

TELESNO ZDRAVJE OSEB Z DUŠEVNIMI MOTNJAMI

Andrej Žmitek

Affectes and passions of the mynde...
annoye the body, and shorten the lyfe.
Sir Thomas Elyot, 1539 (1)

UVOD

Hipokrat je pred več kot 2000 leti zapisal, da povišana telesna temperatura včasih ublaži psihotične simptome (2). V času prve svetovne vojne je Julius Wagner von Jauregg uporabil ta učinek pri zdravljenju bolnikov s progresivno paralizo, ki je bila dotlej neozdravljiva. Bolnike je okužil z malarijo; febrilno stanje je pri tretjini bolnikov bolezen povsem pozdravilo, pri nadaljnji petini pa je bilo izboljšanje delno. Malarijo so potem pozdravili s kininom. Von Jauregg je dobil za svoje odkritje leta 1927 Nobelovo nagrado (3).

Žal pa je ugoden učinek kombinacije telesne in duševne bolezni bolj izjema kot pravilo. V nadaljevanju prispevka bom obravnaval umrljivost duševnih bolnikov in pogostost telesnih obolenj pri tej skupini, pa posebnosti dejavnikov tveganja za telesne bolezni ter ovire za prepoznavanje in zdravljenje telesnih bolezni. Posebej bodo omenjene nekatere značilnosti telesnega zdravja bolnikov s shizofrenijo, afektivnimi in nevrotskimi motnjami.

UMRLJIVOST DUŠEVNIH BOLNIKOV

Duševne bolezni so le redko direkten vzrok smrti (4). Kljub temu pa je bila umrljivost duševnih bolnikov okoli leta 1840 v Angliji in Walesu od 3 do 14-krat večja kot v splošni populaciji (5), pred drugo svetovno vojno pa še

vedno približno šestkrat večja (4). Presežek umrljivosti je šel pretežno na račun infekcijskih in pljučnih bolezni. Vzroki slabega zdravstvenega stanja duševnih bolnikov so bili zlasti slabi pogoji bivanja: dolgotrajne hospitalizacije v prenatrpanih bolnišnicah ob majhnih možnostih zdravljenja tako duševnih kot telesnih bolezni ter ob slabi oskrbi. Med drugo svetovno vojno je bila zaradi podhranjenosti tuberkuloza pogost vzrok smrti (5).

V drugi polovici prejšnjega stoletja so se hospitalizacije skrajšale in pogoji bivanja precej izboljšali. Duševni bolniki danes živijo pretežno izven bolnišnic; kljub temu je njihova umrljivost še vedno dva do trikrat večja kot v splošni populaciji. Najbolj je upadla umrljivost zaradi infekcijskih in pljučnih bolezni, bistveno manj pa zaradi bolezni srca in ožilja (4). Povečana umrljivost velja tako za hospitalizirane in ambulantne bolnike, bolj je izražena pri mlajših starostnih skupinah in v prvih letih po nastopu duševne bolezni (4). Gre tako na račun nenaravnih vzrokov (samomori, nesreče itd.) kot naravnih vzrokov (bolezni) (4,5,6) in je značilnost vseh diagnostičnih kategorij duševnih motenj, tako funkcionalnih kot organskih psihoz, bolezni odvisnosti, osebnostnih in nevrotskih motenj (6).

POGOSTOST TELESNIH BOLEZNI PRI DUŠEVNIH BOLNIKI

Duševni bolniki pogosteje zbolijo za telesno boleznijo. S študijami na večjih skupinah duševnih bolnikov so pokazali, da ima približno polovica od njih pomembno telesno bolezen (2,7,8). Ta pogosto ostane skrita. Včasih pa je bila diagnoza telesne bolezni sicer postavljena, vendar psihiatrična služba zanjo ne izve, čeprav bi bilo to pomembno tudi za zdravljenje duševne bolezni. Eno od bolj znanih študij, ki kažejo v to smer, so napravili Koran in sodelavci (9), tabela 1.

Tabela 1. Pogostost telesnih bolezni pri duševnih bolnikih (odstotki)

	AKTUALNA BOLEZEN	ZNANA	STARA, NEZNANA	NA NOVO ODKRITA
AMBULANTA	42	15	20	13
DNEVNA BOLNIŠNICA	28	12	7	12
KRATKA HOSPITALIZACIJA	44	24	16	17
DRŽAVNA BOLNIŠNICA	57	53	9	8

Razlaga tabele: V prvi koloni so odstotki bolnikov, pri katerih so naši pomembno in aktualno telesno bolezen. V drugi koloni so odstotki bolezni, ki so bile znane psihiatrični službi. V tretji koloni so odstotki bolezni, ki so bile znane bolnikom, ne pa psihiatrični službi, in v četrti koloni odstotki bolezni, ki so jih med študijo odkrili na novo. Zadnje tri kolone se ne seštevajo v prvo kolono, ker ima lahko posamezen bolnik več različnih telesnih bolezni.

Gornji podatki kažejo, da je prepoznavanje telesne bolezni pri duševnih bolnikih manj zanesljivo zaradi naštetih ovir.

PREPOZNAVANJE TELESNIH BOLEZNI PRI DUŠEVNIH BOLNIKIH (2,10,11)

Ovire pri prepoznavanju izvirajo iz značilnosti bolnika, pa tudi iz značilnosti zdravstvenega sistema.

Značilnosti bolnika

Socioekonomski status je v tej skupini pogosto nižji kot v splošni populaciji.

Presoja glede zdravstvenih potreb: Sposobnost presoje nasploh je pri duševnih bolnikih pogosto oslABLJENA, zato tudi težje presodijo, kdaj je treba iskati zdravniško pomoč in kako je treba ukrepati za ohranitev ali izboljšanje zdravja.

Motivacija za iskanje zdravniške pomoči: Motivacija nasploh je pri duševnih bolnikih pogosto znižana.

Telesno zdravje kot vrednota: Telesno zdravje je pri duševnih bolnikih pogosto nižje na lestvici vrednot. Prednost imajo na primer psihološka, parapsihološka, religiozna ali filozofska vprašanja.

Sposobnost komuniciranja: Duševni bolniki pogosto (tudi izven psihotičnih epizod) manj zanesljivo podajajo anamnezo in se slabše znajdejo v stikih z zdravstvenim osebjem.

Psihotični simptomi: Kadar se pri bolniku pojavijo na primer blodnje ali halucinacije, te še dodatno otežijo diagnostičnih proces. Bolniki s psihozo pogosto tudi telesne simptome psihotično interpretirajo (npr. bolečino zaradi vnetnega procesa na nogi kot mučenje z laserjem ali elektriko).

Predelovanje informacij: Duševni bolniki pogosto tudi izven psihotičnih obdobij informacije iz okolja in iz svojega telesa manj adekvatno predelajo, zato je njihovo poročanje o bolezenskih spremembah manj uporabno.

Zaznavanje bolečine: Zlasti bolniki s shizofrenijo pogosto slabše zazna-

vajo bolečino. Tako le okrog 20% shizofrenih poroča o bolečini ob miokardnem infarktu, v splošni populaciji pa kar 90%. Kot razlog navajajo vpliv bolezni – okvaro v predelavi informacij, pa tudi analgetični vpliv antipsihotičnih zdravil.

Uvidevnost za telesno bolezen: Uvid v bolezen je kompleksna kategorija. Razlogi za pomanjkljiv uvid so različni. Pri duševnih bolnikih pogosto zasledimo pomanjkljiv uvid tako za duševno kot telesno bolezen. V zelo izrazitih primerih bolniki zanikajo npr. telesno bolezen (ali bolnice nosečnost) tudi ob izrazitih spremembah zunanosti telesa.

Značilnosti zdravstvenega sistema

Dostopnost: Zaradi svoje zapletenosti in kompleksnosti je sodobno zdravstvo težje dostopno osebam, ki se tudi sicer slabše znajdejo v vsakodnevnih situacijah.

Značilnosti obravnave komorbidnosti: Način zdravnikovega razmišljanja je pogosto takšen, da postavitve ene diagnoze preprečuje ugotavljanje drugih bolezni. Pri bolniku z znano duševno boleznijo bomo lahko tudi tožbo o telesnih simptomih pripisali duševni bolezni. Obratno je ob znani telesni bolezni verjetno, da bomo npr. simptome depresije pripisali telesni bolezni in depresije ne bomo diagnosticirali.

Kontratransferne reakcije: Osebe z duševnimi motnjami so pogosto težavni bolniki. Slabše sodelujejo pri diagnostiki in zdravljenju, uspehi obravnave so manjši. To je lahko razlog, da se zdravnik čustveno odmakne od bolnika in se njegova angažiranost zmanjša.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TELESNE BOLEZNI

Življenjski stil oseb z duševnimi motnjami je manj zdrav v primerjavi s splošno populacijo (8,12,13). Njihova prehrana vsebuje več maščob in manj balastnih snovi (13). To je eden od vzrokov, da v tej skupini pogosteje ugotavljajo debelost (2,8,12); pomembni vzroki pa so še stranski učinki psihotropnih zdravil (glej posebno predavanje o tej temi) in manjša telesna aktivnost. Duševno bolni so v prostem času fizično manj aktivni, poleg tega so pogosteje invalidsko upokojeni in imajo več prostega časa (13).

Večja je obremenitev z nikotinom: kadi od 50 do 90% bolnikov s shizofrenijo v primerjavi s 30 do 35% oseb v splošni populaciji in kadilci v tej skupini pokadijo več cigaret (13). Tudi skupina bolnikov z nevrotskimi in somatoformnimi motnjami ima večji odstotek kadilcev; ti začno kaditi v nižji

starosti, pokadijo več cigaret in globlje inhalirajo (14). Zlasti za bolnike s shizofrenijo je ugotovljeno, da v primerjavi s splošno populacijo pogosteje uživajo alkohol, kofein, marihuano in halucinogene (2).

Pogostejši so tudi diabetes tipa II, motena toleranca za glukozo in rezistenca na insulin. Razlogi za to niso znani. Domnevajo pa, da ne gre za neposreden vpliv duševne bolezni, ampak za stranske učinke antipsihotičnih zdravil (2). Pogostejši je tudi povišan arterijski tlak (8).

OVIRE ZA ZDRAVLJENJE TELESNIH BOLEZNI

Duševni bolniki so pogosto izpostavljeni dolgotrajnemu zdravljenju s psihotropnimi zdravili. Ta zdravila imajo lahko številne stranske učinke. Eni so bolj pogosti (npr. naraščanje telesne teže, ortostatska hipotenzija, obstipacija), drugi redki ali zelo redki (agranulocitoza, okvara jeter, nevroleptični maligni sindrom). Stranski učinki psihotropnih zdravil lahko povzročijo iatrogene telesne bolezni ali pa ovirajo zdravljenje že obstoječih obolenj. Več o stranskih učinkih je mogoče prebrati drugje, npr. (15,16). Poleg tega psihotropna zdravila lahko vstopajo v interakcije z zdravili za zdravljenje telesnih bolezni in z diagnostičnimi testi (10). Čeprav niso vse interakcije klinično pomembne, so tovrstni zapleti pri zdravljenju telesnih bolezni možni. O interakcijah je mogoče več prebrati tudi v slovenski literaturi, npr. (17,18). V tem zborniku je poseben pripevek o uporabi psihotropnih zdravil pri telesno bolnih.

Sodelovanje pri zdravljenju (compliance) je zlasti pri duševnih bolnikih s psihotičnimi motnjami pogosto slabše (10), pa tudi pri tistih z boleznimi odvisnosti in z osebnostnimi motnjami. Na videz je sodelovanje pri zdravljenju odvisno od bolnika samega, dejansko pa zdravnik lahko z ustreznim pristopom (razumljiva razlaga o naravi bolezni, o možnih ugodnih in manj ugodnih učinkih zdravljenja) na sodelovanje pomembno vpliva (19).

SHIZOFRENIJA

Določene značilnosti bolnikov s shizofrenijo lahko v součinkovanju z značilnostmi zdravstvenega sistema vplivajo negativno na izhod zdravljenja telesnih bolezni (10):

Spoznavni procesi so pogosto moteni tudi izven obdobja akutne psihotičnosti. Poleg že omenjenih težav v predelovanju informacij, drugačni

percepciji bolečine, manjši zanesljivosti v sporočanju simptomov in podajanju anamneze imajo bolniki s shizofrenijo pogosto težave v socialnih stikih. Na drugi strani je za sodoben bolniški oddelek značilno, da se osebe pogosto menjava, na razpolago je množica informacij v kratkem času, vrstijo se medicinske intervencije. V takšnem okolju je za bolnika s shizofrenijo koristno, če ima ob sebi znano osebo (medicinska sestra, ki jo pozna od prej, ali pogosti obiski znancev in sorodnikov) – torej nekaj zanesljivega in stalnega v navideznem kaosu.

Vprašljiva je lahko bolnikova sposobnost za odločanje o sebi. Izven obdobj akutne psihotičnosti so bolniki s shizofrenijo v načelu sposobni za takšne odločitve (seveda ob upoštevanju individualnih razlik). Razlaga o predvidenih medicinskih postopkih pa običajno terja več časa in truda. V bolj zapletenih primerih je priporočljivo bolnika najprej hospitalizirati na psihiatričnem oddelku in ga, ko se psihično stanje izboljša, premestiti na ustrezen somatski oddelek.

Bolniki s shizofrenijo so pogosto ambivalentni. Če jim damo na izbiro več enakovrednih možnosti zdravljenja, bodo verjetno imeli težave pri odločanju. Bolj ustrezno je priporočiti tisto možnost, ki jo tudi zdravnik smatra za najboljšo, ne da bi alternativne možnosti izpustili.

Telesne težave pogosto poslabšajo psihično stanje bolnikov s shizofrenijo (občasno pa se psihično stanje v taki situaciji prehodno izboljša). Izboljšanje telesnega stanja običajno ugodno vpliva tudi na duševnost.

Omenili smo že možnost neugodnih čustvenih reakcij zdravnika in drugega zdravstvenega osebja. Priporočajo pozornost na lastne reakcije (samopazovanje) in razmislek o vzrokih za takšno ali drugačno vedenje. Razumevanje lastnega reagiranja lahko prepreči razvoj prikrito sovražnega in odklonilnega odnosa do bolnika.

Pri zdravljenju telesno bolnih oseb s shizofrenijo je pogosto potrebno dobro sodelovanje različnih medicinskih strok, pa tudi socialne službe.

V nasprotju z zvišano umrljivostjo zaradi večine naravnih vzrokov ugotavljajo pri bolnikih s shizofrenijo enako ali celo nižjo umrljivost zaradi rakavih obolenj, ki gre predvsem na račun pljučnega raka (4,5,20). Glede na že omenjeno večjo pogostost in intenzivnost kajenja bi bilo pričakovati precej višjo pogostost pljučnega raka, kot ga dejansko ugotavljajo (20). Razlogi niso pojasnjeni, omenjajo pa zlasti tri hipoteze:

- dvig prolaktina zaradi antipsihotičnega zdravljenja naj bi imel antineoplastični učinek (5);
- antipsihotiki naj bi delovali neposredno antineoplastično (20);
- duševna bolezen naj bi (paradokсно) delovala kot zaščitni dejavnik proti stresu, ki ima pomembno vlogo pri nastanku karcinoma (4).

Nekatere študije ugotavljajo tudi manjšo pogostost raka na črevesju, razlagajo pa jo s pogostimi hospitalizacijami in zato ustrežnejšo prehrano (20).

Večjo pogostost in intenzivnost kajenja med bolniki s shizofrenijo razlagajo na več načinov (7): nikotin znižuje koncentracijo antipsihotikov v serumu in s tem blaži njihove stranske učinke. Povečuje sproščanje dopamina v posameznih delih možganov in s tem domnevno blaži negativno simptomatiko shizofrenije. Prehodno izboljša predelovanje informacij (zlasti selekcioniranje akustičnih dražljajev). Verjetno pa imajo pomembno vlogo tudi povsem vedenjski mehanizmi.

V pregledu 14 študij (21), ki so skupaj zajele več deset tisoč bolnikov, so pokazali pomembno nižjo pogostost revmatoidnega artritisa (RA) pri bolnikih s shizofrenijo – le okrog 10% pogostosti v splošni populaciji. Druge duševne motnje so prav tako povezane z manjšo pogostostjo RA, vendar ne tako izrazito kot shizofrenija. Navajajo zlasti dve razlagi tega pojava. V prvi ima ključno vlogo dejavnik aktivacije trombocitov (PAF, platelet-activating factor). Ta sodeluje pri dozorevanju možganske skorje, pomemben je za migracijo nevronov in povezovanje sinaps. Hkrati pa je tudi pomemben člen vnetne reakcije, odkrili so ga v sinovialni tekočini pri vnetnih boleznih sklepov. Disfunkcija PAF bi torej povzročila okvaro razvoja možganov in s tem večjo verjetnost nastanka shizofrenije, hkrati pa bi delovala zaščitno proti RA (21). Druga razlaga pa pravi, da zaradi manjše fizične aktivnosti bolnikov s shizofrenijo (glej zgoraj) njihovi sklepi utrpijo manj mikrotravm. Te pa so dejavnik tveganja za nastanek različnih vrst artritisa, tudi RA (22).

Polidipsija (pitje velikih količin vode) je neobičajno in slabo pojasnjeno stanje, ki se pojavlja zlasti pri moških z zgodnjim nastopom shizofrenije, ki tudi veliko kadijo, se slabo odzivajo na zdravljenje z antipsihotiki in imajo pogosto tardivno diskinezijo. Polidipsija lahko povzroči zastrupitev z vodo, hiponatriemijo in celo smrt (2,7,23,24).

AFEKTIVNE MOTNJE

Pri bolnikih z bipolarno motnjo ugotavljajo večjo umrljivost zaradi naravnih (bolezenskih) vzrokov kot pri tistih z unipolarno motnjo (25,26), razlog za to razliko ni znan. Depresija predstavlja dejavnik tveganja za kardiovaskularna obolenja (glej posebno predavanje) in z zdravljenjem depresije je mogoče tveganje zmanjšati. Omeniti želim posreden dokaz za to trditev. Čeprav triciklični antidepresivi lahko povzročajo iatrogene kardiovaskularne zaplete (27), se je po uvedbi teh zdravil umrljivost afektivnih bolnikov zaradi kardiovaskularnih vzrokov pomembno znižala glede na prejšnje obdobje (28).

Depresija povzroči zmanjšanje aktivnosti imunskega sistema, merjene z odzivom limfocitov na stimulacijo z mitogenom (npr. fitohemaglutinin) (29) ali z aktivnostjo celic ubijalk (30). Vzrok naj bi bila spremenjena aktivnost osi hipotalamus-hipofiza-suprarenalka kot posledica depresije. Nasprotno povzroči akutni stres pri nedepresivnih osebah povišanje imunske aktivnosti (31). Kronični stres pa naj bi – podobno kot depresija – povzročil izčrpanje in s tem upad aktivnosti imunskega sistema (31). Velikost omenjenih imunskih sprememb pa je relativno majhna, tako da ni jasno, če jih lahko smatramo kot povezavo med depresijo in večjo pogostnostjo telesnih bolezni (29). Po drugi strani pa študije na zdravih prostovoljcih ugotavljajo, da so osebe, ki občutijo več neprijetnih čustev, bolj dovzetne za infekcijo z virusi prehlada (32).

NEVROTSKE MOTNJE

Tudi v skupini bolnikov z resnejšimi nevrotskimi motnjami (ki so vsaj enkrat zahtevale hospitalizacijo) je naravna umrljivost večja – zlasti na račun srčnih in pljučnih obolenj (33). Pri anksioznih in paničnih motnjah ugotavljajo več zvišanega arterijskega tlaka in ulkusne bolezni (34,35,36). Pogost izvid pri bolnikih s panično motnjo je prolaps mitralne zaklopke, ki je običajno benigne narave; vzročna povezanost ni dokazana (37).

Narava povezanosti med anksioznostjo in telesnimi boleznimi ni natančno poznana. Anksioznost bi lahko povzročila nastanek telesne bolezni, prav tako lahko telesna bolezen zviša anksioznost. Obe motnji sta lahko posledica istega vzroka, npr. motenega metabolizma laktata (34). Na nastanek telesnih zapletov pa lahko vpliva tudi večja izpostavljenost nikotinu, saj so bolniki z nevrotskimi in somatoformnimi motnjami bolj izpostavljeni cigaretnemu dimu v primerjavi s splošno populacijo ali s kirurškimi bolniki (14).

ZAKLJUČEK

Duševna bolezen poveča verjetnost za slabo telesno stanje. Razlogi za to so zlasti nespecifični: manj zdrav način življenja in težave pri prepoznavanju ter zdravljenju telesnih bolezni ob duševni spremenjenosti. Verjetnost za posamezne telesne bolezni (npr. pljučni rak ali revmatoidni artritis) pa je pri določenih skupinah duševno bolnih enaka ali nižja kot v splošni populaciji; vzroki za to niso znani. Glede na slabše telesno zdravje je skupina duševnih bolnikov bolj ogrožena in bi bilo zanjo potrebno oblikovati posebne preventivne programe.

1. Kendler KS. A twin study of mortality in schizophrenia and neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:643-9.
2. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 21); 10-5.
3. Shorter E. The 1920s; An overview. In: Freeman H, ed. *A century of psychiatry*. London; Harcourt Publishers Ltd, 63-8.
4. Casadebaig F, Quemada N. Mortality in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79:257-64.
5. Brown S. Excess mortality in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 171:502-8.
6. Zibler N, Schufman N, Lerner Y. Mortality among psychiatric patients – the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79:248-56.
7. Jeste DV, Gladsjo JA, Lindamer LA, Lacro JP. Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1996; 22:413-30.
8. Kendrick T. Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br J Psychiatry* 1996; 169:733-9.
9. Koran LM, Sox HC, Marton KI, et.al. Medical evaluation of psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:733-40.
10. Adler LE, Griffith JM. Concurrent medical illness in the schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1991; 4:91-107.
11. D'Ercole A, Skodol AE, Stuenkel E, Curtis J, Millman J. Diagnosis of physical illness in psychiatric patients using axis III and a standardized medical history. *Hosp Commun Psychiatry* 1991; 42:395-400.
12. Holmberg SK, Kane C. Health and self-care practices of persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1999; 50:827-9.
13. Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 29:697-701.
14. Salmons P, Sims A. Smoking profiles of patients admitted for neurosis. *Br J Psychiatry* 1981; 139:43-6.
15. Resman J. Stranski učinki antidepresivne terapije. In: Romih J, Žmitek A, eds. *Zdravljenje z antidepresivi*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1996:109-25.
16. Resman J. Stranski učinki nevroleptične terapije. In: Romih J, Žmitek A, eds. *Nevroleptično zdravljenje*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1996:96-118.

17. Pečar M. Medsebojno delovanje antidepresivov in drugih učinkovin. In: Romih J, Žmitek A, eds. Zdravljenje z antidepresivi. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1997:130-44.
18. Pečar M. Interakcije nevroleptikov z drugimi učinkovinami. In: Romih J, Žmitek A, eds. Nevroleptično zdravljenje. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1996:64-73.
19. Fawcett J. Compliance: Definitions and key issues. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(suppl 1); 4-8.
20. Masterson E, O'Shea B. Smoking and malignancy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1984; 145:429-32.
21. Oken RJ, Schulzer M. At issue: schizophrenia and reumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophrenia Bull* 1999; 25:625-38.
22. Mohamed SN, Merskey H, Kazarian S, Disney TF. An investigation of the possible inverse relationship between the occurrence of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1982; 27:381-3.
23. Delva NJ, Crammer JL, Lawson JS, Lightman SL, Sribney M, Weir BJ. Vasopressin in chronic psychiatric patients with primary polydipsia. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 703-12.
24. Bremner AJ, Regan A. Intoxicated by water. Polydipsia and water intoxication in a mental handicap hospital. *Br J Psychiatry* 1991; 158:244-50.
25. Hoeyer EH, Mortensen PB, Olsen AV. Mortality and causes of death in total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry* 2000; 176:76-82.
26. Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Dis* 1986; 11:227-34.
27. Lokar J, Kenda M. Antidepresivi in bolezni srca. In: Romih J, Žmitek A, eds. Zdravljenje z antidepresivi. Begunje. Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1997:126-9.
28. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Dis* 1987; 13:287-92.
29. Spurrell MT, Creed FH. Lymphocyte response in depressed patients and subjects anticipating bereavement. *Br J Psychiatry* 1993; 162:60-4.
30. Ishihara S, Nohara R, Makita S, Imai M, Kubo S, Hashimoto T. Immune function and psychological factors in patients with coronary heart disease. *Jpn Circ J* 1999; 63:704-9.
31. Olf M. Stress, depression and immunity: The role of defense and coping styles. *Psychiatry Res* 1999; 85:7-15.

32. Brown KW, Moskowitz DS. Does unhappiness make you sick? The role of affect and neuroticism in the experience of common physical symptoms. *J Personality Soc Psychology* 1997; 72:907-17.
33. Sims A, Prior P. The pattern of mortality in severe neuroses. *Br J Psychiatry* 1978; 133:299-305.
34. Noyes R, Clancy J, Hennek PR, Syme DJ. The prognosis of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:173-8.
35. Lonquist J, Kuoppasalmi K. Panic disorder and mortality. *Psychiatria Fennica suppl.* 1989:18-23.
36. Coryell W, Noyes R, Clancy J. Excess mortality in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:701-3.
37. Crowe RR, Pauls DL, Syme DJ, Noyes R. A family study of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:77-9.