godine života te je karakterizirana regresivnim ponašanjem različitih vrsta (Remschmidt i Theisen, 2005). Za treću skupinu psihoza karakterističan je početak između kasnog djetinjstva i pretpuberteta, fluktuirajući ili subakutni tijek te jasna povezanost sa kliničkim slikama shizofrenije u razdoblju adolescencije i odrasle dobi (Eggers, 2013). U četvrtu skupinu psihoza uvrštena je adolescentna shizofrenija koja se manifestira u razdoblju puberteta i/ili adolescenciji. Osobe kod kojih je došlo do razvoja psihoze tijekom adolescencije, nisu nužno morale imati izražene simptome od ranog djetinjstva, već su se simptomi mogli pojaviti kasnije (Remschmidt, 1975).

*Nove metode identifikacije rizičnih pojedinaca.* Diskriminacijske abnormalnosti koje se mogu uočiti u moždanoj aktivnosti kod pojedinaca koji imaju određen rizik od razvoja psihičkih poremećaja mogu biti ključne za ranu intervenciju (Laurens i sur., 2010). Prema tome, znanstvenici rade na razvijanju novih metoda kojima bi mogli identificirati pojedince koji su potencijalno u premorbidnoj (Laurens i Cullen, 2016) i/ili prodromalnoj fazi bolesti (Fusar-Poli i sur., 2016), odnosno u fazama koje prethode pojavi psihoze. Tijekom prodromalne faze javljaju se nespecifični simptomi shizofrenije koji se mogu reducirati ranim intervencijama. Problem je u tome što prodromalna faza uglavnom započinje u ranoj životnoj dobi kada je zahtjevnije dijagnosticirati psihičke poteškoće zbog hormonalnih varijacija. Stoga se češće dijagnosticiraju poremećaji ponašanja nego sama shizofrenija, a samim time umanjuje se mogućnost rane intervencije (Berk i sur., 2007). Te se metode baziraju na funkcionalnim abnormalnostima mozgovnih struktura koje su uočene prilikom mjerenja električnog potencijala kod odraslih osoba s razvijenim simptomima shizofrenije (Niznikiewicz, 2019). Jedna od komponenata koji služi kao izvrstan pokazatelj rizičnog potencijala je amplituda neusklađenog negativnog potencijala (eng. *mismatched negativity potential*, MMN), kojom se detektira svako odstupanje dolaznog podražaja od senzornog traga pamćenja uspostavljenog prethodnim podražajima, a obično se izaziva tijekom pasivnog slušanja gdje se rijedak devijant (koji može varirati u trajanju ili učestalosti) prikazuje na pozadini čestih standardnih tonova. Neusklađeni negativni potencijal dokazano je povezan s težinom bolesti i služi kao biomarker za procjenu abnormalne funkcije mozga kod djece koja spadaju u rizičnu skupinu za razvoj shizofrenije (Bruggemann i sur., 2013).

## Tretmani shizofrenije

S obzirom na to da ne postoji jedinstveni lijek za izlječenje shizofrenije, liječenje se svodi na ublažavanje simptoma i poboljšanje kvalitete života kroz ponovnu socijalizaciju. Kako bi bilo što učinkovitije, liječenje se dijeli po kliničkim fazama bolesti, odnosno na liječenje akutne faze, faze stabilizacije, faze održavanja i faze oporavka (Kučukalić i sur., 2006). Za optimalno liječenje farmakoterapija bi se trebala primjenjivati u svim fazama poremećaja, a preporučuje se i kombinacija sa psihosocijalnim intervencijama u obliku suportivne psihoterapije (kraća forma terapije za pružanje podrške osobama koje prolaze kroz krizno razdoblje u životu), obiteljske psihoedukacijske intervencije i profesionalne rehabilitacije (Kučukalić i sur., 2006).

*Farmakoterapija.* Najčešći oblik liječenja shizofrenije je farmakoterapija, stoga postoje brojna istraživanja koja pružaju informacije o djelotvornosti pojedinih lijekova u liječenju shizofrenije. Prema tim istraživanjima, kako bi se ublažili pozitivni simptomi shizofrenije preporučuje se koristiti konvencionalne antipsihotike poput klorpromazina, haloperidola i flufenazina (Kučukalić i sur. 2006). Ti antipsihotici pokazali su se vrlo učinkovitim u liječenju akutne faze bolesti, ali i u dugoročnoj terapiji za održavanje i prevenciju ponovne pojave simptoma. Nadalje, za ublažavanje negativnih simptoma preporučuje se korištenje novih atipičnih antipsihotika poput risperidona, ziprasidona i aripiprazola (Kučukalić i sur. 2006).

Kao veliki nedostatak konvencionalnih antipsihotika navodi se činjenica da iznimno slabo djeluju na ublažavanje negativnih simptoma, ali i dovode do neugodnih, ponekad onesposobljavajućih i opasnih nuspojava koje su uočene kod čak 40% pacijenata (Kučukalić i sur. 2006). Neke od tih nuspojava mogu biti akutna distonija (dugotrajne nevoljne mišićne kontrakcije), parkinsonizam (obuhvaća mišićni tremor, otežano kretanje, oslabljenu mimiku lica, nekontrolirane pokrete), tardivna diskinezija (učestali nevoljni pokreti mišića lica i ekstremiteta) i akatizija (obrazac nervoznih pokreta poput pomicanja nogu, ljuljanja, tapšanja rukama ili nogama). Tada je takva stanja potrebno liječiti tako što se reducira doza antipsihotika i počne terapija antikolinergicima ili antiparkinsonicima. Navedene nuspojave često budu krivo prepoznate kao pogoršanje psihotičnih simptoma zbog čega se pacijentima poveća doza antipsihotika što može dovesti do razvoja brojnih drugih zdravstvenih problema. Suprotno tome, novi atipični antipsihotici učinkoviti su u redukciji kako pozitivnih tako i negativnih simptoma te dovode do manjeg broja nuspojava (porast tjelesne težine, seksualna disfunkcija, sedacija) zbog čega su danas gotovo u potpunosti zamijenili konvencionalne antipsihotike u farmakoterapiji (Kučukalić i sur. 2006).



Antipsihotici se mogu primjenjivati u monoterapiji, ali se često rabe u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja, benzodijazepinima, hipnoticima te drugim lijekovima (npr. niskim dozama tipičnih, konvencionalnih antipsihotika). Prije primjene lijeka u obzir je potrebno uzeti je li i koliko je pacijent spreman na suradnju. Prema tome, u situacijama kada pacijent nije u potpunosti spreman na suradnju rabi se, primjerice, lako topljiva tableta ili solucija kako bi se osiguralo da je pacijent uzeo lijek. Uz to, važno je u takvoj situaciji prepisati antipsihotik koji se uzima jednom, a ne više puta na dan i tako održati monoterapiju zbog lakše kontrole konzumacije iste. No, ukoliko je pacijent spreman na suradnju i voljan je konzumirati prepisane lijekove, tada se može prepisati lijek koji se konzumira više puta kroz dan. Naravno, važno je pomno razmotriti kliničku sliku pacijenta: prevladavaju li pozitivni ili negativni simptomi, radi li se o prvoj ili ponovljenoj epizodi, kakvo mu je raspoloženje, je li pacijent suicidalan ili agresivan, je li jako uznemiren i u pokretu, može li spavati, kakav mu je tek, kakvo je opće zdravstveno stanje, kako je pacijent reagirao na dosadašnju terapiju i koji je lijek uzimao. Kao i uvijek, terapija će se nastojati prilagoditi pacijentu kako tijekom akutnih faza bolesti tako i tijekom uglavnom potrebne terapije održavanja (Varda i Srkalović Imširagić, 2008).

Također, pojedine nuspojave lijeka mogu se iskoristiti kroz djelovanje na određene simptome: primjerice, sedaciju koju uzrokuje antipsihotik olanzapin iskoristiti ćemo protiv agitacije ili nesanice. Nadalje, tijekom farmakoterapije kod pacijenata može doći do povećanja apetita i tjelesne mase. U tom slučaju prepisana terapije neće se mijenjati, ali će se konstantno nadzirati njegovi metabolički rizici. Metabolički rizici (npr. inzulinska rezistencija, rizik od dijabetesa melitusa, povećanje tjelesne mase, hiperlipoproteinemija) se tijekom konzumiranja atipičnih antipsihotika moraju uzeti u obzir kod svakog pacijenta pojedinačno. Važno je od samog početka pacijenta informirati o zdravom načinu prehrane (Nasrallah, 2008). U konačnici, smatra se da su atipični antipsihotici doveli do značajnog poboljšanja kvalitete života kod mnogih pacijenata i njihovih obitelji, kao i ljudi kojih ih okružuju u svakodnevnom životu. Samim time, kvaliteta života pacijenata podignuta je na višu razinu. Uz to, pravilna primjena farmakoterapije može dovesti i do značajnih poboljšanja u kognitivnom funkcioniranju osoba koje su razvile simptome shizofrenije (Leucht i sur., 2009).

*Shizofrenija otporna na liječenje (eng. Treatment resistant schizophrenia, TRS).* Shizofrenija otporna na liječenje (TRS) karakterizirana je prisutnošću simptoma iako ih se pokušalo ublažiti kroz nekoliko praćenih terapija različitim antipsihoticima (Howes i sur., 2017). TRS se javlja kod otprilike 34% pacijenata sa shizofrenijom (Demjaha, 2017). Iako prisutni simptomi mogu biti i negativni i kognitivni, ono što određuje TRS je dominantna prisutnost pozitivnih simptoma (Farooq i sur., 2013). Međutim, neuspjeh umanjanja simptoma shizofrenije antipsihoticima nije dovoljan za definiranje TRS-a

jer se isti može razviti jednim od nekoliko neurobioloških puteva. Rezultati nekoliko istraživanja ukazuju na disfunkciju dopamina i glutamata prilikom razvoja TRS-a, iako postoje rezultati istraživanja koji ukazuju na to da bi disfunkcija serotoninskog puta također mogla igrati ulogu u razvoju navedenog stanja (Altamura i sur., 2005; Howes i sur., 2015). Još jedna od teorija razvoja TRS-a je hipoteza dopaminske supersenzitivne psihoze (DSP). Ta hipoteza objašnjava razvoj TRS-a kod pacijenata koji su na početku reagirali na liječenje antipsihoticima tako što pretpostavlja da kontinuirana blokada dopaminskih receptora antipsihoticima dovodi do preosjetljivosti na dopamin što posljedično uzrokuje TRS (Chouinard i Chouinard, 2008). Međutim, DSP hipoteza nije univerzalno prihvaćena ni dosljedno podržana kliničkim podacima. Još uvijek postoje mnoge nejasnoće u razumijevanju patofiziologije i putova koji vode do razvoja TRS-a. Razjašnjavanje tih nejasnoća moglo bi dovesti do razvoja novih i poboljšanih mogućnosti liječenja za pacijente koji ne reagiraju na liječenje antipsihoticima (Potkin i sur., 2020). Dakle, iako je identificirano nekoliko bioloških mehanizama koji bi mogli biti u podlozi TRS-a, do danas ni jedan nije potvrđen kao glavni uzročnik. Stoga je potrebno više istraživanja kako bi se ispitali različiti mogući uzroci u različitim populacijama pacijenata u različitim fazama bolesti.

*Ostali tretmani shizofrenije.* Psihosocijalne intervencije jednako su važne u procesu liječenja shizofrenije. Naime, tijekom aktivne faze shizofrenije lijekovi pomažu pacijentima da bolje prihvaćaju psihosocijalne intervencije, a u fazi održavanja te intervencije pomažu pacijentima da poboljšaju kvalitetu vlastitog života (Kučukalić i sur. 2006). Takve intervencije pokazale su se izrazito korisne u liječenju pacijenata koji lošije reagiraju na farmakoterapiju ili istu odbijaju uzimati. Često se potiče sudjelovanje u individualnoj ili grupnoj psihoterapiji, dok se obitelj poziva na psihoedukacije kako bi se pacijentu što efikasnije moglo pomoći da poboljša socijalne vještine kao i kvalitetu života. Također, rezultati istraživanja su pokazali da sudjelovanje u programima obiteljskih intervencija izrazito pozitivno utječe na oporavak pacijenta. U tim se intervencijama uči efikasnom rješavanju problema i vještinama komunikacije čime se smanjuju sukobi unutar obitelji. Nadalje, usluge psihosocijalne rehabilitacije i treninga vještina omogućuju pacijentima da uče verbalne i neverbalne komunikacijske vještine te ih kroz učenje vještina i ispunjavanje zadataka osposobljava za samostalan život u zajednici (Kučukalić i sur. 2006).

*Tretmani shizofrenije u razvoju.* Postoje brojni tretmani shizofrenije čiji se učinak još uvijek istražuje. Neki od poznatijih tretmana koji spadaju u tu skupinu su transkranijalna magnetska stimulacija (TMS; Hallett, 2007) i transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom (tDCS; Utz i sur., 2010) To su neinvazivne metode neurostimulacije koje se primjenjuju na neuropsihijatrijske poremećaje poput shizofrenije. Te metode koriste se kao eksperimentalne metode kako bi se unaprijedilo razumijevanje fiziologi-

je i funkcionalne anatomije kortikalne mreže u kogniciji i pamćenju, ali i kao jedinstvena terapijska strategija kod pacijenata koji ne reagiraju na ostale farmakološke i psihološke tretmane (Minzenberg i Carter, 2012). Kod TMS-a se na tjeme postavlja žica kroz koju se propušta snažna i brzo promjenjiva struja. Tada se stvara magnetsko polje koje prodire u lubanju, što je prilično bezbolno. Posljedično, u mozgu se inducira vrtložna struja koja prodire kroz membrane neurona, što rezultira akcijskim potencijalom ili ekscitatornim (ili inhibitornim) postsinaptičkim potencijalom (Ziemann, 2004). Prednosti TMS-a za kogniciju mogu se procijeniti stimulacijom *online*, odnosno stimulacijom tijekom izvođenja zadatka ili stimulacijom *offline*, odnosno stimulacijom prije i nakon izvođenja zadataka (Minzenberg i Carter, 2012). Danas je prisutan rastući broj istraživanja koja ukazuju na terapijske učinke rTMS-a (više uzastopnih stimulacijskih podražaja) kod pacijenata sa shizofrenijom otpornom na liječenje, gdje do najvećeg učinka dolazi u tretmanu psihotičnih simptoma (Aleman i sur., 2007) i skromnijeg učinka u tretmanu negativnih simptoma (Dlabač-de Lange i sur., 2010). Ta istraživanja pokazala su poboljšanja nakon tretmana u procesima čije je odvijanje narušeno kod shizofrenije, uključujući interferenciju (Hausmann i sur., 2004), verbalnu fluentnost (Fabre i sur., 2004), kognitivnu fleksibilnost (Moser i sur., 2002) i dugoročno pamćenje (Schulze-Rauschenbach i sur., 2005).

Nadalje, tDCS je neuromodulacijska tehnika koja emitira istosmjernu struju niskog intenziteta u kortikalna područja čime se olakšava ili inhibira spontana neuronska aktivnost. Dakle, tDCS odstupa od ostalih neinvazivnih tehnika stimulacije mozga poput Transkranijalne električne stimulacije (TES) i TMS-a jer ne dovodi do aktiviranja neurona depolarizacijom neuronske membrane iznad njegovog praga, nego modulira spontanu aktivnost neuronske mreže (Nitsche i sur., 2008; Priori i sur., 2009). Odnosno, na neuronskoj razini, primarni mehanizam djelovanja tDCS je pomak, tj. polarizacija, potencijala membrane u mirovanju. Za razliku od TMS-a, tDCS ima manju prostornu i vremensku rezoluciju te je uz to ekonomičniji i relativno neosjetljiv na pokrete glave osobe zbog čega je moguća stimulacija tijekom spavanja (Priori i sur., 2009). TMS i tDCS su sigurne metode kada se koriste uz poštivanje propisanih smjernica, ne zahtijevaju značajne medicinske postupke i mogu se kombinirati s drugim mjerama poput kognitivnih zadataka, funkcionalnog neuroimaginga, EEG-a i farmakološke intervencije (Minzenberg i Carter, 2012).

Također, jedna od novih metoda čiji se učinci još istražuju je kognitivni trening osoba koje su razvile simptome shizofrenije. Naime, rezultati istraživanja ukazuju da terapijski pristupi koji provode kognitivne treninge s pacijentima koji su razvili simptome shizofrenije pokazuju značajan potencijal za prevenciju kognitivne disfunkcije. Razne analize primjene kognitivnih treninga u radu s pacijentima sa shizofrenijom ukazuju na poboljšanje koje se očituje u radnom pamćenju, rješavanju problema i drugim izvršnim

funkcijama, dugoročnom pamćenju i socijalnoj kogniciji (Kurtzi Richardson, 2012). Ta poboljšanja praćena su očuvanjem sive tvari temporalnog režnja dvije godine nakon treninga (Eack i sur., 2010), normalizacijom aktivnosti u slušnom korteksu tijekom slušne diskriminacije (Adcock i sur., 2009) i poboljšanom neuralnom aktivnosti u prefrontalnom korteksu tijekom radnog pamćenja (Wykes i sur., 2002).

Zaključno, liječenje shizofrenije uglavnom započinje standardnom kombinacijom antipsihotika i psihoterapije. No, u pojedinim slučajevima ti tretmani nisu dovoljni kako bi umanjili simptome koji su razvijeni kod pacijenata sa shizofrenijom pa su znanstvenici nastavili s istraživanjem kako bi došli do novih i učinkovitih metoda za tretmane tih simptoma. U tom procesu otkriveni su raznoliki tretmani koji ublažavaju pozitivne i negativne simptome, ali i usporavaju razvoj kognitivnih deficita. Svakako, svi ti tretmani iziskuju dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo postoje li i negativne posljedice njihove primjene na zdravlje pacijenata, ali i kako bi se te metode dodatno istražile i unaprijedile.

*Metode liječenja shizofrenije kod djece i adolescenata.* Liječenje shizofrenije gotovo uvijek zahtijeva višestruki pristup, odnosno i farmakološke i nefarmakološke intervencije. Kao nefarmakološke intervencije podrazumijevaju se savjetovanje za pacijente i njihovu obitelj, pružanje psihološke podrške, tretmane usmjerene na prilagodbu ponašanja, socijalnu i kognitivnu rehabilitaciju, pomoć u društvenim i školskim aktivnostima te poboljšanje socijalnih vještina. S ciljem postizanja remisije i kontrole pozitivnih i negativnih simptoma, neophodna je učinkovita farmakoterapija koja posljedično povećava učinkovitost psihosocijalnih intervencija. Također, u slučaju kada ozbiljni psihotični simptomi i problematično ponašanje predstavljaju stvarnu opasnost za pacijenta i/ili druge, može biti korisna i hospitalizacija koja se provodi uz odgovarajuću uključenost i suradnju obitelji.

Neke od najvažnijih komponenata za liječenje i rehabilitaciju dječje i adolescentne shizofrenije su: liječenje antipsihoticima, psihoterapijske mjere, obiteljski orijentirane mjere i specifične mjere rehabilitacije (Remschmidt i Theisen, 2005). Prilikom psihofarmakološkog liječenja postoje najmanje tri fokusa: upravljanje akutnim psihotičnim stanjima, prevencija recidiva i kontrola nuspojava. Za akutna psihotična stanja uglavnom je nužna hospitalizacija gdje liječenje počinje s atipičnim antipsihotikom u slučaju teške agitacije i agresivnih ispada. Kako bi se prevenirao recidiv, potrebna je dugotrajna primjena atipičnih antipsihotika. Recidivi mogu biti potaknuti emocionalnim stresom, nepovoljnim životnim događajima, ali i pozitivnim emocionalnim iskustvima koje je nemoguće izbjeći, stoga je važna oralna terapija kojom će se održavati smanjena doza

antipsihotika u organizmu. U kontekstu kontrole nuspojava važno je spomenuti da se ekstrapiramidalni simptomi (nekontrolirane ili neželjene kretnje, trzaji, tremor, kontrakcije mišića) uzrokovanih tipičnim antipsihoticima češće javljaju kao nuspojava kod djece nego kod odraslih. Zbog većeg broja nuspojava prilikom tretmana tipičnim antipsihoticima, sve češće se koriste samo atipični antipsihotici. Međutim, neki atipični antipsihotici uzrokuju i druge nuspojave poput izrazitog povećanja tjelesne težine koje se javlja kod primjene klopapina i olanzapina. Takve spoznaje potakle su razvoj novih antipsihotika koji manje utječu na tjelesnu težinu, kao što je aripiprazol (Remschmidt i Theisen, 2005). S druge strane, postoje određene komponente koje se vežu uz psihoterapijsko liječenje, a odnose se na pažljivo i opsežno informiranje o poremećaju unutar psihoedukativnog pristupa, kognitivnu psihoterapiju, učenje upravljanja emocijama i grupne programe.

Također, kod uključivanja obitelji u cijeli proces liječenja treba biti oprezan te procijeniti situaciju za svakog pacijenta pojedinačno. Dakle, ne postoji opće pravilo, stoga se za svakog pacijenta mora odlučiti u kojoj mjeri obitelj treba integrirati u terapijski proces. Ta odluka ovisi o pacijentu, poremećaju, strukturi i stabilnosti obitelji, kao i iskustvu terapeuta (Remschmidt, 2001). Kod obiteljskog savjetovanja i psihoedukativnog pristupa glavni je cilj razvoj stabilnog odnosa između pacijenta i terapeuta koji podrazumijeva razmjenu informacija o tijeku liječenja i prognozi trenutnog stanja. Često se provodi suportivna i strukturna obiteljska terapija tijekom koje je glavni cilj neutralizacija i kontrola simptoma. Kako bi se to postiglo, radi se na sprječavanju sekundarnih problema, odnosno sukoba u socijalnoj okolini pacijenta. Prema tome, prvenstveno dolazi do obiteljskog savjetovanja gdje svaki član obitelji, uključujući i pacijenta dolazi na individualni razgovor kod terapeuta, a zatim slijede zajedničke suportivne i strukturne terapije u kojima aktivno sudjeluju svi članovi obitelji zajedno s pacijentom (Remschmidt i Theisen, 2005). Zanimljivo, navedena intervencija pokazala se učinkovitom samo kada su simptomi kod pacijenta značajno manje izraženi te kada obitelj pokazuje interes za suradnju. Također, često se provodi proširena obiteljska terapija usmjerena na razvoj tijekom koje se naglasak stavlja na obrazac odnosa između članova obitelji i njihovih sukoba koji mogu negativno utjecati na stanje pacijenta. Ta vrsta terapije može se provoditi vrlo rijetko u obiteljima sa psihotičnim djetetom ili adolescentom jer su potrebni vrloiskusni terapeuti, ali i dobrovoljna suradnja cijele obitelji (Remschmidt i Theisen, 2005).

Nažalost, analiza kliničkih slika pacijenata pokazuje da otprilike 40% djece i adolescenata s razvijenim simptomima shizofrenije nije u stanju nastaviti na razini na kojoj su bili prije psihoze u kontekstu škole, profesionalnog rada, komunikacije i socijalne integracije. Za takve pacijente može se propisati rehabilitacija koja uvelike pomaže

ukoliko je došlo do pojave negativnih simptoma nakon liječenja akutne epizode jer im je otežana ponovna integracija u obitelj. Program rehabilitacije traje otprilike dvije godine i uključuje dobro strukturiranu obrazovnu ustanovu sa stručnim znanjem za rješavanje posebnih potreba svakog pacijenta, individualnu suportivnu psihoterapiju i dodatni grupni rad koji uključuje trening socijalnih vještina, integraciju u radne aktivnosti za starije adolescente te individualno prilagođene lijekove kako bi se smanjio rizik od recidiva. (Remschmidt, 2001).

*Zaključno o shizofreniji s vrlo ranim i ranim početkom.* S obzirom na tijek i ishod, rezultati provedenih istraživanja dovode do nekoliko općih spoznaja. Prvenstveno, shizofreni poremećaji u kojima do pojave simptoma dolazi prije 14. godine života imaju vrlo lošu prognozu. Simptomi u većini slučajeva nastavljaju svoj razvoj kroz adolescenciju i odraslu dob (Asarnow i sur., 2004). Kao drugo, pacijenti s akutnom manifestacijom poremećaja i sa shizofrenim simptomima kao što su halucinacije i deluzije češće imaju bolju prognozu od onih sa sporom manifestacijom, podmuklim tijekom i s kontinuiranim oštećenjem kognitivnih funkcija (Remschmidt i sur., 1991). Treće, premorbidna osobnost je od velike važnosti. Bolesnici koji su u premorbidnoj fazi opisani kao društveno aktivna, inteligentna i dobro integrirana djeca i adolescenti imaju bolju prognozu od onih koji su prije manifestacije poremećaja imali kognitivnih poteškoća i bili sramežljivi, introvertirani i povučeni (Werry i sur., 1994). Četvrto, istraživanja pokazuju bolju prognozu kada je obitelj suradljiva što ubrzava smanjivanje intenziteta prisutnih simptoma kod pacijenta (Remschmidt i sur., 1991). U konačnici, veći broj istraživanja ukazuje na to da su prognoza i ishod shizofrenije u djetinjstvu i ranoj adolescenciji mnogo lošiji nego kod shizofrenije u odrasloj dobi (Fleischhaker i sur., 2005). Dakle, ključno je težiti razvoju metoda koje bi omogućile rano otkrivanje rizičnog potencijala i postojanje pozitivnih i/ili negativnih simptoma kako bi se što prije započelo farmakološko i nefarmakološko liječenje. Samim time povećala bi se kvaliteta života pacijenata i njihovih obitelji.

## Zaključak

Shizofrenija je poremećaj koji ima bogatu povijest zbog čega je danas moguće sastaviti precizniju, a samim time i učinkovitiju klasifikaciju i opis simptomatologije. Poznato je da je shizofrenija praćena pozitivnim i negativnim simptomima, ali i opadanjem kognitivnih funkcija jer dolazi do oštećenja mozgovnih struktura. Do pojave navedenih simptoma može doći zbog genetskog uzroka s obzirom na to da je danas poznato da indeks heritabilnost shizofrenije iznosi oko 80%. No, daljnjim istraživanjem znanstvenici su uočili da postoje i drugi rizični čimbenici koji mogu biti uzročnici pojave simptoma i razvoja shizofrenije. Neki od tih uzroka odnose se na komplikacije tijekom trudnoće i poroda, dob roditelja u trenutku začeća djeteta, traume koje je dijete doživjelo rano u životu i socioekonomski status obitelji. Nadalje, uočene su spolne razlike u simptomatici shizofrenije prema kojima su muškarci podložniji za razvoj simptoma od žena. Također, muškarci će češće razvijati negativne simptome i slabo reagirati na liječenje zbog čega su im potrebne veće doze lijekova što u konačnici može izazvati pojavu ovisnosti. Kod žena češće dolazi do remisije i potpunog izostanka simptoma te one lakše usvajaju socijalno poželjna ponašanja kojima se mogu uklopiti u okolinu i socijalizirati kroz intimne, ali i radne odnose. Svakako je potrebno detaljnije istražiti spolne razlike, pogotovo one vezane uz hormonalni utjecaj u razvoju simptoma shizofrenije jer su dosadašnji rezultati nekonzistentni i ne omogućuju konkretne zaključke koji bi mogli utjecati na poboljšanje procesa liječenja.

S obzirom na brojna istraživanja i zapise o kliničkim slikama različitih pacijenata, znanstvenici su uspjeli razviti klasifikacije na temelju kojih se može postaviti dijagnoza shizofrenije, a priručnici poput MKB-10/MKB-11 i DSM-5 pružaju kvalitetne klasifikacije koje usmjeravaju stručnjake kod postavljanja dijagnoze i planiranja liječenja. Danas se u procesu liječenja sve češće koriste atipični antipsihotici jer imaju učinkovitije djelovanje od tipičnih, konvencionalnih antipsihotika. Odnosno, atipični antipsihotici djeluju i na pozitivne i na negativne simptome, a kao dodatna prednost je manji broj nuspojava koje izazivaju. Uz farmakoterapiju, izrazito se korisnom pokazala psihoterapija koja pacijentu pomaže razumjeti dijagnozu i razvijene simptome što mu olakšava svakodnevni život. Također, kroz psihoterapiju pacijent se ponovno socijalizira sa svojom okolinom, a nudi se i mogućnost obiteljskih terapija kojima se članovi uže zajednice senzibiliziraju na pacijentovo stanje i o istom educiraju. Nadalje, napretkom tehnologije i znanosti razvijene su nove metode kojima se mogu tretirati simptomi shizofrenije čak i kod pacijenata koji ne reagiraju na farmakoterapiju. Uz sve to, uočeno je i da se simptomi shizofrenije mogu razviti kod djece i adolescenata. U tom slučaju

dijagnoza se utvrđuje po kriterijima za odrasle osobe, no problem je što, zbog simptoma koja su slični drugim poremećajima koji su češći u djetinjstvu, prekasno dolazi do otkrivanja prave dijagnoze, odnosno dijagnoze shizofrenije. Liječenje je slično kao i kod odraslih osoba, koriste se atipični antipsihotici u kombinaciji sa psihoterapijom i raznim oblicima obiteljske terapije. S obzirom na osjetljivost i temperamentnost djece i adolescenata, ponekad je iznimno teško provesti obiteljske intervencije. Važno je napomenuti da je istražen vrlo mali broj potencijalnih nuspojava koje antipsihotici mogu izazvati kod djece, stoga se još uvijek ne može govoriti o njihovom učinku na motorički i kognitivni razvoj djece i adolescenata.

U konačnici, predviđa se veliki napredak u području razvoja novih tretmana simptoma shizofrenije jer se očekuje još veći tehnološki i znanstveni napredak koji će omogućiti kvalitetnija istraživanja i rezultate koji će potencijalno omogućiti konkretnije zaključke oko razvoja i tretmana shizofrenije. S takvim napretkom moguće je očekivati učinkovitije tehnike prevencije razvoja simptoma, ali i tehnike kojima bi se razvijeni simptomi mogli maksimalno ublažiti čime bi se povećala kvaliteta života pacijenata.



# Literatura

- Abel, K. M., Wicks, S., Susser, E. S., Dalman, C., Pedersen, M. G., Mortensen, P. B. i Webb, R. T. (2010). Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: is risk confined to the smallest babies?. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 923-930. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.100>
- Adcock, R. A., Dale, C., Fisher, M., Aldebot, S., Genevsky, A., Simpson, G. V., Nagarajan, S. i Vinogradov, S. (2009). When top-down meets bottom-up: auditory training enhances verbal memory in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1132-1141. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp068>
- Aleman, A., Sommer, I. E. i Kahn, R. S. (2007). Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(3), 416-421. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0310>
- Altamura, A. C., Bassetti, R., Cattaneo, E. i Vismara, S. (2005). Some biological correlates of drug resistance in schizophrenia: a multidimensional approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 6(2), 23-30. <https://doi.org/10.1080/15622970510030027>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5. izdanje). American Psychiatric Association: Washington D.C., USA.
- Andrić-Petrović, S., i Marić, N. P. (2019). Klasifikacija psihotičnih poremećaja-aktuelnosti. *Engrami*, 41(1), 85-100.
- Asarnow, J. R., Tompson, M. C. i McGrath, E. P. (2004). Annotation: Childhood-onset schizophrenia: clinical and treatment issues. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(2), 180-194. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00213.x>
- Åsberg, M. E., Perris, C. E., Schalling, D. E. i Sedvall, G. E. (1978). *CPRS: Development and applications of a psychiatric rating scale*. Acta Psychiatrica Scandinavica.
- Bakshi, K. i Chance, S. A. (2015). The neuropathology of schizophrenia: a selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience*, 303, 82-102. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.028>
- Berk, M., Hallam, K., Lucas, N., Hasty, M., McNeil, C. A., Conus, P., Kader, L. i McGorry, P. D. (2007). Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls. *Medical Journal of Australia*, 187(7), 11-14. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2007.tb01328.x>
- Birnbaum, R. i Weinberger, D. R. (2017). Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12), 727-740. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.125>
- Bliksted, V., Videbech, P., Fagerlund, B. i Frith, C. (2017). The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology*, 31(2), 209-220. <https://doi.org/10.1037/neu0000309>
- Bruggemann, J. M., Stockill, H. V., Lenroot, R. K. i Laurens, K. R. (2013). Mismatch negativity (MMN) and sensory auditory processing in children aged 9–12 years presenting with putative antecedents of schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 89(3), 374-380. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.05.008>
- Cannon, M., Jones, P. B. i Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Cannon, M., Jones, P., Huttunen, M. O., Tanskanen, A., Huttunen, T., Rabe-Hesketh, S. i Murray, R. M. (1999). School performance in Finnish children and later development of schizophrenia: a population-based longitudinal study. *Archives of General Psychiatry*, 56(5), 457-463. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.5.457>
- Carbon, M. i Correll, C. U. (2014). Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectrums*, 19(1), 35-53. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000601>
- Carpiniello, B., Pinna, F., Tusconi, M., Zaccheddu, E. i Fatteri, F. (2012). Gender differences in remission and recovery of schizophrenic and schizoaffective patients: preliminary results of a prospective cohort study. *Schizophrenia Research and Treatment*, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/576369>
- Castle, D. J., Scott, K., Wessely, S. i Murray, R. M. (1993). Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia?. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 28, 1-4. <https://doi.org/10.1007/BF00797825>
- Chou, I. J., Kuo, C. F., Huang, Y. S., Grainge, M. J., Valdes, A. M., See, L. C., Yu, K. H., Luo, S. F., Huang, L. S., Tseng, W. Y., Zhang, W. i Doherty, M. (2017). Familial aggregation and heritability of schizophrenia and co-aggregation of psychiatric illnesses in affected families. *Schizophrenia Bulletin*, 43(5), 1070-1078. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw159>
- Chouinard, G. i Chouinard, V. A. (2008). Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 77(2), 69-77. <https://doi.org/10.1159/000112883>
- Crook, J. M., Tomaskovic-Crook, E., Copolov, D. L. i Dean, B. (2000). Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: a study of the human hippocampal formation. *Biological Psychiatry*, 48(5), 381-388. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00918-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00918-5)
- Crow, T. J. (1997). Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language?. *Schizophrenia Research*, 28(2-3), 127-141. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00110-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00110-2)
- DeLisi, L. E. (1992). The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18(2), 209-215. <https://doi.org/10.1093/schbul/18.2.209>
- Demjaha, A., Lappin, J. M., Stahl, D., Patel, M. X., MacCabe, J. H., Howes, O. D., Heslin, M., Reinherhaus, U. A., Donoghue, K., Lomas, B., Charalambides, M., Onyejiaka, A., Fearon, P., Jones, P., Doody, G., Morgan, C., Dazzan, P. i Murray, R. M. (2017). Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychological Medicine*, 47(11), 1981-1989. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>
- Dlabač-de Lange, J. J., Knegeting, R. i Aleman, A. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(4), 17473. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04808yel>
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S. i Keshavan, M. S. (2010). Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), 674-682. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.63>
- Eggers, C. (2013). *Verlaufsweisen kindlicher und präpubertärer Schizophrenien*. Springer-Verlag.
- Fabre, I., Galinowski, A., Oppenheim, C., Gallarda, T., Meder, J. F., De Montigny, C., Ollie, J. P. i Poirier, M. F. (2004). Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(9), 833-842. <https://doi.org/10.1002/gps.1172>
- Farooq, S., Agid, O., Foussias, G. i Remington, G. (2013). Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1169-1172. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt137>
- Fleischhaker, C., Schulz, E., Tepper, K., Martin, M., Hennighausen, K. i Renschmidt, H. (2005). Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 769-780. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi014>
- Frančičković, T. i Moro, Lj. (2009). *Psihijatrija*. Medicinska naklada.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seideman, L. J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., ... i Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107-120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Galderisi, S., Bucci, P., Üçok, A. i Peuskens, J. (2012). No gender differences in social outcome in

- patients suffering from schizophrenia. *European Psychiatry*, 27(6), 406-408. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.01.011>
- Galderisi, S., Mucci, A., Buchanan, R. W. i Arango, C. (2018). Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *The Lancet Psychiatry*, 5(8), 664-677. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)
- Hafner, H. (2003). Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 17-54. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00125-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00125-7)
- Halari, R., Kumari, V., Mehrotra, R., Wheeler, M., Hines, M. i Sharma, T. (2004). The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 18(3), 366-374. <https://doi.org/10.1177/026988110401800307>
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Han, M., Huang, X. F., Xiu, M. H., Hui, L., Liu, H., Kosten, T. R. i Zhang, X. Y. (2012). Gender differences in cognitive function of patients with chronic schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(2), 358-363. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.010>
- Haukka, J. K., Suvisaari, J. i Lönnqvist, J. (2004). Family structure and risk factors for schizophrenia: case-sibling study. *BMC psychiatry*, 4(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-41>
- Hausmann, A., Pascual-Leone, A., Kemmler, G., Rupp, C. I., Lechner-Schoner, T., Kramer-Reinstadler, K., Walpoth, M., Mechtcheriakov, S., Conca, A. i Weiss, E. M. (2004). No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(6), 772-782. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0608>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., De Bartolomeis, A., Van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., Bloomfield, M. A. P., Bressan, R. A., Buchanan, R. W., Carpenter, W. T., Castle, D. J., Citrome, L., Daskalakis, Z. J., Davidson, M., Drake, R. J., Dursun, S., Ebdurp, B., El-kis, H., Falkai, P., ... i Correll, C. U. (2017). Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TR-RIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *American Journal of Psychiatry*, 174(3), 216-229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
- Howes, O., McCutcheon, R. i Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 97-115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>
- Hubert, A., Szöke, A., Leboyer, M. i Schürhoff, F. (2011). Influence of paternal age in schizophrenia. *L'encephale*, 37(3), 199-206. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.12.005>
- Jablensky, A. i Sartorius, N. (2008). What did the WHO studies really find?. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 253-255. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm151>
- Karlović, D., Peitl, V. i Silić, A. (2019). *Shizofrenije*. Naklada Slap.
- Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., Kochunov, P., Agartz, I., Alloza, C., Andreassen, O. A., Arango, C., Banaj, N., Bouix, S., Bousman, C. A., Brouwer, R. M., Bruggemann, J., Bustillo, J., Cahn, W., Calhoun, V., Cannon, D., Carr, V., Catts, S., ... i Yamamori, H. (2018). Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Molecular psychiatry*, 23(5), 1261-1269. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.170>
- Klauser, P., Baker, S. T., Cropley, V. L., Bousman, C., Fornito, A., Cocchi, L., Fullerton, J. M., Rasser, P., Schall, U., Henskens, F., Michie, P. T., Loughland, C., Catts, S. V., Mowry, B., Weickert, T. W., Weickert, C. S., Carr, V., Lenroot, R., Pantelis, C. i Zalesky, A. (2017). White matter disruptions in schizophrenia are spatially widespread and topologically converge on brain network hubs. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 425-435. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw100>
- Kučukalić, A., Džubur-Kulenović, A. i Bravo-Mehmedbašić, A. (2006). *Vodič za liječenje shizofrenije*. Ministarstvo zdravstva kantona Sarajevo.
- Kurtz, M. M. i Richardson, C. L. (2012). Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 1092-1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr036>
- Ladan, T. (1999). *Hrvatska enciklopedija*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža.
- Laurens, K. R., Hodgins, S., Mould, G. L., West, S. A., Schoenberg, P. L., Murray, R. M. i Taylor, E. A. (2010). Error-related processing dysfunction in children aged 9 to 12 years presenting putative antecedents of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 67(3), 238-245. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.030>
- Laurens, K. R. i Cullen, A. E. (2016). Toward earlier identification and preventative intervention in schizophrenia: evidence from the London Child Health and Development Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51, 475-491. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1151-x>
- Legge, S. E., Santoro, M. L., Periyasamy, S., Okewole, A., Arsalan, A. i Kowalec, K. (2021). Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements. *Psychological Medicine*, 51(13), 2168-2177. <https://doi.org/10.1017/S0033291720005334>
- Leucht, S., Corves, C., Arbet, D., Engel, R. R., Li, C. i Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*, 373(9657), 31-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
- Lopez-Castroman, J., Gómez, D. D., Belloso, J. J. C., Fernandez-Navarro, P., Perez-Rodriguez, M. M., Villamor, I. B., Navarrete, F. F., Ginestar, C. M., Currier, D., Reyes Torres, M., Navio-Acosta, M., Saiz-Ruiz, J., Jimenez-Arriero, M. A. i Baca-Garcia, E. (2010). Differences in maternal and paternal age between schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophrenia Research*, 116(2-3), 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.11.006>
- Madaan, V., Dvir, Y. i Wilson, D. R. (2008). Child and adolescent schizophrenia: pharmacological approaches. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(12), 2053-2068. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.12.2053>
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Pinchbeck, R. M., Laurens, K. R. i Carr, V. J. (2013). Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(2), 225-238. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000785>
- Marder, S. R. i Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, 16(1), 14-24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>
- McGregor, C., Riordan, A. i Thornton, J. (2017). Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: Possible neuroprotective mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 47, 19-33. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.06.003>
- McKie, R. i Stringer, C. (1996). *African Exodus: the Origins of Modern Humanity*. Holt Paperbacks.
- Mendrek, A. i Mancini-Marie, A. (2016). Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 67, 57-78. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.013>
- Mimica, N., Uzun, S., Kozumplik, O. i Folnegović-Šmalc, V. (2006). Klasifikacija shizofrenije. *Medix*, 62, 70-73.
- Minzenberg, M. J. i Carter, C. S. (2012). Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.017>
- Mittal, V. A., Ellman, L. M. i Cannon, T. D. (2008). Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1083-1094. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn080>
- Morgan, V. A., Castle, D. J. i Jablensky, A. V. (2008). Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(1), 74-82. <https://doi.org/10.1080/00048670701732699>
- Morgan, C., Kirkbride, J., Leff, J., Craig, T., Hutchinson, G., McKenzie, K. W. A. M. E., Morgan, K., Dazzan, P., Doody, G. A., Jones, P., Murray, R. i Fearon, P. (2007). Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychological Medicine*, 37(4), 495-503. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009330>

- Moser, D. J., Jorge, R. E., Manes, F., Paradiso, S., Benjamin, M. L. i Robinson, R. G. (2002). Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 58(8), 1288-1290. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.8.1288>
- Narr, K. L., Thompson, P. M., Sharma, T., Moussai, J., Blanton, R., Anvar, B., Edris, A., Krupp, R., Rayman, J., Khaledy, M. i Toga, A. W. (2001). Three-dimensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schizophrenia: gender effects. *Biological psychiatry*, 50(2), 84-97. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01120-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01120-3)
- Nasrallah, H. A. (2008). Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry*, 13(1), 27-35. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002066>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. i Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206-223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Niznikiewicz, M. A. (2019). Neurobiological approaches to the study of clinical and genetic high risk for developing psychosis. *Psychiatry Research*, 277, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.009>
- Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R. M., Cnattingius, S., Lambe, M. P., Yin, L., MacCabe, J., Rifkin, L. i Hultman, C. M. (2012). Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 610-617. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1374>
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X. i Kulkarni, J. (2012). Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment*, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/916198>
- O'Donoghue, B., Lyne, J. P., Fanning, F., Kinsella, A., Lane, A., Turner, N., O'Callaghan, E. i Clarke, M. (2014). Social class mobility in first episode psychosis and the association with depression, hopelessness and suicidality. *Schizophrenia Research*, 157(1-3), 8-11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.022>
- Owen, M. J., Sawa, A. i Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, 25(10039), 2455-2467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., Olfson, M. i Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophrenia*, 6(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
- Priori, A., Hallett, M. i Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation?. *Brain Stimulation*, 2(4), 241-245. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
- Puig-Antich, J., Orvaschel, H., Tabrizi, M. A. i Chambers, W. (1980). *The schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children: Epidemiologic version (Kiddie-SADS-E)*. New York: New York State Psychiatric Institute and Yale University School of Medicine.
- Read, J., van Os, J., Morrison, A. P. i Ross, C. A. (2005). Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(5), 330-350. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x>
- Remschmidt, H. (1975). Neuere Ergebnisse zur Psychologie und Psychiatrie der Adoleszenz. *Z Kinder Jugendpsychiatr*, 3, 67-101.
- Remschmidt, H. (2001). *Schizophrenia in children and adolescents*. Cambridge University Press.
- Remschmidt, H., Brechtel, B. i Mewe, F. (1973). Zum Krankheitsverlauf und zur Persönlichkeitsstruktur von Kindern und Jugendlichen mit endogen-phasischen Psychosen und reaktiven Depressionen. *Acta Paedopsychiatr*, 40, 2-17.
- Remschmidt, H., Martin, M., Schulz, E., Gutenbrunner, C. i Fleischhaker, C. (1991). The concept of positive and negative schizophrenia in child and adolescent psychiatry. *Negative Versus Positive Schizophrenia*, 219-242. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-76841-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-642-76841-5_15)
- Remschmidt, H. E., Schulz, E., Martin, M., Warnke, A. i Trott, G. E. (1994). Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophrenia Bulletin*, 20(4), 727-745. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.4.727>
- Remschmidt, H. i Theisen, F. M. (2005). Schizophrenia and related disorders in children and adolescents. *Neurodevelopmental Disorders*, 121-141. [https://doi.org/10.1007/3-211-31222-6\\_7](https://doi.org/10.1007/3-211-31222-6_7)
- Rubin, L. H., Carter, C. S., Drogos, L., Pournajafi-Nazarloo, H., Sweeney, J. A. i Maki, P. M. (2010). Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 124(1-3), 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.014>
- Russell, A. T., Bott, L. i Sammons, C. (1989). The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 28(3), 399-407. <https://doi.org/10.1097/00004583-198905000-00017>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schulze-Rauschenbach, S. C., Harms, U., Schlaepfer, T. E., Maier, W., Falkai, P. i Wagner, M. (2005). Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *The British Journal of Psychiatry*, 186(5), 410-416. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.410>
- Stepnicki, P., Kondej, M. i Kaczor, A. A. (2018). Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, 23(8), 1-29. <https://doi.org/10.3390/molecules23082087>
- Stilo, S. A., Gayer-Anderson, C., Beards, S., Hubbard, K., Onyejiaka, A., Keraite, A., Borges, S., Mondelli, V., Dazzan, P., Parlane, C., Di Forti, M., Murray, R. M. i Morgan, C. (2017). Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis. *Psychological Medicine*, 47(5), 913-924. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002993>
- Stilo, S. A. i Murray, R. M. (2019). Non-genetic factors in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(10), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Stoneking, M., Sherry, S. T., Redd, A. J. i Vigilant, L. (1992). New approaches to dating suggest a recent age for the human mtDNA ancestor. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 337(1280), 167-175. <https://doi.org/10.1098/rstb.1992.0094>
- Sun, J., Walker, A. J., Dean, B., van den Buuse, M. i Gogos, A. (2016). Progesterone: The neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 126-140. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.019>
- Svjetska zdravstvena organizacija (1996). *Višeosna klasifikacija psihijatrijskih poremećaja u djece i adolescenata: MKB-10 klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja u djece i adolescenata*. Naklada Slap.
- Szymanski, S., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D., Loebel, A., Geisler, S., Chakos, M., Koren, A., Jody, D., Kane, J., Woerner, M. i Cooper, T. (1995). Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *The American journal of psychiatry*, 152(5), 698-703. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.5.698>
- Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Ohlenschläger, J., Christensen, T., Krarup, G., Jorgensen, P. i Nordentoft, M. (2007). Gender differences in young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(5), 396-405. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000253784.59708.dd>
- Torrey, E. F. (2006). *Surviving Schizophrenia: A Manual for Families, Patients, and Providers*. (5. izdanje) HarperCollins.
- Torrey, E. F., Buka, S., Cannon, T. D., Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Liu, T., Hadley, T., Rosso, I. M., Bearden, C. i Yolken, R. H. (2009). Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it?. *Schizophrenia Research*, 114(1-3), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.017>
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K. i Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychiatry.

- chology—a review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, 48(10), 2789-2810. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>
- Van Os, J., Rutten, B. P. i Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1066-1082. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn117>
- Varda, R. i Srkalović Imširagić, A. (2008). Atipični antipsihotici u kliničkoj praksi. *Medicus*, 17(2), 107-112. <https://hrcak.srce.hr/40830>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J. i Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661-671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Vila-Rodriguez, F., Ochoa, S., Autonell, J., Usall, J. i Haro, J. M. (2011). Complex interaction between symptoms, social factors, and gender in social functioning in a community-dwelling sample of schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*, 82, 261-274. <https://doi.org/10.1007/s11126-011-9168-0>
- Waring, E. M., Neufeld, R. i Schaefer, B. (2003). *The Thought Disorder Questionnaire*. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48(1), 45–51. <https://doi.org/10.1177/070674370304800109>
- Werry, J. S. (1992). Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22(4), 601-624. <https://doi.org/10.1007/BF01046330>
- Werry, J. S., McClellan, J. M., Andrews, L. K. i Ham, M. (1994). Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(4), 619-630. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.4.619>
- Wolff, S. (2020). *Loners: The life path of unusual children*. Routledge.
- Wykes, T. I. L., Brammer, M., Mellers, J., Bray, P., Reeder, C., Williams, C. i Corner, J. (2002). Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 181(2), 144-152. <https://doi.org/10.1192/bjp.181.2.144>
- Zhang, X. Y., Xiu, M. H., De Yang, F., Haile, C. N., Kosten, T. A. i Kosten, T. R. (2012). Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(7), 1025-1033. <https://doi:10.4088/JCP.11m07422>
- Ziemann, U. (2004). TMS and drugs. *Clinical neurophysiology*, 115(8), 1717-1729. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.03.006>

## **Abstract**

Schizophrenia is considered a chronic disorder, characterized by symptoms involving positive and negative aspects such as hallucinations, anhedonia, delusional thoughts, and cognitive decline. Evidence shows that symptoms resembling schizophrenia have existed in the human population for thousands of years. Therefore, the purpose of this paper is to provide an overview of the historical development of schizophrenia, as well as current diagnostic criteria and treatments for its symptoms. Given that some experts use older classifications while others use newer ones for diagnosis, this paper offers a comparative overview of diagnostic criteria described in ICD-10 and ICD-11. Additionally, the current approach to symptom treatment is described, including information on how a combination of pharmacotherapy, psychosocial interventions, family psychoeducational interventions, and professional rehabilitation contribute to reducing symptom intensity and preserving patients' cognitive abilities. Furthermore, the paper addresses the topic of early onset of schizophrenia symptoms, aiming to consolidate information about the development and treatment of schizophrenic symptoms in children and adolescents. In conclusion, by combining the mentioned information, the importance of early detection and treatment of symptoms is emphasized, while also recognizing the need for further development of diagnostic tools and non-pharmacological treatments that would be more applicable in practice and improve patients' quality of life.

Key words: schizophrenia, children and adolescents, symptoms, classification, treatment