Važnost cjelovitoga liječničkog pregleda dobrovoljaca u psihijatrijskim istraživanjima

Pavletić, Adriana Jadranka

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:911469

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Adriana Jadranka Pavletić

VAŽNOST CJELOVITOGA LIJEČNIČKOG PREGLEDA DOBROVOLJACA U PSIHIJATRIJSKIM ISTRAŽIVANJIMA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2016.

Ova doktorska disertacija izrađena je u Klinici za mentalno zdravlje pri Nacionalnom institutu za mentalno zdravlje u Bethesdi, Maryland, SAD u suradnji s Medicinskim fakultetom Sveučilišta u Splitu.
Provedba ovog rada osigurana je sredstvima Intramuralnoga istraživačkog programa Nacionalnog instituta za mentalno zdravlje u Bethesdi, Maryland, SAD.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Mirna Saraga-Babić

Svojoj mentorici prof. dr. sc. Mirni Saraga-Babić dugujem veliku zahvalnost na pomoći i korisnim savjetima tijekom izrade ove doktorske disertacije.
Zahvaljujem prof. Mariti Mimici bez čije ustrajne podrške ne bi nastao ovaj rad.
Također zahvaljujem prof. dr. sc. Anti Buča na prijateljstvu i podršci.
Veliko hvala direktorici Klinike Nacionalnog instituta za mentalno zdravlje dr. Maryland Pao na podršci i konstruktivnim savjetima.
Neizmjerno sam zahvalna i svojoj dragoj obitelji; Živku, Zinki, Hrvoju, Neviji i Oliveru na razumijevanju, podršci i strpljenju tijekom pisanja ovog rada.

Ovu disertaciju posvećujem dobrovoljcima u kliničkim istraživanjima koji su zaslužni za mnoga otkrića u medicini.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA.....v

1. UVOD.....1
1.1. Povijest, propisi i etički principi kliničkih istraživanja.....1
1.1.1. Glavne smjernice i propisi nakon Nürnberškog kodeksa 6
1.1.2. Što čini kliničko istraživanje etičkim?.....9
1.1.3. Informirani pristanak.....9
1.1.4. Etička povjerenstva.....10
1.1.5. Etička pitanja u psihijatrijskim istraživanjima 13
1.1.6. Ostala etička razmatranja.....15
1.1.7. Teškoće u istraživanjima psihijatrijskih lijekova.....16
1.2. Istraživanja i ispitanici.....18
1.2.1. Terapijska i neterapijska istraživanja 18
1.2.2. Kategorije ispitanika i nazivlje.....20
1.3. Istraživanja mentalnog zdravlja.....23
1.3.1. Definicija zdravog dobrovoljca u istraživanjima mentalnog zdravlja.....23
1.3.2. Probir dobrovoljaca u istraživanjima mentalnog zdravlja.....23
1.3.3. Što je dosad poznato? …….25
2. CILJEVI I HIPOTEZE…..…….…….....27
2.1. Ciljevi…….……..27
2.2. Hipoteze……..……...27

3. METODE……28
3.1. Ispitanici i studije……28
3.2. Medicinski i psihijatrijski uvjeti podobnosti……33
3.2.1. Medicinski uvjeti podobnosti……33
3.2.2. Psihijatrijski uvjeti podobnosti……34
3.3. Medicinsko i psihijatrijsko vrednovanje……34
3.4. Utvrđivanje podobnosti za studije.....41
3.5. Statistička obrada.....41
4. REZULTATI.....42
5. RASPRAVA.....57
5.1. Usporedba s drugim istraživanjima.....57
5.2. Važnost medicinskog probira za sigurnost ispitanika i valjanost studija.....59
5.3. Nepouzdanost anamneze i utjecaj prijevare dobrovoljaca na valjanost studija.....60
5.4. Prikrivanje zloporabe droga.....62
5.5. Fatalne posljedice prikrivanja duševnih poremećaja.....63
5.6. Prikrivanje poremećaja hranjenja.....64
5.7. Opisi slučajeva kao izvor novih saznanja.....65
5.8. Ostale tjelesne manifestacije psihijatrijskih poremećaja i zloporabe droga.....67
5.9. Uloga EKG-a u procjeni podobnosti dobrovoljaca za studije.....67
5.10. Neželjene posljedice medicinskog probira.....69
5.11. Praktične implikacije ovog istraživanja.....70
5.12. Ograničenja studije.....71
5.13. Važnost medicinskog probira za provođenje kriterija podobnosti.....72
6. ZAKLJUČCI.....73
7. SAŽETAK.....74
8. SUMMARY.....75
9. LITERATURA.....76
10. ŽIVOTOPIS.....88

POPIS OZNAKA I KRATICA

CIOMS (engl. The Council for International Organizations of Medical Sciences) — Savjet za međunarodne organizacije medicinskih znanosti
DSM-IV (engl. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) — Dijagnostički i statistički priručnik duševnih poremećaja četvrte klasifikacije
EKG — elektrokardiogram
FDA (engl. Food and Drug Administration) — Agencija za hranu i lijekove
fMRI (engl. functional magnetic resonance imaging) — funkcijska magnetska rezonancija
GC-MS (engl. gas chromatography-mass spectrometry) — plinska kromatografija – masena spektrometrija
HCM (engl. hypertrophic cardiomyopathy) — hipertrofijska kardiomiopatija
HIV (engl. human immunodeficiency virus) — virus humane imunodeficijencije
IRB (engl. Institutional review board) — Etičko povjerenstvo
NIH (engl. National Institutes of Health) — Nacionalni instituti za zdravlje
NIMH (engl. National Institute of Mental Health) — Nacionalni institut za mentalno zdravlje
PMI (engl. Precision Medicine Initiative) — Inicijativa za preciznu medicinu
SAD — Sjedinjene Američke Države
SCID (engl. Structured Clinical Interview) — strukturirani klinički intervju
SD — standardna devijacija
SZO — Svjetska zdravstvena organizacija
THC (engl. tetrahydrocannabinol) — tetrahidrokanabinol

1. UVOD

Napredak medicine, uključujući i psihijatriju, nezamisliv je bez kliničkih istraživanja. Klinička istraživanja su studije u kojima su ispitanici ljudi. Svrha kliničkih istraživanja je stjecanje novih znanja kako bi se unaprijedilo razumijevanje, sprječavanje i liječenje bolesti te poboljšalo zdravlje ljudi.

Klinička istraživanja u području mentalnog zdravlja uključuju ispitanike s duševnim poremećajima kao i duševno zdrave ispitanike. Ta istraživanja uglavnom uključuju osobe bez tjelesnih poremećaja koji bi mogli utjecati na građu ili funkciju živčanog sustava ili sigurnost ispitanika. Dok relativno obilje literature ukazuje na visoku učestalost psihičkih poremećaja i važnost psihijatrijskog probira zdravih ispitanika (1—10), uloga cjelokupnoga liječničkog pregleda nije do sada bila istraživana. Ova disertacija temelji se na mojemu dugogodišnjem kliničkom iskustvu u medicinskom probiru ispitanika tijekom studija mentalnog zdravlja te svojim sadržajem nadopunjuje nedostatno znanje u tom području. U ovom je istraživanju prvi put dokumentirana važna uloga cjelokupnoga liječničkog pregleda kojim se otkrivaju ne samo tjelesni nego i duševni poremećaji, koji mogu negativno utjecati na sigurnost ispitanika i valjanost znanstvenih rezultata studija mentalnog zdravlja (11, 12). Do sada sam iz ovog područja objavila dvije opservacijske opisne studije (11, 13), tri prikaza slučajeva (12, 14, 15) te komentar u časopisu *New England Journal of Medicine* (16).

Kako bi se stekao bolji uvid u složenu problematiku vezanu uz istraživanja na ljudima, sljedećih nekoliko poglavlja ukratko opisuju povijest, etičke principe, smjernice i propise koji reguliraju klinička istraživanja kao i probleme specifične za psihijatrijska istraživanja.

1.1. Povijest, propisi i etički principi kliničkih istraživanja

Medicinska praksa i klinička istraživanja usko su povezani i datiraju još od ranih civilizacija, uključujući stari Egipat, Kinu, Indiju, Grčku te Rimsko Carstvo (17). Tako se, primjerice, u Starom zavjetu, u Knjizi po Danijelu, opisuje studija koja je istraživala utjecaj prehrane na zdravlje ispitanika. Jedna skupina ispitanika hranila se mahunarkama i vodom, dok je druga skupina bila na kraljevskoj dijeti bogatoj mesom i vinom (17, 18). Danijel navodi da su mladići koji su se

pretežno hranili povrćem i vodom, izgledali zdravije od mladića koji su bili na kraljevskoj ishrani bogatoj mesom i vinom (17, 18).

Moderna klinička istraživanja započinju u 18. stoljeća (17). U to je vrijeme skorbut (bolest uzrokovana nedostatkom vitamina C) predstavljao veliki medicinski problem u britanskoj mornarici. Od skorbuta je umiralo više mornara nego u bitkama protiv neprijatelja (19). Premda je William Harvey uočio da se skorbut može izliječiti limunom, u kliničkoj praksi koristile su se i razne druge terapije, iako nije bilo dokaza o njihovoj učinkovitosti (17). James Lind, liječnik Britanske kraljevske mornarice, pravilno je uočio da se ta praznina u znanju (engl. *gap in knowledge*) može ispraviti tako da se provede kliničko istraživanje (17, 19). Lind je najprije istražio što se do tada znalo o liječenju skorbuta, a zatim je na skupini 12 mornara koji su bolovali od skorbuta, proveo jednu od najranijih prospektivnih kontroliranih studija u kojoj je usporedio šest različitih terapija skorbuta koje su se u ono vrijeme koristile u kliničkoj praksi (17, 19). Ispitanici su bili slične dobi i imali su sličnu fazu bolesti. Iako je svaka terapijska grupa imala samo dva ispitanika, Lindovo istraživanje pokazalo je da su naranče i limuni jedina djelotvorna terapija skorbuta. Naime, samo dva mornara čija je ishrana sadržavala naranče i limune, izliječena su od skorbuta, dok ostale terapije koje je dobilo deset preostalih ispitanika, nisu imale učinka (17, 19, 20). Svoja otkrića Lind je opisao u knjizi *Rasprava o skorbutu* (engl. *Treatise of the Scurvy*) koju je objavio 1753. godine (20).

U 19. stoljeću dolazi do brojnih važnih otkrića u medicini. Tako je, primjerice, Ignaz Semmelweis otkrio da se puerperalna sepsa prenosi putem prljavih ruku liječnika, koji su pregledavali rodilje bez pranja ruku nakon obdukcije na patologiji (17). Semmelweis je proveo jednu od prvih važnih preventivnih studija koja je pokazala da je pranje ruku liječnika smanjilo smrtnost tijekom babinja od 9,92 % na 1,27 % (17). Unatoč uvjerljivim rezultatima medicinska zajednica nije prihvatila Semmelweisove nalaze i bio je optužen za nepokornost (17).

Uvođenje znanstvenih i eksperimentalnih metoda u kliničku medicinu u 19. stoljeću dovelo je do povećane potrebe za pokusima na ljudima, naročito u području bakteriologije, imunologije i fiziologije. Norveški liječnik Gerhard Hansen otkrio je 1874. godine da je mikroorganizam *Mycobacterium leprae* uzročnik gube, no njegovo otkriće kolege su primile s nevjericom (17). Kako bi dokazao da je u pravu, Hansen je injicirao žive uzročnike gube pacijentima i medicinskim sestrama bez njihovog znanja i pristanka (17). Jedan od pacijenata ga je tužio sudu koji je presudio

da se Hansen smijeni s pozicije direktora leprozorija u kojem je provodio kliničke pokuse (17). Unatoč tome, Hansen je nastavio istraživanja gube za koja je poslije dobio svjetsko priznanje, a po njemu je guba dobila naziv Hansenova bolest (21). To je jedan od ranih primjera neetičkog postupka istraživača koji je doveo do štetnih posljedica po zdravlje ispitanika i koji ukazuje na važnost informiranog pristanka ispitanika u kliničkim istraživanjima.

Malo je poznato da se još krajem 19. stoljeća u tadašnjoj Prusiji raspravljalo o potrebi informiranog pristanka ispitanika u kliničkim istraživanjima (22). Raspravu su pokrenula istraživanja renomiranog liječnika i istraživača, profesora dermatologije i venerologije Alberta Neissera. Albert Neisser poznat je po tome što je 1879. godine otkrio bakteriju koja je uzročnik gonoreje i koja je po njemu dobila naziv *Neisseria gonorrhoeae.* Manje je poznato da je Neisser provodio neetička klinička istraživanja na ljudima koja su izazvala oštre kritike javnosti u tadašnjoj Prusiji. Naime, Neisser je pacijentima primljenim u bolnicu zbog drugih razloga (većinom su to bile žene koje su se bavile prostitucijom) bez njihovog znanja i pristanka injicirao serum bolesnika od sifilisa s namjerom postizanja imuniteta. Kako su neki ispitanici oboljeli od sifilisa, Neisser je u znanstvenom časopisu objavio da pokusi vakcinacije nisu uspjeli (22). Premda su kolege liječnici uglavnom podržavali Neissera, javnost je oštro osudila ta istraživanja, ponajviše zbog nedostatka informiranog pristanka. Neisserova istraživanja potaknula su javnu i političku raspravu u pruskom parlamentu o etičkim pitanjima povezanim s eksperimentiranjem na ljudima. Pruski ministar za vjerske, obrazovne i medicinske poslove donio je 1900. godine prve detaljne propise i smjernice kojima se reguliraju istraživanja na ljudima (22). Te smjernice uključivale su glavne elemente današnjega informiranog pristanka (22). Međutim, ta činjenica uglavnom nije poznata jer se rijetko spominje u modernoj medicinskoj literaturi koja se bavi etičkim pitanjima istraživanja na ljudima (22). Ironično je da su unatoč postojanju tih propisa koji su bili važeći i za vrijeme Trećeg Reicha, upravo njemački liječnici provodili najstrašnije ratne zločine u ime kliničkih istraživanja i napretka medicinske znanosti (22).

Mnogi istraživači misle da je postojanje informiranog pristanka ispitanika dovoljno da bi istraživanje bilo etičko, što nije točno (23). Iz sljedećeg primjera vidi se da pristanak ispitanika ne jamči etičnost istraživanja ni sigurnost ispitanika. Američki vojni liječnik Walter Reed istraživao je početkom dvadesetog stoljeća način prijenosa žute groznice (24). Žuta groznica je virusna bolest čija je smrtnost bila najmanje 10 % i za koju nije bilo djelotvornog lijeka (24). Ispitanici su bili izloženi ubodima komaraca za koje se pretpostavljalo da su vektori bolesti. Za razliku od Hansena

i Neissera, Walter Reed informirao je ispitanike o rizicima studije, koji su za sudjelovanje dobili novčanu naknadu od sto američkih dolara (24). Kako se u to vrijeme nije koristio pojam informirani pristanak, ispitanici koji su pristali sudjelovati u pokusima, potpisali su ugovor (engl. *contract*). I mnogi članovi istraživačkog tima sudjelovali su kao ispitanici, ali ne i Walter Reed koji je vjerojatno bio svjestan rizika i mogućih posljedica istraživanja. Naime, to je istraživanje izložilo ispitanike velikom riziku i rezultiralo smrću troje ispitanika, uključujući mladu medicinsku sestru Claru Maass koja je bila članica istraživačkog tima (24). Reedovi eksperimenti provedeni su puno prije postojanja neovisnoga etičkog povjerenstva koje odobrava istraživanja na ljudima. Premda se radilo o istraživanjima od velike potencijalne vrijednosti za društvo i premda su ispitanici potpisali informirani pristanak, takvi pokusi vjerojatno ne bi bili odobreni u današnje vrijeme s obzirom na veliki rizik za ispitanike (24). Ovaj primjer ukazuje na potrebu postojanja neovisnoga etičkog povjerenstva, čija je glavna uloga promicanje etičkih normi istraživanja i zaštita ispitanika.

Premda se klinička istraživanja bez informiranog pristanka iz današnje perspektive smatraju neetičkim (25), mnoge prijašnje studije, koje su znatno unaprijedile medicinsku praksu, nisu narušavale tadašnja etička načela ni ugrozile sigurnost ispitanika. Tako je, primjerice, prva randomizirana kontrolirana studija u povijesti medicine uključila bolesnike koji su bolovali od tuberkuloze (26). Ta važna studija, čiji su rezultati objavljeni 1948. godine, pokazala je da je antibiotik streptomicin znatno djelotvorniji od mirovanja, što je predstavljalo novu spoznaju o liječenju tuberkuloze (27). Kao što je to u ono vrijeme bilo uobičajeno, pacijentima koji su dobili streptomicin kao i onima u kontrolnoj skupini bez aktivne terapije streptomicinom, nije bilo rečeno da sudjeluju u studiji (26). Naime, u to vrijeme vladao je paternalistički odnos liječnika prema pacijentima, a istraživači nisu bili svjesni da bi pacijentova neinformiranost i nedostatak njegova pristanka za sudjelovanje u istraživanju mogli predstavljati etički problem (25).

Okrutni eksperimenti nacističkih liječnika (npr. podvrgavanje smrzavanju, injiciranje uzročnika tifusa, mutilirajući kirurški zahvati) koje su uime medicinske znanosti provođeni na zatvorenicima u koncentracijskim logorima, predstavljaju ekstremni primjer zlostavljanja ispitanika (28—30). Manje je poznato da su i japanski liječnici također provodili slične medicinske eksperimente na ratnim zatvorenicima (31). No Japancima se nije sudilo za te zločine jer su se nagodili sa saveznicima, kojima su dali rezultate tih neetičkih studija (32).

Liječnicima koji su bili ratni zločinci, sudilo se u poznatom Nürnberškom procesu (28—30). Neki od nacističkih liječnika u svojoj su obrani naveli da američki liječnici također provode neetička medicinska istraživanja na zatvorenicima u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) što nije bilo daleko od istine (33). Premda se ne mogu uspoređivati s okrutnošću nacističkih eksperimenata, klinička istraživanja u Americi često su u to vrijeme koristila zatvorenike kao ispitanike (33—35).

Sudski proces nacističkim liječnicima rezultirao je 1947. godine takozvanim Nürnberškim kodeksom, prvim dokumentom koji je utemeljio tri glavna principa u provođenju istraživanja na ljudima: dobrovoljni informirani pristanak ispitanika, povoljan odnos koristi i rizika istraživanja, te pravo ispitanika da svojevoljno prekinu sudjelovanje u istraživanju (36).

Unatoč postojanju Nürnberškog kodeksa u čijem su stvaranju Amerikanci odigrali važnu ulogu, istraživanja na ljudima u SAD-u su uglavnom provođena bez informiranog pristanka ispitanika sve do 70-tih godina dvadesetog stoljeća. Naime, američki liječnici koji su se bavili kliničkim istraživanjima, nisu smatrali da se pravila koja propisuje Nürnberški kodeks, odnose i na njih (37). Osim toga, u SAD-u nije bilo propisa po kojima bi se primjenjivale odluke Nürnberškog kodeksa. Od početka 20. stoljeća pa sve do 70-ih godina 20. stoljeća zatvorenici su bili glavni izvor ispitanika u kliničkim istraživanjima u SAD-u (33—35). Mnoga od tih istraživanja bila su upitne znanstvene vrijednosti (npr. ispitanicima su presađivani životinjski testisi) i imala su štetne posljedice po zdravlje ispitanika (33—35). Novi lijekovi, uključujući toksičnu kemoterapiju, često su prvo bili ispitivani na zdravim zatvorenicima, a neke farmaceutske kuće imale su pogone za klinička istraživanja pokraj zatvora, kako bi pospješile uključivanje zatvorenika u svoje studije (33—35).

U SAD-u se 1966. godine dogodila prekretnica u promišljanju o etici kliničkih istraživanja, ponajviše zahvaljujući objavljivanju znamenitog članka harvardskog anesteziologa Henryja Beechera u časopisu *New England Journal of Medicine* (38). U svom članku autor je razotkrio 22 primjera neetičkih istraživanja u renomiranim američkim akademskim ustanovama. Ta istraživanja su često provođena bez znanja i pristanka pacijenata i često su imala štetne posljedice po zdravlje ispitanika (38). U jednoj studiji koja je uključivala siromašne pacijente, uskraćena im

je djelotvorna terapija tifusa kloramfenikolom što je dovelo do znatno više smrtnosti u kontrolnoj skupini (23 % naprama 8 %) (38). U drugoj studiji koja je uključivala maloljetne delikvente i osobe s intelektualnim poteškoćama, ispitanici su dobivali antibiotik iako on nije bio indiciran, a sve s ciljem istraživanja hepatotoksičnosti (38). U jednoj su studiji štićenici ustanove za djecu s intelektualnim poteškoćama bili inficirani virusom hepatitisa u svrhu istraživanja trajanja infektivnosti, dok su u drugoj studiji hospitaliziranim bolesnicima injicirane žive tumorske stanice da bi se istražio imunosni odgovor na rak (38).

Jedan od najvećih i najpoznatijih skandala u američkoj medicini 20. stoljeća izazvala je tzv. Tuskegee studija sifilisa koju je financirala američka vlada kako bi se istražio prirodni tijek te teške bolesti. Studija je započela 1932. godine, a u nju je bilo uključeno preko 400 siromašnih crnaca iz grada Tuskegee u Alabami. Ispitanici su bili podvrgnuti raznim testovima i procedurama (kao što je npr. lumbalna punkcija) isključivo u znanstvene svrhe. Ispitanici nisu znali da sudjeluju u istraživanju, nego su mislili da idu na liječničke kontrole u svrhu liječenja bolesti. Premda je u međuvremenu otkriven djelotvoran i netoksičan lijek za sifilis, tj. penicilin, ispitanicima je uskraćena terapija kako bi se moglo nastaviti s istraživanjem (39). To je izazvalo ogorčenje i oštre proteste javnosti, tako da je studija konačno zaustavljena 1972. godine (39). Taj skandal doveo je do saslušanja sudionika u američkom kongresu i potaknuo donošenje Nacionalnog ukaza o istraživanjima (engl. National Research Act) 1974. godine, čime započinje federalni nadzor istraživanja na ljudima (40).

1.1.1. Glavne smjernice i propisi nakon Nürnberškog kodeksa

Iz svega navedenog vidi se da se zloporaba ispitanika može desiti ne samo u totalitarističkim režimima kao što je bio Treći Reich, nego i u slobodnim i etički osviještenim društvima kao što je američko. U novije vrijeme klinička istraživanja imaju veliku financijsku težinu, a suradnja istraživača i farmaceutske industrije dovela je do velikog napretka u otkrivanju i liječenju mnogih bolesti. S druge strane, ova suradnja dovodi do prividnog i stvarnog sukoba interesa i neetičkih postupaka nekih istraživača, kojima su važniji napredovanje u karijeri i financijska korist nego dobrobit i sigurnost ispitanika (41—44).

Potreba za zaštitom ispitanika u znanstvenim studijama dovela je u drugoj polovici prošlog stoljeća do donošenja brojnih dokumenata, smjernica i zakona kojima se reguliraju istraživanja na ljudima, tako da danas postoji opsežan sustav zaštite ispitanika u kliničkim istraživanjima (23, 40). Slijedi opis nekoliko najpoznatijih smjernica koje se nadovezuju na Nürnberški kodeks.

Svjetsko medicinsko udruženje (engl. World Medical Association) objavilo je 1964. godine Helsinšku deklaraciju koja je nekoliko puta revidirana (zadnji puta 2013.) (45). Helsinška deklaracija smatra se temeljnim međunarodnim dokumentom u području etike u kliničkim istraživanjima (46). U toj se deklaraciji, između ostalog, navodi da premda je primarna svrha medicinskih istraživanja stvaranje novih znanja, taj cilj nikada ne može imati prednost nad pravima i interesima ispitanika koji sudjeluju u istraživanju (45). Znamenito Belmontsko izvješće (engl. Belmont Report) doneseno u SAD-u 1979. godine navodi tri glavna etička principa u kliničkim istraživanjima, tj. *poštivanje osoba* (engl. *respect for persons*), *dobrobit* (engl. *beneficience*) i *pravednost* (engl. *justice*) (47). Poštivanje osoba uključuje najmanje dva etička uvjerenja: prvo, da pojedinci imaju autonomiju, odnosno dobrovoljno donose odluku o sudjelovanju u istraživanju, i drugo, da osobe sa smanjenom autonomijom imaju pravo na zaštitu (47). U tom dokumentu *dobrobit* podrazumijeva obavezu da se ne naškodi ispitanicima, dok *pravednost* podrazumijeva ravnomjernost u raspodjeli dobrobiti i bremena istraživanja. To znači da bi članovi društva koji imaju potencijalnu dobrobit od istraživanja trebali sudjelovati u istraživanju i snositi breme istraživanja (47). Međutim, načelo pravednosti se često ne provodi u praksi. Primjerice, ispitanici koji sudjeluju u fazi 1 kliničkih istraživanja u SAD-u, često su pripadnici siromašnijih slojeva društva i ne mogu si priuštiti skupe lijekove koji su se na njima ispitivali (48).

Sadašnji propisi koji reguliraju klinička istraživanja u SAD-u, nazivaju se U. S. Code of Federal Regulations Title 45. Part 46 i temelje se na Belmontskom izvješću (49). Doneseni su 1991. godine i poznati su pod neformalnim nazivom Opće pravilo (engl. Common Rule) (50).

U posljednjih nekoliko desetljeća došlo je do velikog napretka u znanosti i tehnologiji te promjena u društvu koje su relevantne za provođenje kliničkih istraživanja (50). Tako, primjerice, današnje studije često uključuju više centara i veliki broj ispitanika koji se sve više smatraju aktivnim sudionicima odnosno suradnicima u istraživanjima (50). Američki predsjednik Obama objavio je u siječnju 2015. godine tzv. Inicijativu za preciznu medicinu (engl. Precision Medicine Initiative ili PMI) (51). Očekuje se da će, zahvaljujući velikom napretku u znanosti i tehnologiji (npr.

dostupnosti metoda za stvaranje sveukupnoga zdravstvenog profila bolesnika kao što su proteomika, metabolomika i genomika), PMI omogućiti novo doba medicine u kojoj će istraživači i ispitanici zajedno raditi na razvoju individualizirane terapije (51). Povodom godišnjice te inicijative, točnije 26. veljače 2016. održan je u Bijeloj kući PMI sastanak na kojem su uz predsjednika Obamu sudjelovali brojni sudionici iz raznih područja povezanih s medicinom uključujući istraživače, kliničare, pacijente i predstavnike farmaceutskih kompanija (52).

Veliki napredak u znanosti i tehnologiji doveo je i do potrebe za revizijom postojećih propisa koji reguliraju klinička istraživanja. Američki odjel za zdravlje i socijalnu skrb (engl. Department of Health and Human Services) donio je 8. rujna. 2015. prijedlog revizije propisa kojima se reguliraju istraživanja na ljudima (50, 53). Glavni ciljevi revizije su poboljšanje sigurnosti i poštovanja ispitanika te povećanje efikasnosti istraživanja (50). Između ostaloga, posebna pažnja posvećena je biološkim uzorcima ispitanika (53). Tako će, primjerice, ako revizija bude usvojena, ispitanici moći dati opći pristanak za buduća istraživanja na njihovim biološkim uzorcima, a za multicentrične studije neće biti potrebna etička povjerenstva u svakom centru, nego će biti dovoljno samo jedno središnje etičko povjerenstvo (50). Novi propisi će poboljšati i pojednostavniti proceduru informiranog pristanka, koji će se skratiti i usmjeriti na najvažnije informacije o istraživanju (50). Novi propisi ne odnose se na sva istraživanja na ljudima koja se provode u SAD-u, nego samo na ona istraživanja koja financira američka vlada kao i istraživanja koja su pod nadzorom Agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration ili FDA) (53). Prijedlog da se uvede središnja baza podataka nuspojava i štetnih posljedica kliničkih istraživanja nažalost nije prihvaćen (53).

1.1.2. Što čini kliničko istraživanje etičkim?

Donošenje ranije navedenih smjernica često je bilo potaknuto skandalima zbog neetičkih postupaka istraživača i iskorištavanja ispitanika. Stoga je glavna svrha određene smjernice bila sprječavanje budućih skandala s naglaskom na određeni etički aspekt istraživanja, dok su ostali aspekti često bili zanemareni (23). Tako je, primjerice, naglasak Nürnberškog kodeksa bio na informiranom pristanku i povoljnom omjeru koristi i rizika istraživanja, dok se potreba za nezavisnom ocjenom etičkih povjerenstava prvi put spominje u Helsinškoj deklaraciji (23). Na temelju sinteze postojećih smjernica i relevantne literature, Emanuel, Wendler i Grady zaključuju da etičko kliničko istraživanje treba sadržavati sljedeće elemente: znanstvenu vrijednost (engl. *scientific value*), znanstvenu valjanost (engl. *scientific validity*), pravedan izbor ispitanika, povoljan omjer rizika i dobrobiti istraživanja, neovisnu ocjenu (engl. *independent review*), informirani pristanak ispitanika te poštivanje ispitanika (23).

1.1.3. Informirani pristanak

Informirani pristanak predstavlja okosnicu etički utemeljenoga kliničkog istraživanja. Da bi se informirani pristanka smatrao valjanim, potrebno je da istraživač točno informira ispitanika o postupcima, dobrobiti i rizicima istraživanja te da ih ispitanik razumije i da slobodno, bez prisile donese odluku o sudjelovanju u istraživanju (46). Ako ispitanik nije u stanju sam donijeti informirani pristanak, može ga donijeti zakonski skrbnik (46). Elementi informiranog pristanka koje propisuje američki Ured za zaštitu ispitanika u kliničkim istraživanjima, prikazani su u tablici 1 (54).

Tablica 1. Elementi informiranog pristanka

- izjava da se radi o kliničkom istraživanju
- opis svrhe istraživanja
- duljina trajanja istraživanja
- opis postupaka u istraživanju
- opis postupaka koji su eksperimentalni
- opis rizika i neugodnosti kojima se ispitanik izlaže
- opis moguće koristi za ispitanika ili druge osobe
- opis odgovarajućih alternativnih postupaka ili tretmana koji bi mogli biti od koristi za ispitanika
- opis zaštite identiteta ispitanika
- objašnjenje hoće li ispitanik dobiti medicinski tretman ili novčanu naknadu ako dođe do ozljede u istraživanjima koja uključuju više od minimalnog rizika
- objašnjenje kome se ispitanik može obratiti u slučaju da ima pitanja u vezi svojih prava te kome se može obratiti u slučaju ozljede
- izjavu da je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno i da ispitanik može prekinuti sudjelovanje u bilo kojem trenutku bez ikakvih posljedica

1.1.4. Etička povjerenstva

Etička povjerenstva se u SAD-u nazivaju Institutional review boards ili IRBs. Etička povjerenstva procjenjuju, odobravaju i nadziru istraživanja u kojima su ispitanici ljudi kako bi se osigurala zaštita prava i dobrobiti ispitanika (55). Djelovanje etičkih povjerenstava u SAD-u je regulirano zakonom (49). IRB sačinjava najmanje pet osoba različitih struka koje su neovisne od istraživačkog tima (49). Prva neovisna etička povjerenstva za ocjenu kliničkih studija datiraju još iz 1953. godine (55), kada je u Bethesdi, u državi Maryland, otvoren Klinički centar Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. National Institues of Health, NIH) (slika 1).

Klinički centar je bolnica koja je posvećena kliničkim istraživanjima na bolesnicima i zdravim ispitanicima. Svi pacijenti (bolesnici i zdravi ispitanici) Kliničkog centra NIH-a uključeni su u

studije. Od svog osnivanja do danas više od 480 000 ispitanika iz SAD-a i drugih zemalja diljem svijeta sudjelovalo je u studijama koje su provedene u Kliničkom centru (56).



Slika 1. Klinički centar NIH-a, Bethesda, Maryland, SAD.

Klinički centar usvojio je prve federalne smjernice za zaštitu ispitanika u istraživanjima koje su bile u skladu s principima Nürnberškog kodeksa. Zanimljivo je da su se te smjernice, uključujući potrebu informiranog pristanka ispitanika i ocjenu neovisnoga etičkog povjerenstva, u početku odnosile prvenstveno na studije koje su uključivale zdrave ispitanike, a ne na studije koje su uključivale bolesnike koji su sudjelovali u terapijskim istraživanjima (55). Odluka da se smjernice ne primjenjuju u terapijskim istraživanjima bila je u skladu s tadašnjim stavovima američkih liječnika istraživača koji su smatrali da bi navedene smjernice ometale istraživanja i potkopale povjerenje bolesnika u liječnike (37). Važno je napomenuti da je prvo etičko povjerenstvo u Hrvatskoj osnovano već 1972. godine u Splitu, u tadašnjoj Općoj bolnici, pod nazivom Komisija za lijekove (57, 58). To je bilo prvo etičko povjerenstvo ne samo u bivšoj Jugoslaviji, nego i u tom

dijelu Europe (58). Nažalost, ta činjenica uglavnom nije poznata i ne spominje se u novijoj hrvatskoj literaturi o etičkim povjerenstvima (58).

Neovisna etička povjerenstva igraju važnu ulogu u zaštiti prava i sigurnosti ispitanika jer istraživači imaju nerazdvojiv sukob interesa: kao liječnicima cilj im je dobrobit bolesnika, a kao istraživačima cilj im je otkrivanje novih spoznaja za dobrobit društva (55). Jedna od uloga etičkih povjerenstava je procjena omjera rizika i dobrobiti istraživanja. Taj omjer je za zdrave ispitanike uglavnom nepovoljan jer oni nemaju nikakve koristi za zdravlje od sudjelovanja u studijama. Kada se govori o riziku studije, važno je procijeniti vjerojatnost i veličinu rizika (engl. *probability and magnitude of risk*). U prije navedenoj studiji prijenosa žute groznice vjerojatnost i veličina rizika bili su veliki. Premda je bilo korisno za društvo, to istraživanje bilo je previše rizično za zdrave ispitanike, pa u današnje vrijeme vjerojatno ne bi bilo odobreno od etičkog povjerenstva (24). Kao što je navedeno u Helsinškoj deklaraciji, interes znanosti i društva ne smije nikada nadvladati dobrobit ispitanika (45).

Etička povjerenstva igraju važnu ulogu i u zaštiti ranjivih skupina ispitanika (55). Ranjive ili potencijalno ranjive skupine ispitanika su one kod kojih postoji povećani rizik za oštećenje, skupine koje nisu u stanju donijeti valjani informirani pristanak te skupine koje su podložne pretjeranom poticaju da sudjeluju u istraživanju (engl. *undue inducement*) (46, 55). Tu spadaju trudnice, djeca, osobe u komi, kritično bolesne osobe, terminalno bolesne osobe, zatvorenici, osobe s intelektualnim poteškoćama, osobe s teškim psihijatrijskim poremećajima, neškolovane osobe, siromašne osobe te ispitanici koji su plaćeni za sudjelovanje u studijama (46, 55). Prema definiciji Savjeta za međunarodne organizacije medicinskih znanosti (engl. The Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) ranjive osobe su one koje nisu sposobne zaštititi vlastite interese zbog podređenog položaja, intelektualnih poteškoća, nedovoljnog obrazovanja, siromaštva te nedostatka ostalih čimbenika potrebnih za vlastitu zaštitu (59). Kategorija ranjivosti s vremenom se proširivala, tako da danas uključuje više skupina ispitanika (npr. studente koji sudjeluju u istraživanjima svojih profesora, članove istraživačkog tima koji sudjeluju u studijama svojih šefova) (60). U slučajevima međunarodnih istraživanja, kada istraživanja provode moćne farmaceutske kompanije u siromašnim zemljama u razvoju, zemlja u razvoju može se smatrati ranjivom, odnosno podložnom iskorištavanju (61).

1.1.5. Etička pitanja u psihijatrijskim istraživanjima

Kao i u ostalim granama medicine, napredak u psihijatriji temelji se na bazičnim i kliničkim istraživanjima (62, 63). Do znatnog napretka u liječenju duševnih bolesnika dolazi sredinom dvadesetog stoljeća zahvaljujući otkriću psihofarmaka (64).

Premda sva istraživanja na ljudima zahtijevaju razmatranje etičkih pitanja, istraživanja koja uključuje osobe s teškim duševnim bolestima kao što su, primjerice, manično depresivna psihoza i shizofrenija predstavljaju jedinstvene etičke izazove zbog kognitivnog oštećenja, onesposobljenosti i stigme povezane s tim bolestima (65). Ispitanici s psihijatrijskim poremećajima predstavljaju posebno osjetljivu i ranjivu skupinu s obzirom na to da zbog svoje bolesti nisu uvijek u stanju dati informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju (32, 65—68).

Stoga ne čudi da je u posljednjih nekoliko desetljeća došlo do naglog razvoje etike u psihijatrijskim istraživanjima. Tako je, primjerice, u razdoblju od 25 godina NIH financirao 43 projekta za istraživanje etičkih problema u psihijatrijskim istraživanjima, što je dovelo do objavljivanja 77 znanstvenih radova (69). Najčešća tema etičkih istraživanja (u 30 projekata) bila je procjena sposobnosti psihijatrijskih ispitanika da daju informirani pristanak (69). Najviše znanstvenih radova (77 %) bavilo se informiranim pristankom, a 47 % radova uključilo je ispitanike sa shizofrenijom (69). Neki važni etički aspekti psihijatrijskih istraživanja kao što je, primjerice, profesionalizam i sukob interesa istraživača nisu bili istraživani (69). Studije su pokazale da je sposobnost informiranog pristanka najviše smanjena u ispitanika sa shizofrenijom i manično depresivnom psihozom (70, 71). Shizofrenija je kronična bolest kojoj je svojstvena prisutnost osebujnih znakova i simptoma koji su praćeni znatnim kognitivnim oštećenjem te oštećenjem radnih i socijalnih sposobnosti (72). Stoga je neophodno procijeniti je li ispitanik sa shizofrenijom u stanju razumjeti rizike studije i slobodno donijeti odluku o sudjelovanju u istraživanju (32, 65—68). Postoje razni instrumenti za procjenu kompetencije bolesnika, od kojih se najčešće upotrebljava MacArthurova metoda procjene kompetencije u kliničkim istraživanjima (engl. MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research, MacCAT-CR) (73). Premda su studije pokazale da su ispitanici s depresivnim poremećajima sposobni dati informirani pristanak, neki liječnici koji se bave etičkim problemima smatraju da informirani pristanak ispitanika s

teškom depresijom nije valjan. Naime, moguće je da ispitanici s teškom depresijom ignoriraju rizike studije (premda su ih svjesni) zbog prirode svoje bolesti (74). Važno je napomenuti da je sposobnost davanja informiranog pristanka smanjena ne samo u psihijatrijskih bolesnika, nego i u ispitanika koji boluju od raznih tjelesnih bolesti (75).

Neke metode koje se koriste u psihijatrijskim istraživanjima, također su predmet etičkih razmatranja (76—78). Posebnu pažnju i kritiku američke javnosti, etičara i aktivista izazvale su studije u kojima se psihijatrijskim bolesnicima prekidala djelotvorna terapija kako bi se bolje istražila njihova bolest, kao i studije u kojima su se raznim metodama poticali simptomi bolesti (npr. napadaji panike, psihoza) što može dovesti do štetnih posljedica za zdravlje ispitanika (41, 77, 79). Veliki udarac psihijatrijskim istraživanjima u SAD-u zadala je serija članaka objavljena u novinama *Boston Globe* o neetičnim postupcima istraživača i iskorištavanju teških psihijatrijskih bolesnika (41, 79, 80). Tako je, primjerice, opisan slučaj pacijentice sa shizofrenijom kojoj je prekinuta djelotvorna terapija kako bi mogla sudjelovati u studiji u kojoj se ispitivala učinkovitost novog lijeka za shizofreniju. Privremeno je puštena iz bolnice preko vikenda, a kako nije bila pod terapijom ni pod psihijatrijskim nadzorom, stanje joj se tako pogoršalo da je počinila samoubojstvo (41). U drugom članku opisuje se slučaj pacijentice koja je bolovala od manično depresivne psihoze. Prekinuta joj je terapija i za potrebe studije injiciran joj je apomorfin koji je izazvao tešku psihotičnu epizodu, koja je trajala 10 dana (79). Pacijentici koja je bolovala od shizofrenije prekinuta je terapija, a u svrhu istraživanja dobivala je amfetamin što je dovelo do pogoršanja psihoze, hiperaktivnog ponašanja i gubitka težine od oko 18 kilograma (79). Premda su ti ispitanici potpisali informirani pristanak, očito je da nisu bili potpuno informirani ili nisu bili svjesni rizika kojima se izlažu (41, 79). Terapijska istraživanja u psihijatriji u kojima se koristi placebo, također se smatraju kontroverznima (78).

Pritisak američke javnosti, stručnjaka za etička pitanja kao i bolesnika s psihijatrijskim poremećajima, doveo je do donošenja preporuka Nacionalnoga bioetičkog savjetodavnog povjerenstva (engl. National Bioethics Advisory Commission) koje je posebnu pažnju posvetilo zaštiti ispitanika s psihijatrijskim poremećajima (81). Preporučeno je da, za studije u kojima je rizik veći od minimalnog, nezavisna kvalificirana osoba koja nije član istraživačkog tima, procijeni sposobnost ispitanika za informirani pristanak (81, 82). Potaknut oštrim reakcijama javnosti, tadašnji direktor Nacionalnog instituta za mentalno zdravlje (engl. National Institute of Mental

Health, NIMH) osnovao je posebno povjerenstvo za pregled svih studija koje je financirao NIMH, kako bi se utvrdila znanstvena vrijednost studija, rizici i mjere zaštite ispitanika (83).

Dok s jedne strane postoji potreba za zaštitom ispitanika u psihijatrijskim istraživanjima, važno je da propisi koji štite ispitanike ne koče već potiču daljnja istraživanja, kako bi se smanjilo teško breme koje psihijatrijske bolesti predstavljaju za pojedince i društvo u cjelini (84, 85). Premda je prevladalo mišljenje da je ispitanicima s psihijatrijskim poremećajima potrebna dodatna zaštita, neki su istraživači smatrali da treba jednako razmatrati ispitanike s duševnim i tjelesnim bolestima, jer dodatne mjere zaštite psihijatrijskih ispitanika još više stigmatiziraju tu skupinu i ometaju psihijatrijska istraživanja (86).

1.1.6. Ostala etička razmatranja

Važno je napomenuti da se postojeće smjernice i propisi odnose na individualne protokole i ne razmatraju neka važna etička pitanja koja su povezana s kliničkim istraživanjima. Tako primjerice broj studija u kojima ispitanik može sudjelovati tijekom određenoga vremenskog razdoblja, kao i svota novca koju na taj način može zaraditi nisu ograničeni ni regulirani. Neki ispitanici (tzv. profesionalni zamorci, engl. *professional guinea pigs*) sudjeluju u velikom broju istraživanja i to im je ujedno glavni izvor prihoda (87—90). Tako je profesionalni ispitanik Robert Helms osnovao internetski časopis i napisao knjigu pod naslovom *Zamorac nula* (engl. *Guinea pig zero*), u kojima je opisao iskustva profesionalnih ispitanika koji sudjeluju u brojnim studijama, naročito u fazi 1 kliničkih ispitivanja lijekova (89). Zbog financijskih motiva ti ispitanici često prikrivaju zdravstvene probleme i nuspojave lijekova, ne poštuju pravila istraživanja te sudjeluju u uzastopnim studijama ili čak istovremeno sudjeluju u više studija (87—92). To može negativno utjecati na njihovo zdravlje kao i na znanstvenu vrijednost rezultata tih studija (87, 88, 91, 92). Sudjelovanje u brojnim studijama potiče i mnoga etička pitanja, prvenstveno iskorištavanje te ranjive skupine ispitanika (93, 94).

Dok postojeće odredbe i propisi reguliraju etičko ponašanje istraživača i njihovih institucija, ponašanje ispitanika koji sudjeluju u studijama nije regulirano (91). Premda studije novih lijekova uglavnom zahtijevaju od dobrovoljaca barem mjesec dana pauze od sudjelovanja u drugim

studijama novih lijekova, profesionalni ispitanici uglavnom ne poštuju to pravilo jer im je prvenstveno u vidu financijska korist, a ne razmišljaju o posljedicama takvog ponašanja (86—91).

U SAD-u za sada nema načina da se to pravilo provede u djelo. Naime, premda za to postoji potreba, u SAD-u nema središnje baze podataka za fazu 1 kliničkih istraživanja (95). Za razliku od SAD-a, u Francuskoj je još 1988. godine donesen zakon koji zahtijeva osnivanje središnje baze podataka zdravih ispitanika, kako bi se povećala njihova sigurnost i zaštitila znanstvena valjanost kliničkih istraživanja (96). U Engleskoj i Švicarskoj također postoje sustavi koji sprječavaju prečesto sudjelovanje zdravih dobrovoljaca u istraživanjima novih lijekova (97, 98). Važno je napomenuti da su istraživači Kliničke bolnice Rebro, koji su se bavili ispitivanjima lijekova pod vodstvom prof. Božidara Vrhovca (koji je 1984. godine uredio opsežnu knjigu o kliničkom ispitivanju lijekova koja je uključila i brojna etička pitanja), još 80-tih godina prošlog stoljeća ograničavali sudjelovanje ispitanika na najviše tri studije godišnje (99).

1.1.7. Teškoće u istraživanjima psihijatrijskih lijekova

U novije vrijeme opaženo je da kliničke studije novih psihijatrijskih lijekova sve češće ne uspijevaju, ponajviše zbog povećanog placebo učinka (100, 101). Pri placebo učinku pacijent je uvjeren da je lijek koji koristi djelotvoran, premda pripravak ne sadrži farmakološki aktivnu tvar. Tako studiju novog lijeka FDA smatra uspješnom ako je ispitivani lijek statistički značajno djelotvorniji od placeba (101). Khin i sur. istražili su uspješnost 81 randomizirane studije u razdoblju između 1983. i 2008. godine, koje su podnesene FDA-u u svrhu odobrenja novog lijeka (engl. *new drug application*) za terapiju depresivnog poremećaja. Studije su uključile 21 611 ispitanika s depresivnim poremećajem (101). Tijekom 25-godišnjeg razdoblja placebo odgovor se povećao, dok se terapijski učinak ispitivanih lijekova smanjio. Prije 1995. godine 55 % studija bilo je uspješno, dok je nakon 1995. godine proporcija uspješnih studija smanjena na 50 % (101). Pokazalo se da uspješnost studije nije ovisila o veličini uzorka (101). Razlozi neuspjelih studija su brojni, no neki smatraju da je jedan od glavnih razloga neuspješnosti povećano sudjelovanje profesionalnih ispitanika, koji po potrebi izmišljaju ili prikrivaju psihijatrijske poremećaje kako bi zadovoljili uvjete podobnosti za sudjelovanje u istraživanju (100, 102). Nadalje, profesionalni ispitanici često ne uzimaju lijekove koji se istražuju, a s obzirom na to da su njihove izjave o terapijskom učinku lijeka kao i o nuspojavama uglavnom neistinite, rezultati takvih istraživanja

nisu valjani (100, 102). Neuspješna istraživanja novih psihijatrijskih lijekova dovode do velikih materijalnih troškova i znatno poskupljuju istraživanja. Nadalje, postoji mogućnost da djelotvorni lijekovi ne budu odobreni zbog lažno negativnih rezultata (100). Time se nanosi velika šteta ne samo bolesnicima s psihijatrijskim poremećajima kojima su uskraćeni potencijalno učinkoviti novi lijekovi, nego i cijelom društvu koje uz bolesnike također nosi teško breme psihijatrijskih poremećaja (100). Stoga se predlažu brojne mjere kako bi se poboljšala uspješnost istraživanja novih psihijatrijskih lijekova. One uključuju poboljšane metode sakupljanja i probira dobrovoljaca kako bi se smanjio udio profesionalnih ispitanika, bolje metode kliničkih istraživanja i praćenja pridržavanja terapije te formiranje središnjih baza podataka ispitanika, kako bi se otkrilo i spriječilo istovremeno sudjelovanje ispitanika u nekoliko istraživanja (100, 103).

S druge strane, negativni rezultati studija novih psihijatrijskih lijekova često se ne objavljuju. Tako je, primjerice, analiza 74 studije novih antidepresivnih lijekova podnesenih FDA-u u koje je bilo uključeno 12 564 pacijenata s depresivnim poremećajem pokazala da rezultati nisu objavljeni u čak 31 % tih istraživanja (104). Od ukupno 38 pozitivnih studija, 37 je objavljeno, a od ukupno 36 studija s negativnim ili upitnim rezultatima, samo su tri objavljene dok 22 nisu objavljene. U 11 objavljenih istraživanja s negativnim ili upitnim rezultatima pogrešno je zaključeno da su rezultati pozitivni (104). Stoga se prema dostupnoj literaturi može zaključiti da je čak 94 % provedenih istraživanja novih antidepresiva bilo pozitivno, dok je zapravo samo 51 % studija imalo pozitivne rezultate (104). Stoga liječnici u kliničkoj praksi i pacijenti s depresivnim poremećajima imaju iskrivljenu sliku o učinkovitosti i nuspojavama novih antidepresiva.

1.2. Istraživanja i ispitanici

1.2.1. Terapijska i neterapijska istraživanja

Podjela na terapijska i neterapijska istraživanja je važna za procjenu omjera rizika i dobrobiti istraživanja. Dok obje vrste kliničkih studija imaju rizike, ispitanici u terapijskim studijama imaju potencijalnu korist za zdravlje, dok ispitanici koji sudjeluju u neterapijskim pokusima nemaju koristi za zdravlje.

S obzirom na rizik, savezni američki propisi dijele studije u dvije kategorije; one koje imaju minimalni rizik i one u kojima je rizik veći od minimalnog. Minimalni rizik definiran je saveznim propisima kao vjerojatnost i veličina očekivane štete i neugodnosti u istraživanju koje nisu veće od onih koje se susreću u svakodnevnom životu ili tijekom obavljanja rutinskih medicinskih ili psiholoških ispitivanja (49).

U terapijskim istraživanjima sudjeluju ispitanici koji boluju od raznih bolesti (npr. raka) i poremećaja (npr. depresije) kako bi se ispitala učinkovitost novih lijekova i terapijskih postupaka. Pritom je važno je da su ispitanici informirani da se radi o istraživanjima te da su također informirani i o postojećim metodama liječenja njihove bolesti kako ne bi došlo do *terapijske zablude* (engl. *therapeutic misconception*) (105). Do terapijske zablude dolazi kada ispitanici nisu svjesni da sudjeluju u terapijskom istraživanju, već smatraju da dobivaju odobrenu i najučinkovitiju terapiju (105). U terapijskim studijama potencijalnu dobrobit od istraživanja imaju i društvo i sami ispitanici. Tako su, primjerice, neke studije pokazale da ispitanici koji sudjeluju u terapijskim istraživanjima raka duže preživljavaju nego osobe koje se liječe standardnom terapijom (106, 107). Sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima ponekad je jedina nada za bolesnike kojima je standardna terapija neučinkovita. Tako se primjerice simptomi teške rezistentne depresije kao i uznapredovale Parkinsonove bolesti poboljšaju u nekih ispitanika koji sudjeluju u studijama duboke stimulacije mozga (108, 109). Studije imunoterapije raka također predstavljaju primjer obećavajućih terapijskih istraživanja (110, 111). Kako bi mogli donijeti valjani informirani pristanak o sudjelovanju u terapijskim istraživanjima, ispitanici trebaju biti informirani da učinkovitost i rizici tih novih terapija nisu dovoljno poznati i da unatoč najboljim namjerama i stručnosti istraživača može doći do teške ozljede ispitanika. Tako primjerice duboka stimulacija

mozga može dovesti do moždanog udara i smrti ispitanika (109). Međutim, unatoč velikom riziku, potencijalna korist za ispitanike čini takve studije etički dopustivima.

Svrha neterapijskih istraživanja je stjecanje novih spoznaja koje potencijalno doprinose dobrobiti društva, ali ne i pojedinca koji sudjeluje u istraživanju. Dobrobit za ispitanika podrazumijeva dobrobit za zdravlje, a ne financijsku nadoknadu za sudjelovanje u istraživanju (23). U neterapijskim istraživanjima sudjeluju zdravi ispitanici i ispitanici koji boluju od raznih bolesti i poremećaja. Tako je, primjerice, moderna medicina nezamisliva bez novih lijekova koji se nakon ispitivanja na pokusnim životinjama obično prvo istražuju na malom broju zdravih ispitanika, koji sudjeluju u tzv. fazi 1 kliničkih istraživanja, kako bi se procijenila njihova sigurnost, odredio raspon doziranja te utvrdile nuspojave (112). Premda rijetko, faza 1 kliničkih istraživanja može dovesti do ozbiljnih ozljeda pa i smrti zdravih ispitanika (113, 114).

Osim ispitivanja novih lijekova, neterapijska istraživanja uključuju i studije anatomije, fiziologije i patofiziologije bolesti te istraživanja novih dijagnostičkih metoda. Istraživanja patofiziologije bolesti u kojima se provociraju simptomi bolesti mogu također dovesti do ozljede i smrti zdravih ispitanika ako se ne poduzmu odgovarajuće mjere kako bi se mogućnost ozljeđivanja smanjila na minimum (115, 116). Tako je, primjerice, 24-godišnja zdrava žena umrla zbog toksičnosti eksperimentalnog lijeka koji je dobila radi provociranja simptoma astme (115, 116). Istraga je otkrila mnoge propuste u provođenju te studije. Između ostalog, pokazano je da istraživač nije bio upoznat s mogućim nuspojavama tog lijeka (ganglioblokatora heksametonija) jer se oslanjao samo na noviju literaturu koja ih ne spominje, a opisane su u člancima objavljenim 50-tih godina (115, 116). Naime, isti lijek se prije koristio za liječenje hipertenzije, ali je zbog toksičnosti povučen s tržišta (115, 116). Etičko povjerenstvo bolnice Johns Hopkins odobrilo je tu studiju jer se pouzdalo u stručnost istraživača. Ovaj primjer ukazuje na slabost etičkih povjerenstava u zaštiti sigurnosti ispitanika. Naime, etička povjerenstva su često preopterećena brojnim prijavljenim studijama, a uz to nemaju kvalificirane stručnjake koji su u stanju uočiti slabosti studija, koje bi mogle dovesti do povećanog rizika za ugrožavanje zdravlja ispitanika.

1.2.2. Kategorije ispitanika i nazivlje

Ispitanici u kliničkim istraživanjima u novijoj se medicinskoj literaturi uglavnom nazivaju dobrovoljci (engl. *volunteers*), dobrovoljci u istraživanjima (engl. *research volunteers*) ili dobrovoljci u kliničkim istraživanjima (engl. *clinical research volunteers*). Izraz dobrovoljac je vjerojatno izabran kako bi se naglasilo da ispitanici nisu obavezni sudjelovati u istraživanju, nego to ovisi o njihovoj slobodnoj volji. Naime, kao što je već opisano, u ne tako davnoj prošlosti istraživanja na ljudima nisu bila regulirana, a ispitanici su često bili uključivani u studije bez znanja i vlastitog pristanka (33, 34, 38, 39).

Postoje dvije kategorije dobrovoljaca u kliničkim istraživanjima: tzv. zdravi dobrovoljci (engl. *healthy volunteers*) i pacijenti dobrovoljci (engl. *patient volunteers*). Zdravi dobrovoljci su se ranije nazivali normalni dobrovoljci (engl. *normal volunteers*), no taj se naziv više ne smatra prikladnim i gotovo je sasvim napušten. Prema definiciji koja se nalazi na mrežnoj stranici NIH-a, zdravi dobrovoljci su osobe bez većih zdravstvenih poremećaja koje sudjeluju u istraživanjima novih lijekova, medicinskih uređaja ili novih terapijskih i dijagnostičkih metoda (117). Godišnje oko 3500 zdravih dobrovoljaca sudjeluje u oko 300 studija koje se provode u Kliničkom centru NIH-a (118). Pacijenti dobrovoljci su osobe s određenim bolestima ili zdravstvenim poremećajima koji sudjeluju u studiji. Istraživanja na pacijentima dobrovoljcima provode se radi boljeg razumijevanja, dijagnostike, sprječavanja i liječenja tih bolesti i poremećaja (119).

Zdravi dobrovoljci i pacijenti dobrovoljci mogu naći informacije o pojedinim studijama koje se provode na Kliničkom centru NIH-a na mrežnim stranicama http://clinicalstudies.info.nih.gov i https://clinicaltrials.gov (120, 121).

U nekim studijama znanstvenici uspoređuju podatke dobivene istraživanjima zdravih dobrovoljaca s podatcima dobivenim istraživanjima pacijenata dobrovoljaca. U navedenim studijama zdravi dobrovoljci služe kao kontrolna skupina (engl. *healthy control*, *comparison group*) u odnosu na pacijente. Oni se često podudaraju s pacijentima dobrovoljcima u mnogim karakteristikama kao što su dob, spol, rasa, obrazovanje i socioekonomski status, a istraživači dobivaju nove spoznaje o nekoj bolesti uspoređujući skupinu pacijenata dobrovoljaca sa skupinom zdravih dobrovoljaca (117).

U nekim studijama zdravi dobrovoljci ne služe kao kontrolna skupina, već su sami ispitanici (npr. faza 1 kliničkih ispitivanja). Zdravi dobrovoljci sudjeluju i u mnogim istraživanjima iz područja fiziologije (npr. pamćenja i vizualne percepcije), anatomije (npr. građe ljudskog mozga temeljem slika dobivenih putem nuklearne magnetske rezonancije) te novih dijagnostičkih metoda.

Važno je napomenuti da ista osoba može biti zdravi dobrovoljac u jednoj studiji, a pacijent dobrovoljac u drugoj studiji, što ovisi o uvjetima podobnosti dotične studije. Tako primjerice tjelesno zdrave osobe koje imaju socijalni anksiozni poremećaj, služe kao pacijenti dobrovoljci u studijama koje istražuju anksiozne poremećaje, dok iste osobe mogu sudjelovati kao zdravi dobrovoljci u studijama koje istražuju funkcije bubrega, srca, pluća i drugih organa. Nadalje, osobe koje boluju od raznih kroničnih bolesti mogu biti podobne za neke neterapijske studije. Tako primjerice studije koje istražuju novo cjepivo protiv gripe uključuju zdrave ispitanike i ispitanike koji boluju od raznih kroničnih bolesti kao što su dijabetes, hipertenzija i insuficijencija bubrega. Naime, u takve studije važno je uključiti ne samo zdrave osobe, nego i osobe s kroničnim bolestima jer je njima cjepivo protiv gripe čak i potrebnije nego zdravim osobama. S druge strane, potpuno zdrave osobe nisu podobne za neke studije. Tako studije koje istražuju živa cjepiva isključuju zdrave dobrovoljce ako član njihovog domaćinstva nije imunokompetentan (npr. uzima imunosupresivne lijekove zbog transplantacije organa). Nadalje, mnoge studije funkcijske magnetske rezonancije isključuju potpuno zdrave dobrovoljce koji su ljevoruki.

Podjela na zdrave dobrovoljce i pacijente dobrovoljce je neprikladna te često zbunjuje i dobrovoljce i same istraživače, a naročito istraživače koji nisu kliničari. Naime, mnogi pogrešno misle da kad jednom dobiju dijagnozu "zdravi dobrovoljac", mogu sudjelovati bez dodatnog probira u raznim studijama koje uključuju zdrave dobrovoljce. Međutim, studije imaju različite uvjete podobnosti za zdrave dobrovoljce, a podobnost dobrovoljaca za određenu studiju utvrđuje se tijekom probira. Nadalje, zdravlje nije statično i može se narušiti zbog bolesti ili ozljede što može uzrokovati privremenu (npr. streptokokna upala grla) ili trajnu (npr. ozljeda mozga) nepodobnost za studije. S druge strane, u nekih dobrovoljaca dolazi do poboljšanja zdravlja (npr. gubitak prekomjerne težine zbog zdravije ishrane i tjelovježbe dovodi do smanjenja povišenoga krvnog tlaka). Zdravi dobrovoljci čine heterogenu skupinu s različitim stupnjevima duševnog i tjelesnog zdravlja (npr. ispitanici starije dobi imaju više zdravstvenih problema nego mlađi ispitanici). Stoga bi umjesto naziva zdravi dobrovoljac prikladniji naziv bio dobrovoljac u

istraživanju (engl. *research volunteer*) ili dobrovoljac u kliničkom istraživanju (*clinical research volunteer*).

Kako bi se pospješilo uključivanje dobrovoljaca u studije pri NIH-u, 1995. godine osnovan je Program za dobrovoljce u kliničkim istraživanjima koji povezuje potencijalne dobrovoljce s istraživačima (118, 119). Dobrovoljci se mogu registrirati u taj program pri čemu daju osnovne podatke o svome zdravstvenom stanju i suglasnost da se ti podatci daju istraživačkim timovima, koji ih po potrebi pozivaju na sudjelovanje u studijama (118, 119). Osim putem Programa za dobrovoljce, istraživači sakupljaju dobrovoljce za studije i putem oglasa u novinama te oglasa na NIH-u, u ambulantama primarne zaštite, lokalnim sveučilištima i trgovačkim centrima te putem interneta.

S obzirom na to da je glavni cilj istraživanja na dobrovoljcima stjecanje novih spoznaja o nekom medicinskom problemu, dobrovoljci obično nemaju neposredne koristi za zdravlje od sudjelovanja u studijama i najčešće dobivaju odgovarajuću financijsku naknadu za utrošeno vrijeme i neugodnost (118, 119).

Iznimka su bolesnici koji boluju od raka i drugih bolesti koji sudjeluju u eksperimentalnim terapijskim protokolima. Kako ti bolesnici imaju neposrednu korist od sudjelovanja u studijama (potencijalno poboljšanje zdravlja i izlječenje bolesti), oni uglavnom ne dobivaju financijsku naknadu. S obzirom na to da sva istraživanja na NIH-u financira američka vlada, liječenje pacijenata u Kliničkom centru NIH-a je besplatno (119).

Dodatne informacije o sudjelovanju u studijama na Kliničkom centru NIH-u potencijalni dobrovoljci mogu naći na mrežnim stranicama NIH-a (122, 123).

1.3. Istraživanja mentalnog zdravlja

1.3.1. Definicija zdravog dobrovoljca u istraživanjima mentalnog zdravlja

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) zdravlje je stanje potpunoga tjelesnog, duševnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsutnost bolesti ili nemoći (124). Ta definicija zdravlja, koja se nije mijenjala od svog prihvaćanja 1948. godine, u zadnje je vrijeme izložena brojnim kritikama (125, 126). Duševno zdravlje SZO definira kao stanje blagostanja u kojem pojedinac ostvaruje svoje vlastite sposobnosti, može se nositi s normalnim životnim problemima, može raditi produktivno i plodonosno, te je u mogućnosti doprinijeti svojoj zajednici (127).
Međutim, iz praktičnih se razloga za potrebe znanstvenih studija, zdravlje utvrđuje na temelju odsutnosti bolesti ili poremećaja (128). Tako je odsustvo psihijatrijskih poremećaja, uključujući alkoholizam i ovisnost o drogama, glavni kriterij podobnosti za zdrave dobrovoljce koji sudjeluju u istraživanjima duševnog zdravlja. Nadalje, iz studija duševnog zdravlja također se isključuju i dobrovoljci s raznim tjelesnim bolestima koje bi mogle utjecati na građu ili funkciju središnjeg i perifernog živčanog sustava (npr. neurološke bolesti, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, endokrinološki poremećaji, autoimunosne bolesti, rak, kronične infekcije, ozljede i infekcije mozga itd.) te dobrovoljci koji uzimaju psihoaktivne lijekove i dodatke prehrani.

1.3.2. Probir dobrovoljaca u istraživanjima mentalnog zdravlja

Prijašnja istraživanja ukazuju na visoku učestalost psihičkih poremećaja u osoba koje se prijavljuju za sudjelovanje u psihijatrijskim istraživanjima kao zdravi dobrovoljci (1—10). Stoga je probir psihijatrijskog pobola u zdravih dobrovoljaca od presudne važnosti za provođenje istraživanja duševnog zdravlja (1—10).

Zanimljivi su nalazi psihijatrijskog probira zdravih ispitanika koji su sudjelovali u studijama na NIMH-u sredinom prošlog stoljeća (1). Naime, psihijatri su pregledali tri skupine zdravih ispitanika, od kojih su u jednoj bile osobe koje su odbile regrutiranje za vojsku zbog prigovora savjesti (engl. *conscientious objectors*) te su stoga bili prisiljeni biti ispitanici u studijama. U drugoj skupini bili su pripadnici vjerske sekte koja je zahtijevala od svojih članova da sudjeluju u

studijama, dok su u trećoj skupini bili ispitanici koji su se sami dobrovoljno prijavili za psihijatrijska istraživanja. Psihijatrijsko vrednovanje pokazalo je da su ispitanici koji su se sami prijavili za psihijatrijske studije imali najviše psihijatrijskih poremećaja, dok su osobe koje su odbile regrutiranje za vojsku zbog prigovora savjesti bile psihički najzdravije (1).

Za potrebe znanstvenih istraživanja *probir psihijatrijskog pobola* provodi se pomoću psihijatrijskog pregleda, strukturiranih dijagnostičkih intervjua ili *ocjenskih ljestvica*.

Psihijatrijski pregled sastoji se od psihijatrijske anamneze i procjene psihičkog statusa, a provodi ga liječnik psihijatar ili liječnik primarne zaštite. Liječnik procjenjuje psihički status tijekom uzimanja anamneze promatrajući izgled, držanje, ponašanje, govor, pažnju i raspoloženje pacijenta (129). Premda bi psihijatrijski pregled trebao uključivati i kompletan fizikalni pregled (129), mnogi ga psihijatri ne provode.

Dijagnostički intervju je dijagnostička metoda koja slijedi odgovarajuće kriterije zadane u postojećim klasifikacijama psihijatrijskih poremećaja i tako utvrđuje ili isključuje određeni psihijatrijski poremećaj (130). Tako strukturirani klinički intervju (engl. *Structured Clinical Interview* ili SCID) slijedi kriterije Dijagnostičkog i statističkog priručnika duševnih bolesti četvrte klasifikacije (engl. The Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders IV) ili DSM — IV klasifikacije (130). Postoje dvije verzije SCID-a, od kojih se jedna primjenjuje na zdravim dobrovoljcima, odnosno dobrovoljcima bez prethodno dijagnosticiranih psihijatrijskih poremećaja (131), a druga na dobrovoljcima s psihijatrijskim poremećajima (132). SCID je osmišljen kako bi ga prvenstveno primijenili kliničari specijalizirani za duševno zdravlje, primjerice psiholozi ili psihijatri, no često ga primjenjuju i drugi, posebno osposobljeni kliničari kao što su socijalni radnici i medicinske sestre specijalizirane za duševno zdravlje.

Ocjenske ljestvice su tako uobličene da kliničke simptome vrednuju i prevode u brojčane podatke pogodne za statističku obradu (130). One mogu biti ocjenjivačke kad je ocjenjivač kliničar (profesionalac) ili nekliničar (neprofesionalac), ili samoocjenjivačke kad je ocjenjivač sam ispitanik (130).

1.3.3. Što je dosad poznato?

Istraživanja koja uključuju duševno zdrave dobrovoljce u pravilu nastoje uključiti tjelesno zdrave osobe, bez medicinskih poremećaja, koji bi mogli utjecati na građu ili funkciju živčanog sustava ili na sigurnost dobrovoljaca. Dok relativno obilje literature ukazuje na važnost probira psihijatrijskog pobola putem psihijatrijskog pregleda ili dijagnostičkih intervjua i ocjenskih ljestvica (1—10), samo je jedno istraživanje iz 1991. godine ukazalo na potrebu cjelokupnoga medicinskog pregleda u probiru zdravih dobrovoljaca u psihijatrijskim istraživanjima (5). S obzirom na to da je težište navedene studije bilo na psihijatrijskim poremećajima u zdravih dobrovoljaca, uloga cjelovitoga liječničkog pregleda nije bila detaljno istraživana.

Istraživači koji nisu uključeni u klinički rad (npr. eksperimentalni psiholozi), često nisu svjesni potrebe cjelokupnoga medicinskog pregleda dobrovoljaca koji sudjeluju u neinvazivnim postupcima, kao što je na primjer funkcijska magnetska rezonancija (engl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI). Naime, uvriježena je pogrešna pretpostavka da su dobrovoljci koji izjavljuju da su tjelesno i duševno zdravi uistinu zdravi. Procjena zdravlja se stoga često temelji samo na izjavi potencijalnih dobrovoljaca (133). Tako je analiza 474 znanstvena rada objavljenih u časopisu *Neuroimage* 2005. i 2006. godine, pokazala da je većina (oko 75 %) istraživanja ljudskog mozga provedeno na zdravim dobrovoljcima čije se zdravstveno stanje procijenilo samo temeljem njihove izjave ili metode probira dobrovoljaca uopće nisu spomenute (133). Fizikalni pregled učinjen je samo u 7,4 % studija (133). Međutim, kada su istraživači napravili probir putem anamneze i fizikalnog pregleda liječnika, isključeno je čak 48 % dobrovoljaca koji su smatrani zdravima ne temelju telefonskog intervjua (133).

Poznato je da su podatci dobiveni od dobrovoljaca često nepouzdani, s obzirom na to da su neki od njih motivirani da zbog financijskih ili kojih drugih razloga prikrivaju vlastite zdravstvene probleme (91, 92, 134—142).

Uključivanje u istraživanja prividno zdravih dobrovoljaca koji su prikrili svoje zdravstvene probleme, ne samo da negativno utječe na vrijednost znanstvenih rezultata nego može imati i tragične posljedice za same dobrovoljce (134, 135). S druge strane, poznato je da neki zdravstveni

problemi koji mogu utjecati na funkciju mozga i sigurnost dobrovoljaca (kao primjerice teška hipertenzija), često nemaju simptome i ne mogu se otkriti bez fizikalnog pregleda.

Nadalje, neki psihijatrijski poremećaji koje zdravi dobrovoljci obično negiraju (npr. zloporaba droga i alkohola te poremećaji hranjenja), mogu se očitovati kao tjelesni poremećaji (npr. tahikardija, hipertenzija, povišene vrijednosti jetrenih enzima, pothranjenost i poremećaji elektrolita u krvi). Ti poremećaji mogu proći nezapaženi ako se provodi samo procjena duševnog zdravlja bez pratećega medicinskog pregleda, a koja se uglavnom temelji na psihijatrijskoj anamnezi, odnosno subjektivnoj metodi vrednovanja zdravlja.

Rezultati istraživanja psihijatrijskih bolesti često ovise o usporedbi s rezultatima dobivenim istraživanjima na kontrolnoj skupini zdravih dobrovoljaca. Tako primjerice nalaz povećanih lateralnih moždanih komora u bolesnika sa shizofrenijom ne ovisi samo o skupini koju čine bolesnici, nego i o odabiru zdrave kontrolne grupe (143, 144). Premda se na prvi pogled čini jednostavnim, odabir odgovarajuće kontrolne skupine je vrlo složen jer mnogi čimbenici mogu utjecati na varijable koje se istražuju (144). Nadalje, osobitosti kontrolne skupine ne ovise samo o definiciji te grupe, koju primarno definira odsustvo psihijatrijskih poremećaja, nego i o metodama probira. Tako je, primjerice, analiza podataka iz nekoliko različitih istraživačkih centara pokazala znatno veću raspršenost vrijednosti bioloških amina u cerebrospinalnoj tekućini zdravih dobrovoljaca, tj. dobrovoljaca bez psihijatrijskih poremećaja, nego u dobrovoljaca s psihijatrijskim poremećajima (145). Kao mogući uzrok takvih nalaza autori navode neodgovarajuće metode probira zdravih dobrovoljaca u usporedbi s dobrovoljcima s psihijatrijskim poremećajima (145). Stoga predlažu da se probiru zdravih dobrovoljaca posveti jednaka pažnja kao što se posvećuje probiru dobrovoljaca s psihijatrijskim poremećajima (145). Premda je ovaj problem uočen prije skoro tri desetljeća, sve dosad ostao je nedovoljno istražen u dostupnoj psihijatrijskoj literaturi.

Dok je važnost probira duševnog zdravlja prije dokumentirana (1—10), uloga cjelovitoga liječničkog pregleda u probiru dobrovoljaca za psihijatrijske studije nije dosad bila istraživana. Ova disertacija detaljno istražuje ulogu cjelokupnoga liječničkog pregleda dobrovoljaca u psihijatrijskim istraživanjima te ispunjava tu prazninu u znanju (11—16).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi

a) Istražiti učestalost i razloge isključenja dobrovoljaca iz studija duševnog zdravlja temeljem nalaza cjelovitoga liječničkog pregleda.

b) Istražiti ulogu subjektivnih i objektivnih metoda probira, odnosno anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih pretraga, EKG-a i pregleda dostupne medicinske dokumentacije.

c) Prikazati povezanost duševnih i tjelesnih poremećaja te komplementarnost probira duševnog i tjelesnog zdravlja.

d) Opisati nenamjerne negativne posljedice medicinskog probira i predložiti načine da se one umanje.

2.2. Hipoteze

a) Cjeloviti liječnički pregled otkriva znatan broj zdravstvenih poremećaja koji potencijalno utječu na sigurnost dobrovoljaca i vrijednost znanstvenih rezultata.
b) Objektivnim metodama cjelovitoga liječničkog pregleda otkrivaju se ne samo tjelesni, nego i duševni poremećaji koje dobrovoljci prikrivaju tijekom probira duševnog zdravlja.
c) Iz probira EKG-om u mladih dobrovoljaca često proizlaze pozitivni nalazi koji nisu klinički važni, kao i lažno pozitivni nalazi.

3. METODE

3.1. Ispitanici i studije

U ovome retrospektivnom opisnom istraživanju analizirani su rezultati medicinskog probira 540 sljedbenih dobrovoljaca kako bi se utvrdila učestalost i razlozi njihovog isključivanja iz studija duševnog zdravlja. Uključeni su svi dobrovoljci koje je pristupnica za doktorat medicinski obradila u dvije godine radi utvrđivanja njihove podobnosti za devet studija pri NIMH-u. Neki dobrovoljci bili su vrednovani više od jedan put, jer su se tijekom dvije godine prijavili za više od jedne studije. U tim su slučajevima u analizu uključeni samo rezultati prvog probira. Od ukupnog broja obrađenih, 476 su bili zdravi dobrovoljci, odnosno dobrovoljci bez psihijatrijskih poremećaja, dok su 64 dobrovoljca imala poremećaje anksioznosti.

Voditelji istraživanja za koje je utvrđivana podobnost dobrovoljaca bili su eksperimentalni psiholozi, odnosno istraživači koji nisu liječnici kliničari. Oni su voditelji triju laboratorija pri NIMH-u (Laboratorij za ispitivanje mozga, engl. Laboratory of Brain and Cognition, Centar afektivne kognitivne neuroznanosti, engl. Unit on Affective Cognitive Neurosicence i Laboratorij afektivne psihofiziologije, engl. Affective Psychophysiology Laboratory). S obzirom na to da navedeni laboratoriji nisu imali liječnike u svojim timovima, pristupnica za doktorat (zaposlenica ureda kliničkog direktora NIMH-a) provodila je medicinski probir i određivala podobnost dobrovoljaca koji su se prijavili za sudjelovanje u njihovim studijama.

Radilo se o neterapijskim studijama (bez koristi za zdravlje ispitanika) koje su istraživale razne funkcije mozga i patofiziologiju anksioznih poremećaja.

Brojevi i nazivi protokola za koje je izvršen probir prikazani su u tablici 2. Prvi broj označava godinu u kojoj je etičko povjerenstvo NIMH-a odobrilo studiju, slovo M ukazuje da se istraživanje provodi u Institutu za mentalno zdravlje, dok je treći broj redni broj pod kojim je protokol odobren dotične godine.

Tablica 2. Protokoli za koje je utvrđivana podobnost dobrovoljaca

1. 93-M-0170 — Istraživanja regionalnoga moždanog protoka krvi tijekom opažanja, identifikacije, lokalizacije i pamćenja objekta (engl. Regional Cerebral Blood Flow Studies of Object Perception, Identification, Localization, and Memory)
2. 01-M-0185 — Učinci uzbuđenja i stresa na klasično kondicioniranje (engl. Effects of Arousal and Stress on Classical Conditioning)
3. 02-M-0003 — Izazivanje straha pomoću računalno stvorene virtualne stvarnosti (engl. Fear Conditioning Using Computer-Generated Virtual Reality)
4. 02-M-0321 — Istraživanje izravnog podražaja i kontekstualnog straha pomoću funkcijske magnetske rezonancije (engl. fMRI Investigation of Explicit Cue and Contextual Fear)
5. 03-M-0093 — Predvidljivost i negativna očekivanja u anksioznim i depresivnim poremećajima (engl. Predictability and Aversive Expectancies in Anxiety and Depressive Disorders)
6. 03-M-0185 — Opći anksiozni poremećaj i socijalni anksiozni poremećaj: njihov utjecaj na obradu socijalne emocionalne informacije i instrumentalno učenje (engl. Generalized Anxiety Disorder and Social Anxiety Disorder: Their Impact on the Processing of Social Emotional Information and Instrumental learning)
7. 02-M-0157 — Utjecaj d-cikloserina na smanjenje izazivanja straha (engl. Effect of D-Cycloserine on Extinction of Fear Conditioning)
8. 02-M-0263 — Psihofarmakologija stezanja mišića u ljudi pojačanog strahom (engl. Psychopharmacology of Fear-Potentiated Startle in Humans)
9. 04-M-0270 — Istraživanje uloge serotonina u emocionalnoj obradi snižavanjem triptopfana (engl. Investigating the Role of Serotonin in Emotional Processing Through the Use of Tryptophan Depletion)

Neki su od navedenih protokola (02-M-0003, 02-M-0157, 02-M-0263 i 04-M-0270) dovršeni, dok su ostali i dalje u tijeku i uključuju nove dobrovoljce (provjereno 27. 4. 2016.). Informacije o tim studijama mogu se naći pretraživanjem mrežnih stranica http://clinicalstudies.info.nih.gov ili https://clinicaltrials.gov/ tako da se upiše broj protokola (120, 121). Informacije sadrže kratak opis istraživanja, kriterije podobnosti, ime voditelja studije te e-mail adresu i telefonske brojeve putem kojih potencijalni dobrovoljci mogu kontaktirati s istraživačima.

Mrežna stranica http://clinicalstudies.info.nih.gov sadrži samo aktivne studije koje se provode u Kliničkom centru NIH-a, dok mrežna stranica https://clinicaltrials.gov/ trenutačno (zadnji put pretražena je 25. 4. 2016.) sadrži 213 747 studija koje se provode u svih 50 država SAD-a te u 193 zemlje u svijetu uključujući i studije koje su završene (120, 121).

Istraživanja duševnog zdravlja pomoću navedenih devet protokola dovela su do objavljivanja brojnih znanstvenih radova čiji su autori voditelji studija i članovi njihovih timova, no broj objavljenih radova nije konačan jer u pet studija istraživanja još uvijek traju. Objavljeni rezultati mogu se naći pretraživanjem znanstvenih radova autora koji su voditelji tih protokola.

Dobrovoljci su prikupljeni pomoću Programa za dobrovoljce pri NIH-u (118), putem oglasa u novinama te oglasa na NIH-u i lokalnim sveučilištima. Svi dobrovoljci su najprije bili telefonski intervjuirani kako bi se isključili oni koji nisu podobni za sudjelovanje u studijama. Standardizirane telefonske intervjue sa zdravim dobrovoljcima proveli su znanstveni asistenti sa završenim koledžom. Dobrovoljce s poremećajima anksioznosti telefonski je intervjuirala medicinska sestra (magistrica znanosti), specijalizirana za duševno zdravlje. Navedenim probirom isključen je znatan broj potencijalnih dobrovoljaca, no učestalost i razlozi njihovog isključivanja putem telefonskog intervjua nisu istraživani. Naime, težište ovog istraživanja bilo je na dobrovoljcima koji su bili potencijalno podobni za studije na temelju telefonskog intervjua.

Dva protokola uključivala su samo fMRI, četiri protokola zahtijevala su izazivanje straha (engl. *fear conditioning*) električnim šokovima, dok su tri protokola zahtijevala izazivanje straha uz pomoć električnih šokova ili fMRI te uzimanje psihoaktivnih lijekova (alprazolam, difenhidramin, d-cikloserin te aminokiseline s triptofanom ili bez njega). Dobrovoljci, postupci i metode probira u devet studija prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Dobrovoljci, postupci i metode probira u devet studija

Studija	Dobrovoljci	Postupci	AFP	SCID	LAB	EKG
93-M-170	Z	fMRI	da	ne	ne	ne
01-M-0185	Z	šokovi	da	ne	ne	ne
02-M-0003	Z	šokovi	da	da	ne	ne
02-M-0321	Z	fMRI, šokovi	da	da	ne	ne
03-M-0093	Z, P	šokovi	da	da	da	da
03-M-0185	Z, P	fMRI	da	da	da	da
02-M-0157	Z	šokovi, lijek	da	da	da	da
02-M-0263	Z	šokovi, lijek	da	da	da	da
04-M-0270	Z	fMRI, lijek	da	da	da	da

Kazalo: AFP — anamneza i fizikalni pregled, LAB — laboratorijska obrada

Z — zdravi dobrovoljci, P — pacijenti dobrovoljci s poremećajima anksioznosti

Električni šokovi bili su intenziteta oko 50 mA, trajali su 100 ms, a primijenjeni su na ventralnoj strani podlaktice. U jednoj studiji koja je uključivala i fMRI, šokovi su bili primijenjeni iznad gležnja. Dobrovoljci su dobili do 30 šokova, od kojih su neki bili nenajavljeni, a cilj im je bio izazvati anksioznost ispitanika.

Sedam studija uključivalo je samo zdrave dobrovoljce, odnosno dobrovoljce bez psihičkih poremećaja, dok su dvije studije uključivale zdrave dobrovoljce i dobrovoljce s poremećajima anksioznosti (tablica 3). U skupini dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti bili su dobrovoljci sa sveopćim anksioznim poremećajem (engl. *generalized anxiety disorder*), socijalnim anksioznim poremećajem (engl. *social anxiety disorder*), paničnim poremećajem (engl. *panic disorder*) te specifičnom fobijom (engl. *specific phobia*).

Svih devet studija odobrilo je etičko povjerenstvo NIMH-a. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak, a za sudjelovanje primili su financijsku naknadu. Pristupnica je dobila pristanak Ureda za istraživanja na ljudima pri NIH-u (engl. Office of the Human Subjects Research) za uzimanje i analizu podataka iz medicinske dokumentacije dobrovoljaca (Izuzeće # 3488).

Iz medicinske dokumentacije dobrovoljaca izvađeni su demografski podatci dobrovoljaca, kategorija ispitanika (zdravi dobrovoljci ili pacijenti dobrovoljci), naziv studije za koju su se prijavili, postupci u studiji (fMRI, električni šokovi, psihotropni lijekovi), metode probira uz anamnezu i fizikalni pregled (SCID, laboratorijski testovi, EKG), rezultati pojedinih metoda probira, podobnost (uključenje ili isključenje iz studija) te razlozi isključenja iz studija. Navedeni podatci uneseni su u Excel tablicu. Osobni su podatci ispitanika uklonjeni.

3.2. Medicinski i psihijatrijski uvjeti podobnosti

3.2.1. Medicinski uvjeti podobnosti

Svi protokoli za koje je utvrđivana podobnost, zahtijevali su odsutnost tjelesnih bolesti (npr. neuroloških bolesti, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, raka), ozljeda (npr. ranijih ozljeda glave s dugotrajnom nesvjesticom), infekcija i operacija mozga, psihoaktivnih lijekova (npr. antihistaminika sa sedativnim djelovanjem) i droga, tj. svih čimbenika koji bi mogli utjecati na građu i funkciju živčanog sustava ili sigurnost dobrovoljaca. Svaka od devet studija imala je i dodatne uvjete podobnosti, koji su bili specifični za taj protokol. Tako su, primjerice, studije fMRI isključivale dobrovoljce koji su imali kontraindikacije za navedenu metodu kao što je npr. feromagnetski implantat i klaustrofobija, dok su studije s električnim šokovima isključivale dobrovoljce s Raynaudovim sindromom. Neke fMRI studije isključivale su ljevoruke ispitanike. Psihofarmakološke studije isključile su i dobrovoljce s povišenim jetrenim enzimima (više od 50 % iznad referentnih vrijednosti) i drugim klinički važnim laboratorijskim nalazima izvan referentnih vrijednosti za laboratorij NIH-a (npr. anemija, hiperkalijemija, hipokalijemija). Studija s aminokiselinama isključivala je dobrovoljce koji su imali netoleranciju na laktozu, jer su dobrovoljci tijekom studije trebali progutati 60 kapsula aminokiselina koje su sadržavale laktozu. Svi razlozi isključenja nisu bili navedeni u kriterijima podobnosti pojedinih studija. Naime, nemoguće je detaljno predvidjeti sve razloge isključenja. Tako se, primjerice, ustanovilo da je dobrovoljac koji se žalio na bolove u ruci nakon sudjelovanja u studiji s električnim šokovima, ranije imao sindrom karpalnog tunela. Tek nakon navedenog incidenta povezanog sa sindromom karpalnog tunela i on je uvršten u kriterije isključenja iz studija s električnim šokovima. Tjelesna težina, odnosno indeks tjelesne mase (normalna vrijednost indeksa tjelesne mase je 18,5 — 25) također nisu bili navedeni u kriterijima isključenja, pa je indeks tjelesne mase iznad 40 (što ukazuje na tešku pretilost), odnosno 35 u psihofarmakološkim studijama, utvrđen naknadno, kao čimbenik isključenja slijedom rasprave s istraživačkim timovima. Podobnost dobrovoljaca sa sniženim indeksom tjelesne mase određivana je od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir sve dostupne informacije kako bi se isključio poremećaj hranjenja, kao i drugi medicinski razlozi pothranjenosti.

3.2.2. Psihijatrijski uvjeti podobnosti

Glavni psihijatrijski kriterij podobnosti za zdrave dobrovoljce u svih devet protokola bilo je odsustvo trenutačnih psihijatrijskih poremećaja. Četiri studije isključivale su i dobrovoljce s prethodnim psihijatrijskim poremećajima.

Za zdrave dobrovoljce bilo je potrebno utvrditi odsutnost psihijatrijskih poremećaja na temelju SCID-a za DSM-IV psihijatrijske poremećaje, Izdanje za zdrave osobe (131) u sedam protokola te na temelju anamneze i fizikalnog pregleda u dvije studije (tablica 3).

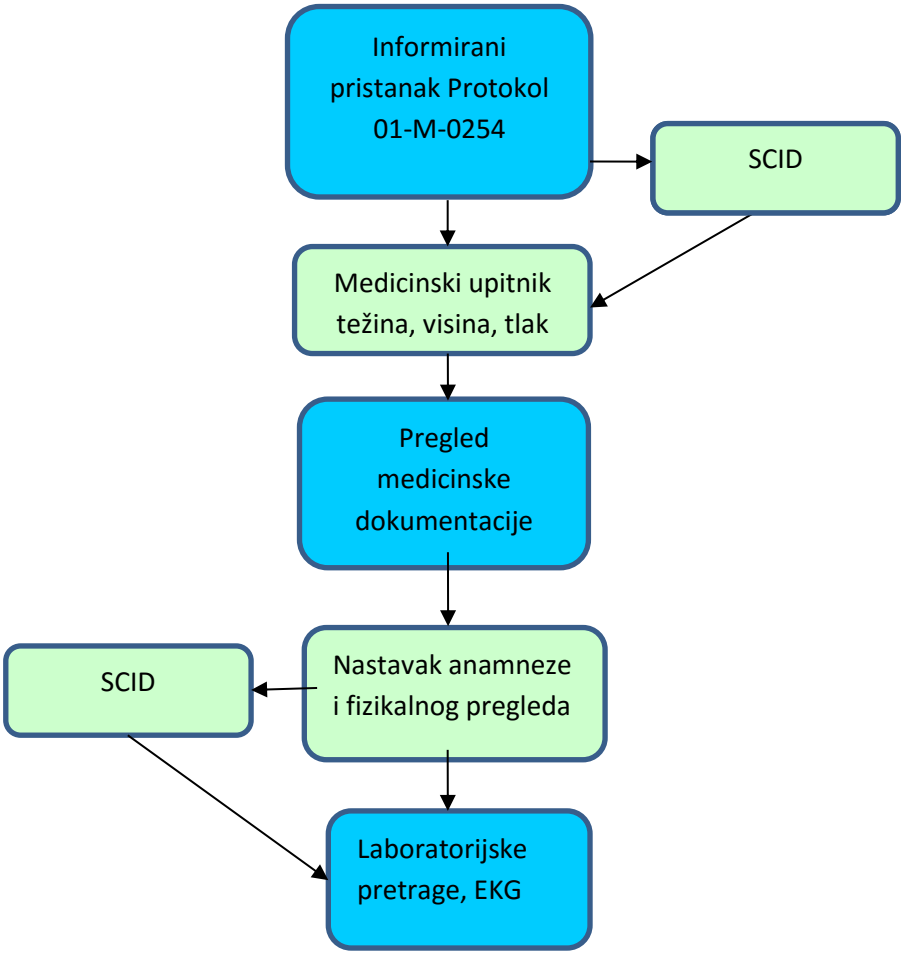
U skupini dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti, dijagnoza je utvrđena putem SCID-a za DSM-IV psihijatrijske poremećaje, Izdanje za pacijente (132) i mišljenja psihijatra.

3.3. Medicinsko i psihijatrijsko vrednovanje

Dobrovoljci koji su uspješno prošli standardizirani telefonski intervju najprije su bili informirani o metodama probira za pojedinu studiju, a zatim su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u protokolu probira (protokol 01-M-0254, Vrednovanje pacijenata s poremećajima raspoloženja i anksioznosti i zdravih dobrovoljaca, engl. Evaluation of patients with mood and anxiety disorders and healthy volunteers). Taj protokol probira koriste istraživači u NIMH-u koji se bave istraživanjima poremećaja raspoloženja i anksioznosti.

Nakon potpisivanja informiranog pristanka za protokol probira, podobnost dobrovoljaca provjerena je u ambulanti za mentalno zdravlje pri NIMH-u. Neki ispitanici najprije su bili vrednovani putem SCID-a, a nakon tog pomoću anamneze i fizikalnog pregleda, dok je kod drugih ispitanika redoslijed vrednovanja bio obrnut, što je ovisilo o raspoloživosti kliničara. Ako se utvrdilo da dobrovoljac ne zadovoljava uvjete za studiju putem SCID-a ili anamneze i fizikalnog pregleda, daljnje je vrednovanje bilo prekinuto. Tako, primjerice, dobrovoljci koji su najprije vrednovani putem SCID-a i koji nisu zadovoljili psihijatrijske uvjete podobnosti, nisu bili medicinski vrednovani te nisu uključeni u ovu studiju. Njihov broj nije zabilježen.

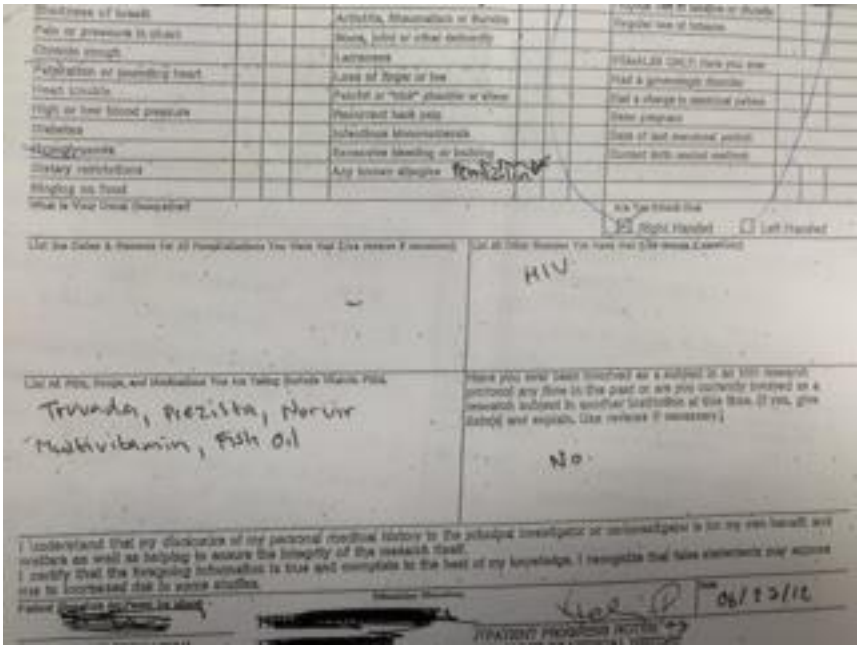
Hodogram probira prikazan je na slici 2.



Slika 2. Hodogram probira ispitanika za psihijatrijske studije.

Nakon potpisivanja informiranog pristanka, dobrovoljci su ispunili medicinski upitnik (engl. Self report of medical history) koji je sadržavao oko 120 pitanja o sadašnjim i ranijim tjelesnim i psihičkim tegobama. Dobrovoljci koji su se prijavili za studije magnetske rezonancije, ispunili su i upitnik kontraindikacija za magnetsku rezonanciju (slika 6). Nakon toga, dobrovoljcima su izmjereni tlak, puls, temperatura, tjelesna težina i visina. Također je pregledana dostupna

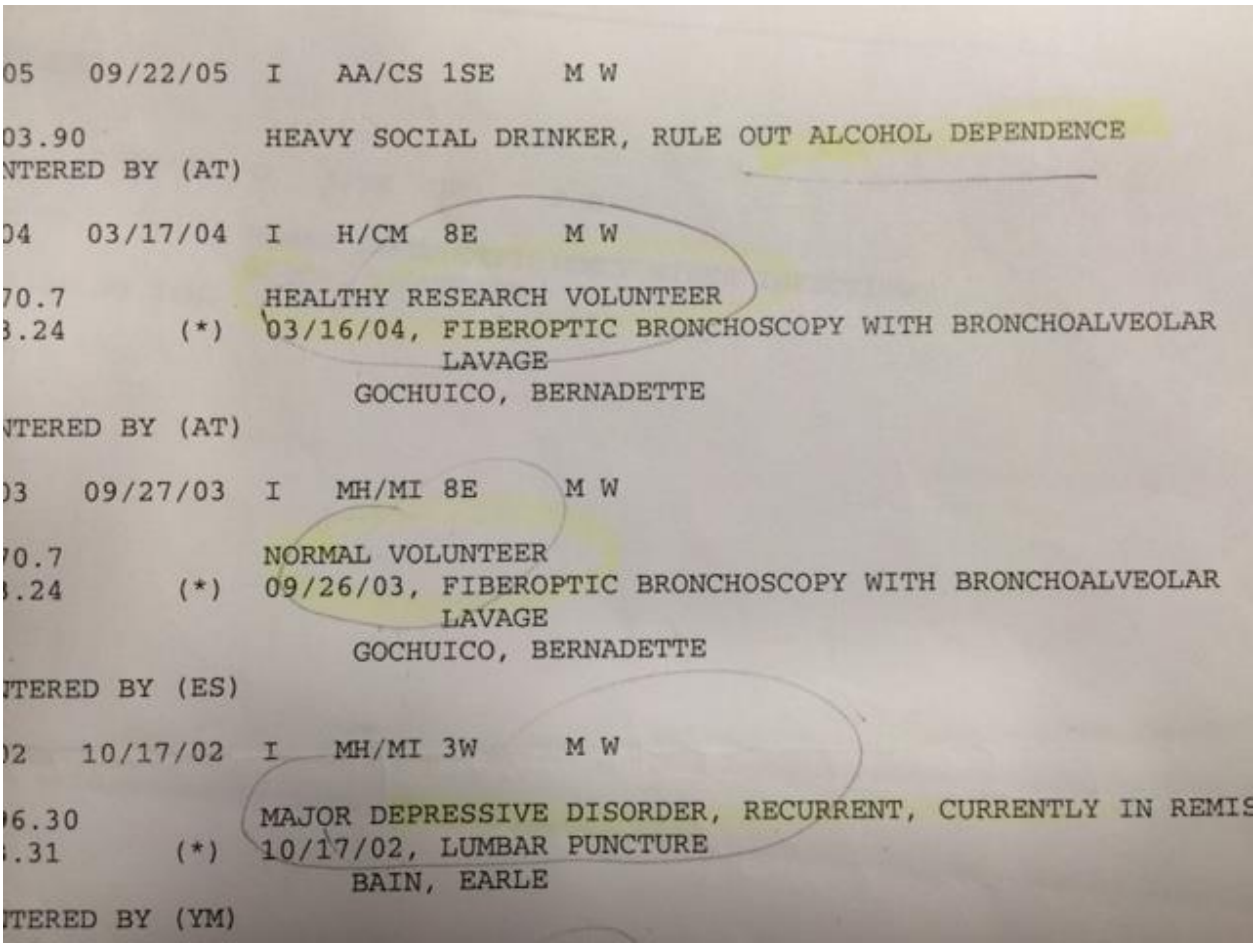
medicinska dokumentacija dobrovoljaca koji su ranije sudjelovali u studijama na NIH-u. Neki dobrovoljci bili su isključeni već na temelju tog početnog probira (npr. ako su izjavili da imaju zdravstvene probleme ili da uzimaju psihoaktivni lijek, ili je nađeno da imaju tešku hipertenziju ili ekstremne poremećaje tjelesne težine). Primjer isključenja na temelju medicinskog upitnika prikazan je na slici 3.



Slika 3. Primjer isključenja zdravog dobrovoljca putem medicinskog upitnika.

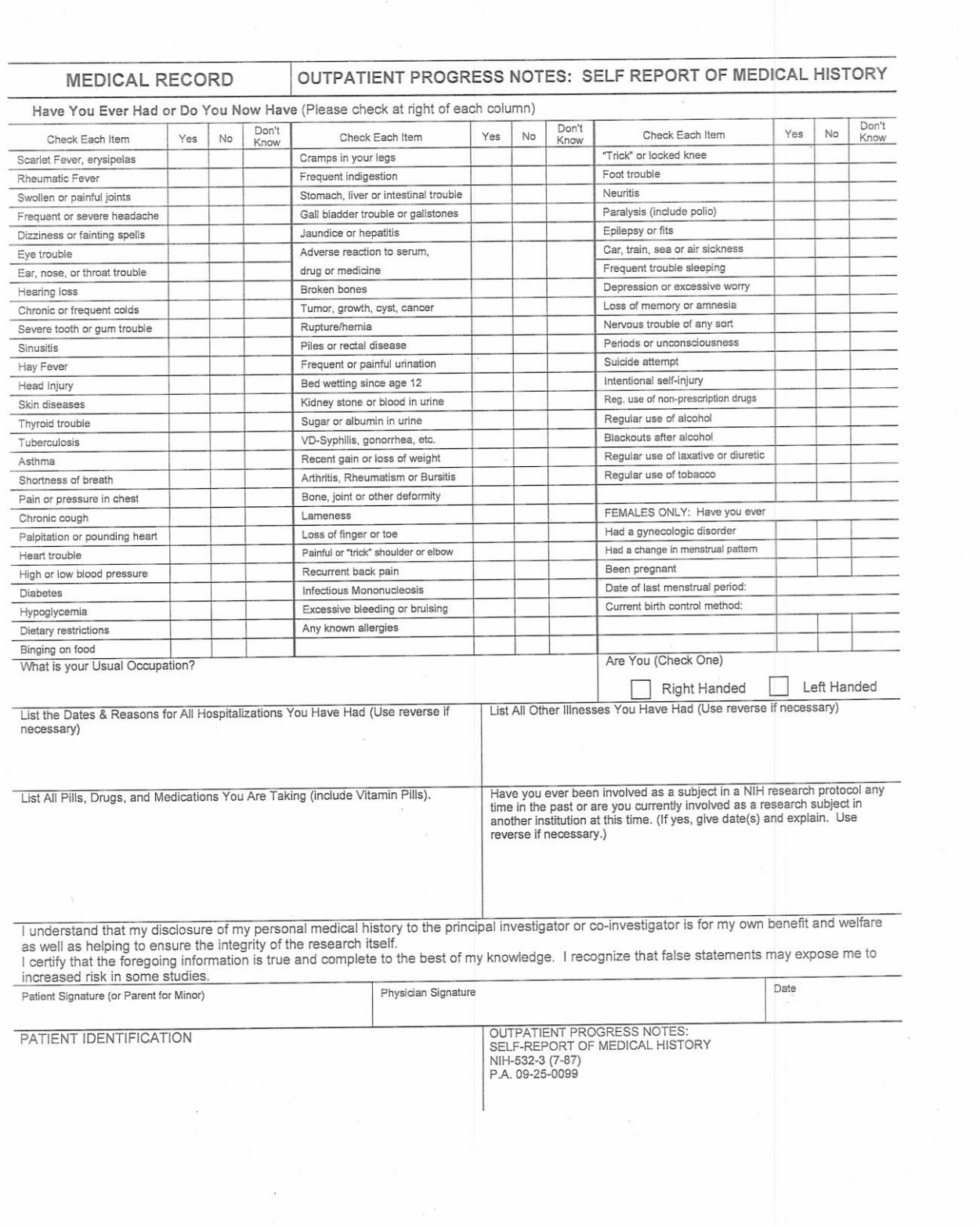
Dobrovoljac je prošao telefonski intervju koji je sadržavao pitanje o infekciji HIV-om, no u medicinskom upitniku naveo je da pije tri lijeka (Truvada, Prezista, Norvir) za nedavno dijagnosticiranu HIV-infekciju. Izjavio je da se osjeća zdravim i da nema simptome bolesti niti nuspojave lijekova.

Primjer isključenja putem pregleda dostupne medicinske dokumentacije prikazan je na slici 4.



Slika 4. Primjer isključenja putem pregleda dostupne medicinske dokumentacije.

Tijekom probira putem SCID-a ovaj je zdravi dobrovoljac negirao trenutačne i prethodne simptome psihijatrijskih poremećaja (uključujući simptome depresije) kao i prekomjerno korištenje alkohola. Pregledom medicinske dokumentacije NIH-a nađeno je da je prije sudjelovao u terapijskoj studiji depresije. Kada su mu predočene psihijatrijske dijagnoze iz medicinske dokumentacije, izjavio je da je riječ o krivo postavljenim dijagnozama i da je prije dobio krivu terapiju. Također je izjavio da je mislio kako su njegove izjave prilikom sudjelovanja u ranijim studijama povjerljive i da njegova medicinska dokumentacija nije dostupna ostalim istraživačima. Slika 5 prikazuje Medicinski upitnik, a slika 6 prikazuje Upitnik kontraindikacija za magnetsku rezonanciju.



MEDICAL RECORD | **OUTPATIENT PROGRESS NOTES: SELF REPORT OF MEDICAL HISTORY**

Have You Ever Had or Do You Now Have (Please check at right of each column)

Check Each Item	Yes	No	Don't Know	Check Each Item	Yes	No	Don't Know	Check Each Item	Yes	No	Don't Know
Scarlet Fever, erysipelas				Cramps in your legs				"Trick" or locked knee			
Rheumatic Fever				Frequent indigestion				Foot trouble			
Swollen or painful joints				Stomach, liver or intestinal trouble				Neuritis			
Frequent or severe headache				Gall bladder trouble or gallstones				Paralysis (include polio)			
Dizziness or fainting spells				Jaundice or hepatitis				Epilepsy or fits			
Eye trouble				Adverse reaction to serum,				Car, train, sea or air sickness			
Ear, nose, or throat trouble				drug or medicine				Frequent trouble sleeping			
Hearing loss				Broken bones				Depression or excessive worry			
Chronic or frequent colds				Tumor, growth, cyst, cancer				Loss of memory or amnesia			
Severe tooth or gum trouble				Rupture/hernia				Nervous trouble of any sort			
Sinusitis				Piles or rectal disease				Periods or unconsciousness			
Hay Fever				Frequent or painful urination				Suicide attempt			
Head Injury				Bed wetting since age 12				Intentional self-injury			
Skin diseases				Kidney stone or blood in urine				Reg. use of non-prescription drugs			
Thyroid trouble				Sugar or albumin in urine				Regular use of alcohol			
Tuberculosis				VD-Syphilis, gonorrhea, etc.				Blackouts after alcohol			
Asthma				Recent gain or loss of weight				Regular use of laxative or diuretic			
Shortness of breath				Arthritis, Rheumatism or Bursitis				Regular use of tobacco			
Pain or pressure in chest				Bone, joint or other deformity							
Chronic cough				Lameness				FEMALES ONLY: Have you ever			
Palpitation or pounding heart				Loss of finger or toe				Had a gynecologic disorder			
Heart trouble				Painful or "trick" shoulder or elbow				Had a change in menstrual pattern			
High or low blood pressure				Recurrent back pain				Been pregnant			
Diabetes				Infectious Mononucleosis				Date of last menstrual period:			
Hypoglycemia				Excessive bleeding or bruising				Current birth control method:			
Dietary restrictions				Any known allergies							
Binging on food											

What is your Usual Occupation?

Are You (Check One)

☐ Right Handed ☐ Left Handed

List the Dates & Reasons for All Hospitalizations You Have Had (Use reverse if necessary)

List All Other Illnesses You Have Had (Use reverse if necessary)

List All Pills, Drugs, and Medications You Are Taking (include Vitamin Pills).

Have you ever been involved as a subject in a NIH research protocol any time in the past or are you currently involved as a research subject in another institution at this time. (If yes, give date(s) and explain. Use reverse if necessary.)

I understand that my disclosure of my personal medical history to the principal investigator or co-investigator is for my own benefit and welfare as well as helping to ensure the integrity of the research itself.
I certify that the foregoing information is true and complete to the best of my knowledge. I recognize that false statements may expose me to increased risk in some studies.

Patient Signature (or Parent for Minor) | Physician Signature | Date

PATIENT IDENTIFICATION

OUTPATIENT PROGRESS NOTES:
SELF-REPORT OF MEDICAL HISTORY
NIH-532-3 (7-87)
P.A. 09-25-0099

Slika 5. Medicinski upitnik koji su dobrovoljci ispunili prije anamneze i fizikalnog pregleda.

Place Patient Label Here

NMR CENTER MRI SAFETY SCREENING QUESTIONNAIRE

Required Identification Information:

Name: _____ Date of exam _____
Patient number _____ Date of birth _____
Sex: Male _____ Female _____ Age _____ Height _____Weight _____
Principal Investigator_____ Protocol number _____

Reminder: Remove all metallic objects including keys, hair pins, barrettes, jewelry, watch, safety pins, paperclips, money clip, credit cards, hearing aids, dentures, coins, pens, belt, metal buttons, body piercing (removable), etc.

Please circle each response:

1. Did you (your legal guardian) grant informed consent to participate in the MR study? ..... yes no
2. Have you had any previous MRI studies at NIH? ..... yes no
3. Have you ever worked with metal (grinding, fabrication, etc.) or ever had an injury to the eye involving a metallic object (e.g., metallic slivers, foreign body)? ..... yes no
   If yes, please describe: _____
4. Have you ever had surgery or any similar invasive procedure? ..... yes no
   If yes, list all prior surgeries and approximate dates: (Use back side if necessary) _____
5. Women: Are you, or might you be, pregnant? ..... yes no
6. Women: Are you currently breast feeding? ..... yes no
7. Do you have a history of kidney disease, seizure, diabetes, or any blood diseases (Anemia or Sickle Cell)? ..... yes no
8. Do you have any drug or latex allergies? ..... yes no
   If yes, please describe: _____
9. List your medications: (Use back if necessary) _____
10. Have you ever had a reaction to a contrast medium used for MRI or CT? ..... yes no
11. Do you have claustrophobia (fear of closed places)? ..... yes no
12. Do you have any known hearing problems? e.g. ringing, sensitive to loud noise, yes no

Do you have any of the following:

Cardiac pacemaker	yes no	Any type of prosthesis (eye,penile)	yes no
Implanted cardiac defibrillator.....	yes no	Heart valve prosthesis	yes no
Aneurysm clip	yes no	Shunt (spinal/intraventricular)...	yes no
Neuro or Bone Stimulator	yes no	Wire sutures or surgical staples....	yes no
Insulin or infusion Pump	yes no	Bone/joint pin, screw, nail, plate.	yes no
Implanted drug infusion device	yes no	Body tattoos or makeup (eyeliner/lip)	yes no
Cochlear, otologic, or ear implant ..	yes no	Body piercing(s) (non-removable)	yes no
Prostate radiation seeds	yes no	Breast tissue expander	yes no
IUD (intrauterine device)	yes no	Any metallic implants or objects	yes no
Transdermal medication patch (Nitro)	yes no		

If an above item is present, the MRI scan must be approved by a physician or a nurse practitioner responsible for the scan. Signature _____ Date:_____

Patient (legal guardian) signature _____ Date_____

Completed by _____ Date _____

Revised 02/09/2011

Slika 6. Upitnik kontraindikacija magnetske rezonancije.

Na dobrovoljcima koji su uspješno prošli taj probir, nastavljeno je vrednovanje duševnog i tjelesnog zdravlja. Opsežnost vrednovanja zdravih dobrovoljaca bila je različita u raznim studijama. Dvije studije zahtijevale su samo anamnezu i fizikalni pregled, dvije studije zahtijevale su anamnezu i fizikalni pregled te SCID, dok se u pet studija trebalo provesti opsežno vrednovanje (SCID, anamneza i fizikalni pregled, laboratorijska obrada i EKG) (tablica 3). Anamneza se sastojala od anamneze trenutačnih i prethodnih tjelesnih i psihičkih simptoma i bolesti, odnosno poremećaja, ozljeda (naročito ozljeda glave s nesvjesticom), operacija, alergija, lijekova te obiteljske i socijalne anamneze. Ispitana je sadašnja i ranija upotreba nikotina, alkohola i droga. Obiteljska anamneza je uz medicinske i neurološke poremećaje u obitelji uključivala i psihijatrijske poremećaje te zloporabu alkohola i droga. Uz navedena opća pitanja, anamneza je sadržavala i dodatna pitanja, specifična za pojedinu studiju kao što je, primjerice, sindrom karpalnog tunela, Raynaudov sindrom, intolerancija laktoze itd. Također je ispitano je li dobrovoljac prije sudjelovao, sudjeluje li ili planira sudjelovati u drugim studijama na NIH-u ili izvan NIH-a, je li ikada bio isključen iz drugih studija kao i razloge isključenja. Fizikalni pregled je uz uobičajen pregled glave, vrata, srca, pluća, abdomena i udova uključio i ocjenu mentalnog statusa te neurološki pregled. Vrednovanje duševnog zdravlja putem SCID-a za DSM-IV psihijatrijske poremećaje proveli su klinički psiholozi, socijalni radnici ili medicinske sestre specijalizirane za duševno zdravlje.

Pristupnica je provela medicinsko vrednovanje svih dobrovoljaca pomoću anamneze i fizikalnog pregleda, a na 37 % dobrovoljaca provedeni su laboratorijska obrada i elektrokardiogram (EKG). Također je pretražena i dostupna medicinska dokumentacija dobrovoljaca koji su prije sudjelovali u studijama na NIH-u.

Laboratorijska obrada uključivala je kompletnu krvnu sliku, vrijednosti glukoze, elektrolita, ureje, kreatinina, jetrenih enzima, stimulirajući hormon štitnjače, prisutnost protutijela za kronični hepatitis B, C i HIV te test mokraće na droge i trudnoću. Test na droge uključivao je probir na amfetamine, kokain, benzodiazepine, opijate i tetrahidrokanabinol (engl. tetrahydrocannabinol, THC).

EKG je najprije očitan uz pomoć računala, a taj bi nalaz EKG-a provjerio, po potrebi ispravio i potpisao kardiolog Kliničkog centra NIH-a. U nekoliko slučajeva promijenjenih nalaza EKG-a

koji su bili klinički važni (npr. stari infarkt miokarda, hipertrofija lijeve klijetke), po preporuci kardiologa učinjena je ehokardiografija.

3.4. Utvrđivanje podobnosti za studije

Pristupnica je utvrđivala podobnost dobrovoljaca za studije na temelju svih dostupnih informacija, uključujući anamnezu i fizikalni pregled, SCID, laboratorijske nalaze, EKG te pregled medicinske dokumentacije dobrovoljaca koji su prije sudjelovali u studijama na NIH-u. Upitni slučajevi raspravljani su s kliničarima koji su proveli SCID, voditeljima pojedinih studija te psihijatrom odgovornim za pojedinu studiju. Naime, svaka od navedenih studija koju su vodili istraživači koji nisu kliničari imala je medicinski odgovornog psihijatra. Tako su, primjerice, raspravljani slučajevi u kojima je postojala sumnja na psihijatrijski poremećaj unatoč negativnog nalaza SCID-a, negativne psihijatrijske anamneze te negativnoga fizikalnog pregleda. Raspravljani su i slučajevi znatnih poremećaja težine te uporaba raznih lijekova koji nisu bili navedeni u razlozima isključenja (npr. isotretionin, depo medroksiprogesteron). Dobrovoljci koji su isključeni iz studija zbog medicinskih ili psihijatrijskih razloga upućeni su na daljnju obradu i liječenje kod svojih liječnika.

3.5. Statistička obrada

Fisherov egzaktni test, hi-kvadrat test (χ^2) te dvokračni t-testovi korišteni su za usporedbu dihotomnih, polihotomnih (multikategorijskih) i kontinuiranih metričkih (kvantitativnih) varijabli u zdravih dobrovoljaca i dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti. Izračunate su srednje vrijednosti i standardne devijacije za dob ispitanika. P vrijednost $< 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Statističku obradu podataka proveo je medicinski statističar NIMH-a.

4. REZULTATI

U ovom istraživanju su dobrovoljci s poremećajima anksioznosti bili stariji od zdravih dobrovoljaca (tablica 4) i bili su detaljnije obrađeni nego skupina zdravih dobrovoljaca. Naime, studije su zahtijevale opsežno vrednovanje svih dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti i dijela skupine zdravih dobrovoljaca. Tako primjerice četiri studije nisu zahtijevale laboratorijsku obradu zdravih dobrovoljaca, a dvije nisu zahtijevale SCID (tablica 3). Osim toga, opsežno vrednovanje nije provedeno (iako ga je zahtijevala određena studija) ako je dobrovoljac isključen već na temelju pregleda medicinske dokumentacije, anamneze ili fizikalnog pregleda. Iz navedenih razloga laboratorijske pretrage i EKG korišteni su kod 37 % dobrovoljaca; 89% ispitanika s poremećajima anksioznosti i 30% zdravih dobrovoljaca ($\chi^2 = 82,74$, df = 1, $p < 0,0001$). Kod 97 % ispitanika s poremećajima anksioznosti i 62 % zdravih dobrovoljaca provedeno je vrednovanje duševnog zdravlja pomoću SCID-a ($\chi^2 = 30,96$, df = 1, $p < 0,0001$). Od ukupnog broja dobrovoljaca, njih 191 (35 %) je već prije sudjelovalo u drugim studijama na NIH-u, dok su ostali (349 ili 65 %) prvi put sudjelovali u studiji na NIH-u. Demografske karakteristike dobrovoljaca prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Demografske karakteristike dobrovoljaca

	Zdravi dobrovoljci n = 476	Pacijenti dobrovoljci n = 64	p
Dob	Sred. vrijednost (SD) 27,2 (7,8)	Sred. vrijednost (SD) 34,1 (11,7)	< 0,001
Spol (ženski)	n (%) 272 (57)	n (%) 35 (55)	0,79
Rasa			0,90
Bijela	305 (64)	38 (59)	
Afroamerička	91 (19)	15 (23)	
Azijska	54 (11)	8 (13)	
Latinoamerička	24 (5)	3 (5)	
Nepoznata	2 (0)	0 (0)	

Kazalo: Sred. vrijednost — aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, n — broj dobrovoljaca, p (engl. *probability*) – vjerojatnost H_0 (nul-hipoteze)

Od 540 dobrovoljaca, 110 (20,4 %) je isključeno iz studija, a od toga 102 (18,9 %) zbog medicinskih tjelesnih ili psihijatrijskih razloga. Od osam dobrovoljaca koji su isključeni zbog nemedicinskih razloga, tri su dobrovoljca imala nepotpunu obradu (dvojica nisu učinila EKG, a jedan je napravio sve laboratorijske testove, osim testa na droge), troje su bili ljevoruki (što nije otkriveno putem telefonskog intervjua), a dvojica su imala zubni držač (engl. *dental retainer*) koji bi negativno utjecao na rezultate studija funkcijske magnetske rezonancije. Isključeni dobrovoljci bili su starije dobi (30,9 $\pm$ 10,3) od dobrovoljaca koji su bili uključeni u studije (27,3 $\pm$ 8) ($t = 3,94$, $df = 538$, $p < 0,001$). Postotak isključenja bio je sličan za dobrovoljce s poremećajima anksioznosti i zdrave dobrovoljce. Tako je isključeno 14 od 64 (21,8 %) dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti te 96 od 476 (20,2 %) zdravih dobrovoljaca ($\chi^2 = 0,10$, $df = 1$, $p = 0,75$). Razlozi isključenja u 110 dobrovoljaca prikazani su u tablici 5.

Razvidno je da je nađeno 122 razloga za isključenje kod 110 dobrovoljaca: po jedan razlog za isključenje nađen je kod 100 dobrovoljaca, dva razloga za isključenje nađena su kod osam dobrovoljaca (npr. jedan dobrovoljac imao je pozitivan test na kokain i kronični hepatitis C), dok su kod dva dobrovoljca nađena tri razloga za isključenje iz studija. Primjerice, jedna zdrava dobrovoljka bila je veoma pretila (indeks tjelesne mase 60), imala je visoki tlak i bila je slijepa na jedno oko. Druga zdrava dobrovoljka imala je oslabljeni sluh zbog preboljenog meningitisa, hipotireozu i tešku migrenu, za koju je uzimala triptan.

Tablica 5. Razlozi isključenja 110 dobrovoljaca

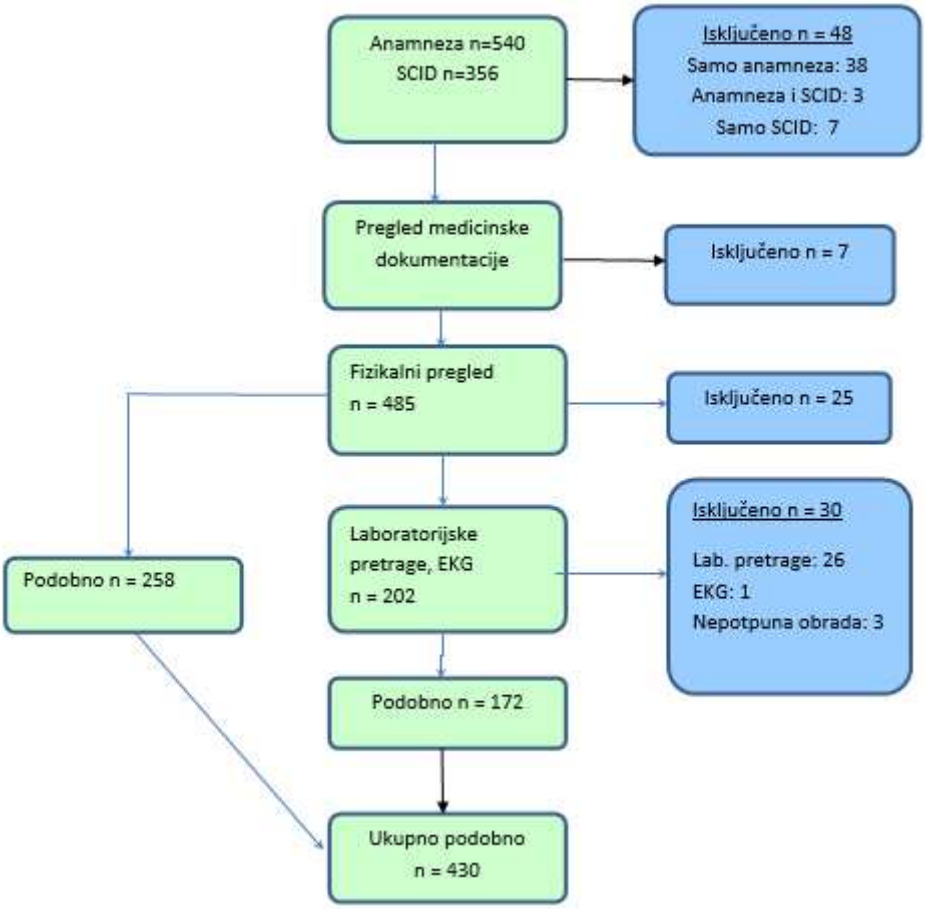
	Ukupno	Zdravi dobrovoljci	Pacijenti	p
Anamneza i pregled	n = 540	n = 476	n = 64	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Psihijatrijski poremećaji	34 (6,3)	29 (7,1)	5 (7,8)	0,58
• Trenutačni	19	16	3	
• Prethodni	15	13	2	
Kardiovaskularni poremećaji	21 (3,9)	18 (3,8)	3 (4,7)	0,73
• Hipertenzija	9	6	3	
• Šum na srcu	6	6	0	
• Prolaps mitralnog zaliska	4	4	0	
• Tahikardija	1	1	0	
• Abnormalan EKG	1	1	0	
Neurološki poremećaji	10 (1,6)	10 (2,1)	0 (0,0)	0,62
• Trenutačni	6	6	0	
• Prethodni	4	4	0	
Endokrinološki poremećaji	5 (0,9)	5 (1,0)	0 (0,0)	1,00
Gastrointestinalni poremećaji	3 (0,5)	3 (0,6)	0 (0,0)	1,00
Ostali medicinski razlozi	5 (0,9)	5 (1,0)	0 (0,0)	1,00
Nemedicinski razlozi	8 (1,5)	8 (1,7)	0 (0,0)	0,60
Laboratorijska obrada	n = 202	n = 145	n = 57	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Pozitivan test na droge	11 (5,4)	8 (5,5)	3 (5,3)	1,00
• THC	4	3	1	
• Amfetamini	3	1	2	
• Opijati	1	1	0	
• Kokain	1	1	0	
• Kokain i THC	1	1	0	
• Kokain i amfetamini	1	1	0	
Povišeni jetreni enzimi	9 (4,5)	9 (6,2)	0 (0,0)	0,06
Virusne infekcije	7 (3,5)	3 (2,1)	4 (7,0)	0,10
• Hepatitis C	4	2	2	
• Hepatitis B	2	1	1	
• HIV	1	0	1	
Anemija	5 (2,5)	4 (2,8)	1 (0,2)	1,00
Elektrolitski poremećaji	2 (1,0)	1 (0,7)	1 (0,2)	0,49
Pozitivan test na trudnoću	2 (1,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	1,00

Najčešći razlozi za isključenje iz studija bili su psihijatrijski poremećaji (6,3 %), pozitivan test na droge (5,4 %), povišeni jetreni enzimi (4,5 %), abnormalnosti krvožilnog sustava (3,9 %), kronične virusne infekcije uključujući hepatitis B, hepatitis C i HIV-infekciju (3,5 %), anemija (2,5 %), neurološki poremećaji (1,6 %) te poremećaji elektrolita u krvi (1 %). Slična proporcija (5,5 % odnosno 5,3 %) zdravih dobrovoljaca i dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti bila je povezana s pozitivnim testom na droge (tablica 5). Kao što je razvidno, nije bilo statistički značajnih razlika ni u drugim razlozima isključenja između tih dviju skupina.

Kod dobrovoljaca isključenih zbog anemije nađeno je klinički značajno smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca (referentne vrijednosti 3,93 — 5,22 x 10^{12}/l za žene, odnosno 4,63 — 6,08 x 10^{12}/l za muškarce) ili hemoglobina (referentne vrijednosti 112 — 157 g/l za žene, odnosno 137 — 175 g/l za muškarce). Elektrolitski poremećaji uključili su jedan slučaj hiperkalijemije i jedan slučaj hipokalijemije (referentne vrijednosti kalija u krvi 3,4 — 5,1 mmol/l).

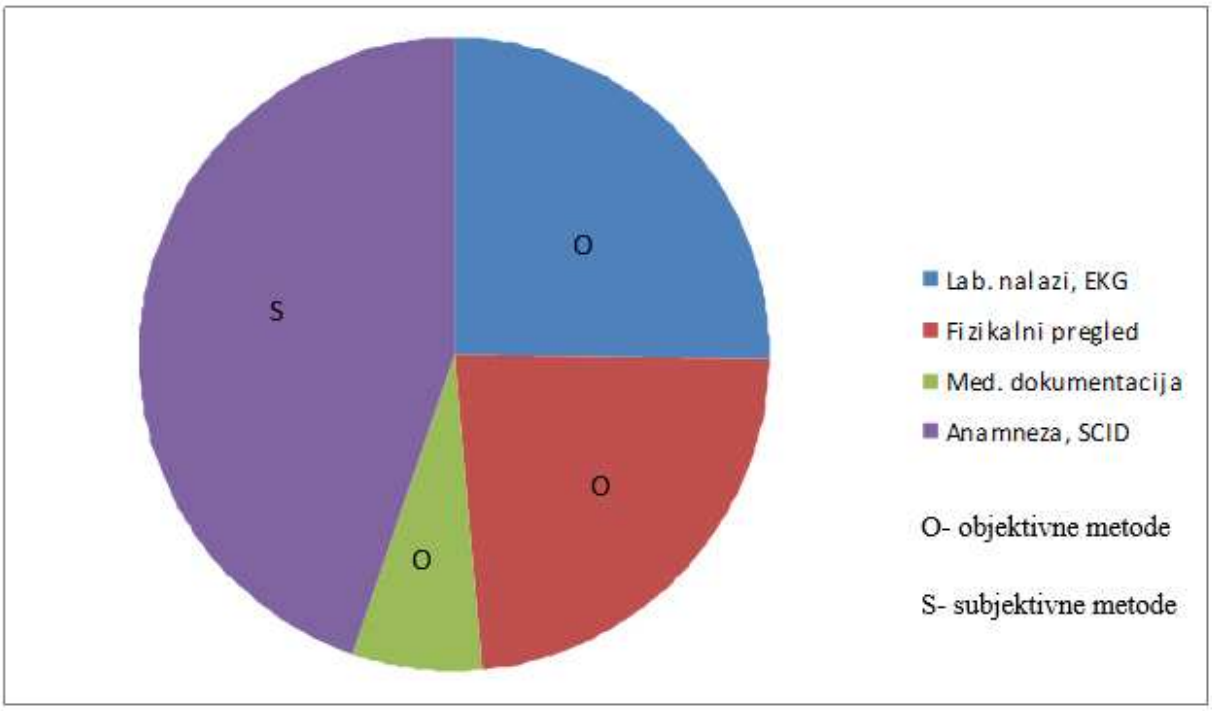
Probir EKG-om napravljen je u 200 (37 %) dobrovoljaca. EKG je očitan kao „normalan“ u 103 (52 %) slučajeva, „uglavnom normalan“ u 57 (28 %) slučajeva, poremećen, tj. „abnormalan“ u 23 (12 %) i „graničan“ u 17 (8 %) ispitanika. Promijenjeni nalazi EKG-a uglavnom nisu bili klinički značajni osim u pet slučajeva koji su uključivali atrioventrikulski blok drugog stupnja, stari anteroseptalni infarkt, depresiju ST spojnice u lateralnim i inferiornim odvodima, te dva slučaja hipertrofije lijeve klijetke. Abnormalan nalaz EKG-a bio je razlog isključenja samo jednog dobrovoljca (tablica 5). Radilo se o 24-godišnjem znanstvenom asistentu zaposlenom na NIH-u koji je u ranom djetinjstvu imao operaciju srčane pregrade (defekt ventrikulskog septuma) i kod koga je fizikalnim pregledom nađen glasan šum na srcu. Premda mu je rečeno da ne zadovoljava uvjete podobnosti za studiju s električnim šokovima (s obzirom na nalaz anamneze i fizikalnog pregleda, tj. na stanje nakon operacije urođene srčane greške, odnosno šum na srcu), taj je dobrovoljac tražio da se njegova medicinska obrada nastavi. Izjavio je da od operacije nije imao srčanih tegoba ni ograničenja te da se osjeća zdravim. Međutim, učinjeni EKG pokazao je atrioventrikulski blok drugog stupnja, što nije iznenađujuće s obzirom na prijašnju operaciju. U ostala četiri slučaja promijenjenih nalaza EKG-a učinjena je ehokardiografija po preporuci kardiologa. Nalaz ehokardiografije bio je normalan kod sva četiri ispitanika čime se potvrdilo da se radilo o lažno pozitivnim nalazima EKG-a.

Stopa isključenja bila je viša u psihofarmakološkim studijama (32 %) nego u studijama s funkcijskom magnetskom rezonancijom (18 %) ili studijama izazivanja straha električnim šokovima (17 %) (χ^2 = 13,57, df = 2, p = 0,001). Hodogram vrednovanja i broj isključenih dobrovoljaca putem raznih metoda probira prikazani su na slici 7.



Slika 7. Hodogram probira i broj isključenih dobrovoljaca raznim metodama probira.

Od ukupnog broja isključenih dobrovoljaca (n = 110), tri dobrovoljca isključena su zbog nepotpune obrade. Proporcije isključenja subjektivnim i objektivnim metodama probira prikazane su na slici 8.



Slika 8. Proporcije isključenih dobrovoljaca prema metodama probira.

Od ukupno 107 dobrovoljaca koji su imali potpunu obradu, njih 48 (44,9 %) isključeno je iz studija primjenom subjektivnih metoda probira, odnosno anamneze i SCID-a. Znatan postotak dobrovoljaca (59/107 ili 55,1 %) isključen je temeljem fizikalnog pregleda (25/107 ili 23,4 %), laboratorijskih testova (27/107 ili 25,2 %) te pregleda dostupne medicinske dokumentacije (7/107 ili 6,5 %), tj. objektivnih metoda probira.

Primjeri isključenja objektivnim metodama probira prikazani su u tablici 6. Tako je pregledom medicinske dokumentacije nađeno da je 22-godišnja studentica imala pozitivan test na kokain nekoliko tjedana prije, prilikom sudjelovanja u drugoj studiji na NIMH-u. Na pitanje je li ikada bila isključena iz neke studije, odgovorila je negativno. S obzirom na to da je imala negativan test na droge za vrijeme probira za potrebe prijašnje studije, bila je uključena u tu studiju. Kako se radilo o psihofarmakološkoj studiji, test na droge ponovljen je na dan samog eksperimenta (jer je tako nalagao protokol), prije nego je primila lijek. Međutim, istraživači nisu odmah provjerili rezultate tog testa (vjerojatno jer je klinički izgledala zdravo pa nisu posumnjali da bi mogla biti pod utjecajem droga). Kad joj je rečeno da nije podobna za studiju s električnim šokovima, izjavila je: „Znam da moram prestati“. Ta izjava ukazuje da se radilo o ovisnosti, a ne o povremenom korištenju kokaina.

Dobrovoljac koji se prijavio za fMRI studiju koja isključuje ljevoruke ispitanike, izjavio je da je dešnjak. Međutim, pregledom medicinske dokumentacije nađeno je da je prilikom probira za ranije studije na NIH-u izjavio da je ljevoruk. Kad je to uočeno, znanstveni asistent ga je zamolio da na komad papira napiše svoju e-mail adresu što je dobrovoljac učinio lijevom rukom. Studije funkcijske magnetske rezonancije su popularne među dobrovoljcima jer su relativno jednostavne, uglavnom nisu rizične, a dobro su plaćene, pa je razumljivo da neki dobrovoljci pod svaku cijenu nastoje sudjelovati u tim studijama.

Zdravi dobrovoljac koji je bio hospitaliziran zbog sudjelovanja u studiji spavanja, prijavio se na studiju s električnim šokovima koja je zahtijevala samo anamnezu i fizikalni pregled. Tvrdio je da ne uzima nikakve lijekove, međutim pregledom medicinske dokumentacije nađeno je da za potrebe studije spavanja uzima psihoaktivni lijek ropinirol, agonist dopamina. Radilo se o dobrovoljcu koji je bio pod prismotrom policije jer je nedavno pušten iz zatvora u kojem je boravio desetak godina zbog oružanih pljački banaka.

Mlada studentica koja je bila dešnjak, negirala je trenutačne i prethodne simptome psihijatrijskih poremećaja tijekom probira duševnog zdravlja putem SCID-a i psihijatrijske anamneze. Fizikalnim pregledom nađeni su brojni linearni ožiljci na volarnoj strani lijeve podlaktice. Dobrovoljka je izjavila da se ozlijedila prilikom čuvanja mlađeg brata jer je „kolijevka bila oštra“. Na pitanje je li i mlađi brat bio ozlijeđen, dobrovoljka je odgovorila da je njegova strana kolijevke bila „obložena“.

Tablica 6. Primjeri isključenja objektivnim metodama probira

Fizikalni pregled

- Ožiljci i deformacije od samoozljeđivanja
- Ožiljci od zloporabe droga
- Ekstremna pothranjenost (indeks tjelesne mase 14,3, normalno 18,5 — 25)
- Ekstremna pretilost (indeks tjelesne mase 60)
- Teška hipertenzija (arterijski tlak 200/87 mm Hg, normalno < 140/90 mm Hg)
- Glasan šum na srcu (stenoza aortnog zaliska)
- Tahikardija (120/min, normalno 60 — 100)

Laboratorijska obrada

- Pozitivan test na droge
- Kronični hepatitis B i C
- HIV-infekcija
- Elektrolitski poremećaji (hipokalijemija, hiperkalijemija)
- Anemija

Pregled medicinske dokumentacije

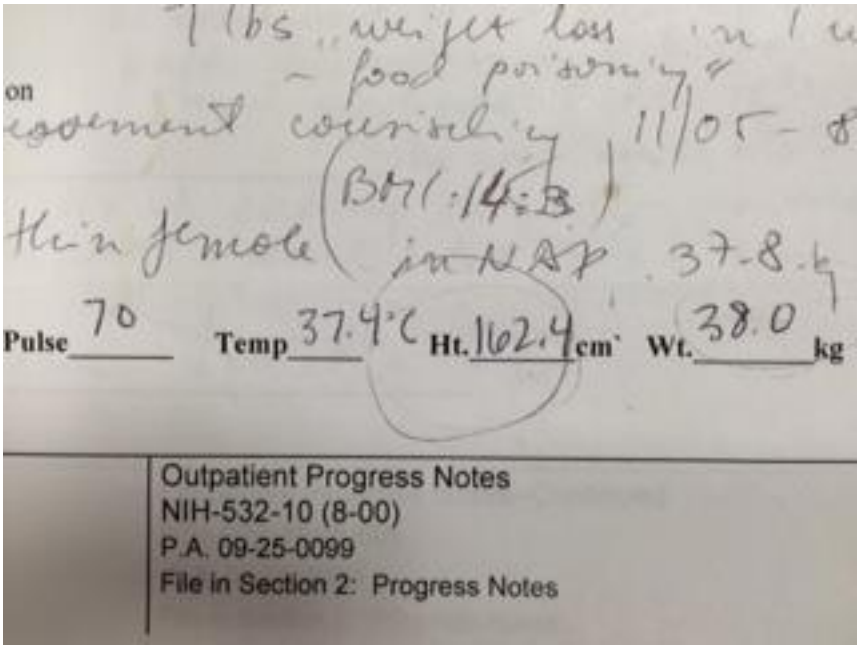
- Psihički poremećaji (rekurentna depresija, manično-depresivni poremećaj)
- Ranija ovisnost o alkoholu i drogama (heroin, kokain, marihuana)
- Psihoaktivni lijekovi (ropinirol — agonist dopamina)
- Teška hiperkalijemija (K+ 6,4 mmol/l, normalno 3,3 — 5,1 mmol/l)
- Teška hipertenzija (200/102 mm Hg, normalno <140/90 mm Hg)
- Teška anemija (hemoglobin 68 g/l, normalno 112 — 157 g/l)
- Teška insuficijencija bubrega, dijabetes, hipertenzija
- Pozitivan test na droge (kokain)
- Ljevorukost

Osam zdravih dobrovoljaca koji su isključeni iz studija zbog psihijatrijskih razloga, imalo je negativno vrednovanje duševnog zdravlja putem SCID-a i psihijatrijske anamneze. Međutim, pri fizikalnom pregledu i primjenom laboratorijskih testova otkriveni su nalazi koji su ukazivali na psihičke poremećaje kao što su, primjerice, ožiljci od samoozljeđivanja (slika 9) i poremećaji hranjenja (slike 10 — 15).



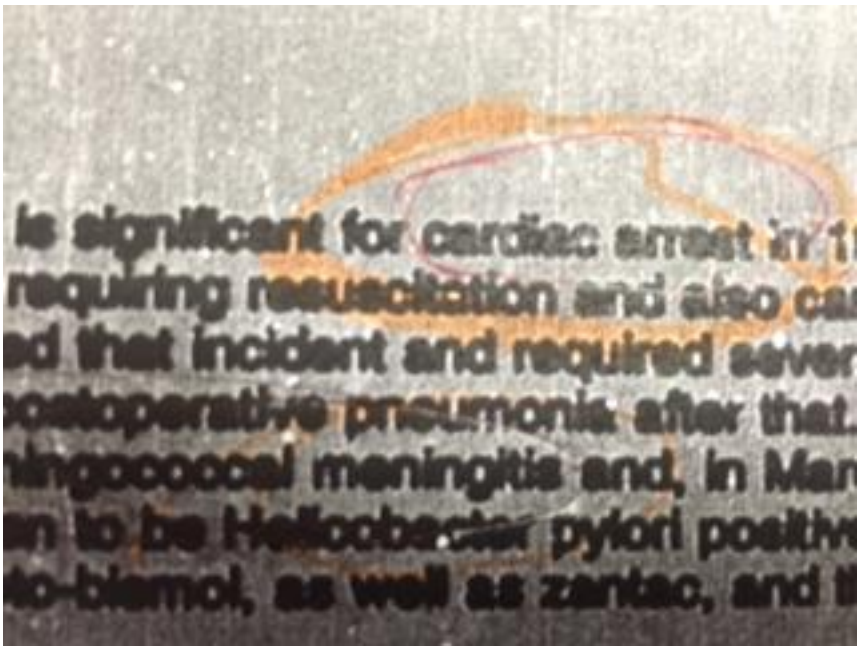
Slika 9. Ožiljci na podlaktici "zdravog" dobrovoljca zbog samoozljeđivanja.
Ovaj dobrovoljac je također negirao psihijatrijske simptome i poremećaje. Izjavio je da radi u *pizzeriji* i da se ozlijedio režući *pizze*.

Tako je, primjerice, fizikalnim pregledom uočena znatno smanjena težina od samo 37,8 kg na visinu od 162,4 cm (indeks tjelesne mase 14,3, dok je normalan indeks tjelesne mase 18,5 — 25) u prividno zdrave dobrovoljke koja je negirala simptome poremećaja hranjenja, amenoreju kao i druge psihijatrijske simptome (slika 10). Dobrovoljka je izjavila da je nedavno izgubila 3 kilograma zbog trovanja hranom. Imala je zubnu protezu jer je „izgubila četiri gornja sjekutića pri padu na ledu“.



Slika 10. Detalj medicinske dokumentacije dobrovoljke s teškom pothranjenošću.

Pregledom medicinske dokumentacije nađeno je da se prije desetak godina ista dobrovoljka prijavila u studiju kao pacijent s Cushingovim sindromom, što je obradom bilo isključeno. Premda se tada žalila da ima debelo tijelo i tanke ekstremitete, i tada je nađena ekstremna pothranjenost, oko 15 kg ispod normalne težine. Naime, poremećena percepcija oblika i težine tijela jedan je od dijagnostičkih kriterija za anoreksiju nervozu.

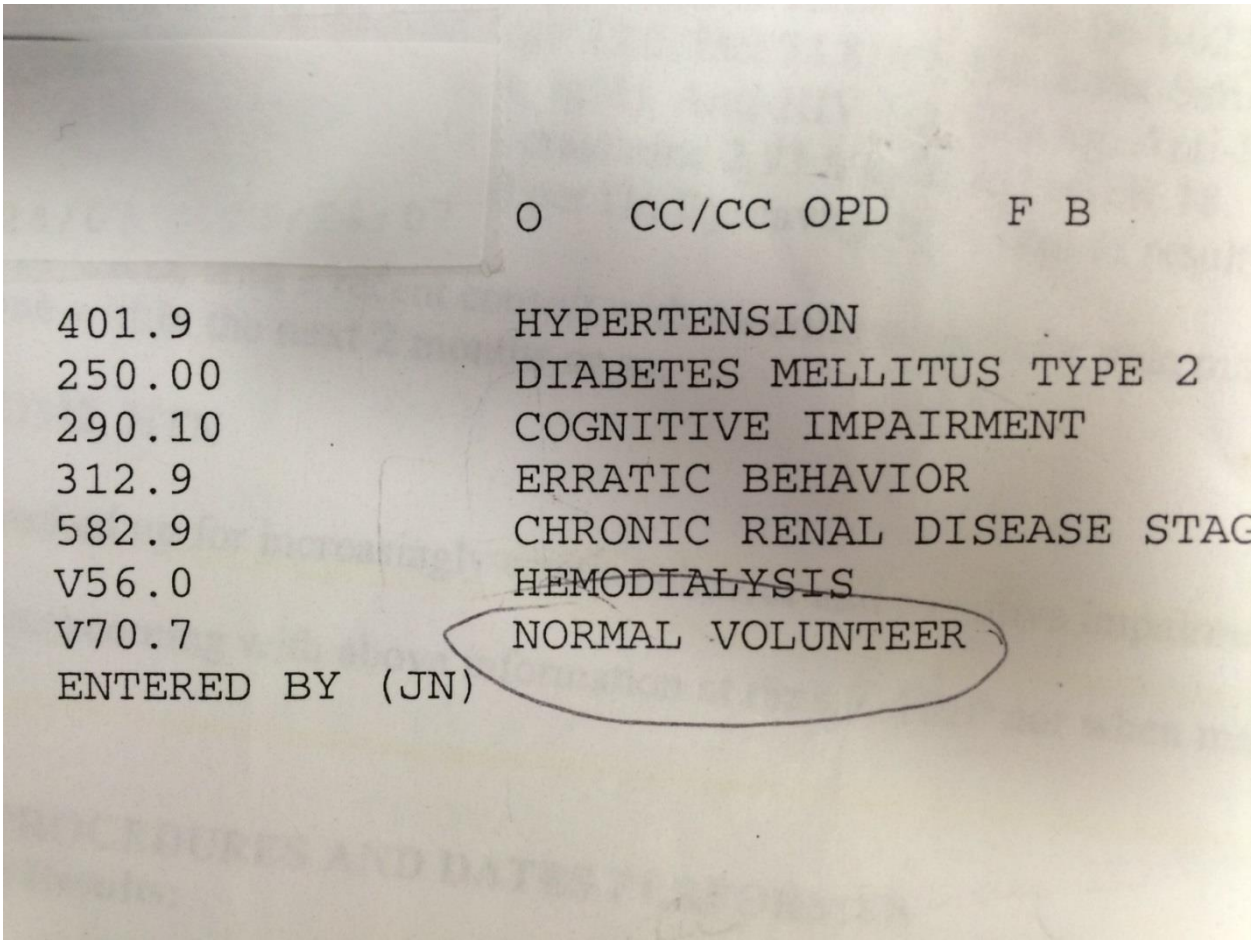


Slika 11. Detalj ranije povijesti bolesti (pohranjene na mikrofilmu) dobrovoljke s teškom pothranjenošću.

Prilikom prijašnje obrade, navedena dobrovoljka izjavila da je ranije imala zastoj srca jer je pala u ledenu vodu.

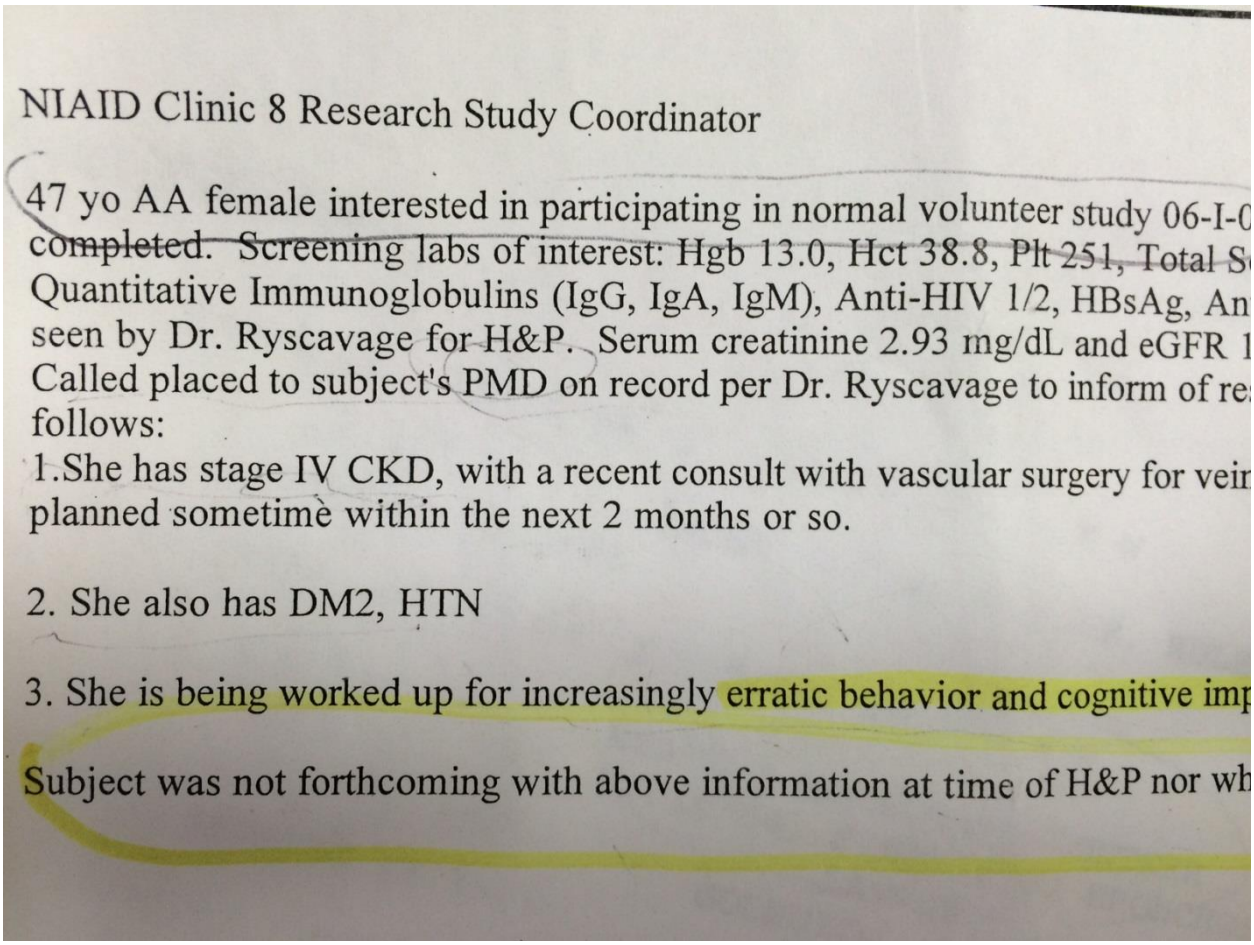
Sedam dobrovoljaca bilo je isključeno na temelju pregleda dostupne medicinske dokumentacije. Tako je zdravi dobrovoljac, koji je negirao da je ikada imao bilo kakve psihijatrijske poremećaje, prije sudjelovao u studiji kao pacijent s recidivirajućom depresijom (slika 4). Pregled medicinske dokumentacije 50-godišnje, prividno zdrave žene, otkrio je tešku anemiju (hemoglobin 68 g/l, normalno 112 — 157 g/l). Studija izazivanja straha pomoću električnih šokova, za koju se ta dobrovoljka prijavila, nije zahtijevala laboratorijsku obradu već samo anamnezu i fizikalni pregled. Dobrovoljac s poremećajem anksioznosti negirao je da je ikada uzimao droge, no pregled medicinske dokumentacije otkrio je raniju ovisnost o alkoholu i raznim drogama uključujući heroin, kokain i marihuanu. Taj je dobrovoljac prije imao operaciju mikotične aneurizme femoralne arterije (komplikacija intravenskih droga). Kako prethodni psihijatrijski poremećaji, uključujući ovisnost o drogama, nisu bili razlog za isključenje iz te studije, nastavljena je daljnja provjera i laboratorijska obrada kojom je otkriven kronični hepatitis C.

Dobrovoljka s hipertenzijom, dijabetesom i teškom insuficijencijom bubrega prošla je telefonski intervju kao zdrava (slika 12).



Slika 12. Dijagnoze „zdrave“ dobrovoljke otkrivene pregledom medicinske dokumentacije.

Ta je dobrovoljka prije sudjelovala u studiji koja je istraživala novo cjepivo protiv gripe. Premda je imala teške kronične bolesti, zadovoljila je uvjete podobnosti i bila je primljena u tu studiju. Stoga je uz ostale dijagnoze, dobila i neispravnu dijagnozu “Normal volunteer”. Prikladnije dijagnoze u ovom slučaju bile bi „Clinical research volunteer“ (dobrovoljac u kliničkim istraživanjima) ili „Research volunteer“ (dobrovoljac u istraživanjima).


NIAID Clinic 8 Research Study Coordinator

47 yo AA female interested in participating in normal volunteer study 06-I-0
completed. Screening labs of interest: Hgb 13.0, Hct 38.8, Plt 251, Total S
Quantitative Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM), Anti-HIV 1/2, HBsAg, An
seen by Dr. Ryscavage for H&P. Serum creatinine 2.93 mg/dL and eGFR 1
Called placed to subject's PMD on record per Dr. Ryscavage to inform of re
follows:
1.She has stage IV CKD, with a recent consult with vascular surgery for vein
planned sometime within the next 2 months or so.

2. She also has DM2, HTN

3. She is being worked up for increasingly erratic behavior and cognitive imp

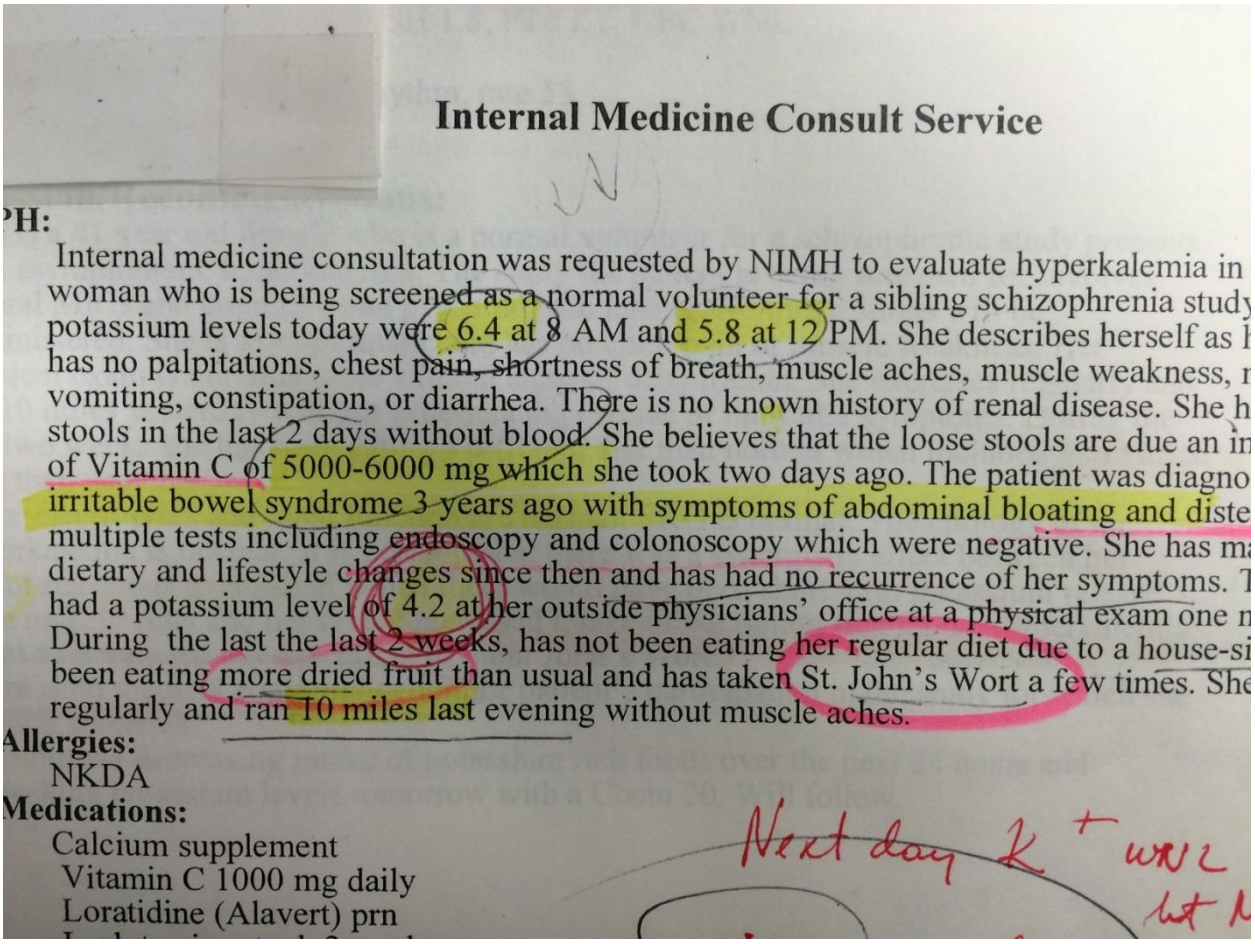
Subject was not forthcoming with above information at time of H&P nor wh

Slika 13. **Detalj povijesti bolesti zdrave dobrovoljke iz studije cjepiva protiv gripe.**

Razvidno je da je dobrovoljka zatajila svoje zdravstvene probleme i tijekom probira za studiju cjepiva protiv gripe. Njezine kronične bolesti otkrivene su putem laboratorijskih pretraga i informacija dobivenih od njenog liječnika opće prakse. Nadalje, upitna je valjanost njenog informiranog pristanka za studiju cjepiva protiv gripe s obzirom na kognitivno oštećenje i promijenjeno ponašanje.

U drugom slučaju, pregled medicinske dokumentacije i ponovljena laboratorijska obrada otkrili su rekurentnu hiperkalijemiju u prividno zdrave dobrovoljke, što je vjerojatno bila posljedica prethodno neprepoznatog poremećaja hranjenja (slika 14). Ta je dobrovoljka izjavila da joj nisu potrebni fizikalni pregled i laboratorijske pretrage kako bi se utvrdila podobnost za studiju s električnim šokovima jer je nedavno, prilikom vrednovanja za studiju shizofrenije, utvrđeno da je zdrava i podobna za tu studiju. Međutim, pregledom medicinske dokumentacije našlo se da je

tijekom prethodne evaluacije koju je proveo psihijatar nađena teška hiperkalijemija (K^+ 6,4 mmol/l; referentne vrijednosti 3,3 — 5,1 mmol/l). Ponovljena pretraga četiri sata poslije potvrdila je hiperkalijemiju (slika 14). Kako probir duševnog zdravlja putem SCID-a i psihijatrijskog pregleda nije otkrio psihijatrijske poremećaje, psihijatar je zatražio konzultaciju internista (slika 14). Internist je zaključio da je hiperkalijemiju vjerojatno izazvao prekomjeran unos hrane bogate kalijem do kojeg je došlo slučajno. Naime, dobrovoljka je izjavila da se prejela suhog voća jer je čuvala kuću u kojoj osim suhog voća nije bilo nikakve druge hrane. Internist joj je preporučio da smanji konzumiranje suhog voća i da ponovi pretragu kalija sljedeći dan. Sljedeći dan je koncentracija kalija u krvi bila normalna i dobrovoljka je primljena u studiju shizofrenije. Tri tjedna poslije, prilikom probira za studiju izazivanja straha pomoću električnih šokova, ponovno je (premda neočekivano) nađena hiperkalijemija. Kada je informirana o rezultatu, dobrovoljka je izjavila da je prethodne večeri pojela pola kilograma suhih smokava.



Internal Medicine Consult Service

PH:

Internal medicine consultation was requested by NIMH to evaluate hyperkalemia in woman who is being screened as a normal volunteer for a sibling schizophrenia study potassium levels today were 6.4 at 8 AM and 5.8 at 12 PM. She describes herself as h has no palpitations, chest pain, shortness of breath, muscle aches, muscle weakness, n vomiting, constipation, or diarrhea. There is no known history of renal disease. She h stools in the last 2 days without blood. She believes that the loose stools are due an in of Vitamin C of 5000-6000 mg which she took two days ago. The patient was diagno irritable bowel syndrome 3 years ago with symptoms of abdominal bloating and diste multiple tests including endoscopy and colonoscopy which were negative. She has ma dietary and lifestyle changes since then and has had no recurrence of her symptoms. T had a potassium level of 4.2 at her outside physicians' office at a physical exam one m During the last the last 2 weeks, has not been eating her regular diet due to a house-si been eating more dried fruit than usual and has taken St. John's Wort a few times. She regularly and ran 10 miles last evening without muscle aches.

Allergies:

NKDA

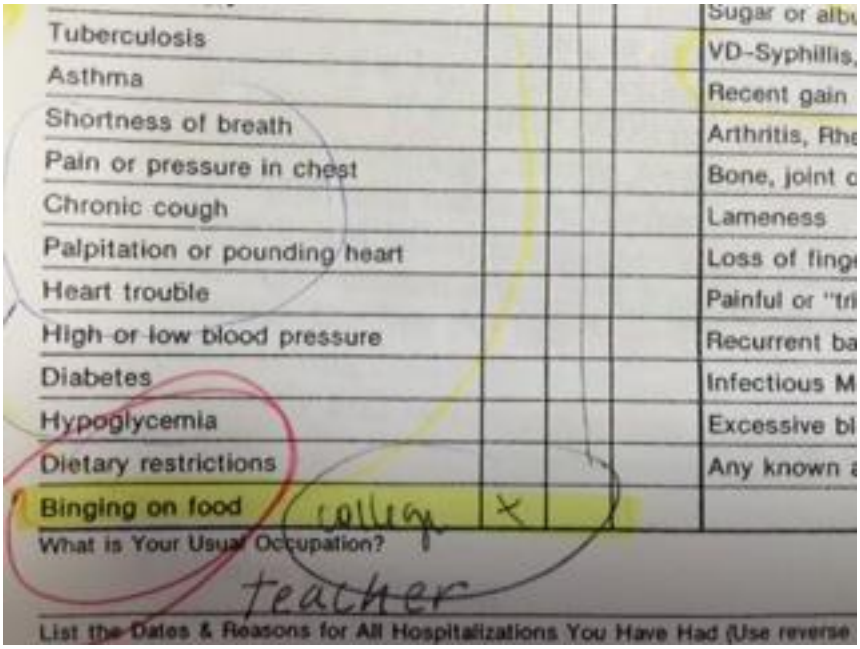
Medications:

Calcium supplement
Vitamin C 1000 mg daily
Loratidine (Alavert) prn

Next day K+ wnl

Slika 14. Konzultacija internista zbog teške hiperkalijemije.

Razvidno je da je za vrijeme obrade dobrovoljka izjavila da je prije mjesec dana, pri sistematskom pregledu kod svoga liječnika primarne zaštite nađena normalna vrijednost kalija u krvi od 4,2 mmol/l (slika 14). Neobičnost tog anamnestičkog podatka tek je poslije uočena. Naime, čudno je da se pacijent sjeća točne vrijednosti kalija u krvi od prije mjesec dana.



Slika 15. Detalj medicinskog upitnika — izjava dobrovoljke s rekurentnom hiperkalijemijom o ranijem prejedanju.

Razvidno je da je prilikom prethodnog vrednovanja dobrovoljka priznala prejedanje prije nekoliko godina dok je bila u koledžu, no taj se anamnestički podatak tada nije činio klinički značajnim. Stoga je prilikom prethodnog vrednovanja putem SCID-a i psihijatrijskog pregleda ocijenjeno da je duševno i tjelesno zdrava, te stoga podobna za studiju shizofrenije.

U nekoliko slučajeva postojala je sumnja na psihijatrijski poremećaj unatoč negativnom nalazu SCID-a, psihijatrijske anamneze i fizikalnog pregleda. Tako je, primjerice, 40-godišnji, tjelesno zdravi muškarac izjavio da je već godinama nezaposlen jer ima prihode od nasljedstva. Na upit kako provodi slobodno vrijeme, izjavio je da voli šetati i igrati kompjutorske igre. Tijekom uzimanja anamneze povremeno je imao odsutan pogled. Nakon rasprave s istraživačkim timom odlučeno je da se taj dobrovoljac isključi. Kad je informiran o odluci o isključenju, dobrovoljac je priznao da mu je dijagnosticiran manično depresivni poremećaj.

5. RASPRAVA

Ova opservacijska studija, koja je provedena na 476 zdravih dobrovoljaca bez duševnih poremećaja i 64 dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti, prva je detaljno istražila ulogu i važnost cjelovitoga liječničkog pregleda u probiru dobrovoljaca koji sudjeluju u psihijatrijskim istraživanjima (11). Istražene su i neželjene posljedice probira kao i zamke lažno pozitivnih i lažno negativnih ishoda pretraga (13, 14). Također je prikazan slučaj prividno zdrave dobrovoljke pomoću kojega je otkriven uglavnom nepoznat patofiziološki mehanizam hiperkalijemije (12, 16). Pomoću cjelokupnoga liječničkog pregleda isključeno je oko 20 % dobrovoljaca, koji nisu zadovoljili uvjete podobnosti za studije zbog tjelesnih i duševnih poremećaja, a koji bi mogli negativno utjecati na sigurnost dobrovoljaca i na valjanost znanstvenih rezultata studija (11). Naše je istraživanje prvi put dokumentiralo da se objektivnim metodama probira koje uključuju fizikalni pregled, laboratorijske pretrage i pregled medicinske dokumentacije, otkrivaju ne samo tjelesni, nego i duševni poremećaji koje su dobrovoljci zatajili pri probiru mentalnog zdravlja (11, 12).

5.1. Usporedba s drugim istraživanjima

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju prijašnja opažanja da se telefonskim intervjuom ne može otkriti znatan postotak dobrovoljaca koji nisu podobni za sudjelovanje u ispitivanjima duševnog zdravlja (2—10). Dok su prethodne studije ukazale na visoku učestalost psihijatrijskih poremećaja i važnost probira duševnog zdravlja (1—10), samo je jedno prijašnje istraživanje ukazalo na potrebu cjelovitoga liječničkog pregleda zdravih dobrovoljaca u psihijatrijskim istraživanjima (5). U toj je studiji bilo isključeno čak 46 % ispitanika, od toga 24 % zbog duševnih poremećaja te 22 % zbog tjelesnih poremećaja. Međutim, kako je težište te studije bilo na psihijatrijskim poremećajima u zdravih dobrovoljaca, autori nisu istraživali medicinske razloge isključenja niti raspravljali o svrsi cjelovitoga liječničkog pregleda (5). Jedna kasnija studija u koju su bili uključeni zdravi dobrovoljci između 18 i 90 godina starosti, s ciljem izrade atlasa normalnoga ljudskog mozga na temelju nalaza magnetske rezonancije, isključila je 48 % zdravih dobrovoljaca

pomoću anamneze i fizikalnog pregleda (133). Najčešći razlozi isključenja bili su povišeni tlak i poremećeni rezultati neurološkog pregleda, a većina isključenih dobrovoljaca bila je u dobi između 60 i 80 godina (133).

Proporcija isključenih dobrovoljaca daleko je manja u našem istraživanju, što ne iznenađuje s obzirom na razlike u dobi ispitanika u odnosu na prethodna istraživanja te razlike u kriterijima podobnosti, kao i načinu i opsegu vrednovanja. Tako su, primjerice, u prije navedenom istraživanju svi dobrovoljci bili podvrgnuti laboratorijskoj obradi, psihijatrijsko vrednovanje proveli su psihijatri, a kriteriji podobnosti bili su stroži od naših kriterija (5). Prijašnja studija isključila je dobrovoljce s indeksom tjelesne mase iznad 30, dok su u našem istraživanju bili isključeni dobrovoljci s indeksom tjelesne mase iznad 40, odnosno 35 u psihofarmakološkim protokolima. S druge strane, premda se u studiji atlasa ljudskog mozga nije provodila laboratorijska obrada nego samo anamneza i fizikalni pregled liječnika, isključeno je čak 48 % dobrovoljaca, što ne začuđuje s obzirom na znatno stariju dob ispitanika (133).

Nadalje, definicija duševno zdravog dobrovoljca također je bila različita u raznim istraživanjima. Tako su, primjerice, neke studije isključivale samo dobrovoljce s trenutačnim psihijatrijskim poremećajima, dok su druge studije isključivale dobrovoljce ne samo s trenutačnim, nego i prethodnim psihijatrijskim poremećajima. Također treba uzeti u obzir i razlike u obrazovanju i zdravstvenom profilu osoba koje su provodile probir dobrovoljaca. Probir duševnog zdravlja u nekim su istraživanjima provodili liječnici psihijatri, a u nekima (uključujući naše) psiholozi, medicinske sestre i socijalni radnici. Pritom su korištene različite metode probira kao što je psihijatrijski pregled, strukturirani klinički intervju te različite ocjenske ljestvice. Stoga su razumljive i velike razlike u stopama isključenja iz različitih studija.

Naše istraživanje također pokazuje različite stope isključenja u raznim protokolima, što je posljedica različitih kriterija podobnosti i razlika u opsegu vrednovanja. Tako je, primjerice, zbog strožih kriterija podobnosti i opsežnijeg vrednovanja, koje je uključivalo i laboratorijsku obradu, stopa isključenja bila znatno viša u psihofarmakološkim studijama nego u pokusima minimalnog rizika, kao što su studije funkcijske magnetske rezonancije (11).

5.2. Važnost medicinskog probira za sigurnost ispitanika i valjanost znanstvenih rezultata

Premda su naši ispitanici bili mladi i relativno zdravi, cjelovitim medicinskim pregledom otkrivena su stanja u zdravih dobrovoljaca kao i u dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti, koja bi mogla ugroziti sigurnost dobrovoljaca i valjanost znanstvenih rezultata. Takova stanja uključivala su, primjerice, vrlo visoke vrijednosti arterijskog tlaka, ekstremne poremećaje težine, poremećaje elektrolita u krvi, kronični hepatitis B, kronični hepatitis C, infekciju HIV-om te pozitivan test na droge. Uključivanje dobrovoljaca s teškom hipertenzijom u studije s električnim šokovima koji izazivaju anksioznost i povišenje tlaka bilo bi opasno po zdravlje, naročito kod onih dobrovoljaca kod kojih postoje i dodatni rizici za kardiovaskularne bolesti (npr. pušenje i dob iznad 45 godina kod muškaraca). Premda hipertenzija ne bi utjecala na sigurnost dobrovoljaca u studijama funkcijske magnetske rezonancije, promjene na mozgu zbog hipertenzije utjecale bi na rezultate tih studija. Nadalje, dobrovoljci koji su pod utjecajem jakih psihostimulansa i simpatomimetika kao što su kokain i amfetamin, imaju povećani rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija kao što su srčani infarkt i moždani udar (146). Sudjelovanje u studijama koje provociraju anksioznost i dodatno stimuliraju simpatički živčani sustav električnim šokovima za njih bi bilo opasno jer bi se rizik za te ozbiljne komplikacije još više povećao. Znanstveni rezultati pokusa na osobama koje su pod utjecajem droga, također ne bi bili valjani. Osobe s ekstremnom pretilošću kao i s ekstremnom pothranjenošću imaju povećan rizik za iznenadnu smrt zbog svojih zdravstvenih problema, a njihovo uključivanje u studije mentalnog zdravlja negativno bi utjecalo na rezultate jer su ekstremni poremećaji težine često povezani s poremećajima hranjenja, raspoloženja i anksioznosti.

U ovom uzorku su stope isključenja bile slične u skupini zdravih dobrovoljaca bez psihijatrijskih poremećaja i u skupini dobrovoljaca s anksioznim poremećajima. Za razliku od zdravih dobrovoljaca koji u pravilu negiraju simptome, dobrovoljci s poremećajima anksioznosti često imaju simptome kao što su vrtoglavica, opća slabost, bol u prsima te ubrzani ili nepravilni otkucaji srca (palpitacije). Osim anksioznosti, ti simptomi mogu ukazivati i na anemiju, srčane tegobe, poremećaj u radu štitne žlijezde (hipertireozu), zloporabu droga ili na različite kombinacije navedenih poremećaja. Tako su, primjerice, u našem uzorku tri dobrovoljca s poremećajem anksioznosti imala pozitivan test na droge: dva su bila pozitivna na amfetamine, a jedan na THC.

Moguće je da je njihov anksiozni poremećaj bio uzrokovan tim drogama. Stoga je cjeloviti liječnički pregled, uključujući test na droge, jednako važan u dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti, kao i u zdravih dobrovoljaca bez psihijatrijskih poremećaja.

5.3. Nepouzdanost anamneze i utjecaj prijevare dobrovoljaca na valjanost studija

Naše istraživanje također potvrđuje prethodna opažanja o nepouzdanosti anamneze u procjeni podobnosti dobrovoljaca u biomedicinskim istraživanjima (136—141). Anamneza je nepouzdana iz dva razloga: s jedne strane mnogi zdravstveni problemi često nemaju simptome i ne mogu se otkriti bez fizikalnog pregleda i laboratorijskih testova, a s druge strane, dobrovoljci su često zbog financijskih razloga motivirani da prikriju zdravstvene probleme kako bi zadovoljili uvjete podobnosti za studije (87—92, 141, 142). Tako je, primjerice, stenoza aortnog zaliska otkrivena fizikalnim pregledom (i potvrđena nalazom ehokardiografije) u dobrovoljca koji nije imao srčane simptome. Nadalje, teška hipertenzija može također proći nezapaženo, a prvi simptom kod oba poremećaja može biti iznenadna smrt. Kronične infekcije kao što su kronični hepatitis B, kronični hepatitis C i HIV-infekcija također mogu biti dugo vremena bez simptoma. Ispitanici bez zdravstvenog osiguranja ili s nepotpunim zdravstvenim osiguranjem (što u SAD-u nije rijetko), često nisu svjesni svojih zdravstvenih problema tako da nije rijetko da se oni otkriju tek tijekom probira za studije.

Istraživanje provedeno na američkom odjelu kliničke farmakologije je također potvrdilo da je anamneza dobivena od zdravih dobrovoljca često nepouzdana (140). Tako je analiza podataka dobivenih na 687 zdravih dobrovoljaca za fazu 1 kliničkog ispitivanja pokazala da je 16 % dobrovoljaca koji su negirali pušenje, upotrebu alkohola i droga, imalo pozitivan test na alkohol ili droge (6 %) ili metabolit nikotina kotinin (11 %) (140).

U novije vrijeme sve se veća pažnja posvećuje neetičnom ponašanju i prijevari dobrovoljaca koji negativno utječu na znanstvenu valjanost pokusa (91, 92, 142). Tako je u Bostonu provedena studija čiji je cilj bio istražiti prijevaru iskusnih dobrovoljaca (141). Intervjuirano je 100 dobrovoljaca koji su sudjelovali u najmanje dvije studije u prethodnoj godini. Čak je tri četvrtine ispitanika izjavilo da su zatajili neke informacije o zdravlju, 32 % dobrovoljaca je izjavilo da su

prikrivali zdravstvene probleme, 28 % je zatajilo uzimanje lijekova, a 20 % je prikrilo uzimanje droga kako bi zadovoljili uvjete podobnosti (141). Nadalje, četvrtina dobrovoljaca je preuveličavala simptome, dok je 14 % ispitanika u toj studiji izjavilo da su se pretvarali da imaju poremećaj koji je bio predmet istraživanja (141). Autori dotične studije i popratnog uvodnika pravilno su uočili da je prijevaru relativno lako sprovesti kada se radi o psihijatrijskim istraživanjima, jer se duševno zdravlje kao i duševni poremećaji uglavnom procjenjuju na temelju izjave dobrovoljaca (141, 142). Tako primjerice iskusnim dobrovoljcima nije teško odglumiti depresivni poremećaj ili anksioznost, ili pak negirati psihijatrijske simptome ako imaju psihijatrijski poremećaj. Uvjete podobnosti, uključujući razloge za isključenje iz studija, dobrovoljci mogu naći na mrežnoj stranici www.clinicaltrials.gov čime se nenamjerno olakšava prijevara dobrovoljaca, koji unaprijed znaju što trebaju izjaviti da bi bili primljeni u studiju. Dok prikrivanje zdravstvenih problema negativno utječe na sigurnost dobrovoljaca i znanstvenu valjanost studija, izmišljanje poremećaja još više ugrožava znanstveni integritet terapijskih studija koje istražuju učinkovitost liječenja poremećaja koji se ne mogu provjeriti objektivnim metodama kao što je, primjerice, depresivni poremećaj (141). S obzirom na to da sve veći broj profesionalnih dobrovoljaca koji se pretvaraju da imaju depresivni poremećaj, sudjeluje u ispitivanjima novih antidepresiva, ne iznenađuje česti neuspjeh tih studija zbog povećanog placebo učinka, odnosno smanjenja razlike između skupine koja uzima placebo i skupine koja uzima aktivni lijek (100, 102).

U našem je uzorku 34 % dobrovoljaca prije sudjelovalo u studijama na NIH-u, a mnogi od njih su bili znanstveni asistenti na NIH-u i studenti na lokalnim sveučilištima kojima je to bio dodatni izvor prihoda. Neki ispitanici koji su došli iz drugih država SAD-a, bili su vjerojatno profesionalni dobrovoljci kojima je sudjelovanje u studijama bio glavni izvor prihoda. Tako je, primjerice, jedan dobrovoljac na pitanje ima li problema sa spavanjem odgovorio da nije spavao cijelu prošlu noć jer je vozio iz Alabame kako bi stigao na NIH. Profesionalni dobrovoljci nisu jedini koji prikrivaju zdravstvene poremećaje. Primijećeno je da su dobrovoljci obično najiskreniji tijekom prvog probira za studije na NIH-u. Tako je, primjerice, tijekom prvog vrednovanja putem SCID-a otkriven manično depresivni poremećaj u zdrave dobrovoljke. Tijekom kasnijih evaluacija za druge studije ista je dobrovoljka negirala psihijatrijske simptome pa je ocijenjena psihički zdravom. U drugom slučaju dobrovoljac je izjavio da je bio hospitaliziran zbog ozljede glave s dugotrajnom nesvjesticom i na temelju toga je isključen iz fMRI studije. Tijekom probira za

kasnije studije isti je dobrovoljac tvrdio da se radilo o lakšoj ozljedi glave bez nesvjestice te je tražio da se promijeni ranija informacija u njegovoj medicinskoj dokumentaciji. S obzirom da neki dobrovoljci mijenjaju izjave o svom zdravstvenom stanju kako bi bili primljeni u studije, važno je pregledati dostupnu medicinske dokumentaciju kako bi se bolje procijenila podobnost za studije.

5.4. Prikrivanje zloporabe droga

Dobrovoljci često negiraju uporabu droga kako bi zadovoljili uvjete podobnosti. Tako je, primjerice, u jednoj studiji čak 21 od 76 (27,6 %) dobrovoljaca koji su negirali uporabu narkotika tijekom telefonskog intervjua imalo pozitivan test na droge (3). U našem je uzorku učestalost pozitivnih testova na droge od 5,4 % bila slična učestalosti nađenoj u nekim drugim studijama (137, 140). Svi dobrovoljci s pozitivnim testom (osim jednog s poremećajem anksioznosti) negirali su upotrebu droga za vrijeme telefonskog intervjua, medicinske anamneze te probira duševnog zdravlja putem SCID-a. To potvrđuje prethodna opažanja o nepouzdanosti anamneze u osoba koje uzimaju narkotike (137, 139, 140). Nakon što su bili informirani o pozitivnom testu, neki dobrovoljci u ovom uzorku su i dalje negirali uzimanje droga. Da bi se utvrdilo da se ne radi o lažno pozitivnom testu, u tim je slučajevima isti uzorak mokraće poslan na dodatnu analizu pomoću potvrdne pretrage, odnosno plinske kromatografije — masene spektrometrije (GC-MS).

Naime, imunoesej na droge nije konačni test, nego je test probira čije rezultate treba provjeriti ako postoji neslaganje s kliničkom procjenom. Međutim, dodatna analiza pomoću GC-MS-a u ovom je uzorku potvrdila pozitivni nalaz imunoeseja u svim slučajevima. Važno je napomenuti da negativan test ne isključuje mogućnost zloporabe psihoaktivnih tvari. Naime, imunoesej koji je bio korišten u ovoj studiji, uključivao je samo pet droga. Povrh toga, negativan test također nije uvijek pouzdan. Naime, poznato je da osobe koje uzimaju psihoaktivne tvari ponekad piju velike količine vode ili primjenjuju razne druge metode kako bi postigle negativan rezultat (147, 148). Tako je, primjerice, i u našoj studiji zdravi dobrovoljac s konjunktivitisom (nalazom koji može ukazivati na pušenje marihuane) pio veliku količinu vode iz posude od jednog galona (oko četiri litre) tijekom uzimanja anamneze (11). Unatoč sniženoj specifičnoj težini urina koja je ukazivala na razrjeđenje, imao je pozitivan test na THC zbog visoke koncentracije tog metabolita.

5.5. Fatalne posljedice prikrivanja duševnih poremećaja

Prikrivanje duševnih poremećaja ne utječe samo na valjanost znanstvenih rezultata, nego može imati i fatalne posljedice za ispitanike (134, 135). Tako je, primjerice, opisan slučaj prividno zdravog dobrovoljca koji je umro od zastoja srca za vrijeme sudjelovanja u fazi 1 kliničkog ispitivanja (135). Nakon njegove smrti otkriveno je da je, prije nego što je primio infuziju eksperimentalnog lijeka, bio u psihijatrijskoj ambulanti gdje je primio depo injekciju antipsihotika. Radilo se o iskusnom dobrovoljcu koji je prijašnjih godina sudjelovao u nekoliko studija i kojeg je pregledalo osam liječnika, ali do tog trenutka niti jedan od njih nije postavio psihijatrijsku dijagnozu (135).

Veliki publicitet izazvala je i smrt mlade medicinske sestre koja je zatajila simptome bulimije i anoreksije te je umrla zbog poremećaja elektrolita za vrijeme sudjelovanja u studiji spavanja na NIMH-u (134). Ta je studija istraživala utjecaj litija i alfa-metil-paratirozina na spavanje (134). Istragom je ustanovljeno da je dotična dobrovoljka četiri godine prije imala zastoj srca i bila u komi zbog anoreksije nervoze, bulimije i samoizazvanog povraćanja koje je dovelo do teškoga gubitka kalija s posljedičnim zastojem srca (134). To je bilo razvidno iz dostupne medicinske dokumentacije, no istraživači su se oslonili na negativnu anamnezu i negativne rezultate ranijeg probira od prije šest mjeseci (134). Naime, šest mjeseci prije ta je dobrovoljka također zatajila prijašnje zdravstvene probleme, a kako je imala normalne vrijednosti elektrolita u krvi, bila je uključena u druge studije na NIH-u kao zdrava (134). U međuvremenu se njeno zdravstveno stanje pogoršalo, počela je povraćati i gubiti na težini, no istraživači to nisu primijetili. Njeno fizičko i psihičko zdravlje nije bilo provjeravano objektivnim metodama da bi se utvrdila podobnost za studiju spavanja, već su prihvaćeni nalazi negativne anamneze i prijašnjeg probira na temelju kojih je zaključeno da je zdrava. Ovaj tragičan događaj ukazuje na potrebu provjere psihičkog i tjelesnog zdravlja dobrovoljaca koji sudjeluju u studijama u kojima je rizik veći od minimalnog jer može doći do promjene, odnosno pogoršanja zdravstvenog stanja prividno zdravih dobrovoljaca. Osim toga, ponekad se psihički i fizički problemi ne otkriju tijekom početnog vrednovanja jer ih dobrovoljci prikrivaju.

5.6. Prikrivanje poremećaja hranjenja

Zdrava dobrovoljka u našoj studiji kod koje je nađena ekstremna pothranjenost, također je negirala simptome poremećaja hranjenja kao i ostale psihičke tegobe te je stoga prošla SCID kao zdrava. Međutim, fizikalnim pregledom nađeni su vrlo niska tjelesna težina i indeks tjelesne mase koji su ukazivali na poremećaj hranjenja, odnosno anoreksiju nervozu. Pregledom medicinske dokumentacije nađeno je da je ta dobrovoljka također imala zastoj srca prije nekoliko godina. Anoreksija nervoza teški je psihijatrijski poremećaj s brojnim tjelesnim komplikacijama i visokom smrtnošću (149, 150). Za razliku od većine ostalih psihijatrijskih poremećaja, anoreksija nervoza se često može lako dijagnosticirati mjerenjem težine i visine odnosno procjenom indeksa tjelesne mase koji je kod dobrovoljke u našoj studiji bio znatno snižen. Dobrovoljka je isključena iz studije i upućena na liječenje, premda je tvrdila da nitko od njenih liječnika nije posumnjao da bi mogla imati poremećaj hranjenja. Time je spriječen potencijalno tragičan ishod njenog sudjelovanja u studijama s električnim šokovima. Kada se govori o riziku studije za zdravlje ispitanika, važno je procijeniti vjerojatnost i veličinu rizika. U navedenom slučaju vjerojatnost i veličina rizika su bili veliki, ne zbog rizika same studije (koji nije znatan u zdravih osoba), nego zbog teškog psihijatrijskog poremećaja koji je dobrovoljka pokušala prikriti. Zanimljivo je da je voditelj studije s električnim šokovima za koju se ova dobrovoljka prijavila, prije zatražio od etičkog povjerenstva da se ukine fizikalni pregled jer se radi o zdravim dobrovoljcima (što je kriva pretpostavka), a studije nisu rizične. Taj zahtjev je etičko povjerenstvo odbilo.

Premda je financijska dobit glavni motiv za sudjelovanje zdravih dobrovoljaca u studijama, dobrovoljci navode i druge motive kao što je želja da se pomogne drugima, doprinos znanosti, radoznalost te mogućnost medicinskih pretraga i provjere zdravlja (151). Dok mnogi dobrovoljci prikrivaju zdravstvene probleme zbog financijske dobiti, neki imaju druge motive koji nisu poznati niti dovoljno istraženi. Tako je, primjerice, dobrovoljka s anoreksijom iz naše studije izjavila da se želi odužiti NIH-u na kojem se njezin otac ranije liječio od limfoma. Međutim nije jasno što ju je motiviralo da se prijavi kao zdrava za studiju izazivanja straha pomoću električnih šokova i da unatoč očitoj teškoj pothranjenosti negira simptome poremećaja hranjenja kao i druge psihičke tegobe. S obzirom da je bila fakultetski obrazovana i zaposlena, vjerojatno nije bila motivirana financijskim razlozima.

Zahvaljujući laboratorijskoj obradi i pregledu medicinske dokumentacije, otkrivena je rekurentna hiperkalijemija u prividno zdrave osobe s negativnom medicinskom i psihijatrijskom anamnezom. Navedeni objektivni nalaz poremećaja elektrolita vjerojatno je bio posljedica prekomjernog unosa hrane bogate kalijem uzrokovanog poremećajem hranjenja (12). Hiperkalijemija je potencijalno opasan poremećaj elektrolita jer može izazvati aritmiju i zastoj srca (152). Zdravi bubrezi izlučuju višak unesenog kalija i tako održavaju normalnu koncentraciju kalija u krvi (153). Povećani rizik za hiperkalijemiju postoji kod osoba koje imaju insuficijenciju bubrega, insuficijenciju nadbubrežnih žlijezda ili dijabetes te osoba koje uzimaju lijekove koji štede kalij (153). Međutim, uglavnom nije poznato da prekomjeran unos hrane bogate kalijem zbog psihijatrijskog poremećaja može izazvati hiperkalijemiju i u osoba sa zdravim bubrezima, koje nemaju povećani rizik za hiperkalijemiju (12, 16). U dostupnoj literaturi prije su opisana samo dva takva slučaja (154, 155). U prvom slučaju, adolescentica s poremećajem hranjenja jela je 20 banana na dan (154), dok se u drugom slučaju radilo o pacijentici sa shizofrenijom koja je bila hospitalizirana zbog prekomjernog uzimanja vode, odnosno psihogene polidipsije (155). Budući da su joj u bolnici zabranili da pije veliku količinu vode, zamijenila je vodu sokom od naranče i tako razvila hiperkalijemiju (155).
S obzirom na to da je hipokalijemija (a ne hiperkalijemija) tipičan nalaz poremećenih elektrolita u krvi pri poremećaju hranjenja, a smatra se da hrana bogata kalijem ne izaziva hiperkalijemiju u osoba sa zdravim bubrezima, navedeni opis slučaja hiperkalijemije zbog poremećaja hranjenja predstavlja novu spoznaju o uzrocima hiperkalijemije i odstupanjima elektrolita u krvi koja prate poremećaje hranjenja (12, 16).

5.7. Opisi slučajeva kao izvor novih saznanja

Premda ih neki smatraju manje vrijednim, klinička opažanja i opisi slučajeva uvelike doprinose napretku medicinske znanosti jer omogućavaju otkrića novih bolesti, neočekivanih (štetnih i korisnih) nuspojava kao i patofizioloških mehanizama bolesti (156). Tako je, primjerice, kliničko opažanje da se depresivnim bolesnicima koji su liječeni od tuberkuloze popravilo raspoloženje za vrijeme terapije iproniazidom, dovelo do otkrića prvog antidepresiva iproniazida iz skupine inhibitora monoaminooksidaze (157). Prema Vandenbrouckeu postoje dva usmjerenja medicinske znanosti: jednom je cilj procjena učinkovitosti intervencija, dok je drugom cilj otkriće i objašnjenje

mehanizma bolesti (158). Dok je randomizirana studija na vrhu hijerarhijske ljestvice metoda za procjenu učinkovitosti intervencija, opis slučajeva je na vrhu hijerarhijske ljestvice metoda za otkriće i objašnjenje mehanizma bolesti i poremećaja (158). Takva otkrića nisu unaprijed planirana, nego se dešavaju kada se opazi neobičan tijek bolesti ili kada se nađe neočekivani laboratorijski nalaz (158). Tako je u prethodno opisanom slučaju nađena hiperkalijemija za koju se u početku mislilo da je posljedica slučajnog prejedanja suhim voćem. S obzirom na to da je dobrovoljki savjetovano da smanji unos kalija u hrani, očekivalo se da će ponovljeni nalaz kalija tri tjedna poslije biti normalan. Tek kad se nalaz hiperkalijemije ponovio (što je bilo iznenađujuće), postalo je jasno da se ne radi o slučajnom, već namjernom prejedanju, najvjerojatnije zbog prije neprepoznatog poremećaja hranjenja (12). U tu se dijagnozu uklapa i izjava dobrovoljke o ranijem prejedanju (engl. *binging*) što se u početku nije činilo klinički značajnim. Nadalje, tu dijagnozu podržavaju i dva prethodno objavljena slučaja hiperkalijemije zbog prekomjernog unosa hrane bogate kalijem uzrokovanog duševnim poremećajima (154, 155).

Reakcija dobrovoljke na isključenje iz studije također podupire psihijatrijsku dijagnozu. Kad je obaviještena da je isključena iz studije s električnim šokovima, prvenstveno iz sigurnosnih razloga jer ima potencijalno opasan elektrolitski poremećaj zbog poremećaja hranjenja, dobrovoljka je izjavila da joj je potreban novac i zatražila da se pretraga elektrolita ponovi. Kad joj je rečeno da nije podobna za studije duševnog zdravlja, ali da se može prijaviti za druge studije na NIH-u, izjavila je da bi jako željela primiti električne šokove (engl. “but I'd really like to get shocked“). Tijekom sljedećih nekoliko tjedana nazivala je istraživače u NIMH-u i zahtijevala da je uključe u studiju s električnim šokovima, tako da je i voditelj studije koji nije kliničar već eksperimentalni psiholog zaključio da se ne radi o psihički zdravoj osobi.

Slučaj dobrovoljke s rekurentnom hiperkalijemijom također potvrđuje prijašnje opažanje da jedan pregled nije uvijek dovoljan da bi se procijenilo duševno zdravlje dobrovoljaca (5). U prijašnjoj studiji nađeno je da se psihički poremećaji zdravih dobrovoljaca, uključujući i psihozu, ponekad otkriju tek nakon što su dobrovoljci primljeni u studiju kao zdravi (5). U toj je studiji u osam dobrovoljaca koji su smatrani duševno zdravim temeljem probira liječnika psihijatra, dijagnoza psihijatrijskog poremećaja postavljena tek poslije na temelju promatranja dobrovoljaca tijekom sudjelovanja u studijama (5). Navedeno potvrđuje teškoće u vrednovanju duševnog zdravlja ako dobrovoljci negiraju psihičke simptome.

Oba prethodno opisana poremećaja hranjenja, odnosno teška pothranjenost zbog anoreksije nervoze i rekurentna hiperkalijemija, primjeri su tjelesne manifestacije duševnih poremećaja koji se nisu otkrili putem anamneze i SCID-a jer su dobrovoljke negirale simptome poremećaja hranjenja kao i ostale psihičke simptome. U oba slučaja postojao je povećani rizik za srčanu aritmiju i smrt zbog zastoja srca, a njihovo uključivanje u studije utjecalo bi i na valjanost znanstvenih rezultata jer se ne radi o psihički zdravim osobama.

5.8. Ostale tjelesne manifestacije psihijatrijskih poremećaja i zloporabe droga

Neki drugi nalazi cjelovitoga liječničkog pregleda provedenog u ovoj studiji (npr. hipertenzija, tahikardija, kronični hepatitis B, kronični hepatitis C, HIV-infekcija) također su moguća posljedica prethodno neprepoznatih psihijatrijskih poremećaja ili zloporabe droga i alkohola, koje su dobrovoljci prikrili tijekom anamneze i SCID-a. Tako je, primjerice, u zdravog dobrovoljca koji je prethodno imao normalan tlak otkrivena teška hipertenzija (202/87), koja je bila posljedica uzimanja droge. Naime, tek nakon daljnjeg ispitivanja, dobrovoljac je priznao da je uzimao kokain. Nadalje, kod dobrovoljca s anksioznim poremećajem kod kojeg je pregledom medicinske dokumentacije otkrivena prijašnja ovisnost o raznim drogama, kao i kod nekoliko dobrovoljaca koji su priznali prijašnju uporabu droga, otkriveni su kronični hepatitis C, kronični hepatitis B i infekcija HIV-om. Poznato je da intravensko uzimanje droga predstavlja rizik za hepatitis B, hepatitis C i HIV-infekciju (159).

5.9. Uloga EKG-a u procjeni podobnosti dobrovoljaca za studije

Za razliku od fizikalnog pregleda i laboratorijske obrade, probir EKG-om u našem uzorku mladih dobrovoljaca nije otkrio značajne poremećaje krvožilnog sustava niti utjecao na podobnost dobrovoljaca za uključenje u studije. To ne iznenađuje s obzirom na mlađu dob ispitanika (prosječna dob 28 godina) i nisku učestalost srčanih poremećaja u toj dobnoj skupini. Premda je 20 % nalaza EKG-a interpretirano kao promijenjeno ili granično, ti nalazi uglavnom nisu bili klinički značajni ili su bili lažno pozitivni. U samo jednom slučaju dobrovoljac je isključen zbog promijenjenog nalaza EKG-a, no taj je dobrovoljac trebao biti isključen već na temelju anamneze

(stanje iza operacije srčane pregrade) i nalaza fizikalnog pregleda (glasan šum na srcu). Slični rezultati nađeni su i u studiji koja je specifično istražila ulogu EKG-a u probiru dobrovoljaca u psihijatrijskim istraživanjima (13). Ta studija uključila je 500 dobrovoljaca bez kardioloških simptoma koji su imali negativnu kardiološku anamnezu i normalan fizikalni pregled. Dobrovoljci s kardiološkim simptomima (npr. palpitacije, bol u prsima) i promijenjenim nalazima fizikalnog pregleda (npr. šum na srcu) bili su isključeni iz te studije (13). Promijenjeni nalazi EKG-a izazvali su nekim slučajevima zabrinutost dobrovoljaca, dodatne pretrage kao i neopravdano isključenje iz drugih studija. Tako se, primjerice, 20-godišnji zdravi dobrovoljac zabrinuo da ima srčani poremećaj jer je bio isključen iz jedne druge studije zbog atrioventrikulskog bloka prvog stupnja (13). Naime, istraživači koji se bave psihijatrijskim istraživanjima nisu uvijek upoznati s kliničkim značenjem promijenjenih nalaza EKG-a i često misle da oni ukazuju na srčani poremećaj (13). Općenito nije poznato da, uz izraženu bradikardiju (najniža srčana frekvencija u našoj skupini bila je 38 otkucaja u minuti u 25-godišnje trkačice maratona), neki od promijenjenih nalaza EKG-a kao što su hipertrofija lijeve klijetke prema kriterijima voltaže, atrioventrikulski blok prvog stupnja te nepotpuni blok desnog snopića, mogu biti posljedica intenzivnog vježbanja (160). Prestankom vježbanja ti se nalazi EKG-a nakon nekog vremena povuku (160).

S druge strane, normalan nalaz EKG-a ne garantira odsustvo srčanih poremećaja, kao što ilustrira slučaj 22-godišnje studentice koja je imala niski tlak (90/60) i jednu sinkopalnu epizodu prije nekoliko godina. U vrijeme probira za studiju s električnim šokovima, dobrovoljka je trenirala za svoj prvi maraton. Izjavila je da njezina majka ima hipertrofijsku kardiomiopatiju, ali da je ta bolest kod nje isključena na temelju negativnog nalaza ehokardiografije. Hipertrofijska kardiomiopatija (HCM) je složena i heterogena, relativno česta genetski uvjetovana bolest srčanog mišića s prevalencijom od oko 1 u 500 ljudi (161). Premda u izuzetno rijetkim prilikama, HCM je najčešći uzrok iznenadne smrti zbog srčane bolesti u osoba ispod 30 godina starosti, što može biti izazvano teškim tjelesnim naporom (161). Iako se HCM obično otkrije pomoću EKG-a, EKG je u ovom slučaju pokazao Q-valove koji nisu bili klinički značajni, te je očitan kao „ inače normalan“. S obzirom na obiteljsku anamnezu i raniju sinkopalnu epizodu zatraženo je mišljenje kardiologa koji je preporučio ponovni pregled pomoću ehokardiografije, jer je prva pretraga učinjena prije dvanaeste godine života. Ehokardiografijom nađeno je zadebljanje srčane pregrade koje je ukazivalo na vjerojatan HCM, pa je učinjena ergometrija, odnosno test opterećenja. Test je prekinut zbog pada sistoličkog tlaka s posljedičnom slabošću i vrtoglavicom. Naime, umjesto

očekivanog povišenja sistoličkoga krvnog tlaka zbog tjelesnog napora, kod ove dobrovoljke došlo je do pada tlaka zbog HCM-a. Srećom, dijagnoza hipertrofijske kardiomiopatije postavljena je dan prije planirane maratonske utrke. Ovaj slučaj ukazuje na važnost kliničkog prosuđivanja koje se temelji na objedinjavanju svih nalaza i informacija i ne oslanja se na nalaz jedne pretrage (u ovom slučaju normalan nalaza EKG-a).

5.10. Neželjene posljedice medicinskog probira

Dok je korist cjelovitoga liječničkog pregleda dobrovoljaca u psihijatrijskim istraživanjima neosporna, važno je spomenuti i neželjene posljedice probira. One uključuju lažno pozitivne rezultate i promijenjene nalaze koji nisu klinički značajni (relativno česta pojava kod probira EKG-om u mladih osoba), obilježavanje dobrovoljaca u medicinskoj dokumentaciji, dodatne pretrage, krivu interpretaciju rezultata, anksioznost dobrovoljaca te neopravdano isključenje dobrovoljaca iz studija (13—15). Tako primjerice neki popularni dodaci prehrani mogu uzrokovati lažno pozitivan test probira (imunoesej) na amfetamine (14, 162). Ako se isti uzorak mokraće ne pošalje i na dodatno testiranje pomoću GC-MS, dobrovoljac je neopravdano obilježen u medicinskoj dokumentaciji kao korisnik droga (14, 163, 164). Povišeni jetreni enzimi zbog ozljede mišića mogu se krivo interpretirati kao ozljeda jetre, ako se ne provjeri i mišićni enzim kreatin kinaza i ne uzme detaljna anamneza intenziteta i vrste vježbanja (15, 165, 166). Naime, mnogi zdravi dobrovoljci intenzivno vježbaju, dižu utege i pripremaju se za maratone i druga natjecanja što dovodi do ozljede mišića.

S obzirom na to da probir dobrovoljaca može imati i neželjene posljedice, važno je pažljivo odabrati dijagnostičke testove kako bi se štetne posljedice probira svele na najmanju moguću mjeru. Pritom je potrebno uzeti u obzir rizike i znanstvene ciljeve pojedine studije kako bi se osigurali sigurnost dobrovoljaca i vrijednost znanstvenih rezultata. Tako primjerice laboratorijske pretrage, osim testa na trudnoću i droge, uglavnom nisu potrebne u fMRI studijama jer one imaju minimalan rizik. S druge strane, laboratorijske pretrage su indicirane u mnogim psihofarmakološkim protokolima, kako bi se isključili dobrovoljci s već postojećim poremećajima kao što su, primjerice, poremećaji jetra i bubrega, anemija te poremećaji elektrolita. Nadalje, probir dobrovoljaca objektivnim metodama važan je i za istraživanja koja koriste kvantitativne

neurofiziološke i neurokognitivne mjere funkcije živčanog sustava, kako bi se isključili ispitanici koji ne zadovoljavaju uvjete podobnosti i stoga negativno utječu na vrijednost znanstvenih rezultata (139). EKG je indiciran u studijama koje imaju srčani rizik kao i u istraživanjima novih lijekova. S obzirom na to da pet studija koje su zahtijevale probir EKG-om u našem uzorku nisu imale značajan kardiološki rizik, probir EKG-om vjerojatno nije bio indiciran za mlađe ispitanike (< 45 godina starosti) s negativnom kardiološkom anamnezom i normalnim nalazom fizikalnog pregleda.

5.11. Praktične implikacije ovog istraživanja

Naša studija, osim što informira istraživače duševnog zdravlja o važnosti cjelokupnoga medicinskog pregleda, ima i praktično značenje za provođenje kliničkih istraživanja na NIMH-u. Tako primjerice do rasprave o kriterijima podobnosti i odgovarajućim metodama probira dolazi prije, tijekom planiranja novih studija i pisanja protokola. S jedne strane vodi se računa da kriteriji podobnosti budu jasni i da ne budu previše strogi, dok se s druge strane vodi računa o sigurnosti dobrovoljaca i valjanosti znanstvenih rezultata. U tu raspravu se po potrebi uključuju i drugi stručnjaci. Tako je, primjerice, kardiolog konzultiran kako bi se odredile dozvoljene granične vrijednosti arterijskog tlaka i pulsa za studiju u kojoj su ispitanici trebali primiti metilfenidat (psihostimulans koji povisuje krvni tlak) i propranolol (beta blokator koji snizuje krvni tlak i srčanu frekvenciju).

Stečena iskustva dovela su do toga da su istraživači dobro informirani o slabostima probira EKG-om u mladih zdravih ispitanika, tako da se ta pretraga sada koristi selektivno, tj. kod starijih ispitanika i u studijama koje imaju kardiološki rizik. Nadalje, u studijama koje zahtijevaju EKG (npr. koje uključuju nove i nedovoljno poznate lijekove), ispitanici su unaprijed (za vrijeme informiranog pristanka za protokol probira) informirani o slabostima te pretrage, odnosno činjenici da se u oko 20 % slučajeva očekuju promijenjeni nalazi EKG-a koji nisu klinički značajni kao i lažno pozitivni nalazi. To znatno smanjuje anksioznost ispitanika povezanu s promijenjenim nalazima EKG-a (13). Tijekom uzimanja anamneze posvećuje se veća pažnja pitanjima o intenzitetu i vrsti tjelovježbe kako bi se ispravnije interpretirali rezultati EKG-a (npr. hipertrofija lijeve klijetke, atrioventrikulski blok prvog stupnja) kao i nalazi povišenih jetrenih enzima. Iz istog razloga uključuje se i mišićni enzim kreatin kinaza za studije koje zahtijevaju jetrene enzime.

S obzirom na to da etičko povjerenstvo NIMH-a ne dozvoljava pregled medicinske dokumentacije dobrovoljaca prije potpisivanja informiranog pristanka, od dobrovoljaca se traži pristanak za pregled medicinske dokumentacije tijekom telefonskog intervjua. Ako se pregledom medicinske dokumentacije nađu razlozi za isključenje (npr. zloporaba droga ili hipertenzija), dobrovoljac se ne poziva na vrednovanje u kliniku. Time je poboljšana efikasnost vrednovanja dobrovoljaca u klinici.

5.12. Ograničenja studije

Ovo istraživanje ima ograničenja, između ostalog i zbog retrospektivne metode. Varijabilnost kriterija podobnosti, kao i opsega i redoslijeda probira tjelesnog i duševnog zdravlja ispitanika uzrokuju poteškoće u praćenju i interpretiranju rezultata. Međutim, kako se radi o opisnoj opservacijskoj studiji, u kojoj je cilj bio istražiti nalaze medicinskog probira i opisati slikovite slučajeve, retrospektivna metoda je primjerena. Naime, primjerenost određene znanstvene metode ovisi o cilju istraživanja (167).

Nadalje, stječe se krivi dojam o niskoj učestalosti psihijatrijskih poremećaja u skupini zdravih dobrovoljaca, koja je znatno niža nego u prethodno objavljenim istraživanjima (1—10). Jedan od razloga je taj što dobrovoljci koji su prvo bili vrednovani putem SCID-a i koji nisu zadovoljili psihijatrijske uvjete podobnosti, nisu bili podvrgnuti cjelovitom liječničkom pregledu već su odmah isključivani (11). Njihov broj nije zabilježen. Stoga je stvarna učestalost psihijatrijskih poremećaja u zdravih dobrovoljaca koji su se prijavili za sudjelovanje u devet prethodno opisanih studija veća nego što pokazuje ovo istraživanje. Međutim, cilj ovog istraživanja nije bio prikazati učestalost psihijatrijskih razloga nepodobnosti i ulogu SCID-a u probiru duševnog zdravlja, nego istražiti ulogu cjelovitoga liječničkog pregleda u odabiru dobrovoljaca.

Medicinska dokumentacija dobrovoljaca koji su prije sudjelovali u studijama na NIH-u nije uvijek bila dostupna, a broj pregleda medicinske dokumentacije nije bio zabilježen. Stoga je moguće da su u studije uključeni i neki ispitanici koji bi bili isključeni na temelju pregleda medicinske dokumentacije.

5.13. Važnost medicinskog probira za provođenje kriterija podobnosti

Opisane smjernice koje su donesene kako bi se zaštitila prava i sigurnost dobrovoljaca, uglavnom naglašavaju važnost informiranog pristanka i ulogu neovisnih etičkih povjerenstava koja odobravaju studije na temelju procjene rizika i dobrobiti istraživanja, dok se uloga medicinskog probira rijetko spominje. Međutim, upravo je medicinski probir od ključne važnosti za zaštitu zdravlja dobrovoljaca, kao i znanstvenog integriteta studija. Naime, nije dovoljno imati kriterije podobnosti koji štite zdravlje dobrovoljaca i osiguravaju znanstvenu valjanost studija ako se ti kriteriji ne provode. Glavna svrha medicinskog probira je provođenje kriterija podobnosti. Medicinskim probirom isključuju se dobrovoljci čije bi sudjelovanje u studijama moglo dovesti do oštećenja zdravlja pa i smrti (168). Tako je, primjerice, žena s teškom astmom dobila *status asthmaticus* i umrla za vrijeme sudjelovanja u studiji iz koje je trebala biti isključena, jer je studija isključivala pacijente s teškom astmom (168). U našem je uzorku nekoliko dobrovoljaca imalo povećani rizik za oštećenje zdravlja pa i posljedičnu smrt, zbog teških zdravstvenih poremećaja kao što su anoreksija nervoza, hiperkalijemija i teška hipertenzija. Dužnost je istraživača da smanji mogućnost ozljede ispitanika i da, imajući u vidu da neki dobrovoljci prikrivaju zdravstvene poremećaje, primijeni objektivne metode probira kojima se mogu otkriti poremećaji, koje su dobrovoljci prikrili ili ih nisu svjesni. To naročito vrijedi za neterapijske studije u kojima je rizik za oštećenje zdravlja veći od minimalnog rizika i u kojima nema koristi za zdravlje ispitanika. Smrt zdravog dobrovoljaca u kliničkim istraživanjima nije samo tragičan događaj za pojedinca i obitelj, već ima negativne posljedice na cjelokupna klinička istraživanja (134, 169).

Ova disertacija dokumentira važnost cjelokupnoga medicinskog probira za sigurnost dobrovoljaca i znanstvenu valjanost psihijatrijskih istraživanja, a prvi put su istražene i neželjene posljedice probira. Treba napomenuti da nema dovoljno znanja niti suglasja o mnogim zdravstvenim poremećajima i lijekovima koji bi mogli utjecati na rezultate psihijatrijskih istraživanja. Medicinski uvjeti podobnosti i odgovarajuće metode medicinskog probira rijetko se raspravljaju u psihijatrijskoj literaturi. Stoga su potrebna daljnja istraživanja i rasprava o navedenim pitanjima, kako bi se standardizirao medicinski probir i poboljšala sigurnost dobrovoljaca kao i znanstvena valjanost studija duševnog zdravlja.

6. ZAKLJUČCI

1. Cjeloviti liječnički pregled koji se sastoji od anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijske obrade i pregleda dostupne medicinske dokumentacije otkrio je znatan broj zdravstvenih poremećaja u zdravih dobrovoljaca i dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti, koji potencijalno ugrožavaju sigurnost dobrovoljaca i valjanost znanstvenih rezultata.
2. Objektivnim metodama probira koje uključuju fizikalni pregled, laboratorijske pretrage i pregled dostupne medicinske dokumentacije otkriveni su i psihički poremećaji (npr. anoreksija nervoza, zloporaba droga) koje su dobrovoljci zatajili tijekom probira duševnog zdravlja putem strukturiranoga kliničkog intervjua i psihijatrijske anamneze.
3. Probir EKG-om u skupini mladih dobrovoljaca često je rezultirao pozitivnim nalazima koji nisu klinički značajni, kao i lažno pozitivnim nalazima, što nije utjecalo na podobnost za studije.
4. Otkriveno je da hiperkalijemija može biti uzrokovana poremećajem hranjenja, što predstavlja novu spoznaju o etiologiji hiperkalijemije kao i novu spoznaju o promjenama elektrolita u krvi kao posljedici poremećaja hranjenja.
5. Rezultati ove studije ukazuju na povezanost duševnog i tjelesnog zdravlja te na komplementarnost medicinskog i psihijatrijskog probira dobrovoljaca u psihijatrijskim istraživanjima.

7. SAŽETAK

Dok obilje literature ukazuje na važnost psihijatrijskog probira zdravih dobrovoljaca koji sudjeluju u istraživanjima mentalnog zdravlja, ovo je prva studija kojom se detaljno istražuje uloga cjelovitoga liječničkog pregleda. Analizirani su rezultati medicinskog pregleda u 476 dobrovoljaca bez psihijatrijskih poremećaja i 64 dobrovoljaca s poremećajima anksioznosti kako bi se utvrdili učestalost i razlozi njihovog isključivanja iz studija. Svim dobrovoljcima uzeta je anamneza i napravljen fizikalni pregled, a kod 37 % dobrovoljaca učinjeni su laboratorijska obrada i EKG. Isključeno je 110 (20,4 %) dobrovoljaca, a stope isključenja bile su slične za zdrave dobrovoljce i dobrovoljce s anksioznim poremećajima. Pomoću fizikalnog pregleda, laboratorijskih pretraga te pregleda dostupne medicinske dokumentacije, tj. objektivnih metoda probira pronađeno je 55,1 % svih isključenja. Premda su ispitanici bili mladi i relativno zdravi, otkrivena su stanja koja mogu negativno utjecati na sigurnost dobrovoljaca i vrijednost znanstvenih rezultata (npr. teška hipertenzija, hepatitis C). Zahvaljujući objektivnim metodama probira, otkriveni su i psihijatrijski poremećaji (npr. poremećaji hranjenja, zloporaba droga), koje su dobrovoljci prikrili tijekom probira duševnog zdravlja. Iako je 20 % nalaza EKG-a očitano kao „promijenjen“ ili „graničan“, probir EKG-om nije otkrio značajne kardiološke poremećaje niti utjecao na podobnost za studije u ovom uzorku mladih dobrovoljaca. Otkriveno je da hiperkalijemija može biti uzrokovana poremećajem hranjenja, što predstavlja novu spoznaju o etiologiji hiperkalijemije i o elektrolitskim abnormalnostima zbog poremećaja hranjenja. Ovo istraživanje dokumentira komplementarnost medicinskog i psihijatrijskog probira te ukazuje na potrebu da se standardizira medicinski probir dobrovoljaca u psihijatrijskim istraživanjima.

8. SUMMARY

The importance of medical screening of volunteers in psychiatric research

While previous reports demonstrate the importance of mental health screening of healthy volunteers in psychiatric research, this is the first study that specifically explores the role of medical screening. Findings on medical screening in 476 healthy volunteers and 64 volunteers with anxiety disorders were analyzed to determine rates and reasons for exclusion from studies. All subjects had history and physical examination and 37 % of participants completed laboratory assessment and ECG. One-hundred ten (20.4%) of volunteers were excluded. Exclusion rates were similar for healthy volunteers and patients. Out of all exclusions, 55.1 % were found by physical exam, laboratory testing and medical record review, i.e., objective methods of screening. Although the study population was young and relatively healthy, conditions were detected that could have a profound influence on the safety of participants and validity of research results (e.g., severe hypertension, hepatitis C). Owing to objective methods, medical screening also detected psychiatric disorders (e.g., eating disorders, drug abuse) that volunteers denied during the psychiatric screening. Although 20% of volunteers were labelled as having an abnormal or borderline ECG, screening ECGs did not detect significant cardiac pathology or affect eligibility for studies in this sample of young volunteers. It was discovered that hyperkalemia can be caused by an eating disorder, which represents a new finding about the etiology of hyperkalemia as well as a new finding about electrolyte abnormalities due to eating disorders. These findings demonstrate the complementary nature of medical and psychiatric evaluation and underscore the need to develop further standards in medical screening procedures in psychiatric research.

9. LITERATURA

1. Pollin W, Perlin S. Psychiatric evaluation of "normal" control volunteers. Am J Psychiatry 1958;115:129-33.
2. Halbreich U, Bakhai Y, Bacon KB i sur. The normalcy of self-proclaimed "normal volunteers". Am J Psychiatry 1989;146:1052-5.
3. Risch SC, Levine RJ, Jewart RD, Eccard MB, McDaniel JS, Risby ED. Ensuring the normalcy of "normal" volunteers. Am J Psychiatry 1990;147:682-3.
4. Thaker GK, Moran M, Lahti A, Adami H, Tamminga C. Psychiatric morbidity in research volunteers. Arch Gen Psychiatry 1990;47:980.
5. Shtasel DL, Gur RE, Mozley PD i sur. Volunteers for biomedical research. Recruitment and screening of normal controls. Arch Gen Psychiatry 1991;48:1022-5.
6. Schechter D, Strasser TJ, Santangelo C, Kim E, Endicott J. "Normal" control subjects are hard to find: A model for centralized recruitment. Psychiatry Res 1994;53:301-11.
7. Schechter D, Singer TM, Kuperman J, Endicott J. Selection of "normal" control subjects for psychiatric research: update on a model for centralized recruitment. Psychiatry Res 1998;79:175-85.
8. Huang DB, Koo H, Dougherty D, Hassan Y. Psychopathology among persons responding to participation as normal controls in behavioral research. Compr Psychiatry 2003;44:83-7.
9. Schechter D, Lebovitch R. Normal controls are expensive to find: methods to improve cost effectiveness of the screening evaluation. Psychiatry Res 2005;136:69-78.
10. Bunce SC, Noblett KL, McCloskey MS, Coccaro EF. High prevalence of personality disorders among healthy volunteers for research: implications for control group bias. J Psych Res 2005;39:421-30.
11. Pavletic AJ, Luckenbaugh DA, Pao M, Pine DS. The importance of medical screening of volunteers participating in research on mental illness. Prim Psychiatry 2008;15:71-76.
12. Pavletic AJ. Hyperkalemia induced by excessive consumption of dried fruits-manifestation of an undiagnosed eating disorder? Psychosomatics 2011;52:494-5.

13. Pavletic AJ, Pao M, Pine DS, Luckenbaugh DA, Rosing DR. Screening electrocardiograms in psychiatric research: implications for physicians and healthy volunteers. Int J Clin Pract 2014;68:117-21.

14. Pavletic AJ, Pao M. Popular dietary supplement causes false positive screen for amphetamines. Psychosomatics 2014;55:206-7.

15. Pavletic AJ, Pao M, Wright ME. Exercise - induced elevation of liver enzymes in a healthy female research volunteer. Psychosomatics 2015;56:204-5.

16. Pavletic AJ. An integrated view of potassium homeostasis. N Engl J Med 2015;373:1786-7.

17. Galin JI. A historical perspective on clinical research. U: Galin JI, Ognibene F, ur. Principles and practice of clinical research. NewYork: Elsevier; 2012, str. 1-15.

18. Daniel 1:11-16. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: https://www.bible.com/bible/314/dan.1.11-16.tlv

19. Chalmers I. The James Lind Initiative. J R Soc Med 2003;96:575-6.

20. Lind J. A Treatise of the Scurvy. In Three Parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure of that disease.Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: Printed by Sands, Murray and Cochran for A Kincaid and A Donaldson, 1753. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.jameslindlibrary.org/lind-j-1753/

21. Bendinger E. Gerhard Hansen: hunter of the leprosy bacillus. Hosp Pract 1989;24:145-53.

22. Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. Br Med J 1996;313:1445-9.

23. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes research ethical? JAMA 2000;283:2701-2711.

24. Chaves-Carballo E. Clara Maass, yellow fever and human experimentation. Mil Med 2013;178:557-62.

25. Miller FG. Clinical research before informed consent. Kennedy Ins Ethics J 2014;24:141-57.

26. Hill B. Memories of the British Streptomycin trial in tuberculosis-The first randomized clinical trial. Control Clin Trials 1990;11:77-9.

27. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948;2:769-82.

28. Leaning J. War crimes and medical science. BMJ 1996;313:1413-5.

29. Barondess J. Medicine against society: lessons from the Third Reich. JAMA 1996;276:1657-61.

30. Grodin MA, Annas GJ. Legacies of Nuremberg. Medical ethics and human rights. JAMA 1996;276:1682-3.

31. Whymant R. The butchers of Harbin: Experimentation on POWs-Japan, World War II. Conn Med 1983;47:163-5.

32. Welie S, Berghmans R. Inclusion of patients with severe mental illnesss in clinical trials. CNS Drugs 2006;20:67-83.

33. Hornblum AM. They were cheap and available: prisoners as research subjects in twentieth century America. BMJ 1997;315:1437-41.

34. Rugaber W. Prison drug and plasma projects leave fatal trail. New York Times 1969, July 29. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.internetpirate.com/blood.htm

35. Rothman DJ. Henry Beecher revisited. N Engl J Med 1987;317:1195-9.

36. The Nuremberg code. JAMA 1996;276:1691.

37. Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg trial: a reappraisal. JAMA 1998;276:1662-6.

38. Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med 1966;274:1354-60.

39. Brandt AM. Racism and research. The case of the Tuskagee syphilis study. Hastings Cent Rep 1978;8:21-29.

40. Rice TW. The historical, ethical and legal background of human-subjects research. Respir Care 2008;53:1325-9.

41. Whitaker R. Doing harm: research on the mentally ill. Lure of riches fuels testing. Boston Globe 1998, November 17. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://psychrights.org/Stories/SusanEndersbe.htm

42. Elliot C. The University of Minnesota's medical research mess. New York Times 2015, May 26. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.nytimes.com/2015/05/26/opinion/the-university-of-minnesotas-medical-research-mess.html

43. Lemmens T, Miller PB. The human subjects trade: ethical and legl issues surrounding recruitment incentives. J Law Med Ethics 2003;31:398-418.

44. Lemmens T, Miller PB. Regulating the market in human research participants. PLoS Med 2006;3:1237-41.

45. WMA Declaration of Helsinki-Ethical principles for medical research involving human subjects.1964, zadnji puta obnovljeno 2013. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/

46. Grady C. Ethical principles in clinical research. U Galin JI, Ognibene F, ur. Principles and practice of clinical research. New York: Elsevier; 2012, str. 19-30.

47. The Belmont Report. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html

48. Stones M, McMillan J. Payment for participation in research: a pursuit for the poor? J Med Ethics 2010;36:34-6.

49. U.S. Code of Federal Regulations Title 45. Part 46. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html

50. Hudson KL, Collins FS. Bringing the Common Rule into the 21st Century. N Engl J Med 2015;373:2293-6.

51. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. N Engl J Med 2015;372:793-5.

52. The White House Hosts a Precision Medicine Initiative Summit. February 25, 2016. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: https://www.whitehouse.gov/photos-and-video/video/2016/02/25/white-house-hosts-precision-medicine-initiative-summit

53. Emanuel EJ. Reform of clinical research regulations, finally. N Engl J Med 2015;373:2296-9.

54. United States Department of Health and Human Services. Office for Human Research Protection (OHRP). Informed consent checklist: basic and additional elements (1998). Pregledano 16. 3. 2016. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.hhs.gov/ohrp/policy/consentckls.html

55. Wichman A. Institutional Review Boards. U: Galin JI, Ognibene F, ur. Principles and practice of clinical research. New York: Elsevier; 2012, str. 53-65.

56. Patient recruitment at the NIH Clinical Center. Obnovljeno 10. 3. 2016. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://clinicalcenter.nih.gov/recruit/

57. Obad M, Rumboldt Z. Komisija za lijekove u splitskoj bolnici. Liječ Vjesn 1978;100:260.

58. Rumboldt Z. Pristanak obaviještenog pacijenta u Hrvatskoj. Liječ Vjesn 2014;136:173-4.

59. Council for International Organization of Medical Societies 2002. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Commentary on guideline 13. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.recerca.uab.es/ceeah/docs/cioms.pdf

60. Levine C, Faden R, Grady C, Hammerschmidt D, Eckenwiler L, Sugarman J. The limitations of "vulnerability" as a protection for human research participants. Am J Bioethics 2004;4:44-9.

61. Macklin R. Bioethics, vulnerability and protection. Bioethics 2003;17:472-86.

62. Michaels R, Marzuk PM. Progress in psychiatry (first of two parts). N Engl J Med 1993;329:552-60.

63. Michaels R, Marzuk PM. Progress in psychiatry (second of two parts). N Engl J Med 1993;329:628-38.

64. Jukić V, Hotujac Lj. Povijest psihijatrije. U: Hotujac Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 1-12.

65. Dunn LB, Candilis PJ, Roberts LW. Emerging empirical evidence on the ethics of schizophrenia research. Schizophr Bull 2006;32:47-68.

66. Anderson KK, Mukherjee SD.The need for additional safeguards in the informed consent process in schizophrenia research. J Med Ethics. 2007;33:647-50.

67. Kramarić M, Filipčić I, Galešev Sekušak S. Uspostavljanje granica etički dopustivog u istraživanjima ranjive populacije. Soc Psih 2007;35:169-79.

68. Bagarić D, Živković M, Čurković M, Radić K, Brečić P. Informed consent in psychiatric research - concepts and challenges. Psychiatr Danub 2014;26:271-6.

69. DuBois JM, Bante H, Hadley BW. Ethics in psychiatric research: A review of 25 years of NIH-funded empirical research projects. AJOB Prim Res 2011;2:5-17.

70. Jeste DV, Depp CA, Palmer BV. Magnitude of impairment in decisional capacity in people with schizophrenia compaired to normal subjects: An overview. Schizophr Bull 2006;32:121-8.

71. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D i sur. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. J Affect Disord 2007;101:201-9.

72. Hotujac Lj. Shizofrenija i sumanuti poremećaji. U: Hotujac Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 147-64.

73. Appelbaum PS, Grisso T. MacCAT-CR. MacArthur Competence Assessment Tool for clinical research. Sarasota, FL: Professional Resource Press; 2001.

74. Elliot C. Caring about risks. Are severely depressed patients competent to consent to research? Arch Gen Psych 1997;54:113-6.

75. Candilis PJ, Fletcher KE, Geppert CM, Lidz CW, Appelbaum PS. A direct comparison of research decision-making capacity: Schizophrenia/schizoaffective, medically ill, and non-ill subjects. Schizophr Res 2008;99:350-8.

76. DuVal G. Ethics in psychiatric research: Study design issues. Can J Psych 2004;49:55-9.

77. D'Souza DC, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Symptom provocation studies in psychiatric disorders: Scientific value, risks and future. Biol Psychiatry 1999;46:1060-80.

78. Miller FG. Placebo controlled trials in psychiatric research: An ethical perspective. Biol Psychiatry 2000;47:707-16.

79. Whitaker R. Doing harm: research on the mentally ill. Testing takes human toll. Boston Globe 1998, November 15. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.narpa.org/doing.harm.htm

80. Kong D, Whitaker R. Doing harm: research on the mentally ill. Boston Globe 1998, November 15-18.

81. Research involving persons with mental disorders that may affect decission making capacity. Rockville, MD, November 12, 1998.

82. Capron AM. Ethical and human-rights issues in research on mental disorders that may affect decision-making capacity. N Engl J Med 1999;340:1430-4.

83. Marshall E. NIMH to screen studies for science and human risks. Science 1999;283:464-5.

84. Hyman SE. Protecting patients, preserving progress: Ethics in mental health illness research. Acad Med 1999;74:258-9.

85. Miller FG, Fins JJ. Protecting vulnerable research subjects without unduly constraining neuropsychiatric research. Arch Gen Psychiatry 1999;56:701-2.

86. Michels R. Are research ethics bad for our mental health? N Engl J Med 1999;340:1427-30.

87. Tishler CL, Bartholomae S. Repeat participation among normal healthy research volunteers: professional guinea pigs in clinical trials? Perspect Biol Med 2003;46:508-20.

88. Motluk A. Occupation: lab rat. New Sci 2009;203:40-3.

89. Helms R, ur. Guinea pig zero. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.guineapigzero.com

90. Council for Clinical Research Subject Safety and Data Integrity. Pervasive fraud in the clinical trial world. Video 2010. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: https://www.youtube.com/watch?v=m_k-ktAgBBU

91. Dresser R. Subversive subjects; rule-breaking and deception in clinical trials. J Law Med Ethics 2013;41:829-40.

92. Resnik DB, McCann DJ. Deception by research participants. N Engl J Med 2015;373:1192-3.

93. Elliot C, Abadie R. Exploiting a research underclass in phase 1 clinical trials. N Engl J Med 2008;358:2316-7.

94. Valdman M. On the morality of guinea-pig recruitment. Bioethics 2010; 24; 287-94.

95. Resnik DB, Koski G. A national registry for healthy volunteers in phase 1 clinical trials. JAMA 2011;305:1236-7.

96. Jaillon P. Healthy volunteers data bank: where and how? Fundam Clin Pharmacol (Supplement) 1990;4:177-81.

97. The Over-volunteering prevention system. What is TOPS? [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.hra.nhs.uk/about-the-hra/our-committees/the-over-volunteering-prevention-system/

98. Yanini GM, Marone C. A new job: research volunteer? Swiss Med Wkly 2005;135:315-7.

99. Vrhovac R, Francetic I, Rotim K. Drug trials on healthy volunteers in Yugoslavia. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1990;28;375-9.

100. McCann DJ, Petry NM, Bresell A, Isacsson E, Wilson E, Alexander RC. Medication nonadherence, "profesional subjects" and apparent placebo responders-overlapping challenges for medications development. J Clin Psychopharmacol 2015;35:566-73.

101. Khin NA,Chen Y-F, Yang Y i sur. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug application. J Clin Psychiatry 2011;72:464-72.

102. Shiovitz TM, Zarrow ME, Shiovitz AM, Bystritsky AM. Failure rate and "professional subjects" in clinical trials of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2011;72:1284.

103. Shiovitz TM, Wilcox CS, Gevorgyan L, Shawkat A. CNS sites cooperate to detect duplicate subjects with a clinical trial subject registry. Innov Clin Neurosci 2013;10:17-21.

104. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publications of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008;358:252-60.

105. Lidz CW, Appelbaum PS. The therapeutic misconception: Problems and solutions. Med Care 2002;40 (Suppl):55-63.

106. Hebert-Croteau N, Brisson J, Lemaire J, Latreille J. The benefit of participating to clinical research. Breast Cancer Res Treat 2005;91:279-81.

107. Bleyer A, Montello M, Budd T, Saxman S. National survival trends of young adults with sarcoma: lack of progress is associated with lack of clinical trial participation. Cancer 2005;103:181-7.

108. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V i sur. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 2005;45:6519-60.

109. Deucshl G, Schade-Brittinger C, Krack P i sur. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006;355:896-908.

110. Sheridan K. Cancer was killing her. She tried immunotherapy. Washington Post, November 10, 2014. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: https://www.washingtonpost.com/national/health-science/cancer-was-killing-her-she-tried-immunotherapy/2014/11/10/0b252ae8-4fb4-11e4-babe-e91da079cb8a_story.html

111. Rosenberg SA. CCR 20th anniversary commentary: Autologous T cells-The ultimate personalized drug for the immunotherapy of human cancer. Cancer Res 2015;21:409-11.

112. NIH U.S. National Library of Medicine. FAQ ClinicalTrials.gov - Clinical Trials Phases 2001, obnovljeno 2008. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: www.nlm.nih.gov/services/ctphases.html

113. London drug trial catastrophe - collapse of science and ethics. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.i-sis.org.uk/LDTC.php

114. Chan S. 6 hospitalized, one of them brain-dead, after drug trial in France. New York Times 2016, January 16. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.nytimes.com/2016/01/16/world/europe/french-drug-trial-hospitalization.html

115. Ogilvie RI. The death of a volunteer research subject: lessons to be learned. CMAJ 2001;65:1335-7.

116. Savulescu J, Spriggs M. The hexamethonimum asthma study and the death of a normal volunteer in research. J Med Ethics 2002;28:3-4.

117. NIH Clinical Center. Patient Recruitment - Healthy Volunteers. Obnovljeno 2015. [Internet, citirano 24. 4. 2016.]. Dostupno na: http://clinicalcenter.nih.gov/recruit/volunteers.html

118. NIH Clinical Center. Program for Healthy Volunteers [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://clinicalcenter.nih.gov/participate/studies/healthy_vol_prg.shtml

119. NIH Clinical Center. Patient Education - Partners in Research: Volunteer patients and the NIH Clinical Center. [Internet, citirano 25. 4. 2015.]. Dostupno na: http://www.cc.nih.gov/participate/_pdf/partners.pdf

120. NIH Clinical Center. Search the Studies-NIH Clinical Research Studies [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://clinicalstudies.info.nih.gov

121. ClinicalTrials.gov. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: https://Clinicaltrials.gov

122. NIH Clinical Center. FAQs about clinical studies. Obnovljeno 2014. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://clinicalcenter.nih.gov/participate/faqaboutcs.shtml

123. NIH Clinical Center. Are Clinical Studies for You? Obnovljeno 2014. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://clinicalcenter.nih.gov/participate/studies.shtml

124. WHO. Constitution of the World Health Organization, Basic documents, Fourthy-fifth edition, Supplemet, 2006. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf

125. Huber M, Knottnerus JA. Green L i sur. How should we define health? BMJ 2011;343:4163.

126. What is health? The ability to adapt (editorial). Lancet 2009;373:781.

127. World Health Organization. Mental Health - strengthening our response. Obnovljeno 2014. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs220/en/

128. Kruesi MJ, Lenane MC, Hibbs ED, Major J. Normal controls and biological reference values in child psychiatry: defining normal. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990;29:449-52.

129. Jakovljević M. Psihijatrijski intervju, pregled bolesnika i procjena psihičkog statusa. U: Hotujac Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 41-52.

130. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Heningsberg N. Mjerni instrumenti u psihijatriji. U: Hotujac Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 64-8.

131. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-Patient Edition. (SCID-I/NP). New York, NY: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.

132. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition with Psychotic Screen (SCID-I/P W/PSY SCREEN). New York, NY: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.

133. Mazziotta JC, Woods R, Iacoboni M i sur. The myth of the normal, average human brain - The ICBM experience: (1) Subject screening and eligibility. Neuroimage 2009;44:914-22.

134. Kolata GB. NIH shaken by death of research volunteer. Science 1980;209:474-6.

135. Darragh A, Kenny M, Lambe R, Brick I. Sudden death of a volunteer. Lancet 1985;1:93-4.

136. Watson N, Wyld PJ. The importance of general practitioner information in selection of volunteers for clinical trials. Br J Pharmacol 1992;33:197-9.

137. Swerdlow NR, Geyer MA, Perry W, Cadenhead K, Braff DL. Drug screening in "normal controls". Biol Psychiatry 1995;38:123-4.

138. Apseloff G, Swayne JK, Gerber N. Medical histories may be unreliable in screening volunteers for clinical trials. Clin Pharmacol Ther 1996;60:453-6.

139. Struve FA, Straumanis JJ, Manno JE, Fitzgerald MJ, Patrick G, Leavitt J. Inadequacies of self report data for exclusion criteria detection in marihuana research: an empirical case for multimethod direct examination screening. J Addict Dis 2000;19:71-87.

140. Nada A, Baxter S, Loraas E, Somberg JC. Incidence and predictors of screen failures due to positive urine tests for alcohol, drugs of abuse, and cotinine among normal healthy research volunteers (NHRVs): Analysis of data from 687 NHRVs screened at a large clinical pharmacology unit in the United States. Am J Ther 2008;15:214-20.

141. Devine EG, Waters ME, Putnam M i sur. Concealment and fabrication by experienced research subjects. Clin Trials 2013;10:935-48.

142. Dickert N. Concealment and fabrication: The hidden price of payment for research participation? Clin Trials 2013;10:840-1.

143. Smith GN, Iacono WG, Moreau M, Tallman K, Beiser M, Flak B. Choice of comparison group and findings of computerized tomography in schizophrenia. Br J Psych 1988;153:667-74.

144. Buckley P, O'Callaghan E, Larkin C, Waddington JL. Schizophrenia research: the problem of controls. Biol Psychiatry 1992;32:215-7.

145. Gibbons RD, Davis JM, Hedeker DR. A comment on the selection of "healthy controls" for psychiatric experiments. Arch Gen Psychiatry 1990;47:785-6.

146. O'Connor AD, Rusyniak DE, Bruno A. Cerebrovascular and cardiovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. Med Clin North Am 2005;89:1343-58.

147. Cone EJ, Lange R, Darwin WD. In vivo adulteration: Excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results. J Anal Toxicol 1998;22:460-73.

148. Jaffee BW, Trucco E, Levy S, Weiss RD. Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. J Subst Abuse Treat 2007;33:33-42.

149. Mahnik-Miloš M. Poremećaji hranjenja. U: Hotujac Lj i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 219-23.

150. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. Arch Gen Psychiatry 2011;68:724-31.

151. Stunkel L, Grady C. More than money: A review of the literature examining healthy volunteer motivations. Contemp Clin Trials 2011;32:342-52.

152. McCullough PA, Beaver TM, Bennett-Guerrero E i sur. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: New insights into prevention and clinical management. Rev Cardiovasc Med 2014;15:11-23.

153. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An integrated view of potassium homeostasis. N Engl J Med 2015;373:60-72.

154. Tazoe M, Narita M, Sakuta R i sur. Hyperkalemia and hyperdopaminemia induced by an obsessive eating of banana in an anorexia nervosa adolescent. Brain Dev 2007;29:369-72.

155. Berk DR, Conti PM, Sommer BR: Orange juice induced hyperkalemia in schizophrenia. Int J Psychiatry Med 2004;34:79-82.

156. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. Ann Intern Med 2001;134:330-4.

157. Nasrallah HA. A saga of psychiatric serendipities. Curr Psychiatry 2013;12:7-9.

158. Vandenbroucke JP. Observational research, randomized trials, and two views of medical science. PloS Med 2008;5:339-43.

159. Centers for Disease Control and Prevention.Viral hepatitis-CDC recommendations for specific populations and settings. Obnovljeno 2015. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.cdc.gov/hepatitis/populations/hiv.htm

160. Corrado D, Biffi A, Basso C, Pellicia A, Thiene G. 12-lead ECG in the athlete: physiological versus pathological abnormalities. Br J Sports Med 2009;43:669-76.

161. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spiritto P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy-present and future with translation into contemporary cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol 2014;64:83-99.

162. Vorce SP, Holler JM, Cawrse BM, Magluilo J. Dimethylamylamine: A drug causing positive immunoassay results for amphetamines. J Anal Toxicol 2011;35:183-7.

163. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. Mayo Clin Proc 2008;83:66-76.

164. Vincent EC, Zebelman A, Goodwin C. What common substances can cause false positives on urine screens for drugs of abuse? J Fam Pract 2006;55:893-7.

165. Petterson J, Hindorf U, Persson P i sur. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. Br J Clin Pharm 2007;65:253-9.

166. Chalasani N: Clinical meaning of elevated aminotransferase activity 2008. [Internet, citirano 25. 4. 2016.]. Dostupno na: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm076734.pdf

167. Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. BMJ 1997;315:1636.

168. Weijer C, Fuks A. The duty to exclude: Excluding people at undue risk from research. Clin Invest Med 1994;17:115-22.

169. Wadman M. London's disastrous drug trial has serious side effects for research. Nature 2006;440:388-9.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Adriana Jadranka Pavletić
Datum i mjesto rođenja: 24. 6. 1956., Zagreb, Hrvatska
Adresa: 6604 Old Stage Road, Rockville, Maryland 20852, SAD
e-mail: adriana.pavletic@nih.gov

OBRAZOVANJE

1974. — 1979.	Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
1979. — 1981.	Pripravnički staž, Klinička bolnica za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu
1980. — 1984.	Poslijediplomski magistarski studij Alergologija i klinička imunologija Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu Magistarski rad: „Djelovanje endotoksina na imunsku reaktivnost organizma“
1985. — 1989.	Specijalizantski staž ginekologije i opstetricije, Klinička bolnica *Sveti Duh* u Zagrebu
1985. — 1986.	Poslijediplomski studij Ultrazvuk u kliničkoj medicini Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
1990.	Subspecijalizantski staž reproduktivne endokrinologije, Swedish Hospital, Seattle, Washington, SAD
1993. — 1996.	Specijalizantski staž obiteljske medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, SAD

RADNO ISKUSTVO

1981. — 1985.	Liječnica opće prakse, Dom zdravlja Željezničar u Zagrebu
1989. — 1990.	Specijalistica ginekologije i opstetricije, Klinička bolnica *Sveti Duh* u Zagrebu
1991. — 1992.	Znanstvena suradnica, Odjel opstetricije i ginekologije University of Washington, Seattle, Washington, SAD
1996. — 2002.	Docentica, Odjel obiteljske medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, SAD
2002. —	Voditeljica medicinskog probira dobrovoljaca, Ured kliničkog direktora National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, SAD

OBJAVLJENI RADOVI

1. Grizelj V, Aleksić-Gabrić J, Suchanek E, **Crnjak J**, Spanović D. Hormonska regulacija laktacije i utjecaj dojenja na trajanje laktacijske amenoreje. Osmi perinatalni dani, Zbornik radova, Zagreb 1979;35—48.
2. **Crnjak J,** Brljević M, Pavletić Ž. Stres inkontinencija urina u žena. Medicinar 1980;29:55—9.
3. **Pavletić J**, Jurin M. Influence of endotoxin on immune reactivity of the organism. Period Biol 1986;88:536—7.
4. **Pavletić J.** Djelovanje endotoksina na umjetno izazvane plućne metastaze. Libri Oncol 1986;3:95—8.
5. **Pavletic A.** Angioedema of the intestine. N Engl J Med 1996;335:1534.
6. Eschenbach DA, Wölner-Hansen P, Hawes SE, **Pavletic A**, Paavonen J, Holmes KK. Acute Pelvic Inflammatory Disease: Association of clinical and laboratory findings. Obstet Gynecol 1997;89:184—92.
7. **Pavletic AJ.** Angioedema after long-term use of an ACE inhibitor. J Am Board Fam Med 1997;10:370—3.
8. **Pavletic AJ***,* Wolner-Hansen P, Paavonen J, Hawes SE, Eschenbach DA. Infertility following pelvic inflammatory disease. Infect Dis Obstet Gynecol 1999;7:145—52.
9. Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, **Pavletic A**, Litaker MS, Foxman B. Over-the-counter antifungal product misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. Obstet Gynecol 2002;993:419-25.
10. **Pavletic AJ.** Late angio-oedema in patients taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Lancet 2002;360:493—4.
11. **Pavletic A.** Late angioedema caused by ACE inhibitors underestimated. Am Fam Physician 2002;66:956.

12. **Pavletic AJ.**, Hawes SE, Geske JA, Bringe K, Polack SH. Experience with routine vaginal pH testing in a family practice setting. Infect Dis Obstet Gynecol 2004;12:63—8.

13. **Pavletic AJ**, Luckenbaugh DA, Pao M, Pine DS. The importance of medical screening of volunteers participating in research on mental illness. Primary Psychiatry 2008;15:71—76.

14. **Pavletic AJ**. Hyperkalemia induced by excessive consumption of dried fruits-manifestation of an undiagnosed eating disorder? Psychosomatics 2011;52:494—5.

15. **Pavletic AJ**, Hnatiuk O. Puzzling dyspnea due to respiratory muscle weakness. J Am Board Fam Med 2012;25:396—7.

16. **Pavletic AJ,** Pao M, Luckenbaugh DA, Pine DS, Rosing DR. Screening electrocardiograms in psychiatric research: implications for physicians and healthy volunteers. Int J Clin Pract 2014;68:117—21.

17. **Pavletic AJ,** Pao M. Popular dietary supplement causes false-positive drug screen for amphetamines. Psychosomatics 2014;55:206.

18. **Pavletic AJ,** Pao M, Wright ME. Exercise-induced elevation of liver enzymes in a healthy female research volunteer. Psychosomatics 2015;56:604—5.

19. **Pavletic AJ.** An integrated view of potassium homeostasis. N Engl J Med 2015;373:1786—7.

POGLAVLJA U KNJIZI

1. Kurjak A, **Pavletić J.** EPH Gestoze. U: Kurjak A, ur. Ginekologija i perinatologija.

   Zagreb: Naprijed; 1989, str. 795—812.

2. Kurjak A, **Pavletić J.** Dijagnostika intrauterinog zastoja rasta ultrazvučnom biometrijom. U: Kurjak A, ur. Ultrazvuk u kliničkoj medicini.

   Zagreb: Naprijed; 1989, str. 116—25.

3. Latin V, **Pavletić J.** Fetal Growth Retardation: Diagnosis and Treatment. U: Kurjak A, Beazley JM, ur. Ultrasound in Detection of Growth Retarded Fetuses.

   Boca Raton, Florida: CRC Press; 1989, str. 95—107.

4. Kurjak A, **Pavletić J**. Gestational Age Estimation. U: Kurjak A, ur. Handbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

   Boca Raton, Florida: CRC Press; 1990, str. 89—98.

5. Kurjak A, **Pavletić J.** Ultrasound in Detection of Growth Retarded Fetuses. U: Kurjak A, ur. Handbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

   Boca Raton, Florida: CRC Press; 1990, str. 99—110.