



## **Središnja medicinska knjižnica**

**Grošić, Vladimir (2014) *Terapijski odgovor i promjena koncentracije N-acetil aspartata u liječenju shizofrenije novim antipsihoticima*  
[*Therapeutical effect and change in N-acetylcysteine concentration in treatment of schizophrenic patients with atypical antipsychotics*].  
Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/2106>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vladimir Grošić**

**Terapijski odgovor i promjena  
koncentracije N-acetil aspartata u  
liječenju shizofrenije novim  
antipsihoticima**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena u Poliklinici Neuron pri Hrvatskom institutu za istraživanje mozga Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Neven Henigsberg

Redni broj rada:

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Nevenu Henigsbergu na stručnim i znanstvenim savjetima u provedbi istraživanja.  
Iskrenu zahvalnost izražavam prof. dr. sc. Mati Mihanoviću na nesebično uloženom vremenu, poticanju, potpori, te pomoći u pisanju teksta disertacije.  
Hvala mojoj kolegici dr. med. Petri Kalember na pomoći tijekom istraživanja.  
Zahvaljujem svim ispitanicima koji su sudjelovali u istraživanju, kao i djelatnicima Psihijatrijske bolnice „Sveti Ivan“.  
Hvala **Petri, Marti, Vjeri** i **Jakovu** na ljubavi, strpljenju i potpori.

Disertaciju posvećujem prof. dr. sc. Veri Folnegović-Šmalc.

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b>	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>Termin shizofrenija i simptomi ponašanja</b>	<b>2</b>
<b>1.2.</b>	<b>Psihopatološke značajke shizofrenije</b>	<b>4</b>
<b>1.3.</b>	<b>Klinički tijek, kognitivna oštećenja liječenje</b>	<b>6</b>
<b>1.4.</b>	<b>Etiologija shizofrenije</b>	<b>7</b>
<b>1.4.1.</b>	<b>Psihodinamska teorija shizofrenije</b>	<b>8</b>
<b>1.4.2.</b>	<b>Biologijske teorije shizofrenije</b>	<b>9</b>
<b>1.4.2.1.</b>	<b>Neurodegenerativna teorija</b>	<b>9</b>
<b>1.4.2.2.</b>	<b>Neurorazvojna teorija</b>	<b>10</b>
<b>1.4.2.3.</b>	<b>Neurotransmitska teorija</b>	<b>11</b>
<b>1.4.2.4.</b>	<b>Genetski čimbenici i čimbenici iz okoline</b>	<b>14</b>
<b>1.5.</b>	<b>Klasifikacija shizofrenije</b>	<b>16</b>
<b>1.6.</b>	<b>Dijagnostički instrumenti u shizofreniji</b>	<b>20</b>
<b>1.7.</b>	<b>Antipsihotici nove generacije</b>	<b>21</b>
<b>1.7.1.</b>	<b>Amisulpirid</b>	<b>23</b>
<b>1.7.2.</b>	<b>Kvetiapin</b>	<b>23</b>
<b>1.7.3.</b>	<b>Klozapin</b>	<b>24</b>
<b>1.7.4.</b>	<b>Olanzapin</b>	<b>24</b>
<b>1.7.5.</b>	<b>Risperidon</b>	<b>25</b>
<b>1.7.6.</b>	<b>Sertindol</b>	<b>25</b>
<b>1.7.7.</b>	<b>Sulpirid</b>	<b>25</b>
<b>1.7.8.</b>	<b>Ziprasidon</b>	<b>26</b>
<b>1.8.</b>	<b>Novi antipsihotici i N-acetil aspartat</b>	<b>26</b>
<b>1.9.</b>	<b>Protonska spektroskopija magnetskom rezonancom (<sup>1</sup>H MRS)</b>	<b>26</b>
<b>1.10.</b>	<b>NAA (N-acetil aspartat)</b>	<b>31</b>
<b>1.10.1.</b>	<b>Sinteza NAA</b>	<b>33</b>
<b>1.10.2.</b>	<b>Razgradnja NAA</b>	<b>35</b>
<b>1.10.3.</b>	<b>Uloga NAA</b>	<b>35</b>

1.10.3.1.	Organski osmolit povezan s „anionskim deficitom“ u neuronima ili kao substrat u pretpostavljenom mehanizmu „molekularne vodene crpke“ koja otklanja metaboličku vodu iz neurona	35
1.10.3.2.	Izvor acetata za sintezu mijelina u oligodendrocitima	36
1.10.3.3.	Izvor energije u neuronima	36
1.10.3.4.	Prekursor za biosintezu NAAG	37
1.10.4.	NAA i Canavanova bolest	38
1.11.	Prefrontalni korteks	39
2.	<b>CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA</b>	42
2.1.	Opći cilj istraživanja	42
2.2.	Specifični cilj istraživanja	42
2.3.	Hipoteza	42
3.	<b>ISPITANICI I METODE</b>	43
3.1.	Ispitanici	43
3.2.	Metode istraživanja	43
3.3.	Statističke metode	45
3.3.1.	Veličina uzorka	45
3.3.2.	Statističke metode	46
4.	<b>REZULTATI</b>	47
5.	<b>RASPRAVA</b>	89
5.1.	Dinamika ponavljanih mjerenja unutar godinu dana	89
5.2.	Prosječna dob ispitanika, trajanje bolesti, spol, godine edukacije, zaposlenje, bračno stanje i odnos navedenih parametara prema nalazu MRS	91
5.3.	Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na pušenje i broj epizoda bolesti	93
5.4.	Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu ukupnog, pozitivnog, negativnog i općeg zbroja PANSS-a	94
5.5.	Dinamika HAMD-17 u odnosu na MRS skupine	96
5.6.	Promjene SAS skale u odnosu na skupine prema MRS nalazu	97
5.7.	Tower of London i usporedba skupina prema nalazu MRS	98

<b>5.8.</b>	<b>Rezultati testiranja PSP skale (Personal and social performance scale)</b>	<b>99</b>
<b>6.</b>	<b>OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA</b>	<b>101</b>
<b>7.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b>	<b>102</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b>	<b>104</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>105</b>
<b>10.</b>	<b>POPIS LITERATURE</b>	<b>106</b>
<b>11.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b>	<b>130</b>

## 1. UVOD

Shizofrenija se kao i većina ostalih psihičkih poremećaja zbog svoje nedostatne poglavito etiološke određenosti klasificira kao poremećaj, premda u stručnoj komunikaciji nije neuobičajeno da se naziva i bolest, a što je u standardnom jeziku odnosno svakodnevnoj govornoj ali i u pisanoj komunikaciji gotovo pravilo. Etiološki je shizofrenija još uvijek nedostatno istražen i poznat psihički poremećaj, u etiopatogenezi kojeg biološki i to poglavito genetski čimbenici imaju veći i značajniji utjecaj od psihosocijalnih čimbenika. U približno se podjednakoj incidenciji u povijesnom kontinumu javlja u populacijama širom svijeta neovisno od rasnih, etičkih, sociokulturnih i geografskih značajki, a ujednačena je stopa i u spolnoj distribuciji, no sezonalitet javljanja prve epizode shizofrenije tj. samog početka poremećaja nije ujednačen tijekom kalendarske godine odnosno po godišnjim dobima (1,2,3).

Shizofrenija je kod većine oboljelih dugotrajan, kod mnogih i doživotan poremećaj, intermitentnog tijeka u kojem se izmjenjuju razdoblja epizoda poremećaja koje predstavljaju fenomenološku aktivaciju i akutizaciju poremećaja, i razdoblja remisija koje mogu biti potpune ali i nepotpune pa je stoga kod potonjih tijekom kontinuiran s mogućim oscilacijama u intenzitetu simptoma. U kliničkoj slici dominiraju poremećaji mišljenja i njegova fenomenološkog reprezentanta govora te i općenito kognitivnih funkcija, percepcije, afektiviteta; te poremećaj ponašanja (4).

Mnogi su autori danas suglasni u mišljenju da shizofrenija nije jedan i jedinstven poremećaj, nego spektar srodnih stanja koja se međusobno razlikuju po intenzitetu, tijeku i ishodu. Unatoč velikim mogućnostima djelotvornog liječenja i psihosocijalne rehabilitacije koje daje primjena psihofarmakoterapije, nefarmakoloških bioloških postupaka liječenja i psihosocijalnih metoda liječenja i rehabilitacija, jedan dio oboljelih nema povoljnu prognozu i ishod poremećaja, tako da u znatnoj disproporciji s kronološkom dobi bivaju onesposobljeni u svom radnom, društvenom a i obiteljskom životu (5,6).

## 1.1. Termin shizofrenija i simptomi ponašanja

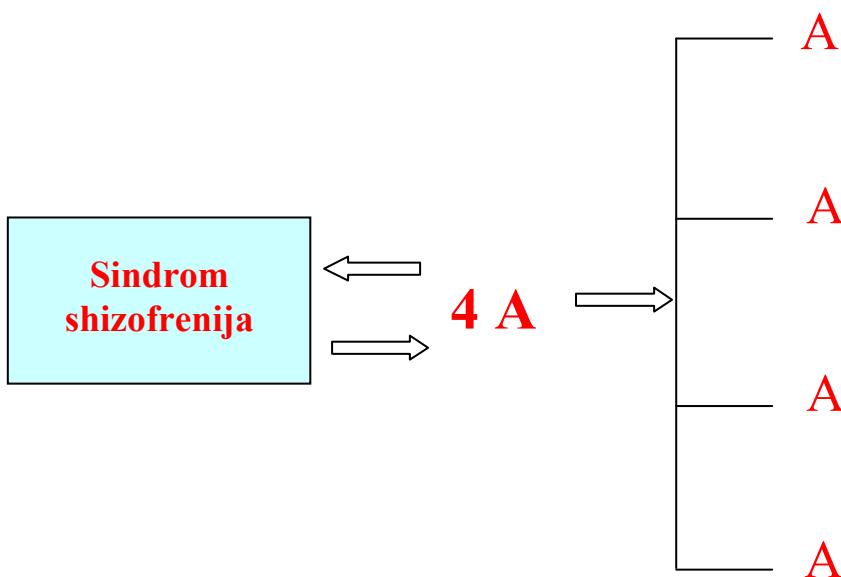
Shizofrenija je složen psihički poremećaj koju karakterizira niz različitih psihopatoloških simptoma kao što su poremećaji mišljenja, opažanja, afektiviteta i kognitivnih funkcija, te u društvenoj dimenziji poremećaj ponašanja. Termin shizofrenija potječe od grčkih riječi „schizo“=rascjep i „phren“=razum, što odražava rascjep između mišljenja (kognicije) s jedne strane i osjećaja, ponašanja i volje s druge strane (1). Termin ”shizofrenija” uveo je u medicinsku literaturu početkom 20. stoljeća (1911. godine u svom udžbeniku) švicarski psihijatar Eugen Bleuler (1857.-1939.), zamijenivši tako naziv ”dementia praecox”, koji je 1896. godine uveo njemački psihijatar Emil Kraepelin (2,3). Naziv pak ”shizofrenija” je kovanica koju je E. Bleuler složio iz dvije riječi grčkog jezika a to su ”schizo” koja znači ”rascjep”, i ”phren” koja znači ”razum”.



**Slika 1.1.** Stvaranje termina iz grčkih riječi schizo i phren

Bleuler je uveo i koncept primarnih i sekundarnih simptoma. Četiri primarna simptoma (4 A simptoma) su: poremećene asocijacije (kao formalni poremećaj mišljenja), autistično ponašanje, abnormalni afektivitet i ambivalencija.





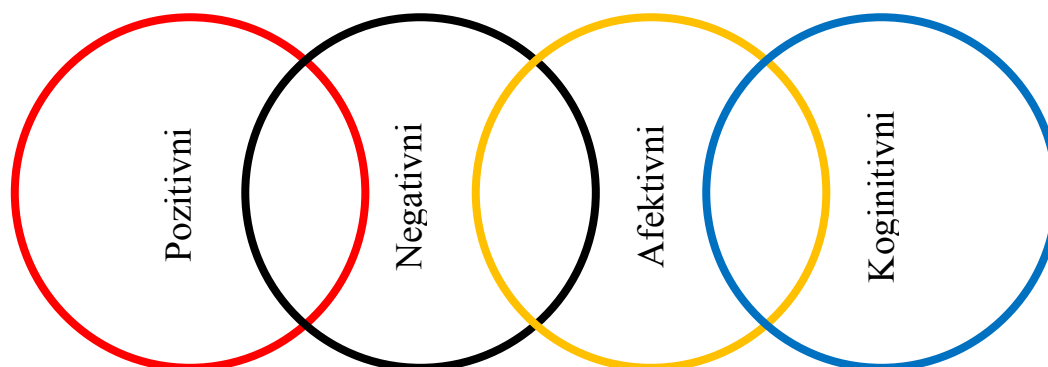
**Slika 1.2.** Sindrom četiri A

Sve ostale simptome, uključujući sumanutosti i halucinacije, svrstao je u sekundarne simptome. Shizofrenijom se bavio i njemački psihijatar Kurt Schneider (1887.-1967.) koji je definirao tzv. simptome prvog reda za shizofreniju: ozvučenje misli, glasovi koji razgovaraju o bolesniku u trećem licu i komentiraju njegovo ponašanje, fenomen nametanja i oduzimanja misli, druge osobe mogu čitati bolesnikove misli i cenestetske halucinacije (doživljavanja kao da netko dodiruje, premješta, oštećuje bolesnikove unutarnje organe) (4,5). Shizofreni bolesnik je paradigma psihijatrijskog bolesnika, te su se ukupni stavovi društva i medicinara oduvijek najbolje ocrtavali prema shizofrenom bolesniku. Poremećaj tipično počinje u adolescenciji i mlađoj odrasloj dobi, a podjednako zahvaća muškarce i žene. Početak poremećaja može biti polagan i šaljajući, pa se najraniji simptomi i znaci poremećaja pojavljuju godinama prije floridnih psihotičnih simptoma. No, kod nekih je bolesnika početak akutan, s pozitivnim simptomima koji se jasno manifestiraju i čine prekretnicu u dotadašnjem ponašanju i funkcioniranju (6,7). Posebno je važno rano otkrivanje poremećaja jer se time skraćuje DUP (engl. DUP-duration of

untreated psychosis). Vrijeme trajanja neliječene psihoze ima učinak na tijek poremećaja i funkcioniranje oboljelih osobito u smislu sekundarne prevencije negativne psihopatologije. Bolesnicima s kratkim DUP-om prevenira se eskalacija negativnih simptoma shizofrenije tako da intenzitet deficita u takvih bolesnika ostaje približno onakav kakav je bio kad je liječenje započeto (8). Poremećaj se tipično javlja u epizodama s mogućim kompletnim remisijama između epizoda, ali i rezidualnim simptomima. Shizofrenija je poremećaj s relativno visokom incidencijom i kroničnim tijekom. Stopa incidencije u Hrvatskoj je konstantna, iznosi 21 na 100 000 ljudi i podjednaka je u muškaraca i žena (9,10). Stopa prevalencije shizofrenije u svijetu iznosi 0,6 do 17 na 1000, većinom između 3 i 10 na 1000 tijekom jednogodišnjeg razdoblja, a u Hrvatskoj iznosi 3,94/1000 (11). Prosječan životni rizik razbolijevanja od shizofrenije iznosi 1 posto. Većina shizofrenih bolesnika oboli u razdoblju od 20. do 39. godine života. U odnosu na opću populaciju prosječan životni vijek kraći je u oboljelih od shizofrenije i iznosi 10 godina za muškarce i 9 godina za žene. Stopa suicida shizofrenih bolesnika kreće se od 10-15 % (12). Epidemiološki podaci pokazuju da je shizofrenija češća u shizofrenih srodnika i da je posebno česta u jednojajčanih blizanaca. Međutim, ni kod njih nije pojavljivanje poremećaja stopostotno, što isključuje mogućnost da je samo genetski determinirana. Kod shizofrenih bolesnika s pozitivnim hereditetom tijekom poremećaja daleko je maligniji i kod takvih bolesnika poremećaj počinje ranije nego kod onih koji nemaju „hereditarno breme“ (13,14)

## 1.2. Psihopatološke značajke shizofrenije

Simptomi shizofrenije mogu se podijeliti na pozitivne, negativne, afektivne i kognitivne.



### **Slika 1.3.** Podjela simptoma koji se javljaju u kliničkoj slici shizofrenije

Pozitivni simptomi odraz su suviška ili iskrivljenosti normalnih djelatnosti (15). U pozitivne simptome ubrajamo: sumanute ideje, halucinacije, poremećeno mišljenje i dezorganizirano ponašanje. Sumanute ideje su pogrešna vjerovanja koja nemaju svoju potvrdu u stvarnosti; to su lažna uvjerenja, zablude nastale na nerealnoj osnovi, nepristupačne su logičkoj korekciji. Bolesnik čvrsto vjeruje u sumanutu misao. One mogu biti primarne i sekundarne, te u odnosu na afekt sintimne i katatimne. Najčešće su ideje odnosa i interpretacije, progonstvene sumanutosti (persekutorne), sumanute ideje ljubomore, religiozne sumanutosti, ideje kontrole, propasti i krivnje te nihilističke ideje. Halucinacije su vrlo česte u shizofreniji i predstavljaju obmane osjetila kod kojih ne postoji stvarni podražaj. Mogu biti osnovne i složene, a pojavljuju se pri očuvanoj (shizofrenija) i pri poremećenoj svijesti (delirij, sumračno stanje). Halucinacije mogu biti: refleksne, funkcionalne, negativne, slušne, imperativne, vidne, eidetičke, ekstrakampine, autoskopske, mikrohalucinacije, njušne, okusne, vidne, taktilne, cenestetičke i vestibularne. Poremećaji mišljenja dijele se na formalne i sadržajne. Formalni poremećaji mišljenja su: inhibirano mišljenje, usporeno, okolišano, viskozno i stereotipno, te ubrzano mišljenje, bijeg misli, inkohherentno, disocirano mišljenje i blok misli. Disocirano mišljenje je ustvari poremećaj asocijacija u mišljenju i dijeli se na nekoliko stupnjeva. Ovaj poremećaj mišljenja patognomoničan je za shizofreniju. U sadržajne poremećaje mišljenja ubrajaju se sumanutosti, prisilne i precijenjene misli. Poremećaji psihomotorike se manifestiraju kao poremećaji govora, pokreta i radnji. Poremećaji govora su: afazija, disfazija, alogija, mutizam, logoreja, bradilalija, koprofalija, palilalija, eholalija i dislalija. Poremećaji pokreta su: apraksija, akatizija, akinezija, bradikinezija, hipo i hiperkinezija, negativizam i manirizam. Katatoni znakovi i simptomi pojavljuju se specifično u shizofreniji i to su: katapleksija, katalepsija, voštana savitljivost, stupor i katatono uzbuđenje. U poremećaje radnji ubrajaju se: impulzivne, automatske, reaktivne, prisilne i nagonске radnje (1,16).

Negativni (deficitarni) simptomi shizofrenije determiniraju funkcioniranje bolesnika i ishod poremećaja, a u svojoj kliničkoj prezentaciji manje su dramatični nego pozitivni simptomi. Negativni simptomi u primarnom obliku su specifični za shizofreniju, dok pozitivne simptome osim u shizofreniji nalazimo u bipolarnom afektivnom poremećaju, shizoafektivnom poremećaju, psihotičnoj depresiji i demenciji (17). Među shizofrenim bolesnicima oko 20% ima značajne primarne negativne simptome, a to su:

zaravnjeni afekt (smanjen opseg i intenzitet emocionalne ekspresije, te smanjenje mimike, modulacije osjećaja i komunikativnih gesta), emocionalno povlačenje, osiromašen raport, pasivnost, apatija, socijalno povlačenje, poteškoće apstraktnog mišljenja, gubitak spontaniteta, stereotipno razmišljanje, alogija (poremećaj u komunikaciji koji se manifestira kao reducirana fluentnost i produktivnost misli i govora), avolicija (reducirano smisleno, k cilju usmjereno ponašanje, nedostatak motivacije), anhedonija (nedostatak zadovoljstva), poremećaj pažnje (18,19). Ovi simptomi navedeni su među karakterističnim simptomima (kriterij A) u DSM-IV (20) kriterijima za shizofreniju. Sekundarni negativni simptomi mogu biti odraz pozitivnih simptoma (pa su s njima i vremenski povezani), mogu biti nuspojava antipsihotika ili odraz institucionalizacije, odnosno socijalne izolacije nametnute stigmom shizofrenog poremećaja.

Afektivni dio osobnosti kod shizofrenih bolesnika izrazito je promijenjen: bolesnik je povučen iz svoje okoline, nije svjestan osjećaja drugih ljudi oko sebe, svoje osjećaje ne može izraziti ili pokazati, izbjegava kontakt očima, izraz lica mu je bez ikakva osjećaja ili zanimanja tako da se doima kao da je "prazan".

### **1.3. Klinički tijek, kognitivna oštećenja, liječenje**

Klinički tijek poremećaja je heterogen-dok kod nekih prevladavaju pozitivni simptomi, kod drugih su više izraženi negativni simptomi. Neki bolesnici samo povremeno imaju blage simptome, dok kod drugih cijelo vrijeme perzistiraju simptomi koji zahtijevaju učestalo ili stalno bolničko liječenje (21).

Kognitivna disfunkcionalnost često je prisutna u oboljelih od shizofrenije (22). Ti se deficiti povezuju s disfunkcijom prefrontalnog korteksa, senzornog i asocijativnog korteksa, motoričkog korteksa i bazalnih ganglija. Poremećaj kognitivnih funkcija rano se primjećuje kod obolijevanja, inicijalno se doima blagog stupnja, a intenzitet mu je uglavnom stabilan tijekom poremećaja, iako se može pogoršavati (23). Neovisan je o pozitivnim simptomima, a traje i nakon nestanka akutnih simptoma poremećaja. Češće je povezan sa negativnim simptomima (24). Najkonzistentniji nalaz kognitivnog deficita su smetnje učenja, pamćenja i pažnje, te oštećenja izvršnog funkcioniranja, vizuospcijalnih sposobnosti i jezika. Danas se stručnjaci na polju kognicije slažu s mišljenjem Bleulera i Kraepelina da je kognitivni deficit primarno obilježje shizofrenije. Neurokognitivni testovi pokazuju da samo 30% oboljelih ima zadovoljavajuće kognitivno funkcioniranje. Drži se da je jedini simptom shizofrenije koji ima veću pojavnost od prethodno navedenog,

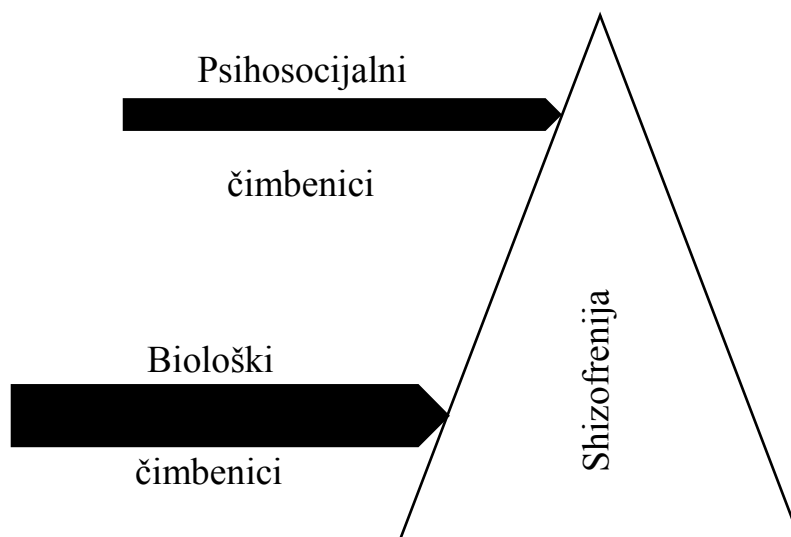
nedostatak uvida u poremećaj, a koji se donekle i sam može smatrati znakom kognitivne disfunkcije. Poremećaj kognitivnog funkcioniranja nije nužno povezan s primarnim poremećajem inteligencije (25,26). U odnosu na liječenje antipsihoticima, brojne studije jasno pokazuju da antipsihotici ili nemaju utjecaja na kognitivne funkcije (većina bazičnih antipsihotika) ili uzrokuju poboljšanje kognitivnog funkcioniranja (27).

Drži se da je kognitivni deficit značajan prediktor poremećaja funkcioniranja oboljelih od shizofrenije. Oni su često nesposobni za samostalan život, otežano socijalno funkcioniraju, slabije se zapošljavaju, manje vode računa o vlastitom zdravlju, higijeni i izgledu. Poremećaj socijalnog funkcioniranja značajno je obilježje shizofrenije povezano s tijekom i ishodom poremećaja (28).

Shizofrenija danas ima snažna terapijska sredstva (antipsihotici, elektrostimulativna terapija, psiho i socioterapijske metode) što mijenjaju kliničku sliku, tijek i prognozu poremećaja, ali ipak nema metode koja može izliječiti shizofrenog bolesnika. I dalje je vrlo jaka stigmatiziranost bolesnika i članova njihovih obitelji i uz nju se vežu osjećaj straha, nelagode i izbjegavajućeg ponašanja. Uz to predstavlja veliki socijalni i ekonomski teret za društvo i veliku patnju za bolesnika i njegovu obitelj. Prognoza poremećaja uvelike je bolja u onih bolesnika koji su uspješnije reintegrirani u društvo i prihvaćeni od svojih obitelji (29).

#### **1.4. Etiologija shizofrenije**

Postoji niz hipoteza o nastanku shizofrenije, no etiopatogeneza je i dalje nedovoljno razjašnjena. Na razvoj i kliničku sliku poremećaja imaju utjecaj genetski i okolinski čimbenici. Etiopatogeneza shizofrenije objašnjava se modelom stres dijateze. Osoba može imati predispoziciju (dijatezu) za razvoj shizofrenije, ali se tek u slučaju stresnih okolnosti razvija puna klinička slika poremećaja. Psihodinamski i biologijski pristup razjašnjenju poremećaja privlače najviše pozornosti (30,31).



**Slika 1.4.** Morbogeni potencijal bioloških i psihosocijalnih čimbenika u etiopatogenezi shizofrenije

#### 1.4.1. Psihodinamska teorija shizofrenije

Poremećaj se promatra kao skup pozitivnih i negativnih psihopatoloških simptoma te poremećenih interpersonalnih odnosa. Pozitivni simptomi izraz su konflikta, te se razvijaju obično nakon narcističke povrede. Negativni simptomi deficitarne su prirode i najviše su genetički uvjetovani. Simptomi poremećenih odnosa odraz su kombinacije konflikta i deficita, a očituju se agresivnim i hostilnim ponašanjem (32,33).

Rani Freudovi radovi tumače shizofreniju kao izraz regresije s faze objektnih odnosa na autoerotičnu fazu kao odgovor na vanjsku intenzivnu frustraciju, odnosno kao dezinvesticiju emocionalnosti od vanjskih figura i reprezentacija objekta (34). Kasniji Freudovi radovi objašnjavaju shizofreniju kao konflikt između ega i vanjskog svijeta. Freud drži da shizofreni bolesnici ne mogu razviti transfer (35).

Ovom tumačenju suprotstavljaju se Sullivan (36) i Frieda Fromm-Reichman (37), koji smatraju da shizofreni bolesnici razvijaju intenzivan transfer. Navode da shizofrenija nastaje zbog teškoća u ranim interpersonalnim odnosima (majka-dijete), što kasnije utječe na njihov transfer.

Margaret Mahler objašnjava da shizofrenija nastaje zbog nemogućnosti bolesnika da postavi granice ega između sebe i vanjskog svijeta, te drži da je to rezultat nedovoljnog tjelesnog kontakta između majke i djeteta u vrlo ranoj fazi razvoja djeteta (38).

Grotstein drži da je središnji defekt shizofrenije konstitucionalno određena pretjerana osjetljivost na vanjske podražaje, te u svoju teoriju najviše uključuje biologijsku osnovu. Smatra da su negativni simptomi posljedica oštećenja tzv. barijere koja sprječava prejak prodor okolinskih podražaja, te smatra da oštećenje postoji na elektrofiziološkoj razini (39,40).

Robbins povezuje emocionalnu zaravnjenost s kortikalnom atrofijom, opisuje preosjetljivost na stimulaciju i poteškoće s koncentracijom kao česte značajke shizofrenih bolesnika. Uvodi koncept konstitucionalne dijateze, te smatra da u osobe koja je predisponirana razvoju shizofrenije okolinski čimbenici omogućavaju ili sprječavaju razvoj kliničke slike. U tom smislu objašnjava odnos majka-dijete, te se za razliku od ranijeg koncepta shizofrenogene majke govori o majci koja ne/odgovara djetetu. Naime, postoje konstitucionalno zahtjevnija, preosjetljiva djeca, s kojima majke ne mogu uspostaviti zadovoljavajući odnos. S druge strane, postoje majke koje su izvanprosječno uspješne u odgajanju takve djece, te se tada neće razviti klinička slika shizofrenije (41).

#### **1.4.2. Biologijske teorije shizofrenije**

Značajan uspjeh u liječenju shizofrenije postignut je uvođenjem prvog antipsihotika klorpromazina 1952. godine (42). Time je potvrđeno da shizofrenija ima biološku osnovu i potaknut je razvoj biologijskih teorija shizofrenije. One se pak mogu podijeliti na neurodegenerativne, neurorazvojne i neurotransmitske teorije (1,32).

##### **1.4.2.1. Neurodegenerativna teorija**

Neurodegenerativna teorija datira još od vremena Kraepelina koji je nazvavši shizofreniju *dementia praecox*, usmjeravao da je riječ o neurodegenerativnom procesu. Shizofrenija nastaje kao rezultat progresivnog gubitka neurona apoptozom, gliozom i demijelinizacijom. Postavljena je na temelju istraživanja koja su otkrila neurodegenerativne promjene u mozgu shizofrenih bolesnika, a jasno su uočljiva neuroslikovnim ispitivanjima mozga koja pokazuju smanjenje volumena mozga (osobito temporalnog korteksa, amigdala, hipokampusa, te povećanje lateralnih ventrikla). Temelji

se na pretpostavci o degeneraciji GABA neurona u limbičkom i prefrontalnom korteksu koja je posljedica hiperaktivacije glutamata. U adolescenata s ranim početkom poremećaja prisutan je ubrzani gubitak sive tvari u mozgu u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Rezistencija na liječenje u bolesnika s prodromalnom fazom poremećaja koja se nastavlja ponavljajućim epizodama s progresivno sve težim tijekom, upućuje na neurodegenerativne promjene. U kontekstu neurodegenerativne teorije, danas se sve više govori o redukciji kortikalnog neuropila uz očuvan apsolutni broj neurona. Pod neuropilom se podrazumijeva područje korteksa mozga kojeg čine aksoni, dendriti i sinaptički završeci. Osobito je zahvaćen neuropil dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC) (1,43).

#### **1.4.2.2. Neurorazvojna teorija**

Neurorazvojna teorija podrazumijeva biološku predispoziciju za razvoj shizofrenije i datira još od vremena Kraepelina (3). Predispozicija za razvoj poremećaja nastaje zbog prirođenih ili stečenih oštećenja mozga tijekom ranog odrastanja. Simptomi poremećaja pojavljuju se nakon reaktivacije neuronalnog rasta u tijeku adolescencije. Ključna su dva životna razdoblja za razvoj mozga i visokorizična za nastanak shizofrenije. Prvo je fetalno doba kada se neuroni nedovoljno razvijaju, a drugo je kada se neuroni obrezuju pri čemu suvišni umiru. Zbog tih ranih oštećenja dolazi do odumiranja pojedinih neurona i uspostavljanja neprimjerenih veza između preostalih neurona. Oštećenja sinapsi rezultiraju pogrešnim prenošenjem signala zbog čega se javljaju sumanutosti i halucinacije (44). Teorija dvostrukog udara („two-hit“ hypothesis) govori o shizofreniji kao posljedici poremećaja u razvoju mozga koji se odigrava u dvije faze: rana-intrauterina i kasna-adolescentna faza. Ova teorija objašnjava da je na temelju genetske ili stečene vulnerabilnosti narušena migracija neurona u mozgu fetusa u ranoj fazi drugog trimestra trudnoće. Kao posljedica ovih oštećenja u mozgu dolazi do povećanja lateralnih komora, redukcije sive tvari i povezujućih tkiva, pojačane mikroglijarne aktivnosti i neurotransitorskog disbalansa. Posljedično nastaju smetnje u psihomotornom razvoju, razvoju govora, komunikaciji s okolinom i stjecanju socijalnih vještina (45). Socijalni stresori u adolescenciji mogu precipitirati nastanak prodromalnih simptoma.



### 1.4.2.3. Neurotransmitsorska teorija

Danas je poznato da je shizofrenija posljedica disfunkcije neurotransmitsorskog sustava u mozgu. Disfunkcija može nastati na različitim razinama: sintezi neurotransmitora, pohranjivanju, oslobađanju, ponovnoj pohrani i inaktivaciji, metabolizmu, broju i strukturi presinaptičkih i postsinaptičkih receptora, broju transportera, te na razini postreceptorskih signalnih putova.

Dopaminska teorija shizofrenije godinama je bila dominantna, a još je i danas aktualna (1,32). Dopaminska hiperaktivnost (posebno hiperstimulacija D2 receptora) u mezolimbickim strukturama dovodi se u svezu s produktivnim simptomima shizofrenije, a hipofunkcija u frontalnom korteksu odgovorna je za pojavu negativnih simptoma i kognitivnih oštećenja. Riječ je o prvoj biološkoj teoriji shizofrenije. Dopaminski sustav obuhvaća mezokortikalne, mezolimbicke, nigrostrijalne i tuberoinfundibularne putove. Mezokortikalnoj regiji se pripisuje odgovornost za negativne simptome shizofrenije koji se javljaju kao posljedica hipofunkcije dopamina. Mezolimbicki put povezan je sa željenim djelovanjem antipsihotika kojim se antagonističkim dopaminskim djelovanjem uklanjaju pozitivni simptomi. Hiperaktivnost dopamina u toj regiji odgovorna je za nastanak pozitivnih simptoma. Nigrostrijalni put (od substantie nigre prema bazalnim ganglijima) dovodi se u svezu s nastankom motoričkih nuspojava kod jače blokade dopamina antipsihoticima (ekstrapiramidalne nuspojave). Tuberoinfundibularni put povezuje se sa hiperprolaktinemijom i drugim seksualnim nuspojavama. Mehanizam djelovanja antipsihotika temelji se na blokadi D2 receptora, a za terapijski učinak potrebno je da više od 65% lijeka bude vezano za receptore (47). D2 receptori smješteni su u kaudatumu, nukleusu akumbensu, olfaktornom tuberkulu i manjim dijelom u korteksu. Hiperaktivnost dopaminskog sustava izražena je u shizofrenih u mezolimbickim projekcijama, koje kao i mezokortikalne projekcije potječu od neurona ventralne tegmentalne regije. U prefrontalnom korteksu najbrojniji su D1 receptori koji u oboljelih od shizofrenije pokazuju povišenu ekspresiju, a što se tumači kao posljedica smanjene dostupnosti neurotransmitora dopamina u tom području. Drži se da postoji recipročna međusobna regulacija tih sustava (1,48).

Serotoninska hipoteza shizofrenije smatra se najstarijom neurotransmitsorskom teorijom shizofrenije i datira od 1952. godine (49). Zasniva se na temelju zapažanja o halucinogenom učinku LSD-a i meskalina, koji spadaju u skupinu agonista serotoninskih 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptora. Učinak navedenih stimulansa je da izazovu psihotična stanja koja

nalikuju simptomima shizofrenije. Drži se da su od 15 skupina serotoninskih receptora, 5-HT<sub>2A</sub> receptori najvažniji za patofiziologiju shizofrenije. Pridaje im se važnost u regulaciji ponašanja i modulatornom učinku na dopaminske neurone. Antipsihotici nove generacije su serotoninsko-dopaminski antagonisti s većim afinitetom za 5-HT<sub>2</sub> receptore u odnosu na D<sub>2</sub> receptore. Danas prevladava mišljenje da serotoninski sustav igra važnu ulogu u nastanku pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije. Teorija shizofrenije temelji se na abnormalnostima kortikalnih serotoninskih receptora, poremećaju njihove aktivacije u prefrontalnom korteksu i polimorfizmu gena za serotoninske receptore.

Kolinergička hipoteza temelji se na činjenici da acetil-kolin pokazuje inhibitorni učinak na oslobađanje dopamina u bazalnim ganglijima. Centralni acetil-kolin igra bitnu ulogu u procesima detekcije, selekcije i procesiranja stimulusa, te ima ulogu u filtraciji i alokaciji drugih procesa koji su važni u usmjeravanju pažnje. Hiperaktivnost kolinergičkog sustava pridonosi nastanku negativnih simptoma shizofrenije i pogoršava pozitivne simptome. Najvjerojatnije se radi o poremećenim interakcijama kolinergičkog i dopaminskog sustava (48).

Noradrenergička hipoteza postavljena je na temelju sveze pojedinih simptoma shizofrenije i poremećenih funkcija noradrenergičkih struktura, i to prije svega projekcija iz locus coeruleusa u moždano deblo, korteks i cerebellum. Hiperaktivnost ovih struktura odgovorna je za agitaciju shizofrenih bolesnika. Poremećaj funkcije locus coeruleusa dovodi do dezintegracije informacijskog procesiranja što u konačnici rezultira miješanjem informacija iz okoline i unutarnjeg svijeta bolesnika. Stoga se antipsihotični učinak mnogih antipsihotika objašnjava njihovim antagonističkim učinkom na alfa i beta adrenergičke receptore. Tako npr. propranolol i klonidin, koji su blokatori beta-adrenergičkih receptora, mogu pojačati terapijski učinak antipsihotika. Suprotno, antidepresivi i efedrin, koji pojačavaju noradrenergičku aktivnost, mogu dovesti do pogoršanja simptoma shizofrenije (50). Općenito se snižena noradrenergična aktivnost povezuje s negativnim simptomima shizofrenije.

Gabaergička hipoteza uporište nalazi u činjenici da su specifični gabaergički neuroni u frontalnom korteksu u interakciji s intermitentnim piramidalnim dopaminskim neuronima, koji su važni za više kortikalne funkcije kao što je primjerice radna memorija (51). Uz to se gabaergički sustav drži jednim od najvažnijih inhibicijskih neurotransitorskih sustava u mozgu, te se u slučaju njegove smanjene aktivnosti posljedično javlja hiperdopaminska aktivnost koja za posljedicu ima pojavu sumanutih ideja i halucinacija. Simptomi poput tjeskobe i nemira u shizofreniji objašnjavaju se

upravo gabaergičkom hipofunkcijom. Ovu teoriju potvrđuju i iskustva iz kliničke prakse koja pokazuju da se dodavanjem benzodiazepina antipsihoticima može pojačati terapijski učinak, a također se pozitivnim pokazala primjena valproata kao GABA-ergičkog agonista (52,53).

Glutaminergička hipoteza temelji se na zapažanjima da NMDA antagonisti poput fenciklidina izazivaju simptome slične shizofreniji poput halucinacija, poremećaja mišljenja, negativnih simptoma i kognitivnog deficita (54). Glutaminergički sustav kontrolira oslobađanje dopamina, a abnormalnosti ovog sustava nađene su u mozgu oboljelih od shizofrenije u postmortalnim studijama. Istraživanja u prefrontalnoj i temporalnoj regiji lijeve moždane hemisfere pokazuju da se glutaminergička hiperaktivnost dovodi u svezu s produktivnim, a hipoaktivnost s negativnim i kognitivnim simptomima. Najnovija istraživanja upućuju na povezanost shizofrenije s disfunkcijom sigma receptora (55). S druge strane, pokazalo se da se antipsihotici vežu za sigma receptore, te da je njihov učinak jednim dijelom povezan s blokadom sigma receptora (56).

Hiperaktivnost histaminskog sustava dokazana je u oboljelih od shizofrenije. Neki antipsihotici pokazuju antihistaminski učinak što se očituje u njihovom sedativnom, ali i antipsihotičnom djelovanju. Naglasak je stavljen na H3 receptore jer se njihovom aktivacijom normalizira hipodopaminergija u frontalnom korteksu oboljelih. Aktivacija različitih neurotransmitskih sustava preko H3 receptora može rezultirati poboljšanjem kognitivnih funkcija (1).

**Tablica 1.1.** Sastavnice neurotransmitske teorije shizofrenije

	Pojedine neurotransmitske teorije i hipoteze
1.	Dopaminska teorija
2.	Serotoninska hipoteza
3.	Kolinergička hipoteza
4.	Noradrenergička hipoteza
5.	Gabaergička hipoteza
6.	Glutaminergička hipoteza
7.	Hiperaktivnost histaminskog sustava

#### 1.4.2.4. Genetski čimbenici i čimbenici iz okoline

U razjašnjenju etiologije shizofrenije, genetski je čimbenik najjasnije dokumentiran. Ipak, recentna istraživanja govore da se nastup poremećaja ne može u potpunosti objasniti isključivo genetskim čimbenicima. Najnovije smjernice u istraživanjima upućuju upravo na međusobno djelovanje genetskih i okolinskih čimbenika, a što je ključno u razjašnjenju etiologije shizofrenije.

Poznato je da se shizofrenija javlja s povećanom učestalošću kod bioloških srodnika osoba koje boluju od shizofrenije (57,58,59,60). Svakako je to najznačajnije kod monozigotnih blizanaca kod kojih postoji podudarnost u razvoju bolesti u 41-65 %, što je 4-5 puta više nego u slučaju dvojajčanih blizanaca ili srodnika u prvom koljenu (10-28 %) (62,63). Ukoliko su oba roditelja oboljela, učestalost pojave shizofrenije kod djece iznosi 45-50 %. Adoptivne studije također su potvrdile genetsku komponentu u shizofreniji. Čini se da je genetski čimbenik značajniji kod shizofrenija neparanoidnog tipa u odnosu na paranoidni. Vjeruje se da je genetska podloga rezultat utjecaja više gena s malim pojedinačnim učinkom na rizik obolijevanja, a među njima naročito neuregulin (NRG1), disbindin (DTNBP1), G27, oksidaza D-amino kiseline (DAAO), regulator G protein-signala-4 (RGS4), prolin dehidrogenaza (ProDH) i katehol-O-metil transferaza (COMT) (64).

Smatra se da su okolinski čimbenici prijeko potrebni kako bi se razvila slika poremećaja. U te čimbenike se ubrajaju: infektivni agensi, komplikacije u gestaciji i porodu, štetna uporaba psihoaktivnih tvari.

Hipoteza koja objašnjava nastanak shizofrenije infekcijom retrovirusom pretpostavlja da se retrovirus može ukomponirati u genom i time uzrokovati njegovu promjenu. Pri tome se mijenja genska ekspresija i razvija sklonost nastanku shizofrenije kako kod zahvaćene osobe, tako i kod njezinih sljedbenika (65).

Hipoteza aktivne virusne infekcije oslanja se na promjene uzrokovane neurotrofnim virusom u vidu izravnog toksičnog učinka virusa na funkciju neurona. Virus influence najčešći je navođeni infektivni agens. Pretpostavlja se da odgovor majke na infekciju virusom influence sekundarno može oštetiti mozak fetusa, osobito u osjetljivom razdoblju aktivne migracije neurona (66,67).

Komplikacije u gestaciji i porodu mogu pridonijeti kasnijem razvoju shizofrenije. Jedna teorija govori da geni koji su odgovorni za sklonost shizofreniji, mogu promijeniti embrionalni i fetalni razvoj na način koji uzrokuje komplikacije tijekom gestacije ili u

porodu. Druga teorija povezuje porođajne komplikacije i shizofreniju na način, što bi određeni utjecaji na mozak u vrijeme embrionalnog ili fetalnog razdoblja povećali istovremeno rizik porođajnih komplikacija i kasnijeg razvoja shizofrenije. Postoji i treća teorija koja navodi da hipoksija mozga tijekom gestacije ili u porodu može izazvati kasniju sklonost prema razvoju shizofrenije (1).

U literaturi se spominje niz čimbenika iz okoline za koje se pretpostavlja da bi mogli utjecati na razvoj shizofrenije kao što su buka, naseljenost, zagađenje, intenzitet stresa i sezonski nevirusni čimbenici.

Neke teorije navode povećanu prevalenciju shizofrenije u urbanim sredinama što se kasnijim istraživanjima nije potvrdilo. Povećana prevalencija među urbanim stanovništvom i nižim socioekonomskim kategorijama obično se pripisuje fenomenu socijalnog pomaka jer je kod osoba zahvaćenih poremećajem čest gubitak zaposlenja i društvenog statusa, što rezultira migracijom prema središtima s više siromašnog stanovništva. Novija su shvaćanja da se prevalencija shizofrenije ne može pripisati socijalnom statusu, te da je različita prevalencija između socijalnih kategorija ustvari posljedica nemogućnosti socijalnog pomaka shizofrenih bolesnika. Drugo istraživanje pokazalo je značajnu incidenciju s ranim početkom kod socijalno najviše kategorije, a pretpostavlja se da je razlog tome ranije prepoznavanje poremećaja zbog mogućnosti ranije dijagnostike i liječenja.

Toksini koji se spominju u nastanku shizofrenije zapravo su teški metali poput cinka, magnezija i selen. Deficit proteina, te vitamina C ili K također se navode kao potencijalni uzroci. Sukladno tome mogli bi očekivati veći broj oboljelih u nerazvijenim zemljama, ali dosadašnja istraživanja na tom polju to nisu dokazala.

Nepobitno je da shizofrenija uključuje više od jednog etiološkog uzročnika, čime se dopušta da shizofrenija može biti neuropatološki i neurorazvojni poremećaj, odnosno da nastupa kao rezultat interakcije nasljednih sklonosti i rizičnih čimbenika okoline. Budući da se u dosadašnjim istraživanjima nije uspio u potpunosti izolirati ni jedan čimbenik, za očekivati je da će se buduća istraživanja etiologije shizofrenije najviše baviti uzajamnim međudjelovanjem genetskih i okolinskih čimbenika.

**Tablica 1.2.** Etiološke teorije shizofrenije

Psihodinamske teorije	Biolojske teorije
Freud	Neurodegenerativna
Sullivan	Neurorazvojna
Fromm-Reichman	Neurotransitorska
Mahler	Genetski čimbenici i čimbenici okoline
Grotstein	
Robbins	

### 1.5. Klasifikacija shizofrenije

Danas se u svijetu u psihijatriji upotrebljava više klasifikacijskih modela, a najznačajnije su dvije klasifikacije: Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB) i njezin sastavni dio Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, Klinički opisi i dijagnostičke smjernice-Deseta revizija (MKB-10) (68) i Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (engl Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM). U kliničkom radu i istraživanjima najčešće se koristi četvrto izdanje DSM-a (DSM-IV) (20).

Od 1. siječnja 1995. godine u Hrvatskoj je službeno stupila na snagu 10. revizija MKB-10 klasifikacije i primjenjuje se i danas. U pripremi je MKB-11 čije se objavljivanje očekuje 2014. godine.

Opći dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10 klasifikaciji:

G1. Ili najmanje jedan jasno izražen simptom iz skupina navedenih pod (1) ili najmanje dva jasno izražena simptoma iz skupina navedenih pod (2) u trajanju od najmanje mjesec dana.

- a) jeka, umetanje, oduzimanje ili emitiranje misli
- b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti koje se jasno odnose na tijelo ili kretanje udova ili na specifične misli, postupke ili osjete; sumanuto percipiranje
- c) halucinirani glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje ili komentiraju o njemu ili pak druge vrste haluciniranih glasova koje potječu iz nekog dijela tijela
- d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće kao npr. o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskim moćima ili sposobnostima (npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima)
- e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta praćene prolaznim ili poluuobličnim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama ili uz uporno javljanje svakodnevno tjednima ili mjesecima
- f) prekid misli ili umetanje u tijek misli, što ima kao posljedicu nepovezan ili irelevantan govor ili neologizme
- g) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, „voštana savitljivost“, negativizam, mutizam ili stupor
- h) „negativni“ simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti; mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili neuroleptičke terapije
- i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koja se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom ili povlačenje iz društva.

## G2. Najčešći kriteriji isključivanja

Izraziti depresivni ili manični simptomi, osim u bolesnika u kojih je jasno da su shizofreni simptomi prethodili afektivnom poremećaju;  
 Jasna organska bolest mozga, stanje intoksikacije ili apstinencijski sindrom.

U MKB-10 klasifikaciji shizofrenija je podijeljena na sljedeće tipove:

- F20.0 Paranoidna shizofrenija
- F20.1 Hebefrena shizofrenija
- F20.2 Katatona shizofrenija
- F20.3 Nediferencirana shizofrenija
- F20.4 Postshizofrena depresija
- F20.5 Rezidualna shizofrenija
- F20.6 Shizofrenija simpleks
- F20.8 Ostala shizofrenija
- F20.9 Shizofrenija, nespecificirana

Paranoidna shizofrenija (F20.0) najčešći je tip shizofrenije u većem dijelu svijeta.

#### Klasifikacija Američke psihijatrijske udruge

U Sjedinjenim Američkim Državama, Američka psihijatrijska udruga (APA) priredila je i izdala, još davne 1952. godine, Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (engl Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-I). Nakon toga su izašla još četiri izdanja. Drugo izdanje publicirano je 1968. godine (DSM-II), a treće 1980. godine (DSM-III). Revidirano treće izdanje (DSM-III-R) izdano je 1987. godine, a od 1994. godine na snazi je četvrto izdanje (DSM-IV) (20). Zadnje izdanje (DSM-IV-TR) objavljeno je 2000. godine i još je na snazi (69).

Za dijagnosticiranje shizofrenije prema DSM-IV klasifikaciji potrebno je prvo zadovoljiti opće kriterije navedene od A do F, a zatim se pristupa određivanju tipa shizofrenije.



Opći dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema DSM-IV su:

Najmanje dva od navedenih simptoma, od kojih svaki traje tijekom značajnog dijela razdoblja koje ukupno traje najmanje jedan mjesec (ili kraće, ako su uspješno liječeni);

Sumanutosti

Halucinacije

Smeteni govor (npr. učestalo iskakanje ili nesuvislost)

Jako smeteno ili katatono ponašanje

Negativni simptomi, tj. zaravnjenost afekta, alogija ili avolicija

(Dovoljan je samo jedan simptom ako su sumanutosti bizarne ili su prisutne halucinacije koje se sastoje od glasova koji daju stalne primjedbe na bolesnikovo ponašanje ili na njegove misli, ili dva ili više glasova koji međusobno razgovaraju).

Jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga o samome sebi, tijekom značajnog dijela vremena od početka poremećaja, bitno su ispod razine postizane prije početka bolesti (ili ako je poremećaj započeo u djetinjstvu ili adolescenciji, nemogućnost dostizanja očekivane razine međuljudskih, školskih ili radnih dostignuća).

Trajni znakovi poremećaja javljaju se barem šest mjeseci. To šestomjesečno razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A i može uključivati razdoblje prodromalnih ili rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih ili rezidualnih razdoblja, znakovi poremećaja mogu se očitovati negativnim simptomima ili s najmanje dva simptoma navedena u kriteriju A, ali u slabijem obliku (npr. čudna uvjerenja, neobična perceptualna iskustva).

Shizoafektivni poremećaj i poremećaj raspoloženja s psihotičnim obilježjima isključeni su jer se ili (1) velika depresivna, manična ili miješana epizoda javljaju istovremeno sa simptomima aktivnog stadija shizofrenije ili (2) se epizode poremećaja raspoloženja javljaju u vrijeme simptoma aktivnog stadija, ali je njihovo trajanje kratko u odnosu na trajanje aktivnih ili rezidualnih razdoblja shizofrenije.

Poremećaj ne nastaje zbog neposrednog fiziološkog učinka psihoaktivne tvari (npr. zlouporaba tvari, lijekovi) ili općeg zdravstvenog stanja.

Ako postoji anamneza autističnog ili drugog pervazivnog razvojnog poremećaja, dodatna dijagnoza shizofrenije daje se jedino ako su upadljive sumanutosti ili halucinacije prisutne barem mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječene).

Važeća Američka klasifikacija dijeli shizofreniju na sljedeće tipove:

F20.0x paranoidni tip

F20.1x dezorganizirani tip (u MKB klasifikaciji hebefreni)

F20.2x katatoni tip

F20.3x nediferencirani tip

F20.5x rezidualni tip

## **1.6. Dijagnostički instrumenti u shizofreniji**

Danas je u upotrebi veći broj polustrukturiranih i strukturiranih psihijatrijskih intervjua, mjernih tj. dijagnostičkih skala koje slijede odgovarajuće kriterije zadane u postojećim klasifikacijama i na taj način postavljaju ili isključuju određenu dijagnozu tj. psihijatrijski poremećaj. Present State Examination (PSE-9) (70), Composite International Diagnostic Intervju (CIDI) (71) i Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (72) razvijeni su od strane SZO i slijede MKB-10 (68). Izrađeni su i kompjutorski programi (CATEGO-5) pomoću kojih se opservirani simptomi mogu kodirati i analizirati (73). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) (74) i Schedule for Affective Disorders-life time version (SADS-L) (75), Diagnostic Intervju Schedule (DIS) (76) i Structured Clinical Intervju for Axis I DSM-IV Disorders (SCID) (77) slijede kriterije iz DSM klasifikacije.

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (78) i Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (79) su skale koje se najviše upotrebljavaju. Mjernu skalu PANSS osmislio je Kay 1987. godine, a sastoji se od tri sekcije (pozitivni simptomi, negativni simptomi i opća psihopatologija). PANSS ima ukupno 30 čestica gradiranih od 1-7 (1-odsutno, 2-minimalno prisutno, 3-slabo prisutno, 4-umjereno prisutno, 5-umjereno jako prisutno, 6-jako prisutno, 7-ekstremno prisutno). Skala uključuje sve čestice iz BPRS skale i odabrane čestice iz psihopatološke ocjenske ljestvice (Psychopathology Rating Scale). Osim toga, PANSS obilježava visoka pouzdanost (reliability), konstruktivna nepobitnost (validity) i nepristranost (objectivity). Andreasen N.C. i drugi objavili su u American Journal of

Psychiatry 2005. godine rad pod nazivom: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus (80). Konsenzusom je određeno osam čestica PANSS-a za kriterije simptomatske remisije: P1-sumanute ideje, P2-konceptualna dezorganizacija, P3-halucinacije, N1-afektivna tupost, N4-pasivnost/apatično socijalno povlačenje, N6-nedostatak spontanosti i nesmetanog odvijanja konverzacije, G5-manirizmi i neobičan stav tijela, G9-neobičan sadržaj misli. Kriteriji simptomatske remisije su zadovoljeni ako su navedene čestice ocijenjene s ocjenom 3 ili manje i moraju trajati najmanje 6 mjeseci. Primjena ove skale traži prethodnu edukaciju ispitivača.

### **1.7. Antipsihotici nove generacije**

Otkriće klorpromazina smatra se velikim otkrićem u dvadesetom stoljeću ono je otvorilo put za razvoj brojnih drugih antipsihotika. Primjena pak antipsihotika temelj je liječenja shizofrenije. Drži se da u svijetu postoji više od 60 antipsihotika koji su u kliničkoj primjeni. Svake godine pojavljuju se novi antipsihotici i ne postoje dva antipsihotika s jednakim svojstvima (81). Antipsihotici se međusobno razlikuju prema intenzitetu blokade dopaminskih D2 receptora, brzini disocijacije sa D2 receptora i prema afinitetu spram drugih sustava (serotoninski, histaminski, kolinergički, gabaerģički i ostali). Svi antipsihotici su antagonisti dopaminskih D2 receptora sukladno teoriji o povećanom otpuštanju dopamina u subkortikalnim područjima i strijatumu tj. da je pojačana dopaminska aktivnost odgovorna za nastanak najvećeg broja psihotičnih simptoma i agresije. Antipsihotici djeluju tako da „poništavaju“ višak dopamina. Smatra se da antipsihotik nije učinkovit ukoliko nije okupirano više od 50 % D2 receptora. Učinak ali i nuspojave antipsihotika ovise upravo o okupiranosti D2 receptora. Idealnim se drži 65 % zauzetost antipsihotikom D2 receptora u strijatumu. Ukoliko je ona veća od 78 %, tada će rezultirati ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS). Okupiranost receptora veća od 80 % ne dovodi do veće učinkovitosti antipsihotika, nego do niza nuspojava radi povećanog izlučivanja acetilkolina u interneuronima strijatuma koji aktivacijom muskarinskih M1 receptora dovode do EPS (47). Inače, aktivnost tih kolinergičkih interneurona inhibirana je dopaminom putem D2 receptora. U izbjegavanju i ublažavanju EPS nuspojava tri su načina: 1. sniženje doze antipsihotika; 2. primjena Akinetona (biperiden) blokatora M1 receptora i 3. promjena antipsihotika-zamjena aktualnog antipsihotika s antipsihotikom koji je slabiji D2 blokator ili M1 antagonist.

Ako okupiranost receptora u području hipofize prelazi 72 %, dolazi do porasta prolaktina u plazmi i posljedičnih nuspojava (82). Antipsihotici se u svom djelovanju natječu s endogenim dopaminom za mjesta na dopaminskim receptorima. Antipsihotici nove generacije imaju konstantu disocijacije s D2 receptora manju od endogenog dopamina. To je vrlo bitno jer antipsihotici koji se kraće vrijeme nalaze na D2 receptoru omogućuju djelovanje i endogenog dopamina, te na taj način oponašaju fiziološko funkcioniranje dopaminskih neurona. Nadalje, antipsihotici nove generacije zbog brze disocijacije imaju manje ekstrapiramidnih nuspojava i hiperprolaktinemije kao nuspojave (83).

Osim učinka na D2 receptore, afinitet antipsihotika na ostale receptorske sustave pokazao se vrlo značajan u djelotvornosti na ostale simptome shizofrenije: negativne, kognitivne, depresivne i anksiozne. Učinak antipsihotikā osim o prije navedenim farmakodinamskim svojstvima, ovisi i o njegovim farmakokinetičkim osobinama. Naime, o poluvremenu eliminacije lijeka ovisi dužina njegova djelovanja, a o vremenu postizanja ravnotežne koncentracije ovisi brzina učinka i pojava neželjenih reakcija (84). Aktivnost enzima citokroma P 450 (CYP) u metaboliziranju antipsihotika smatra se glavnim uzrokom inter i intraindividualnih farmakokinetičkih razlika. Primarno su lokalizirani u hepatocitima i u ljudi je poznato 8-10 skupina ovih enzima. Zapažene su razlike u aktivnosti enzima citokroma čak do stotinu puta među pojedinim osobama. Dodavanje induktora enzima dovodi do gubitka učinka lijeka, a inhibitor enzima dovodi do nuspojava i moguće toksičnosti antipsihotika. U aktivnosti ovog enzimskog sustava ulogu ima i spol. Tako žene imaju slabiju aktivnost enzima CYP 1A2, najvjerojatnije zbog toga jer se estrogeni metaboliziraju tim putem (85). Pušenje je također važan induktor ove enzimske skupine, pa će nepušač trebati dvostruko manju dnevnu dozu lijeka u odnosu na pušača.

Danas je na raspolaganju veliki broj antipsihotika što je bitno unaprijedilo mogućnosti liječenja shizofrenije. U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešća je podjela antipsihotika na klasične ili konvencionalne antipsihotike; te atipične antipsihotike, „noviji antipsihotici“, „novi antipsihotici“, „antipsihotici druge i treće generacije“. Pojava novih antipsihotika predstavlja veliki napredak u liječenju psihijatrijskih pacijenata, te su vrlo brzo postali prva linija izbora u liječenju shizofrenije i psihotičnih poremećaja općenito (84,86). Nova generacija antipsihotika daleko manje izaziva ekstrapiramidne nuspojave i prolaktinemiju u odnosu na klasične antipsihotike, a značajan je i bolji učinak na negativne i kognitivne simptome. Većina novih antipsihotika djeluje blokirajuće na dopaminske, ali i na serotoninske receptore, s tim što je blokiranje serotoninskih receptora jače izraženo od

blokiranja dopaminskih receptora. Značajna je i selektivnost za pojedine skupine neurona, pa tako znatno jače blokiraju dopaminske neurone u A10 regiji koji pripadaju mezokortikolimbickom sustavu za koji se pretpostavlja da je odgovoran za nastajanje shizofrenije, a znatno manje blokiraju A9 skupinu neurona u strijatumu što je odgovorno za nastajanje ekstrapiramidnih nuspojava. Brza disocijacija novih antipsihotika sa D2 receptora omogućava fiziološku transmisiju dopamina i time povoljniji profil nuspojava. Novi antipsihotici imaju afinitet i za noradrenergičke, acetilkolinske, histaminske, dopaminske i druge podtipove receptora (48). Recentna randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana, nezavisna i multicentrična, 18-mjesečna CATIE (Clinical Antypsychotic Trials of Intervention Effectiveness) studija sponzorirana od NIMH (National Institute of Mental Health) ukazala je na terapijske prednosti novih antipsihotika (87). U sljedećim odsječcima biti će prikazana osnovna svojstva novih antipsihotika.

### **1.7.1. Amisulpirid**

Amisulpirid je antipsihotik iz skupine benzamida. Selektivni je blokator D2 i D3 receptora. Pri niskim dozama pojačava otpuštanje dopamina u limbickom sustavu i strijatumu i to selektivno na način da je otpuštanje dopamina veće u limbickom sustavu. Takav učinak objašnjava se djelovanjem lijeka na dopaminske autoreceptore koji pojačavaju sintezu i otpuštanje dopamina. U višim dozama amisulpirid gubi selektivnost i ponaša se kao klasični antipsihotik. Tada je veća mogućnost nastanka ekstrapiramidnih nuspojava i povećanja razine prolaktina (galaktoreja, amenoreja). Raspon doza je od 400-800 mg/dan (48,88).

### **1.7.2. Kvetiapin**

Kvetiapin je antipsihotik iz skupine dibenzotazepina koji je po svojoj strukturi sličan klozapinu ali pokazuje određene farmakološke razlike kao npr. da nema antikolinergički učinak. Pokazuje afinitet za 5HT2 i dopaminske D1 i D2 receptore. Obzirom da okupiranost D2 receptora ovim lijekom ne prelazi nikada granicu od 65 % bez obzira na dozu lijeka, on nikada ne uzrokuje ekstrapiramidne simptome i znakove. Djeluje i na druge receptore te ima antikolinergički i antihistaminski učinak. Metabolit kvetiapina N-desalkilkvetiapin ima učinak blokade noradrenalinškog transportera što pridonosi antidepresivnom učinku kvetiapina. Dnevna doza je u rasponu od 150-800 mg (48,88).

### 1.7.3. Klozapin

Klozapin je prvi antipsihotik druge generacije antipsihotika (novi antipsihotici). Derivat je dibenzepina koji je otkriven 1958. godine. Tijekom 70-tih godina ulazi u kliničku primjenu da bi zatim ubrzo bio povučen radi agranulocitoze. Devedesetih godina ponovno je vraćen u upotrebu. Jedinstven je prema svojoj učinkovitosti na rezistentne oblike shizofrenije, te u prevenciji suicida. Pokazuje veliki afinitet za serotoninske 5-HT<sub>2A</sub>, histaminske H<sub>1</sub>, kolinergičke M<sub>1</sub>, dopaminske D<sub>4</sub>, alfa-1 adrenergičke i serotoninske 5-HT<sub>1C</sub> receptore, umjereni afinitet za alfa-2 adrenergičke, serotoninske 5-HT<sub>3</sub> i dopaminske D<sub>1</sub> receptore, te mali afinitet za D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> receptore. Ima učinak na pozitivne i negativne simptome bez izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Manja učestalost ekstrapiramidnih nuspojava objašnjava se 10 puta većim afinitetom za D<sub>4</sub> nego za D<sub>2</sub> receptore. U terapijskim dozama on blokira 80-90 % D<sub>2</sub> receptora u limbičkom sustavu, a samo 40-50 % receptora u strijatumu. Odmah nakon primjene djeluje sedativno i anksiolitički, a nakon tjedan-dva dolazi do izražaja njegovo antipsihotično djelovanje. Vrlo je učinkovit u otklanjanju hostilnosti i agresivnog ponašanja. Zbog širokog spektra djelovanja na neurotransitorske receptore, klozapin se najčešće primjenjuje u monoterapiji. Uobičajni raspon doza je 300-450 mg/dan (88,89).

### 1.7.4. Olanzapin

Olanzapin je derivat tiobenzodiazepina. Pripada skupini MARTA antipsihotika jer ima širok farmakološki profil djelovanja. Na tržištu je od 1996. godine. Visokopotentni je antipsihotik s dobrim učinkom na pozitivne i negativne simptome, te pokazuje anksiolitički i sedativni učinak. Pokazuje jači afinitet za 5-HT<sub>2A</sub> u odnosu na D<sub>2</sub> receptore. Od svih antipsihotika, on pokazuje najveći afinitet za 5HT<sub>3</sub> receptore što za posljedicu ima antiemetski učinak. Afinitet prema 5HT<sub>6</sub> receptorima povezuje se s pozitivnim utjecajem na kognitivne funkcije. Olanzapin je lijek jako dobre podnošljivosti i velike sigurnosti primjene. Ima izrazito mali potencijal izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava. Česte nuspojave su pospanost, porast apetita i tjelesne mase. Najveći porast u tjelesnoj masi je u početku uzimanja antipsihotika. Moguće je i povećanje koncentracije prolaktina, ali je ono blago i prolazno, što ga bitno razlikuje od klasičnih antipsihotika. Raspon doze olanzapina kreće se od 5-20 mg/dan (88).

### **1.7.5. Risperidon**

Risperidon je derivat benzizoksazola, ubraja se u tzv. SDA antipsihotike i u upotrebi je od 1994. godine. Pokazuje visok afinitet za serotoninske 5HT<sub>2</sub> i dopaminske D<sub>2</sub> receptore, te mnogo slabiji afinitet za alfa-1 i alfa-2 adrenergičke receptore. Zbog potpune odsutnosti antikolinergičkog učinka u visokim dozama se mogu javiti ekstrapiramidne nuspojave (doze veće od 4 mg/dan). Radi malog afiniteta za H<sub>1</sub> receptore, risperidon nema izražen sedativni učinak. Risperidon pokazuje dobar učinak na pozitivne i negativne simptome. Uobičajna preporučena doza je 4-6 mg/dan. U značajnog broja bolesnika terapijski učinak postiže se i s manjim dozama od 4 mg, pri čemu je učestalost nuspojava bitno manja „less may be more“(88).

### **1.7.6. Sertindol**

Sertindol je imidazolidinski derivat koji ima jak afinitet za D<sub>2</sub> i 5HT<sub>2A</sub> receptore, te nešto slabiji afinitet za 5-HT<sub>2C</sub>, alfa-1 i alfa-2 adrenergičke receptore. Učinkovit je pri umjerenj okupiranosti D<sub>2</sub> receptora u strijatumu (52-68 %) dok je istodobno okupiranost serotoninskih 5HT<sub>2</sub> receptora potpuna. Ovaj lijek već u niskim dozama djeluje na brojne receptore: antagonistički na 5HT<sub>2C</sub> i 6HT<sub>6</sub> receptore uz izostanak antimuskarinskog i antikolinergičkog djelovanja, što se sve dovodi u vezu s povoljnim djelovanjem na kognitivne funkcije shizofrenog bolesnika. Preporučene terapijske doze su od 12-24 mg/dan, a kako ovisno o dozi može doći do produženja QTc intervala u EKG-u, potreban je oprez i monitoring (1,48).

### **1.7.7. Sulpirid**

Sulpirid spada u skupinu benzamida i ima gotovo identičan učinak na dopaminski sustav kao i amisulpirid. Tako on u nižim dozama blokira dopaminske D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> receptore, pri čemu u malim dozama pojačava otpuštanje dopamina, a u velikim dozama je selektivni blokator dopaminskih D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> receptora. Za razliku od amisulpirida koji je snažan antagonist serotoninskih 5HT<sub>7</sub> receptora, sulpirid ne pokazuje afinitet za ove receptore, ni za bilo koji drugi receptorski sustav osim dopaminskog (48).

### **1.7.8. Ziprasidon**

Ziprasidon je derivat benzistiazola koji pokazuje jak antagonistički učinak na serotoninske 5HT<sub>2A</sub> i dopaminske D<sub>2</sub> receptore, te agonistički učinak na serotoninske 5HT<sub>1A</sub> receptore. Upravo ovaj učinak ziprasidona dovodi do porasta dopamina u prefrontalnom korteksu, što ima pozitivan terapijski učinak na negativne i depresivne simptome shizofrenije. Lijek inhibira ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina, što je ujedno i jedinstvena pojava među antipsihoticima, ali je on oko 50 puta manji od antidepresiva iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. Preporučene terapijske doze su od 80-160 mg/dan (88).

### **1.8. Novi antipsihotici i N-acetil aspartat**

Dosadašnja sporadična istraživanja o utjecaju novih antipsihotika na koncentraciju N-acetil aspartata (NAA) u području dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC) i hipokampusa mjerenih magnetskom spektroskopijom (MRS), pokazala su nekonzistentne rezultate. Szulc i sur. nalaze da novi antipsihotici mogu imati povoljan učinak na koncentraciju NAA u mozgu shizofrenih bolesnika, te da je povećanje razine NAA tijekom liječenja novim antipsihoticima nađeno jedino u području talamusa (90,91). Bustillo i sur. nalaze da kod bolesnika sa jasnim kliničkim odgovorom na antipsihotičnu terapiju nema promjena u koncentraciji NAA u području DLPFC (92). U druga dva rada Bustillo i sur. isto tako nalaze da ne dolazi do promjena u koncentraciji NAA za vrijeme liječenja haloperidolom i kvetiapiinom, odnosno haloperidolom i klopazinom (93,94). Bertolino i sur. u svojim istraživanjima nalaze povećanje koncentracije NAA u bolesnika liječenih bazičnim i novim antipsihoticima u području DLPC mjereno MRS (1,5 T). Rezultati praćenja objavljeni su 2001. godine (95).

### **1.9. Protonska spektroskopija magnetskom rezonancom (1H MRS)**

Magnetsku rezonancu (MR) otkrila su neovisno dvojica fizičara 1946. godine: Bloch i suradnici na Stanfordu, te Purcell i suradnici na Harvardu. Za takvo veliko otkriće dobili su Nobelovu nagradu 1952. godine. Do sredine 70-ih ta metoda primjenjivala se isključivo u laboratorijima fizičara i kemičara služeći tako u svrhu analize tvari u analitičkoj kemiji i biokemiji. Danas se u literaturi za ovu metodu koristi kratica MRI od

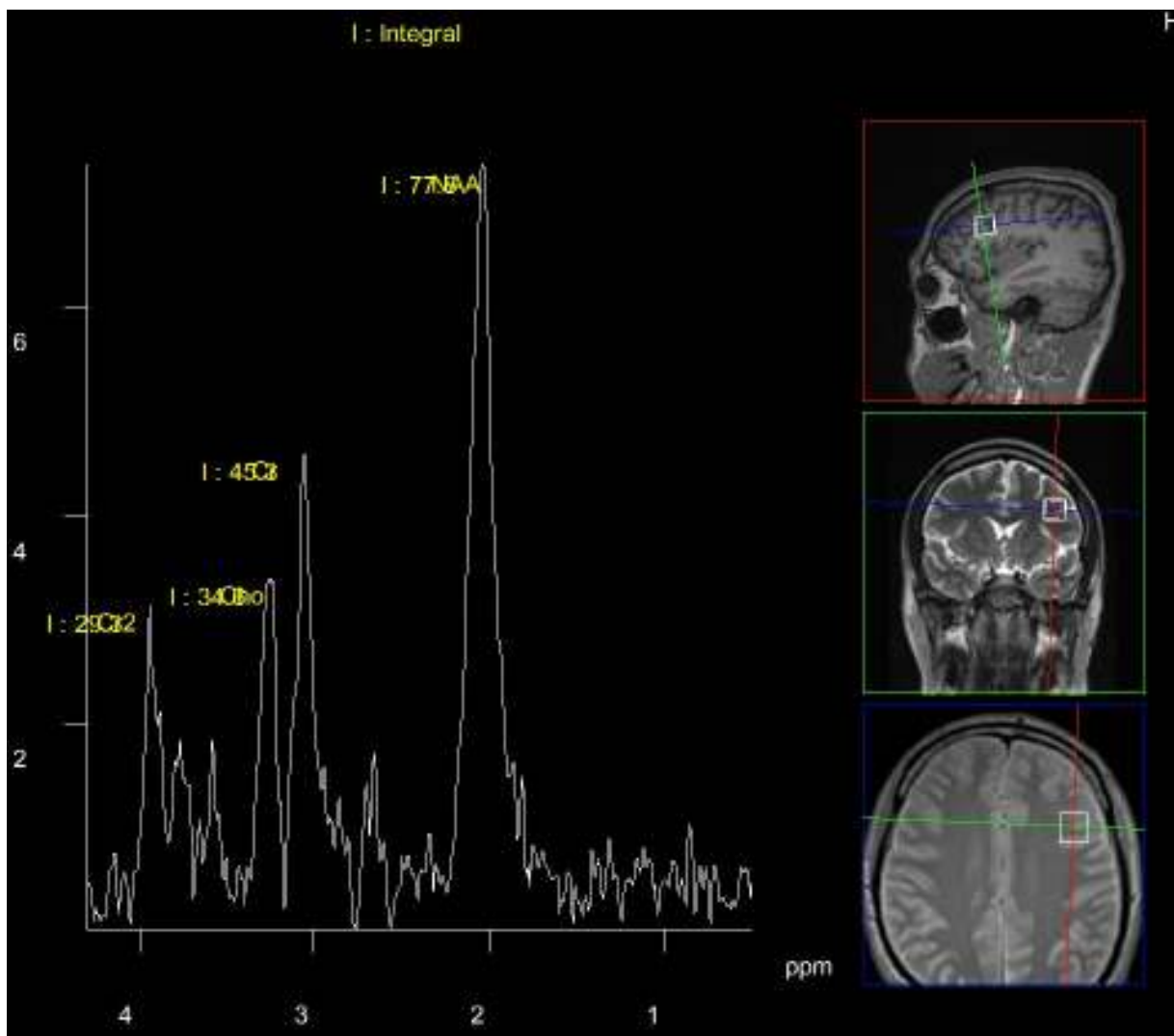


engl. naziva Magnetic Resonance Imaging. Kod magnetske rezonance koriste se elektromagnetski valovi (em-valovi) vrlo niske energije (u području radiovalova, odnosno em-valova frekvencije 20-100 MHz) koje su daleko od granice ionizacijskih energija, i u interakciji s jakim magnetskim poljem daju sliku po volji izabrane ravnine tijela odnosno organa. U tome je osnovna razlika MRI i CT-a gdje se koriste valovi vrlo visoke energije frekvencije  $10^5$ - $10^6$  MHz, koji ioniziraju atom i molekule na svome putu što je ujedno i štetno za ljudski organizam. Prema svim dosadašnjim spoznajama MRI je sigurna i nije štetna za ljudsko zdravlje, a djelovanje se može usporediti s ultrazvukom pri čemu dolazi do minimalnog odlaganja energije u tkivu koje se snima. Prema snazi magnetskog polja, MR uređaji se dijele na: uređaje niske snage 0,1-0,3 T; uređaje srednje snage 0,5-1 T i uređaje visoke snage 1,5-4 T. Uporaba uređaja čija je snaga veća od 4 T kod snimanja ljudi ograničena je na područje istraživanja. Prema načinu konstrukcije i tehničkim karakteristikama dijele se na: permanentne, rezistivne i supravodljive. Upotrebu rezistivnih magneta danas su potisnuli supravodljivi uređaji. Permanentni magneti imaju primjenu za snimanje pojedinih segmenata muskuloskeletalnog sustava i unatoč što imaju ograničenu snagu magnetskog polja (0,3 T), a zbog mogućnosti konstrukcije otvorenih sustava danas se koriste prilikom operativnih zahvata u intervencijskoj radiologiji. O magnetskoj mikroskopiji govori se pri uporabi magnetskog polja jačeg od 6,0 T. Negativna strana uporabe vrlo jakih magnetskih polja je visoka cijena uređaja i njihovog održavanja zbog velike potrošnje tekućeg helija koji se koristi radi fenomena supravodljivosti.

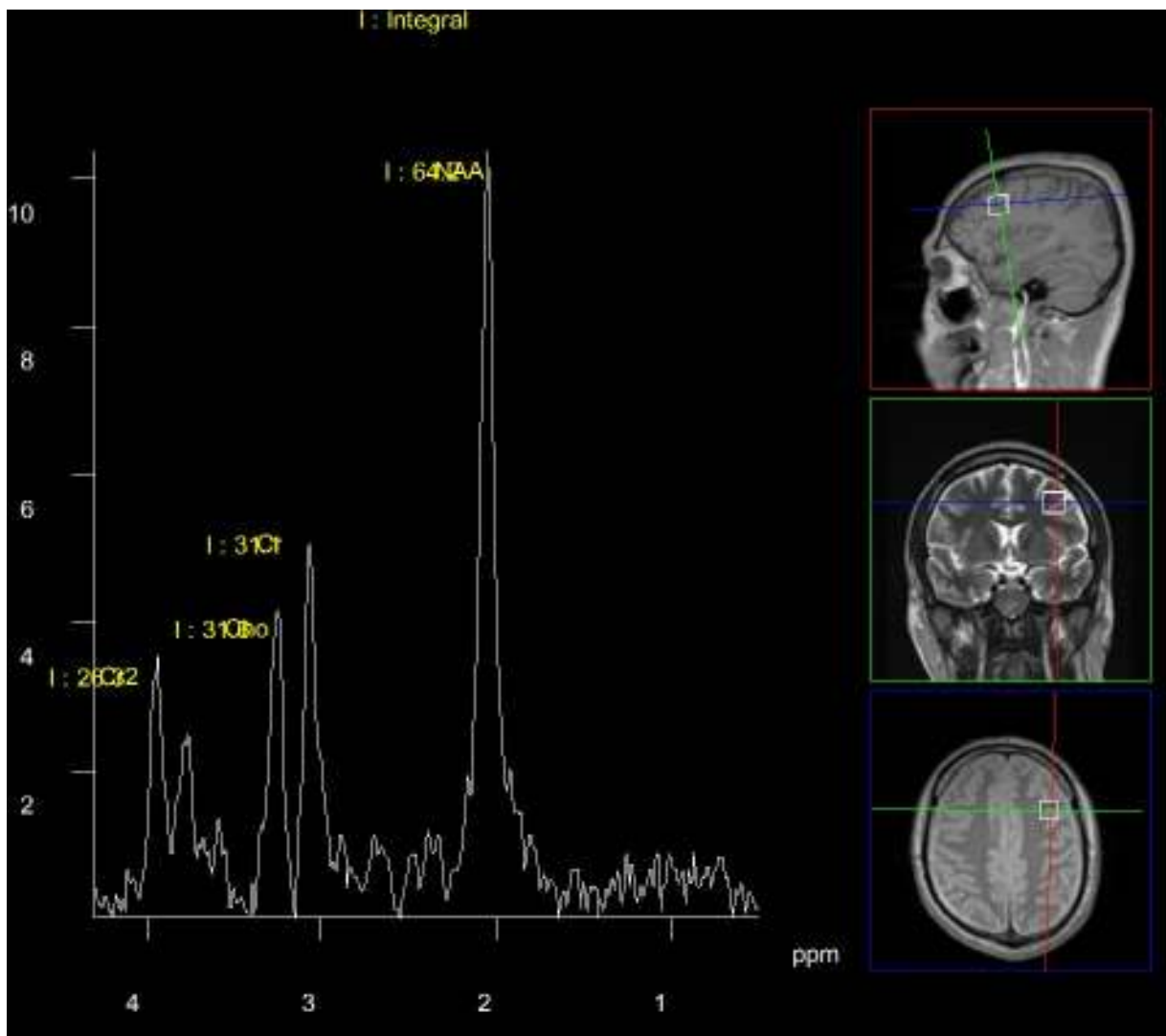
MR uređaj se sastoji od: magneta, gradijentne zavojnice i gradijentnog pojačala, radiofrekventne zavojnice i radiofrekventnog pojačala, te računalnog i elektroničkog sustava. "Magnetski tunel" je prostor s homogenim magnetskim poljem oko kojeg su gusto namotani cilindrični supravodljivi navoji, a kroz koje protječe vrlo jaka električna struja koja stvara homogeno magnetsko polje unutar tunela. Promjer "magnetskog tunela" dovoljno je velik da u njega stane ljudsko tijelo (50-80 cm), a dužina mu se kreće od 1 do 2 m. Homogeno magnetsko polje unutar tunela ( $B_0$  polje) snage je 0,2-3 T. Ljudsko tijelo u tako snažnom magnetskom polju reagira tako da nastaje privremena slaba tkivna magnetizacija koja može poslužiti za dobivanje slike pojedinog dijela tijela. Gradijentne zavojnice i gradijentna pojačala kreiraju vremenski izmjenjiva gradijentna magnetska polja unutar "magnetskog tunela" koja su nužna za izbor sloja snimanja, određivanje njegove debljine, te za fazno i frekventno lociranje izvora signala. Radiofrekventne zavojnice i radiofrekventna pojačala služe kao izvor i/ili prijammnik elektromagnetskih valova u frekventnom opsegu radio valova. Radiofrekventne zavojnice predaju/primaju energiju na

točno određenoj Larmor frekvenciji izabranom sloju tkiva i tako pobuđuju prijelaz protona vodika ( $H^+$ ) iz jednog u drugo spinsko stanje, što omogućuje nastanak MR signala. Osim jezgre vodika mogu rezonirati i druge jezgre i to one koje imaju neparni broj nukleona. Danas se u kliničkoj praksi gotovo uvijek koriste uređaji koji se baziraju na rezonanci jezgre vodika. Kompjutorski sustav sastoji se od jednog snažnog kompjutera i jedne ili više radnih stanica za obradu i pohranjivanje slika. Operativni sustav računala ima ulogu kontrole rada svih pojedinih komponenti sustava i generiranje parametara koji određuju vrstu dobivene slike, a koje jednim imenom nazivamo pulsni slijed. Sastavni dijelovi svakog atoma su jezgra (nosilac mase i pozitivnog naboja), i elektronskog omotača (nosilac negativnog naboja). Kako bismo pobudili jezgru vodika na rezonancu, stimuliramo ju em-valom točno određene frekvencije koja je jednaka tzv. Larmorovoj frekvenciji. Razlozi zbog kojih se koristi jezgra vodika su: široka raširenost vodika u tijelu i visoki giromagnetski indeks jezgre vodika.

MR spektroskopija (MRS) jedina je metoda koja može in vivo neinvazivno mjeriti količinu određenih metabolita u ljudskom tijelu: NAA (N-acetil aspartat), Cr (kreatinin), Cho (kolin), Glu (glutamate), glutamin, MI (mioinozitol), PCr (fosfokreatin), GABA (gama-aminomaslačna kiselina), Lac (laktat). Spektroskopske podatke možemo dobiti iz pojedinog voxela ili cijelog organa. Nekoliko je različitih tehničkih varijacija izvođenja MR spektroskopije, a različite su u načinu lokalizacije određenog voxela odnosno snimanog volumena. Postoji i razlika koja se odnosi na dužinu upotrijebljenog TE (vrijeme odjeka, engl. echo time), jer o dužini TE ovisi broj razdvojenih odnosno prikazanih metabolita. Što je kraći TE to veći broj metabolita možemo razdvojiti. Frekvencija MR signala je određena giromagnetskim omjerom jezgre atoma i intenzitetom magnetskog polja u kojem se ta jezgra nalazi. Na frekvenciju jezgre utječu i okolni elektroni koji se nalaze u atomu ali i elektroni okolnih atoma, a to svojstvo zovemo kemijski pomak (chemical shift). Da bi MRS bila moguća, MR uređaj mora imati visoku snagu polja (1,5 T ili više) i izrazito homogeno polje. Ispod 1,5 T je nemoguće razdvajati pojedine molekule na krivulji, mogući su artefakti prilikom mjerenja zbog čega imamo loše i netočne rezultate. Krivulja dobivena MRS mjerenjem sastoji se od nekoliko strmih vrhova. Površina ispod vrhova krivulje odgovara broju izmjerenih jezgara, a apscisa dijagrama predstavlja rezonantnu frekvenciju, koju izražavamo u ppm (parts per million) kako bismo naglasili mali pomak u frekvenciji u odnosu na totalnu rezonantnu frekvenciju korištenu pri mjerenju. Poremećaj u odnosima mjerenih elemenata može nam ukazati na različita patološka stanja (96,97). Ako je NAA nizak znači da postoji značajan gubitak neurona.



**Slika 1.4.** Magnetska spektroskopija mozga (MRS). Lijevo dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC). Prikazano je stanje prije početka liječenja antipsihotikom nove generacije. Poliklinika “Neuron”, Hrvatski institut za istraživanje mozga, Zagreb, Hrvatska.

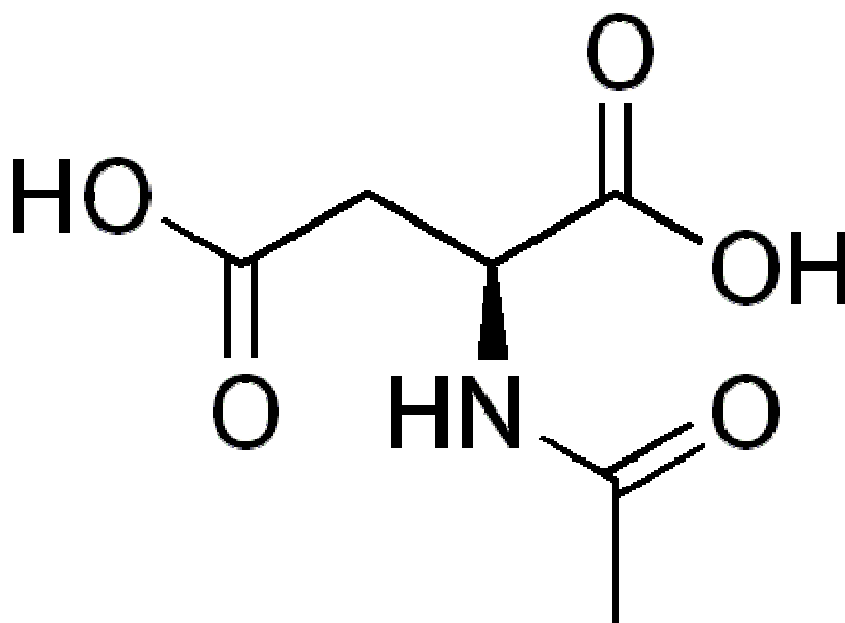


**Slika 1.5.** Magnetska spektroskopija mozga (MRS). Lijevi dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC). Prikazano je stanje godinu dana nakon liječenja antipsihotikom nove generacije. Poliklinika “Neuron”, Hrvatski institut za istraživanje mozga, Zagreb, Hrvatska.

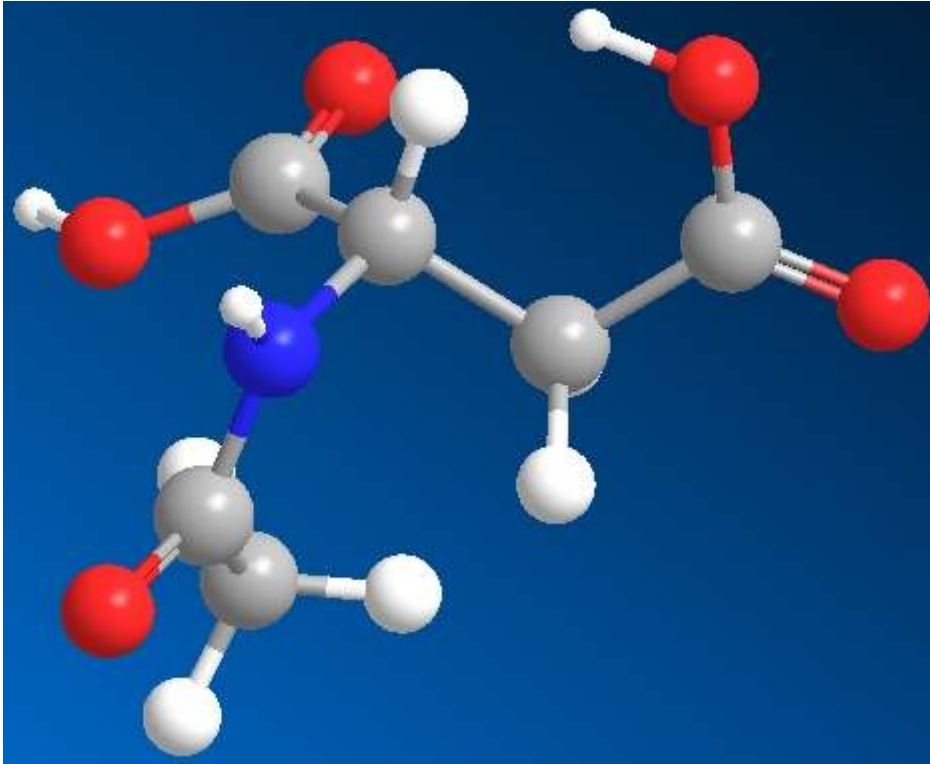
Tijekom pretrage magnetskom spektroskopijom pacijent mora biti potpuno miran jer i najmanji pomaci tijela rezultiraju stvaranjem artefakata koji ometaju i otežavaju analizu. Strana tijela koja su kvalitete metala dovode do poremećaja homogenosti magnetskog polja i do pomicanja istih unutar tijela, što bi moglo izazvati neželjene posljedice. Pregled nije moguće izvesti kod pacijenata s ugrađenim pacemakerom, biostimulatorom, potkožnim injektorima lijekova, implantatom mokraćnog mjehura, penilnim protezama, kohlearnim implantatom i umjetnim srčanim zaliscima. Kod pacijenata s ugrađenim metalnim dijelovima potreban je uvid u medicinsku dokumentaciju iz koje je jasno vidljivo da ugrađeni predmeti nemaju feromagnetična svojstva. Pregledu ne bi smjele biti podvrgnute ni trudnice, osim u slučaju vitalne indikacije i to nakon trećeg mjeseca trudnoće. Pacijent se za pregled ne mora podvrgnuti posebnoj pripremi (dijeta, natašte i sl.). Mali broj pacijenata može biti klaustrofobičan pa je stoga potrebna lakša premedikacija.

#### 1.10. NAA (N-acetil aspartat)

N-acetil aspartat (NAA) je acetilirana aminokiselina s molekularnom masom od 175Da.



Slika 1.6. Formula strukturne molekule N-acetil aspartata



**Slika 1.7.** Kemijska formula i trodimenzionalni prikaz molekule N-acetil aspartata (Ariyannur PS, Moffet JR, Manickam P, Pattabiraman N, Arun P, Nitta A, Nabeshima T, Madhavarao CN, Namboodiri AMA : Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8L is the NAA biosynthetic enzyme: Implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS, 2010.)

NAA je prvi put identificiran u ekstraktima moždanog tkiva mačke i štakora (98). Njegova koncentracija u mozgu sisavca može dosegnuti gotovo 10  $\mu\text{mol/g}$  (99,100,101). Prema tom nalazu NAA je nakon glutamata najobilniji slobodni aminokiselinski derivat u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Nađen je gotovo isključivo u SŽS-u, dok je u perifernom tkivu prisutan u minimalnim količinama osim u mastocitima i očnoj leći kralježnjaka (98,102,100,103,104,105). Regionalne studije mozga pokazuju da se koncentracija NAA u različitim moždanim područjima razlikuje najviše dvostruko (106,107,100,103). NAA je koncentriraniji u sivoj nego u bijeloj tvari, te je njegova koncentracija u intersticijalnoj tekućini 50-100 puta niža nego u cerebralnom tkivu (106,100,108,109). Neke studije su našle da je NAA ograničen uglavnom na neurone u odraslom mozgu (103,110,111,112). Razina NAA naglo raste s razvojem mozga (106).

Kod štakora se koncentracija NAA u cijelom mozgu povećava trideset puta od petnaestog dana gestacije pa do odrasle dobi (103). Kako s maturacijom gustoća neurona opada u cerebralnom korteksu, porast NAA s godinama života može se objasniti razvojem dendrita i sinapsi kao i some neurona ili pak povećanom neuronalnom ulogom (113).

Oko N-acetil aspartata postoji niz proturječnih saznanja, te još uvijek nije u potpunosti objašnjena njegova glavna metabolička ili neurokemijska uloga niti nakon više od 5 desetljeća istraživanja. Postoji suglasje samo oko nalaza da NAA nije neurotransmitor niti neuromodulator koji se otpušta u sinaptičku pukotinu nakon depolarizacije presinaptičkog neurona.

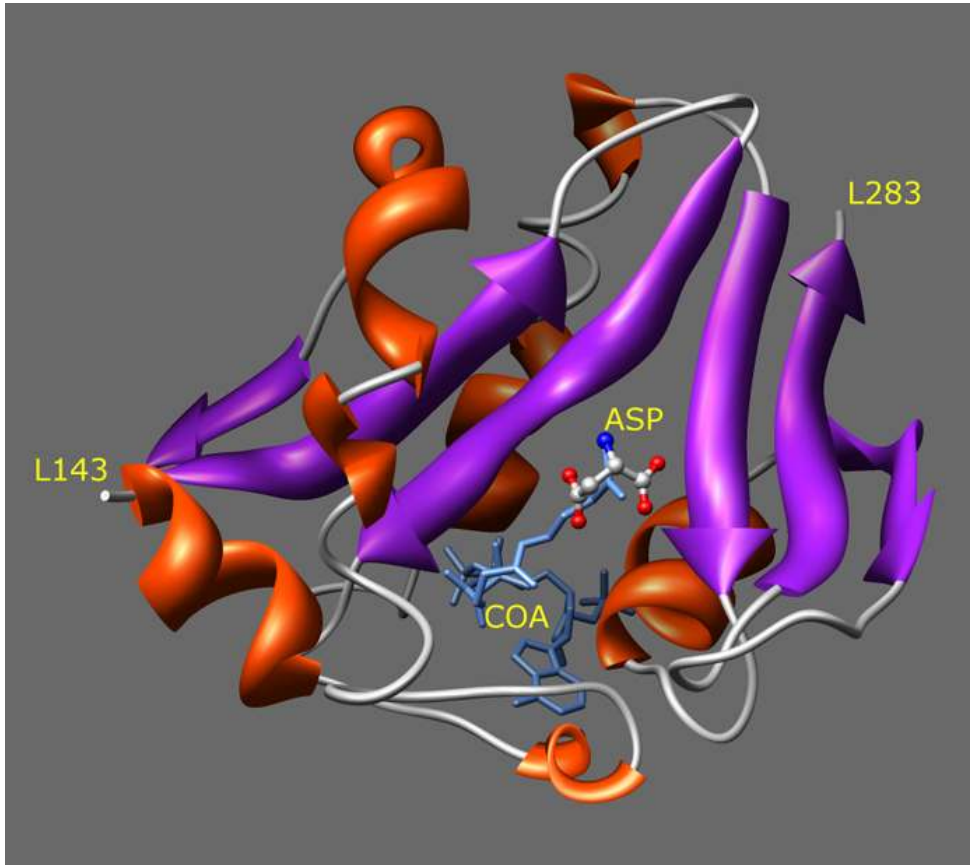
### **1.10.1. Sinteza NAA**

NAA se može sintetizirati unutar i izvan stanice. Intracelularno NAA se sintetizira od aspartata i acetil koenzima A (acetylCoA) pomoću enzima l-aspartat N-acetiltransferaze (Asp-NAT) koji je nađen samo u SŽS-u (114,115,116,117,118,119,120,121,122). U mozgu štakora Asp-NAT je nađen u dvije subcelularne frakcije, u mikrosomalnoj frakciji i u pročišćenim mitohondrijima (123,124). Drži se da se NAA sintetizira u neuronalnim mitohondrijima, iako se smatra da se dio sinteze može odvijati i u neuronalnoj citoplazmi (125). Enzimski kompleks je visoko specifičan za aspartate s 3 % ili manje aktivnosti prema glutamatu, asparaginu i aspartilglutamatu. U uvjetima u kojima se povećava razina acetylCoA raste i sinteza NAA (126). Proces je ovisan o energiji i koristi glutamat kao transaminacijski izvor za aspartat, dok je piruvat glavni izvor za acetylCoA (127, 128). Moffett i sur. zaključuju da su glutamat i malat izvor za aspartate, dok piruvat i 3-hidroksibutirat služe kao izvor za acetylCoA (129). Nakon sinteze, NAA odlazi u citosol koji sadrži 60-80 % celularnog NAA (130, 131, 132). Obzirom na pretpostavku da se NAA gotovo isključivo nalazi u neuronima, isto bi trebalo vrijediti i za Asp-NAT, no ne postoje studije stanične raspodjele tog enzima. NAA se također može sintetizirati izvanstanično. Pri tome se cijepa N-acetil-aspartilglutamat (NAAG) koji je izlučen u ekstracelularni prostor. NAAG se hidrolizira u ekstracelularnom prostoru na NAA i glutamat pomoću glutamat karboksipeptidaze tipa II (GCP-II) (133, 134, 135). Enzim se nalazi na vanjskoj površini membrane. Uglavnom je to membrana astrocita (136, 137).

U nekoliko poremećaja i animalnih modela ljudskih poremećaja razina NAAG i aktivnost GCP-II su promijenjene na način koji je konzistentan s ulogom NAAG u regulaciji glutamatergičke neurotransmisije. Nekoliko različitih vrsta dokaza ukazuju na

činjenicu da je disfunkcija glutamatergičke aktivnosti putem NMDA receptora povezana sa shizofrenijom (138).

Obzirom na vanjski smještaj GCP-II enzima može se pretpostaviti još jedna uloga NAAG i to da djeluje kao izvor glutamata, iako je ekstracelularna funkcija NAA koji se formira na ovaj način još nerazjašnjena.



**Slika 1.8.** Trodimenzionalni prikaz vevnog mjesta enzima aspartat N-acetiltransferaze pri sintezi NAA sa aspartatom (ASP) i acetil koenzimom A (COA) kao supstratima. (Ariyannur PS, Moffet JR, Manickam P, Pattabiraman N, Arun P, Nitta A, Nabeshima T, Madhavarao CN, Namboodiri AMA : Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8L is the NAA biosynthetic enzyme: Implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS, 2010.)



### 1.10.2. Razgradnja NAA

NAA se hidrolizira na acetat i aspartat pomoću N-acetil-L-aspartat amidohidrolaze (aminoacilaze II, još nazvane i aspartoacilaze (ASPA)) (139, 140, 141). Aktivnost aspartoacilaze je oko 25 puta veća u bijeloj nego u sivoj tvari. U moždanom tkivu se uglavnom nalazi u oligodendrocitima, stanicama glije koje čine mijelinsku ovojnici oko aksona (142). Prema navedenom, NAA i njegov hidrolizirajući enzim nalaze se na različitim lokacijama. Način na koji NAA ulazi u oligodendrocite da bi tamo bio razgrađen nije još razjašnjen. Transportni mehanizam za NAA je opisan samo u astrocitima gdje je identificiran kao o natriju ovisan dikarboksilat (NaDC3) (143,144). ASPA je smješten većinom u SŽS-u, a manjim dijelom nalazi se u jetri i u bubrezima (139,145).

### 1.10.3. Uloga NAA

Pretpostavljene su četiri osnovne uloge NAA:

#### **1.10.3.1. Organski osmolit povezan s „anionskim deficitom“ u neuronima ili kao substrat u pretpostavljenom mehanizmu „molekularne vodene crpke“ koja otklanja metaboličku vodu iz neurona**

Ovo je najkontroverznija hipoteza uloge NAA u SŽS-u. Vezano uz ovu hipotezu postoji relativno najmanje definitivnih eksperimentalnih dokaza, međutim unatoč tome to je jedna od najcitiranijih hipoteza u literaturi o NAA. Nekoliko autora je pretpostavilo da je NAA povezan s „anionskim deficitom“ u neuronima (146,147). Taylor i sur. predložili su da NAA djeluje kao neuronalni osmolit uključen u regulaciju neuronalnog volumena, ili da sudjeluje u ostvarivanju acidobazne ravnoteže (148). Koristeći metodu mikrodijalize oni su pokazali da koncentracija NAA u ekstracelularnoj tekućini raste kao odgovor na hipoosmotski stres (149,150). Međutim, promjene izvanstanične koncentracije NAA bile su umjerene u komparaciji s bitno većim porastom koncentracije izvanstaničnog taurina u istim uvjetima. Naime, ako je NAA uključen u neuronalnu osmoregulaciju, on je samo jedan od mnogih organskih osmolita koji su zaduženi za održavanje ravnoteže vode u mozgu. Nedavno su Davies i sur. pokazali da je u hipoosmotskim uvjetima ekstracelularni taurin povišen gotovo 20 puta, dok je u istim uvjetima NAA povišen za samo nekoliko postotaka (151). Nađeno je i da se glutamin, glutamat, taurin, kolin i mio-inozitol

preraspodjeljuju pri odgovoru na osmotski stres u mozgu (150). NAA tih razmjera je jednostavno mogao i „iscuriti“ iz neurona duž koncentracijskog gradijenta. Prema tome, NAA bi mogao u manjoj mjeri doprinosti regulaciji neuronalnog volumena, dok taurin i drugi osmoliti doprinose u znatno većoj mjeri uspostavljanju ravnoteže vode u mozgu.

Baslow i sur. su predložili modificiranu verziju prema kojoj NAA djeluje u kotransportu pri otklanjanju suvišne metaboličke vode iz neurona (152,153). Takva uloga NAA pretpostavljala bi njegovu visoku koncentraciju u mozgu, veliku unutarstaničnu i izvanstaničnu koncentracijsku disproporciju, činjenicu da osmotski stres povećava ekstracelularnu koncentraciju NAA u manjem stupnju, što su autori i potvrdili. Međutim, molekula koja bi služila kao vodena crpka s NAA kao substratom u kotransportu još nije pronađena. Postoji i jedna studija koja opisuje da se NAA ne otpušta pod hiperosmotskim uvjetima, već da se otpušta stimulacijom neuronalnih NMDA receptora ovisnih o kalciju (154).

#### **1.10.3.2. Izvor acetata za sintezu mijelina u oligodendrocitima**

Ova hipoteza ima rastuću eksperimentalnu podršku u istraživanjima. Niz autora je pokazalo da je acetatna skupina iz NAA inkorporirana u moždane lipide tijekom razvoja SŽS-a, što ukazuje na ulogu NAA u procesu mijelinizacije (155,156,157).

Navedenu ulogu NAA podržava i nalaz u fatalnom nasljednom poremećaju tzv. Canavanovom poremećaju, kod kojeg je nađena mutacija gena za enzim ASPA što rezultira nemogućnošću izdvajanja acetata iz molekule NAA. Time dolazi do izostanka mijelinizacije i sazrijevanja SŽS-a. U tom poremećaju prisutna je povišena razina NAA.

#### **1.10.3.3. Izvor energije u neuronima**

Buniatian i sur. su prvi pretpostavili ulogu NAA u moždanom metabolizmu (158). Ova je hipoteza bazirana na nizu činjenica: 1. NAA se sintetizira pomoću Asp-NAT u neuronalnim mitohondrijima (159,160); 2. traumatska ozljeda mozga uzrokuje brzi i djelomično reverzibilni pad koncentracije NAA (161,162); 3. inhibicija respiracije u mitohondrijima rezultira simultanim padom NAA, ATP-a i potrošnje kisika u izoliranim moždanim mitohondrijima (163) i 4. razina NAA u strijatumu štakora i primata se značajno smanjuje nakon tretiranja životinja s mitohondrijskim toksinom (3-nitropropionate). Madhavarao i sur. su pretpostavili model u kojem je NAA povezan s

proizvodnjom energije u neuronima, a prema kojem Asp-NAT omogućava uklanjanje viška aspartata iz neuronalnih mitohondrija putem acetilacije, pri čemu dolazi do nastajanja  $\alpha$ -ketoglutarata iz glutamata i proizvodnje energije pomoću ciklusa limunske kiseline (159,164).

#### **1.10.3.4. Prekursor za biosintezu NAAG**

NAAG je dipeptid koji je prisutan u mozgu u rasponu od visokih mikromolarnih do niskih milimolarnih koncentracija, te je time najkoncentriraniji neuropeptid u ljudskom mozgu (165,166). Imuno-histokemijskim metodama lociran je u neuronima (167,168). Drži se funkcionalnim neurotransmitorom koji djeluje kao antagonist na N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore, i agonist na metabotropne mGluR3 glutamatne receptore (169,170). Također je nađen u malim do umjerenim mikromolarnim koncentracijama u oligodendrocitima, mikrogliji i u manjoj mjeri astrocitima (171). Također je utvrđeno da je ekspresija NAAG povećana u aktiviranoj mikrogliji (172). Sintetiziran je enzimatski od NAA i glutamata (173). Nije nađen enzim koji sudjeluje u sintezi NAA. Prisustvo tog enzima demonstrirano je samo indirektno (174).

Osim prethodno navedenih funkcija, postoji ograničeni broj istraživanja koja predlažu druge moguće uloge NAA. Samo u jednoj studiji pretpostavljeno je da NAA čini kompleks s transfernom RNA koji bi mogao biti uključen u inicijaciju sinteze proteina (175). Nađeno je i da NAA podiže razinu cAMP i cGMP (176). Također je u jednoj studiji predloženo da je NAA endogeni ligand za G-protein vezane metabotropne glutamatne receptore (177). U toj studiji NAA je djelovao, na o dozi ovisan način, kako bi inducirao neuronalnu depolarizaciju. Taj nalaz još nije potvrđen u drugim studijama. Postoji i nalaz da je NAA prisutan i otpušta se iz peritonejskih mastocita što upućuje na njegovu moguću imunološku ulogu (178). Zanimljivo je da NAAG ima snažno antialergijsko djelovanje (179,180,181,182). S obzirom na smještaj sintetizirajućih i kataboličkih enzima za NAA i NAAG, pretpostavljeno je da ove tvari i njihovi metaboliti uključujući acetat, aspartat i glutamat kruže između neurona i glije. Time imaju ulogu u signalizaciji između neurona i glije (183, 184,185). Kako u mozgu nedostaju neki enzimi koji sudjeluju u ciklusu uree, te je time onemogućeno uklanjanje dušika u formi uree, pretpostavlja se da je jedna od funkcija NAA u eliminaciji dušika obuhvaćenog u amino-skupini NAA-a (186).

Obzirom na navedene funkcije, razina NAA može ukazivati na gubitak neurona i/ili neuronalnu disfunkciju.

Iako postoji mnogo opservacija prema kojima pad razine NAA odražava gubitak neurona, postoji samo nekoliko studija u kojima je usklađeno mjerenje razine NAA s histološkim brojanjem neurona koji su preživjeli traumu (187,188,189). Te su studije potvrdile da je promjena razine NAA usko povezana sa smanjenjem broja neurona. Međutim, postoji diskrepanca između razine NAA i broja neurona kada se smanji neuronalna gustoća. Naime, rezidualni NAA doseže oko 20-40 % početnih vrijednosti u regijama u kojima je neuronalna gustoća približno nula (190). Taj bi rezidualni NAA mogao biti podrijetlom iz NAA u staničnim ostacima, redistribuiran u astrogliju ili je podrijetlom iz sekrecije NAA iz neuralih aferencija (189,191).

Ideja da se promjena razine NAA veže uz gubitak neurona učinila se prejednostavna, osobito nakon opservacije da razina NAA može odražavati reverzibilne promjene stanja neurona (162,192,193). Na primjer, snižena razina NAA je zamijećena kod akutne moždane traume ili bolesti, ili pak kronične zlouporabe metamfetamina. Tijekom perioda oporavka, liječenja i produžene apstinencije od psihoaktivne tvari, može doći do normalizacije razine NAA (194, 195,196, 197,198).

U skladu s navedenim drži se da pad razine NAA može biti odgovor na gubitak neurona ili njihovu disfunkciju (199).

#### **1.10.4. NAA i Canavanova bolest**

Canavanova bolest dala je značajan poticaj za istraživanje uloge NAA. To je rijetka leukodistrofija ili spužvasti degenerativni poremećaj koji zahvaća moždanu bijelu tvar (200). Prva ju je opisala Myrtelle May Moore Canavan identificirajući je kao Schilderovu bolest (difuzna cerebralna skleroza Schilder). Ovaj fatalni poremećaj kod djece su kasnije van Bogaert i Bertrand definirali kao specifični autosomno recesivan nasljedni degenerativni poremećaj bijele tvari. Unatoč tome što su ovi kliničari prvi točno identificirali Canavanovu bolest kao različiti poremećaj od Schilderove skleroze, poremećaj se najčešće naziva Canavanova bolest. Međutim, povremeno se naziva i bolest Canavan-van Bogaert-Bertrand i spužvasta degeneracija mozga tipa van Bogaert-Bertrand. Prepoznata su tri oblika ovog poremećaja prema dobi u kojoj se javljaju simptomi: kongenitalni, infantilni i juvenilni oblik, a najčešći je infantilni oblik (201,202). Djeca s

tim tipom poremećaja se doimaju normalna pri rođenju, no obično pokazuju znakove zakašnjelog razvoja i hipotonije. Do prve godine obično se evidentira makrocefalija, a razvoj motorike je teško oštećen. Djeca kasnije razvijaju atrofiju optikusa, a hipotonija prelazi u spastičnost. Zahvaćena djeca postaju znatno oštećena, često imaju epileptičke napade, te imaju oštećenja ili nemogućnost pokretanja i gutanja. Smrt tipično nastupa prije adolescencije, no neki bolesnici s blažim oblicima prežive do dvadesete godine života ili nešto duže od toga.

Tek je kasnije došlo do povezivanja povišene razine NAA s progresivnom demijelinizirajućom cerebralnom atrofijom. Kvittingen i sur. prvi su opisali stanje povećane koncentracije NAA kod djece s progresivnom cerebralnom atrofijom (203). Još nešto kasnije ustanovilo se da je povećana razina NAA u urinu povezana s deficitarnom aktivnošću ASPA enzima (204).

Matalon i sur. su prvi povezali ta stanja s djecom kod kojih je dijagnosticirana Canavanova bolest (205). Pronađen je gen za ASPA enzim, te način nasljeđivanja s najčešćim mutacijama (206,207,208, 209,210).

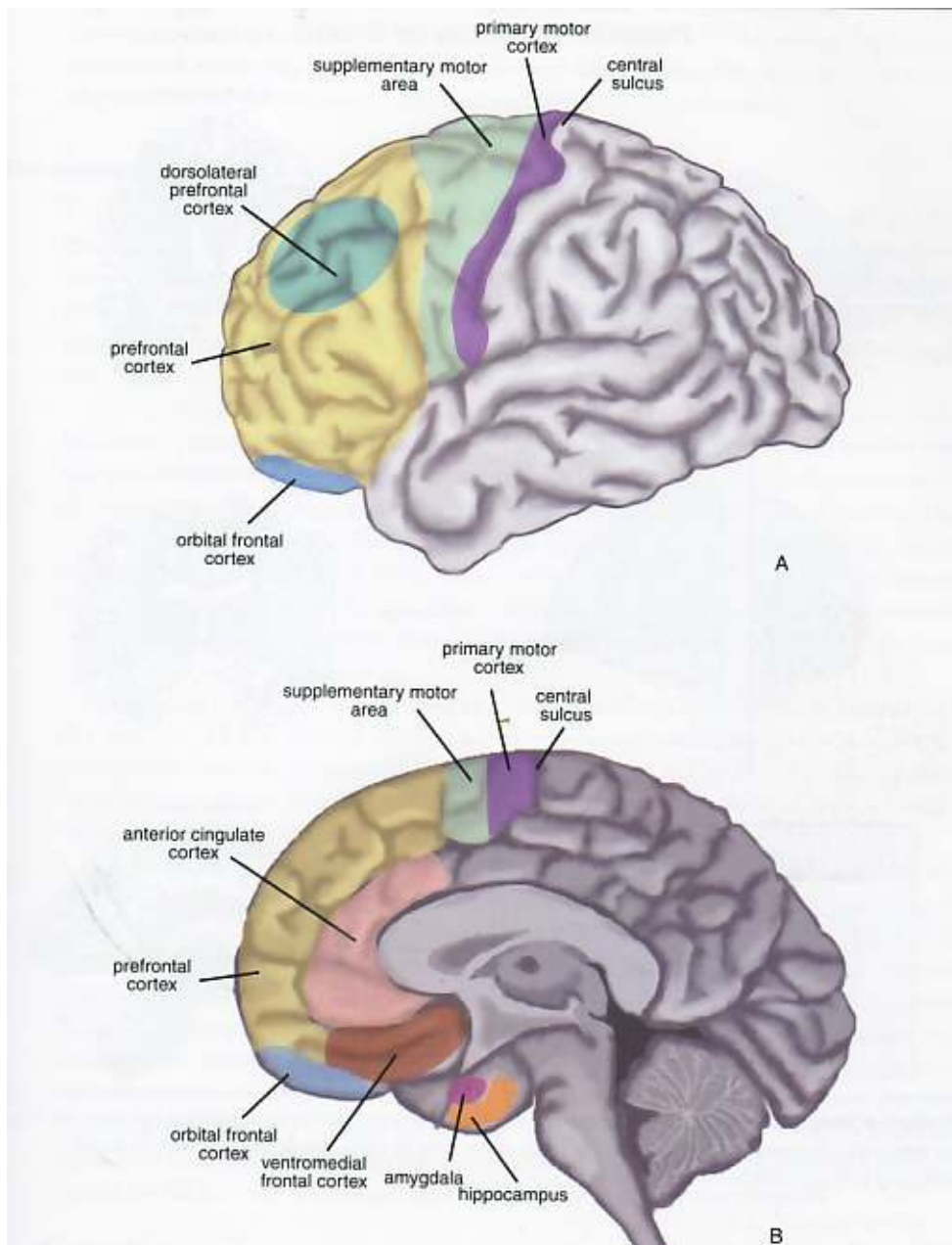
Patogeneza ovog poremećaja povezuje se sa svim pretpostavljenim ulogama NAA u organizmu iako danas dominira hipoteza o nedostatku acetata iz NAA za lipidnu sintezu pri postnatalnoj aksonalnoj mijelinizaciji, što je posljedica insuficijentne funkcije ASPA enzima u razgradnji NAA na komponente (211,212). Međutim, postavljena je i hipoteza o toksičnom djelovanju povišene razine samog NAA (213).

### **1.11. Prefrontalni korteks**

Prefrontalni korteks ima dominantnu ulogu u psihičkom stanju čovjeka, i upravo je ta moždana regija najveća u čovjeka u usporedbi s drugim živim bićima. Taj dio mozga integrira informacije koje dolaze izravno iz limbičkih regija, neokorteksa, moždanog stabla i hipotalamusa, a indirektno preko talamusa iz svih ostalih dijelova mozga. Prefrontalni korteks je nedostatan anatomski definiran. Određuje ga na neki način to što je povezan s mediodorsalnom jezgrom talamusa kod svih istraživanih sisavaca. U ljudskom mozgu prefrontalni korteks uključuje Broadmanova područja 8-14, 24-25 i 44-47. Prefrontalni korteks se dijeli na tri glavne regije: orbitalnu, medijalnu i lateralnu. Orbitalno i medijalno područje uglavnom su uključeni u emocionalno ponašanje, dok je lateralno područje uključeno u kognitivnu kontrolu (214). Zna se da poremećaj u dorzolateralnim dijelovima dovodi do oštećenja ili distorzije kognitivnih funkcija, apatije i hipokinezije. Prefrontalni

korteks ima značajnu ulogu u pažnji, percepciji, afektu, emocijama i motorici. Integrira informacije koje dolaze iz slušne, vizualne i somatske regije, a vrlo vjerojatno ima ulogu u integraciji mnestičkih i intelektualnih funkcija, a također regulira i limbičke funkcije. Za psihičko stanje su vrlo važne ekscitatorne projekcije orbitomedijalnog dijela prefrontalnog korteksa do n. caudatusa, putamena, claustruma, globus palidusa i s. nigre, dakle glutaminične projekcije. U shizofreniji postoji niz promjena prefrontalnog korteksa u anatomskom, celularnom i neurokemijskom smislu. Studije su pokazale reducirani kortikalni volumen u tom području, reduciranu debljinu sloja, gusto smještene piramidalne neurone i reduciran neuropil kod shizofrenih bolesnika (215,216,217). Neliječeni shizofreni bolesnici pokazuju reduciran energetske metabolizam u prefrontalnom korteksu koji se povezuje s negativnim simptomima (218). Psihoteični simptomi su povezani s hiperaktivnošću raznih kortikalnih područja, uključujući prefrontalni korteks (219).

Neodgovarajuće aktiviranje dorzolateralnog prefrontalnog korteksa je među najkonzistentnijim nalazima u shizofreniji (220). Prikazi funkcionalne magnetske rezonance (fMRI) kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije nalaze hipoaktivaciju dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, no u manjem broju studija prisutna je i hiperaktivacija (221,222).



**Slika 1.9.** Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, 4<sup>th</sup> Edition, Cambridge University Press, 2013.

## **2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**

### **2.1. Opći cilj istraživanja**

Istražiti razliku koncentracije NAA prije i tijekom liječenja novim antipsihoticima u odnosu na opseg i intenzitet pozitivnih, negativnih, afektivnih i kognitivnih simptoma shizofrenije pomoću MRS u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu.

Taj će se cilj provesti istraživanjem povezanosti kliničkog terapijskog odgovora nakon primjene novih antipsihotika kod bolesnika koji boluju od shizofrenije s parametrima mjerenim 1H-spektroskopijom putem magnetske rezonance u predjelu dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC), s pretpostavkom da će doći do povećanja koncentracije NAA kod bolesnika koji su liječeni novim antipsihoticima.

### **2.2. Specifični cilj istraživanja**

Istražiti moguću konverziju shizofrenije u shizoafektivni poremećaj.

### **2.3. Hipoteza**

Liječenjem oboljelih od shizofrenije novim antipsihoticima, poželjan terapijski odgovor proporcionalan je povećanju koncentracije N-acetil aspartata u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu.



### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje su bile uključene osobe oba spola koje boluju od shizofrenije prema dijagnostičkim kriterijima Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Temporary Revised IV Edition) (DSM-IV-TR) (69). Ispitanici su bili uključeni u istraživanje slučajnim odabirom među bolesnicima koji boluju od shizofrenije i koji dolaze na liječenje u Polikliniku Neuron, Hrvatski institut za istraživanje mozga u Zagrebu. Svakom ispitaniku objašnjen je cilj istraživanja i postupci tijekom istraživanja, te zadaci ispitanika u istraživanju, kao i prednosti i nedostaci sudjelovanja u istraživanju uključujući i moguće rizike. Nakon čitanja i razumijevanja obrasca informiranog pristanka, ispitanik je potpisao obrazac ukoliko pristaje na sudjelovanje u istraživanju. Psihijatar je procijenio sposobnost ispitanika za davanje informiranog pristanka.

Kriteriji uključivanja ispitanika: oba spola, dob 18-45 godina, shizofrenija (prema DSM-IV-TR), potpisan informirani pristanak. Izostanak terapije antipsihotikom posljednjih šest mjeseci, ili prethodno liječenje isključivo bazičnim antipsihoticima.

Kriteriji isključivanja ispitanika: rezistentna i rezidualna shizofrenija, psihijatrijski komorbiditet uključujući poremećaje ovisnosti, traume glave, nesposobnost davanja informiranog pristanka, epilepsija, trudnoća, somatske bolesti, klinički značajne laboratorijske abnormalnosti, suicidalni rizik.

#### **3.2. Metode istraživanja**

Nakon postupka informiranog pristanka na početku istraživanja svi ispitanici su obavili psihijatrijski intervju i klinički pregled, te orijentacijski fizikalni pregled uz mjerenje vitalnih znakova (tlak, težina, visina). Ispitanici su ispunili opći demografski polustrukturirani upitnik. Za potrebe ovog istraživanja korišteni su kliničko-dijagnostički instrumenti: Positive and negative syndrome scale for schizophrenia (PANSS),(78); Clinical global impression severity (CGI-S) (222); Clinical global impression improvement (CGI-I) (223); Tower of London (TOL) (224); Personal and social performance scale (PSP) (225); Hamilton depression rating scale (HAMD-17) (226); Simpson-Angus scale (SAS) (227).

Ispitanici su ispunili bateriju kliničkih instrumenata prije uzimanja antipsihotika, i tijekom neprekinutog uzimanja antipsihotika u razmaku od po tri mjeseca unutar godinu dana.

U isto vrijeme učinjena je spektroskopija magnetskom rezonancijom na MR uređaju Gyrex jačine 3T koji je opremljen «echo-speed» gradijentima. Spektroskopija magnetskom rezonancom u ovom istraživanju rađena je na području dorzolateralnog prefrontalnog korteksa lijeve hemisfere mozga. Volumen mjerenja MRS-om (voxel) iznosi 15 mm<sup>3</sup> u području snimanja (96).

Učinjena su dva snimanja: prvo snimanje prije početka uzimanja terapije antipsihoticima, i drugo snimanje godinu dana nakon neprekinutog uzimanja antipsihotika. U slučaju prijevremenog prekida terapije antipsihoticima (pogoršanje ili napuštanje istraživanja), snimanje je bilo predviđeno učiniti u trenutku prekida sudjelovanja ispitanika u istraživanju. U istraživanju je analizirana koncentracija NAA na početku istraživanja (drug-free) i tijekom uzimanja antipsihotika.

Koncentracije N-acetil aspartata u ovom istraživanju zapravo su vrijednosti omjera koncentracija N-acetil aspartata i kreatinina (NAA/Cr). Ovakav način izražavanja koncentracije NAA potreban je kako bi se postigla bolja reliabilnost i referira se na slična istraživanja o NAA navedena u ovoj disertaciji.

Na početku istraživanja svim ispitanicima je ordinirana terapija antipsihotikom (monoterapija), i to kvetiapiinom u dozi od 400-800 mg/dan. U slučaju da terapija nije bila dovoljno učinkovita, kvetiapin je zamijenjen olanzapinom u dozi od 10-20 mg/dan, a ako i olanzapin nije bio neučinkovit, zamijenjen je risperidonom u dozi od 2-8 mg/dan. U periodu liječenja praćene su moguće nuspojave terapije uz pomoć odabranih kliničkih instrumenata.

Identitet ispitanika je zaštićen i poznat samo ispitivačima. Rezultati istraživanja koji se budu objavljalivali neće otkrivati identitet ispitanika. Ispitanici su bili obaviješteni o rezultatima istraživanja i svim pretragama koje su obavljene. Nakon završetka istraživanja, ispitanici su i dalje u psihijatrijskom ambulantom praćenju.

U analizu podataka uključeni su demografski podaci, rezultati ispitivanja kliničkim instrumentima i rezultati magnetske spektroskopije u dvije točke ispitivanja.

U istraživanje su uključena 32 ispitanika od kojih je 29 završilo do kraja istraživanje. Tri ispitanika eliminirana su odmah na samom početku istraživanja. Jedan radi prisustva metala u tijelu pa nije mogao obaviti magnetsku spektroskopiju, drugi ispitanik je radi straha od pretrage magnetskom spektroskopijom ubrzo povukao informirani pristanak.

Treći ispitanik je iz nepoznatih razloga odustao od istraživanja nekoliko dana nakon potpisivanja informiranog pristanka. Od 29 ispitanika koji su u potpunosti završili istraživanje, 12 je ispitanika cijelo vrijeme bilo na terapiji kvetiapiinom, 12 ispitanika je završilo istraživanje na terapiji olanzapinom, a 5 ispitanika je liječeno risperidonom.

### **3.3. Statističke metode**

#### **3.3.1. Veličina uzorka**

Razlike u koncentraciji NAA prikazane su u radu Juan R. Bustillo i sur. (228). U tom je istraživanju kod skupine s terapijskim odgovorom opažen omjer na početku istraživanja  $9.06 \pm 0.78$ , a nakon godinu dana omjer je iznosio  $9.07 \pm 0.72$ , odnosno opažena je razlika od  $0.01 \pm 0.06$ .

Pretpostavlja se da će u ovom istraživanju kod terapijske skupine biti opažena razlika od  $0.01 \pm 0.06$ . Uz korištenje jednosmjerne ANOVA analize, uz uzorak od 29 ispitanika, postigla bi se snaga testa ("power") od 80-83 %, uz razinu značajnosti provođenja F-testa od 0,05.

Rezultati istraživanja u istoj indikaciji pokazuju da oko 10 % ispitanika započne, a ne završi s istraživanjem u podudarnom vremenskom razdoblju, pa će 32 ispitanika biti uključeno u istraživanje (229,230).

Hipoteza postojanja razlika u promjenama NAA analizirat će se jednosmjernim ANOVA testom. Odvojena analiza bit će provedena s početnom vrijednosti PANSS i CGI-S, promjenama na PANSS i CGI-I, te dobi ispitanika kao kovarijantama (231).

Povezanost promjena NAA na 1H-MRS s kliničkim terapijskim odgovorom bit će analizirana metodom multiple regresije s NAA kao zavisnom varijablom i početnim vrijednostima PANSS i CGI-S, promjenama PANSS i CGI-I te dobi ispitanika kao nezavisnim varijablama.

Sve varijable bit će analizirane metodama deskriptivne statistike. Kod varijabli na kontinuiranoj skali bit će prikazane srednje vrijednosti, standardne devijacije, minimum, maksimum, raspon te 95 %-tne granice pouzdanosti (232).

Kod varijabli na ordinalnoj skali bit će prikazan medijan, raspon, te gornji i donji kvartili. Korelacija dviju varijabli prikazati će se Pearsonovim ili Spearmanovim koeficijentom korelacije, a u slučajevima u kojima je to primjenjivo, analizirat će se i koeficijent parcijalne korelacije.

Neprametrijske varijable analizirat će se Mann Whiney-ev U-testom i testom po Wilcoxonu (233). Sve provedene analize vrednovat će se na razini značajnosti od 5%.

### **3.3.2. Statističke metode**

Podaci su prikazani tablično i grafički. Prije same obrade podataka napravljen je Smirnov-Kolmogorovljev test, te su se prema rezultatima tog testa u daljnjem prikazu rezultata i korištenju statističkih testova koristile parametrijske metode. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između ponavljanih mjerenja analizirane su analizom varijance za ponavljana mjerenja (ANOVA za ponavljana mjerenja), osim u slučaju nalaza MRS gdje se koristio zavisni t-test (234). Obzirom na podatak o tome kako se kretao nalaz MRS (povećanje ili smanjenje nakon 12 mjeseci praćenja) u daljnjoj analizi korištena je podjela ispitanika u dvije skupine: skupina ispitanika kod kojih je došlo do smanjenja MRS nakon 12 mjeseci (n=7 ; 24,13%), dok drugu skupinu čine ispitanici kod kojih je došlo do povećanja MRS nakon 12 mjeseci (n=22 ; 75,86%). Razlike u kategorijskim vrijednostima između ispitivanih skupina analizirane su  $X^2$  testom, dok su razlike u kvantitativnim vrijednostima analizirane nezavisnim t-testom. Napravljena je i multivarijatna analiza varijance za ponavljana mjerenja koja uzima u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja ispitivanih varijabli. Izračunati su Pearsonovi koeficijenti korelacije r između nalaza MRS na početku i na kraju istraživanja u odnosu na ispitivane varijable s obzirom na vrijeme mjerenja.

Sve p vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnim. U analizi se koristila programska podrška STATISTICA 10.0 ([www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)), te IBM SPSS Statistics verzija 19.0.0.1 ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

## **4. REZULTATI**

**Tablica 4.1.** Opisna statistika dinamike ponavljanih mjerenja u rasponu od godinu dana:  
ANOVA za ponavljana mjerenja, N=29

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	P
Pozitivni PANSS početak	19,52	3,89	13	32	<0,001
Pozitivni PANSS 3 mj.	19,55	3,57	13	29	
Pozitivni PANSS 6 mj.	15,34	2,81	10	21	
Pozitivni PANSS 9 mj.	12,69	3,25	8	23	
Pozitivni PANSS 12 mj.	10,93	2,33	7	16	
Negativni PANSS početak	22,62	4,38	12	31	0,412
Negativni PANSS 3 mj.	22,38	4,06	13	29	
Negativni PANSS 6 mj.	21,62	3,71	14	28	
Negativni PANSS 9 mj.	21,21	3,69	15	28	
Negativni PANSS 12 mj.	21,10	3,62	16	27	
Opći PANSS početak	34,86	6,15	27	55	0,056
Opći PANSS 3 mj.	33,90	5,58	25	53	
Opći PANSS 6 mj.	31,28	3,03	24	36	
Opći PANSS 9 mj.	31,41	3,59	24	40	
Opći PANSS 12 mj.	31,00	3,96	23	42	
Ukupni PANSS početak	77,00	11,96	57	118	<0,001
Ukupni PANSS 3 mj.	75,83	10,38	55	110	
Ukupni PANSS 6 mj.	68,24	6,75	54	79	
Ukupni PANSS 9 mj.	65,31	7,44	52	81	
Ukupni PANSS 12 mj.	63,03	7,71	49	77	

0HAM-D	5,21	1,72	3	8	0,072
3HAM-D	4,72	1,58	2	8	
6HAM-D	5,00	1,56	3	8	
9HAM-D	4,66	1,34	3	8	
12HAM-D	5,34	1,52	3	8	
0SAS	1,18	0,21	1	2	0,117
3SAS	1,12	0,16	1	2	
6SAS	1,10	0,13	1,0	1,5	
9SAS	1,09	0,12	1,0	1,4	
12SAS	1,07	0,12	1,0	1,5	
0CGI-S	4,00	0,76	3	5	0,009
3CGI-S	3,93	0,70	3	5	
6CGI-S	3,66	0,55	3	5	
9CGI-S	3,48	0,51	3	4	
12CGI-S	3,45	0,57	2	4	
0TOL1	51,17	21,67	15	104	0,015
3TOL1	48,55	20,99	10	103	
6TOL1	44,83	20,08	7	96	
9TOL1	40,45	21,03	7	94	
12TOL1	38,72	23,02	3	94	
0PSP5	57,69	9,82	31	80	0,023
3PSP5	59,79	8,70	45	80	
6PSP5	61,59	7,37	51	80	
9PSP5	63,00	7,19	50	80	
12PSP5	63,62	7,31	51	80	
3CGI-I	3,66	0,48	3	4	0,025
6CGI-I	3,45	0,78	2	5	
9CGI-I	3,28	0,70	2	5	
12CGI-I	3,10	0,77	2	5	
MRS početak	1,68	0,32	1,23	2,51	<0,001*
MRS kraj	2,06	0,45	1,12	2,70	

\*Zavisni t-test

U Tablici 4.1. prikazani su opisni rezultati (aritmetička sredina, standardne devijacije te minimalne i maksimalne vrijednosti) pojedinih kliničkih varijabli promatranih kroz više uzastopnih mjerenja. ANOVA za ponavljana mjerenja pokazala je značajne razlike u promjeni pozitivnog i ukupnog PANSS-a između prvog i zadnjeg mjerenja, kao i promjene CGI-S, TOL, PSP5 te CGI-I. PANSS, CGI-S, TOL i CGI-I skorovi su se značajno smanjili, dok se PSP5 značajno povećao ( $p < 0,05$ ).

Razlike u nalazu MRS na početku i na kraju istraživanja analizirane su zavisnim t-testom, te su također pokazale značajan porast praćene vrijednosti ( $p < 0,001$ ).

**Tablica 4.2.** Prosječna dob i trajanje bolesti u ispitanika, N=29

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max
Dob (godine)	34,03	5,83	26	47
Trajanje	84,86	22,63	52	119

Prosječna dob ispitanika bila je  $34,03 \pm 5,83$  godine, dok je trajanje bolesti bilo  $84,86 \pm 22,63$  mjeseca.

**Tablica 4.3.** Prosječna dob i trajanje bolesti u ispitanika u odnosu na skupine prema rezultatu nalaza MRS: nezavisni t-test

	MRS nakon 12 mj.	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	P
Dob (godine)	Smanjenje	7	31,14	5,786	26	42	0,062
	Povećanje	22	34,95	5,661	28	47	
Trajanje	Smanjenje	7	72,57	19,269	52	111	0,088
	Povećanje	22	88,77	22,594	59	119	

S obzirom na podatak o tome kako se kretao nalaz MRS (povećanje ili smanjenje nakon 12 mjeseci praćenja) u daljnjoj analizi korištena je podjela ispitanika u dvije skupine: prva skupina su oni kod kojih je došlo do smanjenja MRS nakon 12 mjeseci (n=7; 24,13 %), dok drugu skupinu čine ispitanici kod kojih je došlo do povećanja MRS nakon 12 mjeseci (n=22; 75,86 %).

Tablica 4.3. prikazuje da nema značajnih razlika u prosječnoj dobi i trajanju bolesti ispitanika između ispitivanih skupina, što upućuje na to da dob i trajanje bolesti nemaju značajnih implikacija u daljnjoj interpretaciji rezultata.

**Tablica 4.4.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na spol:  $\chi^2$  test

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	6	1	7
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	Povećanje	N	16	6	22
		%	72,7%	27,3%	100,0%
Ukupno	N	22	7	29	
	%	75,9%	24,1%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,489	1	0,484
Ukupno	29		

Kao i za dob te trajanje poremećaja, ni razlike u spolnoj raspodjeli između ispitivanih skupina nisu bile statistički značajne (p =0,484).



**Tablica 4.5.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na godine edukacije:  $\chi^2$  test

			Godine edukacije				Ukupno
			8	11	12	14	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	1	1	5	0	7
		%	14,3%	14,3%	71,4%	0,0%	100,0%
	Povećanje	N	0	5	15	2	22
		%	0,0%	22,7%	68,2%	9,1%	100,0%
Ukupno	N	1	6	20	2	29	
	%	3,4%	20,7%	69,0%	6,9%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	3,970	3	0,265
Ukupno	29		

Nema statistički značajnih razlika u razini edukacije ispitanika u odnosu na skupine prema nalazu MRS.

**Tablica 4.6.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na zaposlenje:  $X^2$  test

			Zaposlenje		Ukupno
			Zaposlen	Nezaposlen	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	2	5	7
		%	28,6%	71,4%	100,0%
	Povećanje	N	6	16	22
		%	27,3%	72,7%	100,0%
Ukupno	N	8	21	29	
	%	27,6%	72,4%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,004	1	0,947
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli zaposlenih u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,947$ ).

**Tablica 4.7.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na bračno stanje:  $\chi^2$  test

			Brak		Ukupno
			Izvan braka	U braku	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	6	1	7
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	Povećanje	N	17	5	22
		%	77,3%	22,7%	100,0%
Ukupno	N	23	6	29	
	%	79,3%	20,7%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,231	1	0,631
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika koji su u braku u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,631$ ).

**Tablica 4.8.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na pušenje:  $X^2$  test

			Pušenje		Ukupno
			Ne	Da	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	2	5	7
		%	28,6%	71,4%	100,0%
	Povećanje	N	4	18	22
		%	18,2%	81,8%	100,0%
Ukupno	N	6	23	29	
	%	20,7%	79,3%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,349	1	0,554
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika koji puše u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,554$ ).

**Tablica 4.9.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na broj epizoda:  $X^2$  test

			Broj epizoda				Ukupno
			2	3	4	5	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	0	2	3	2	7
		%	,0%	28,6%	42,9%	28,6%	100,0%
	Povećanje	N	1	5	6	10	22
		%	4,5%	22,7%	27,3%	45,5%	100,0%
Ukupno	N	1	7	9	12	29	
	%	3,4%	24,1%	31,0%	41,4%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	1,175	3	0,759
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema broju epizoda u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,631$ ).

**Tablica 4.10.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu ukupnog PANSS zbroja:  $\chi^2$  test

			PANSS ishod 12 mj.		Ukupno
			Smanjenje	Povećanje	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	6	1	7
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	Povećanje	N	21	1	22
		%	95,5%	4,5%	100,0%
Ukupno	N	27	2	29	
	%	93,1%	6,9%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,785	1	0,376
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni ukupnog PANSS-a u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,376$ ).

**Tablica 4.11.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu pozitivnog PANSS zbroja:  $X^2$  test

			PANSS pozitivni ishod 12 mj.	Ukupno
			Smanjenje	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	7	7
		%	100,0%	100,0%
	Povećanje	N	22	22
		%	100,0%	100,0%
Ukupno	N	29	29	
	%	100,0%	100,0%	

	Vrijednost
X2 test	NA
Ukupno	29

S obzirom da se pozitivni PANSS u svih ispitanika smanjio nakon 12 mjeseci, nije bilo moguće provesti  $X^2$  test.

**Tablica 4.12.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu negativnog PANSS zbroja:  $X^2$  test

			PANSS negativni ishod 12 mj.		Ukupno
			Smanjenje	Jednak ili povećanje	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
	Povećanje	N	9	13	22
		%	40,9%	59,1%	100,0%
Ukupno	N	13	16	29	
	%	44,8%	55,2%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,566	1	0,452
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni negativnog PANSS-a u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,452$ ).



**Tablica 4.13.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu općeg PANSS zbroja:  $X^2$  test

			PANSS opći ishod 12 mj.		Ukupno
			Smanjenje	Jednak ili povećanje	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
	Povećanje	N	15	7	22
		%	68,2%	31,8%	100,0%
Ukupno	N	19	10	29	
	%	65,5%	34,5%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,286	1	0,593
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni općeg PANSS-a u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,593$ ).

**Tablica 4.14.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu HAMD zbroja:  $\chi^2$  test

			HAMD ishod 12 mj.		Ukupno
			Smanjen ili isti	Povećanje	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	5	2	7
		%	71,4%	28,6%	100,0%
	Povećanje	N	9	13	22
		%	40,9%	59,1%	100,0%
Ukupno	N	14	15	29	
	%	48,3%	51,7%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
$\chi^2$ test	1,981	1	0,159
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni HAMD u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,159$ ).

**Tablica 4.15.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu SAS zbroja:  $\chi^2$  test

		SAS ishod 12 mj.		Ukupno	
		Smanjen ili isti	Povećanje		
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	6	1	7
		%	85,7%	14,3%	100,0%
	Povećanje	N	18	4	22
		%	81,8%	18,2%	100,0%
Ukupno		N	24	5	29
		%	82,8%	17,2%	100,0%

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,056	1	0,812
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni SAS u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,812$ ).

**Tablica 4.16.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu CGI-S:  $\chi^2$  test

		CGI-S ishod 12 mj.			Ukupno	
		2	3	4		
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	0	2	5	7
		%	0,0%	28,6%	71,4%	100,0%
	Povećanje	N	1	12	9	22
		%	4,5%	54,5%	40,9%	100,0%
Ukupno	N	1	14	14	29	
	%	3,4%	48,3%	48,3%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	2,085	2	0,353
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni CGI-S u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,353$ ).

**Tablica 4.17.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu CGI-I: X<sup>2</sup> test

		CGI-I ishod 12 mj.				Ukupno	
		2	3	4	5		
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	0	4	3	0	7
		%	,0%	57,1%	42,9%	,0%	100,0%
	Povećanje	N	6	11	4	1	22
		%	27,3%	50,0%	18,2%	4,5%	100,0%
Ukupno	N	6	15	7	1	29	
	%	20,7%	51,7%	24,1%	3,4%	100,0%	

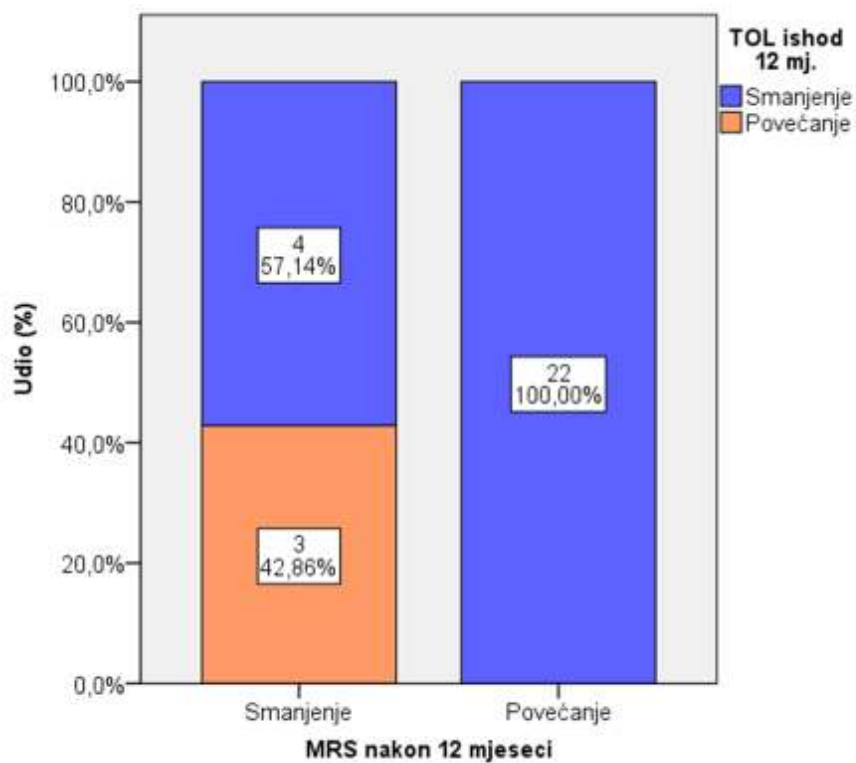
	Vrijednost	df	p
X2 test	3,619	3	0,306
Ukupno	29		

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni CGI-I u odnosu na skupine prema nalazu MRS (p=0,306).

**Tablica 4.18.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu TOL:  $X^2$  test

			TOL ishod 12 mj.		Ukupno
			Smanjenje	Povećanje	
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
	Povećanje	N	22	0	22
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Ukupno	N	26	3	29	
	%	89,7%	10,3%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	10,516	1	0,001
Ukupno	29		



**Slika 4.1.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu TOL

Ispitanici kod kojih je zabilježeno smanjenje MRS nakon 12 mjeseci imaju značajno češće povećanje TOL skora: 3 (42,9%) naprema 0 (0,0%);  $p=0,001$ .

**Tablica 4.19.** Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu PSP5:  $\chi^2$  test

		PSP5 ishod 12 mj.		Ukupno	
		Smanjen ili isti	Povećanje		
MRS nakon 12 mj.	Smanjenje	N	2	5	7
		%	28,6%	71,4%	100,0%
	Povećanje	N	7	15	22
		%	31,8%	68,2%	100,0%
Ukupno	N	9	20	29	
	%	31,0%	69,0%	100,0%	

	Vrijednost	df	p
X2 test	0,026	1	0,872
Ukupno	29		

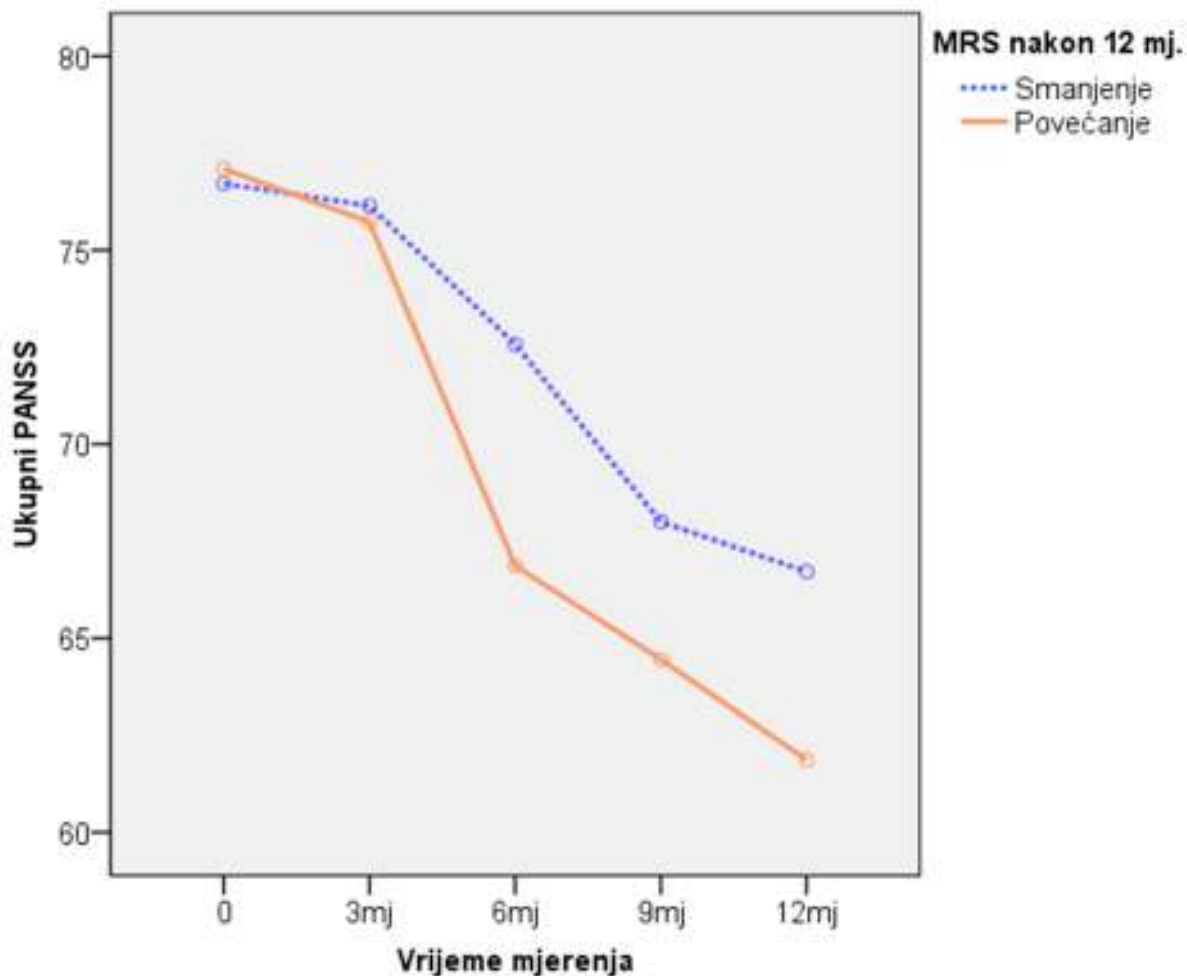
Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni PSP5 u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,872$ ).



**Tablica 4.20.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
Ukupni PANSS početak	Smanjenje	76,71	7,16	7
	Povećanje	77,09	13,27	22
	Ukupno	77,00	11,96	29
Ukupni PANSS 3 mj.	Smanjenje	76,14	6,59	7
	Povećanje	75,73	11,45	22
	Ukupno	75,83	10,38	29
Ukupni PANSS 6 mj.	Smanjenje	72,57	4,16	7
	Povećanje	66,86	6,90	22
	Ukupno	68,24	6,75	29
Ukupni PANSS 9 mj.	Smanjenje	68,00	4,97	7
	Povećanje	64,45	7,97	22
	Ukupno	65,31	7,44	29
Ukupni PANSS 12 mj.	Smanjenje	66,71	4,46	7
	Povećanje	61,86	8,22	22
	Ukupno	63,03	7,71	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,56	7,513	4	24	<0,001
Razlike u dinamici između skupina	0,10	0,655	4	24	0,629



**Slika 4.2.** Dinamika ukupnog PANSS-a u odnosu na MRS skupine

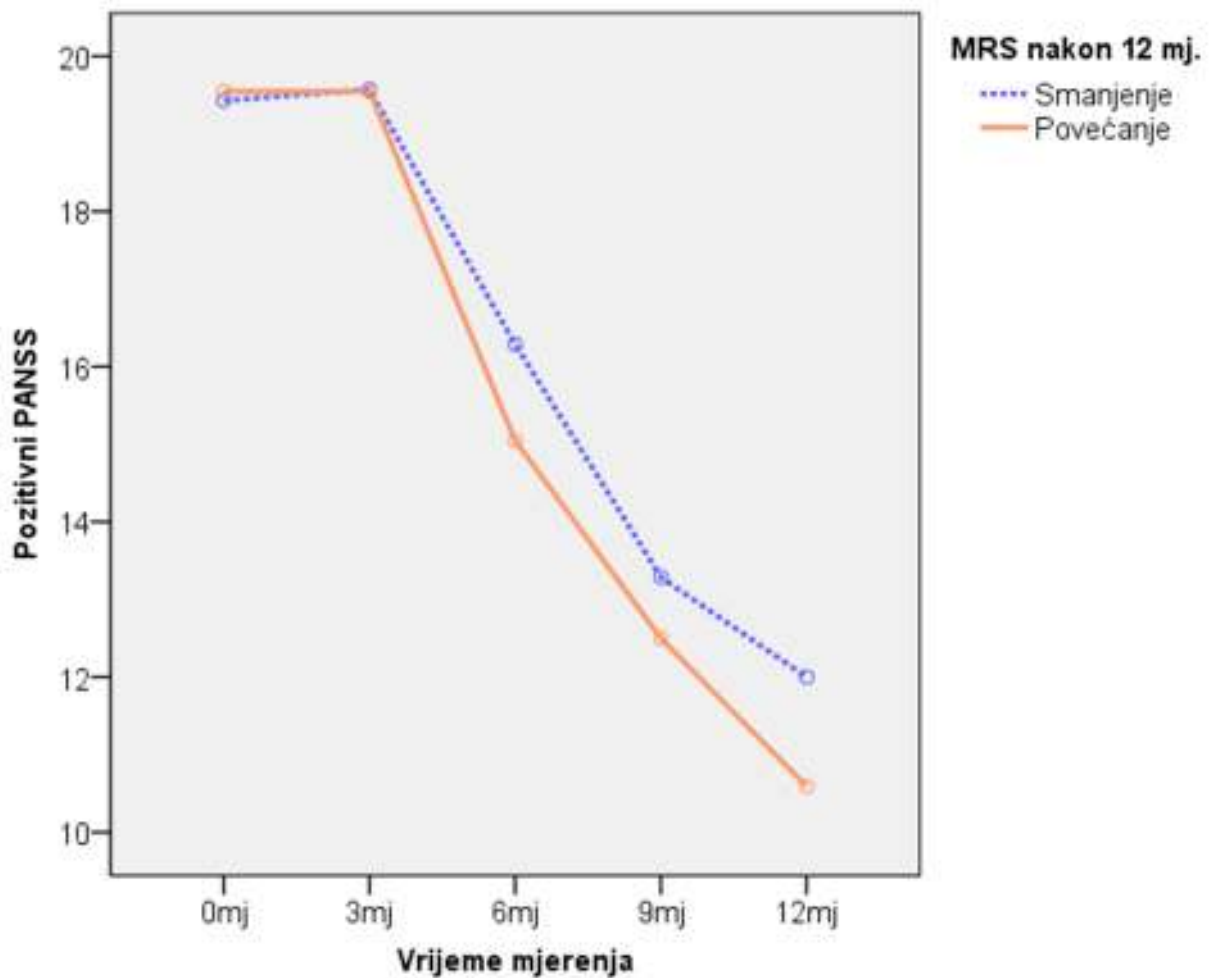
Tablica 4.20. i Slika 4.2. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja ukupnog PANSS-a. Postoje značajne razlike u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p < 0,001$ ), ali te razlike između skupina nisu značajne tj. dinamika je identična za obje skupine ( $p = 0,629$ ).

Te p vrijednosti se razlikuju od vrijednosti iz Tablice 4.1. (gdje se također spominje ANOVA za ponavljana mjerenja), jer u odnos uzimaju i međusobnu interakciju ispitivanih skupina prema nalazu MRS.

**Tablica 4.21.** Multivarijantno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
Pozitivni PANSS početak	Smanjenje	19,43	3,60	7
	Povećanje	19,55	4,06	22
	Ukupno	19,52	3,89	29
Pozitivni PANSS 3 mj.	Smanjenje	19,57	3,10	7
	Povećanje	19,55	3,78	22
	Ukupno	19,55	3,57	29
Pozitivni PANSS 6 mj.	Smanjenje	16,29	2,14	7
	Povećanje	15,05	2,97	22
	Ukupno	15,34	2,81	29
Pozitivni PANSS 9 mj.	Smanjenje	13,29	2,43	7
	Povećanje	12,50	3,50	22
	Ukupno	12,69	3,25	29
Pozitivni PANSS 12 mj.	Smanjenje	12,00	2,38	7
	Povećanje	10,59	2,26	22
	Ukupno	10,93	2,33	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,86	36,550	4	24	<0,001
Razlike u dinamici između skupina	0,07	0,482	4	24	0,749



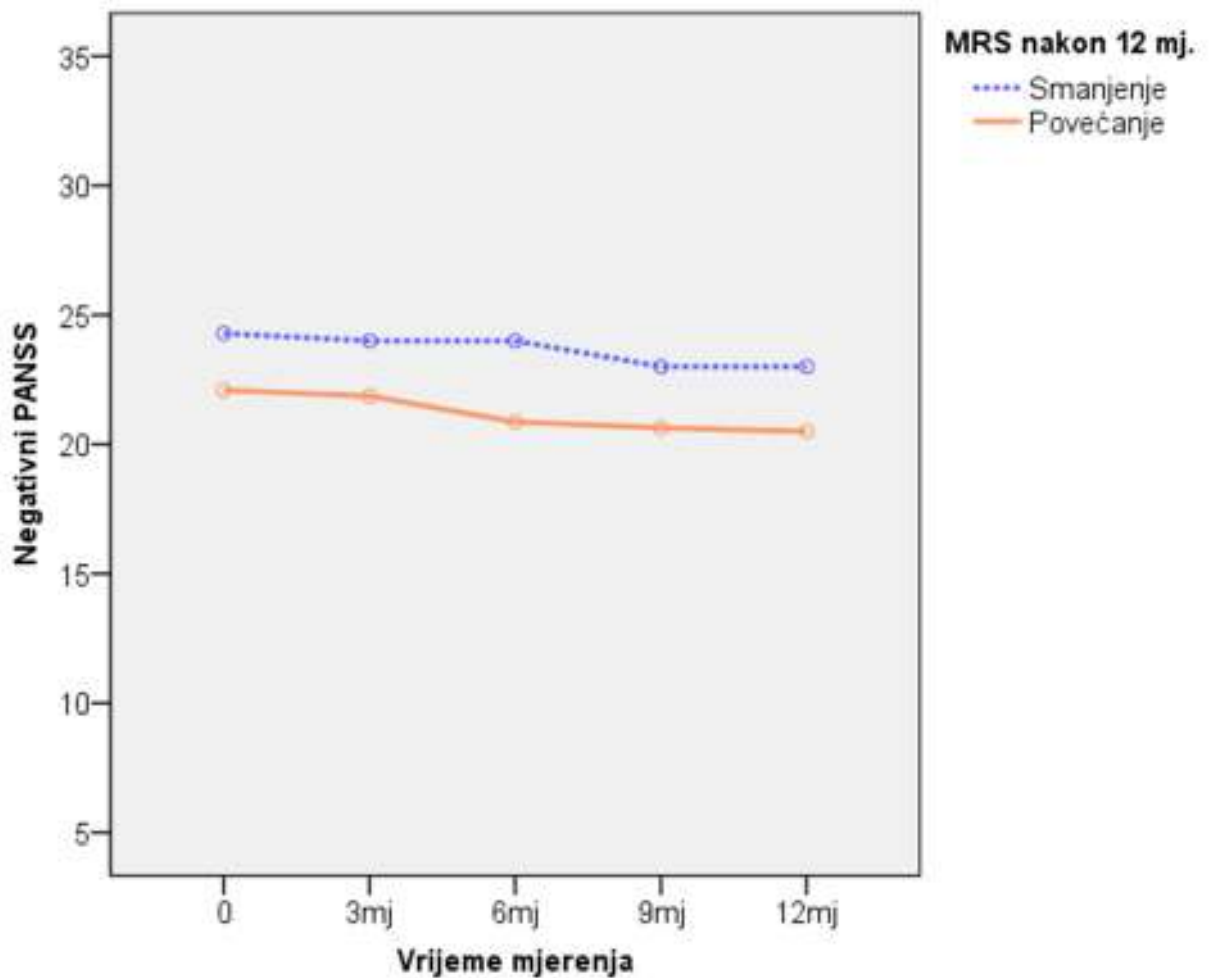
**Slika 4.3.** Dinamika pozitivnog PANSS-a u odnosu na MRS skupine

Tablica 4.21. i Slika 4.3. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja pozitivnog PANSS-a. Postoje značajne razlike u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p < 0,001$ ), ali te razlike između skupina nisu značajne tj. dinamika je identična za obje skupine ( $p = 0,749$ ).

**Tablica 4.22.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
Negativni PANSS početak	Smanjenje	24,29	2,87	7
	Povećanje	22,09	4,69	22
	Ukupno	22,62	4,38	29
Negativni PANSS 3 mj.	Smanjenje	24,00	2,94	7
	Povećanje	21,86	4,28	22
	Ukupno	22,38	4,06	29
Negativni PANSS 6 mj.	Smanjenje	24,00	2,89	7
	Povećanje	20,86	3,67	22
	Ukupno	21,62	3,71	29
Negativni PANSS 9 mj.	Smanjenje	23,00	3,16	7
	Povećanje	20,64	3,72	22
	Ukupno	21,21	3,69	29
Negativni PANSS 12 mj.	Smanjenje	23,00	2,45	7
	Povećanje	20,50	3,76	22
	Ukupno	21,10	3,62	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,12	0,796	4	24	0,539
Razlike u dinamici između skupina	0,06	0,375	4	24	0,824



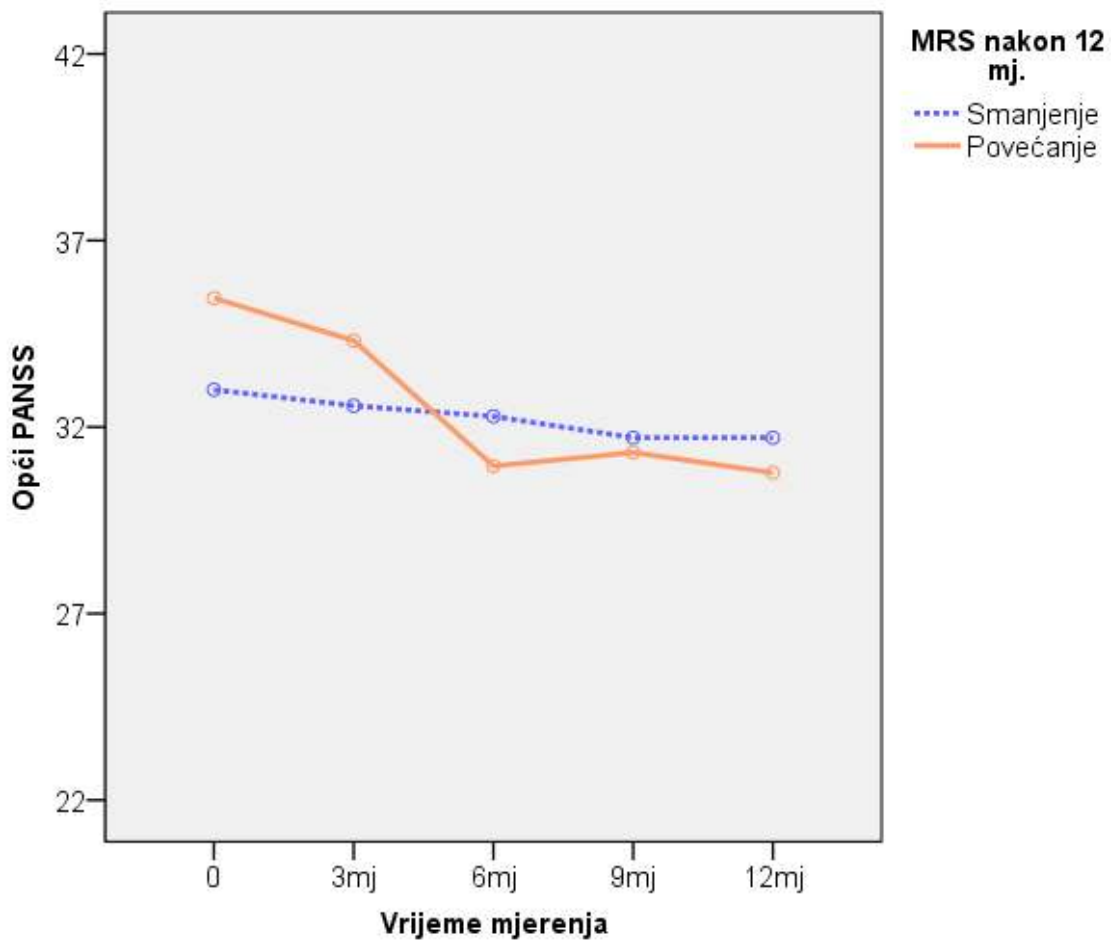
**Slika 4.4.** Dinamika negativnog PANSS-a u odnosu na MRS skupine

Tablica 4.22. i Slika 4.4. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimju u obzir i međudnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja negativnog PANSS-a. Nema značajnih razlika u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p=0,539$ ) i dinamika je identična za obje skupine ( $p=0,824$ ).

**Tablica 4.23.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
Opći PANSS početak	Smanjenje	33,00	2,38	7
	Povećanje	35,45	6,88	22
	Ukupno	34,86	6,15	29
Opći PANSS 3 mj.	Smanjenje	32,57	3,31	7
	Povećanje	34,32	6,13	22
	Ukupno	33,90	5,58	29
Opći PANSS 6 mj.	Smanjenje	32,29	1,98	7
	Povećanje	30,95	3,27	22
	Ukupno	31,28	3,03	29
Opći PANSS 9 mj.	Smanjenje	31,71	2,81	7
	Povećanje	31,32	3,86	22
	Ukupno	31,41	3,59	29
Opći PANSS 12 mj.	Smanjenje	31,71	2,14	7
	Povećanje	30,77	4,41	22
	Ukupno	31,00	3,96	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,15	1,096	4	24	0,381
Razlike u dinamici između skupina	0,10	0,667	4	24	0,621



**Slika 4.5.** Dinamika općeg PANSS-a u odnosu na MRS skupine

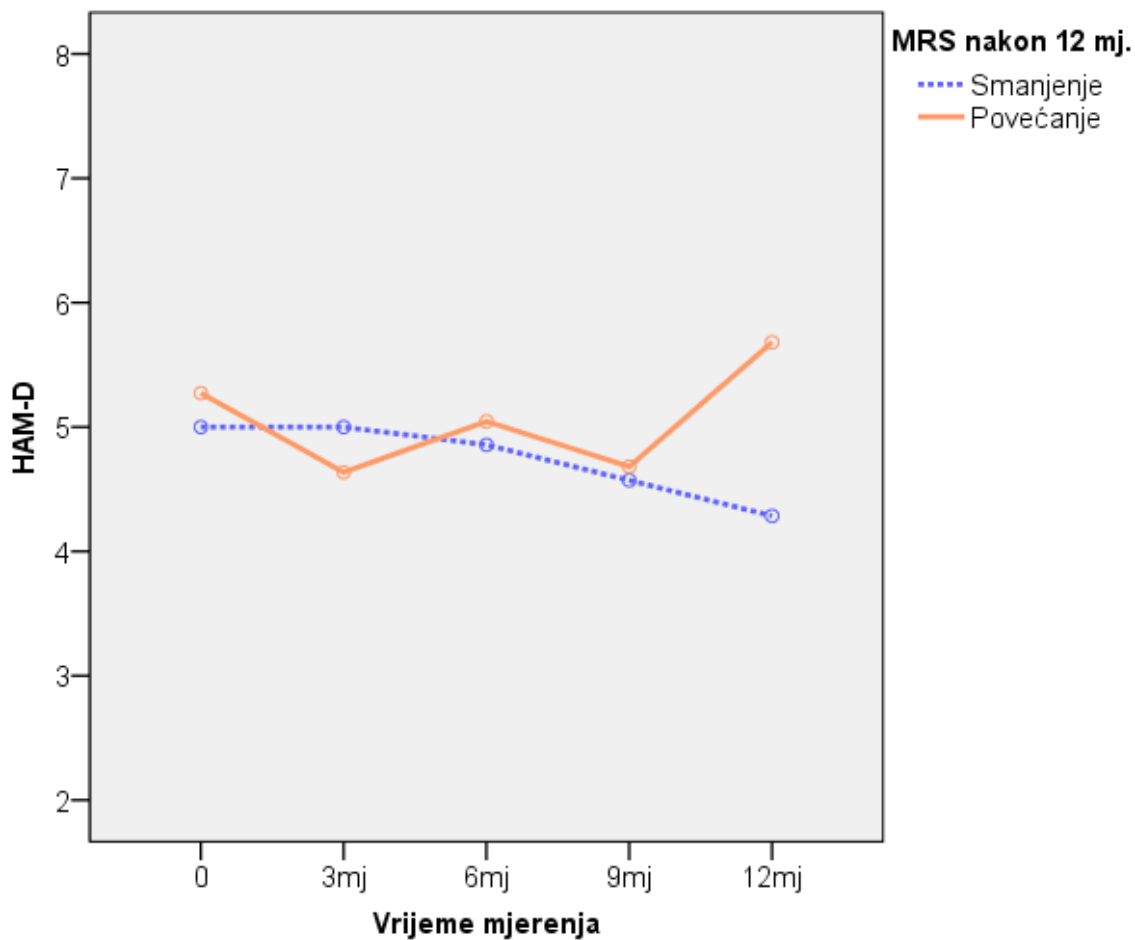
Tablica 4.23. i Slika 4.5. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja općeg PANSS-a. Nema značajnih razlika u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p=0,381$ ) i dinamika je identična za obje skupine ( $p=0,621$ ).



**Tablica 4.24.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
0HAM-D	Smanjenje	5,00	2,00	7
	Povećanje	5,27	1,67	22
	Ukupno	5,21	1,72	29
3HAM-D	Smanjenje	5,00	1,73	7
	Povećanje	4,64	1,56	22
	Ukupno	4,72	1,58	29
6HAM-D	Smanjenje	4,86	1,46	7
	Povećanje	5,05	1,62	22
	Ukupno	5,00	1,56	29
9HAM-D	Smanjenje	4,57	0,79	7
	Povećanje	4,68	1,49	22
	Ukupno	4,66	1,34	29
12HAM-D	Smanjenje	4,29	0,49	7
	Povećanje	5,68	1,59	22
	Ukupno	5,34	1,52	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,12	0,843	4	24	0,512
Razlike u dinamici između skupina	0,18	1,306	4	24	0,296



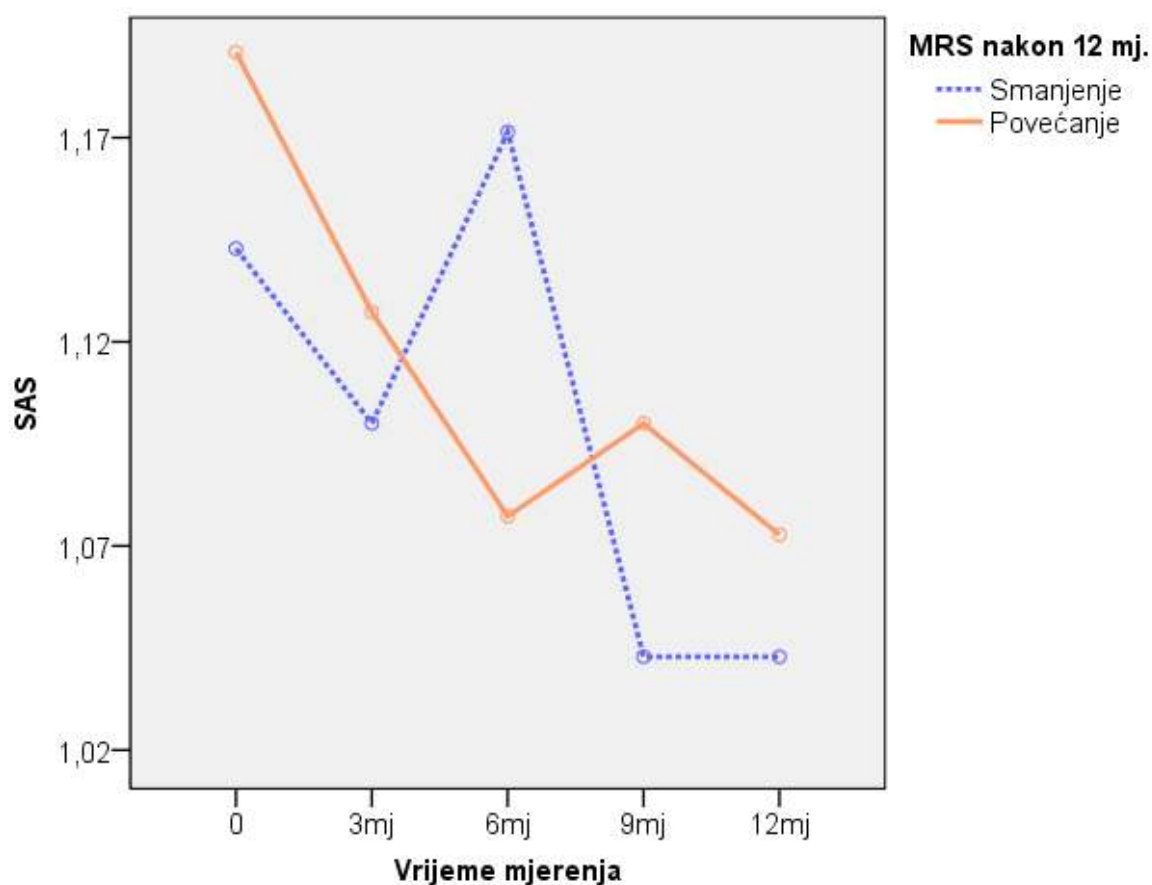
**Slika 4.6.** Dinamika HAM-D u odnosu na MRS skupine.

Tablica 4.24. i Slika 4.6. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja HAMD-a. Nema značajnih razlika u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p=0,512$ ) i dinamika je identična za obje skupine ( $p=0,296$ ).

**Tablica 4.25.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
0SAS	Smanjenje	1,14	0,15	7
	Povećanje	1,19	0,23	22
	Ukupno	1,18	0,21	29
3SAS	Smanjenje	1,10	0,10	7
	Povećanje	1,13	0,18	22
	Ukupno	1,12	0,16	29
6SAS	Smanjenje	1,17	0,19	7
	Povećanje	1,08	0,11	22
	Ukupno	1,10	0,13	29
9SAS	Smanjenje	1,04	0,05	7
	Povećanje	1,10	0,13	22
	Ukupno	1,09	0,12	29
12SAS	Smanjenje	1,04	0,05	7
	Povećanje	1,07	0,14	22
	Ukupno	1,07	0,12	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,24	1,908 <sup>a</sup>	4	24	0,142
Razlike u dinamici između skupina	0,34	3,100 <sup>a</sup>	4	24	<b>0,034</b>



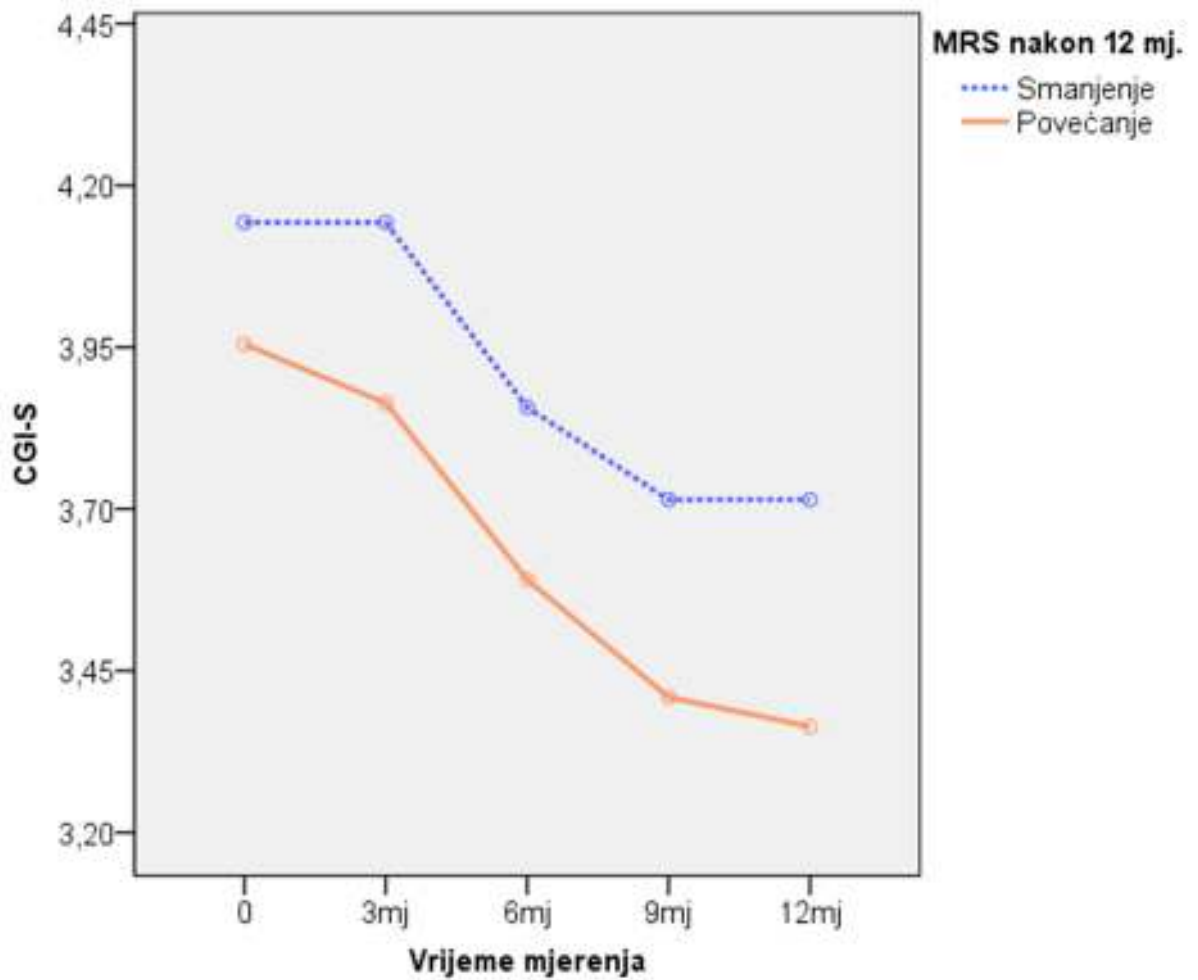
**Slika 4.7.** Dinamika SAS u odnosu na MRS skupine

Tablica 4.25. i Slika 4.7. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja SAS-a. Nema značajne razlike u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p=0,142$ ), ali su te razlike između skupina značajne, tj. dinamika je različita za obje skupine ( $p=0,034$ ). Skupina koja ima smanjene vrijednosti MRS nakon 12 mjeseci ima značajno veći porast SAS vrijednosti u 6. mjesecu u odnosu na drugu skupinu.

**Tablica 4.26.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
0CGI-S	Smanjenje	4,14	0,69	7
	Povećanje	3,95	0,79	22
	Ukupno	4,00	0,76	29
3CGI-S	Smanjenje	4,14	0,69	7
	Povećanje	3,86	0,71	22
	Ukupno	3,93	0,70	29
6CGI-S	Smanjenje	3,86	0,69	7
	Povećanje	3,59	0,50	22
	Ukupno	3,66	0,55	29
9CGI-S	Smanjenje	3,71	0,49	7
	Povećanje	3,41	0,50	22
	Ukupno	3,48	0,51	29
12CGI-S	Smanjenje	3,71	0,49	7
	Povećanje	3,36	0,58	22
	Ukupno	3,45	0,57	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,32	2,832	4	24	0,047
Razlike u dinamici između skupina	0,04	0,223	4	24	0,923



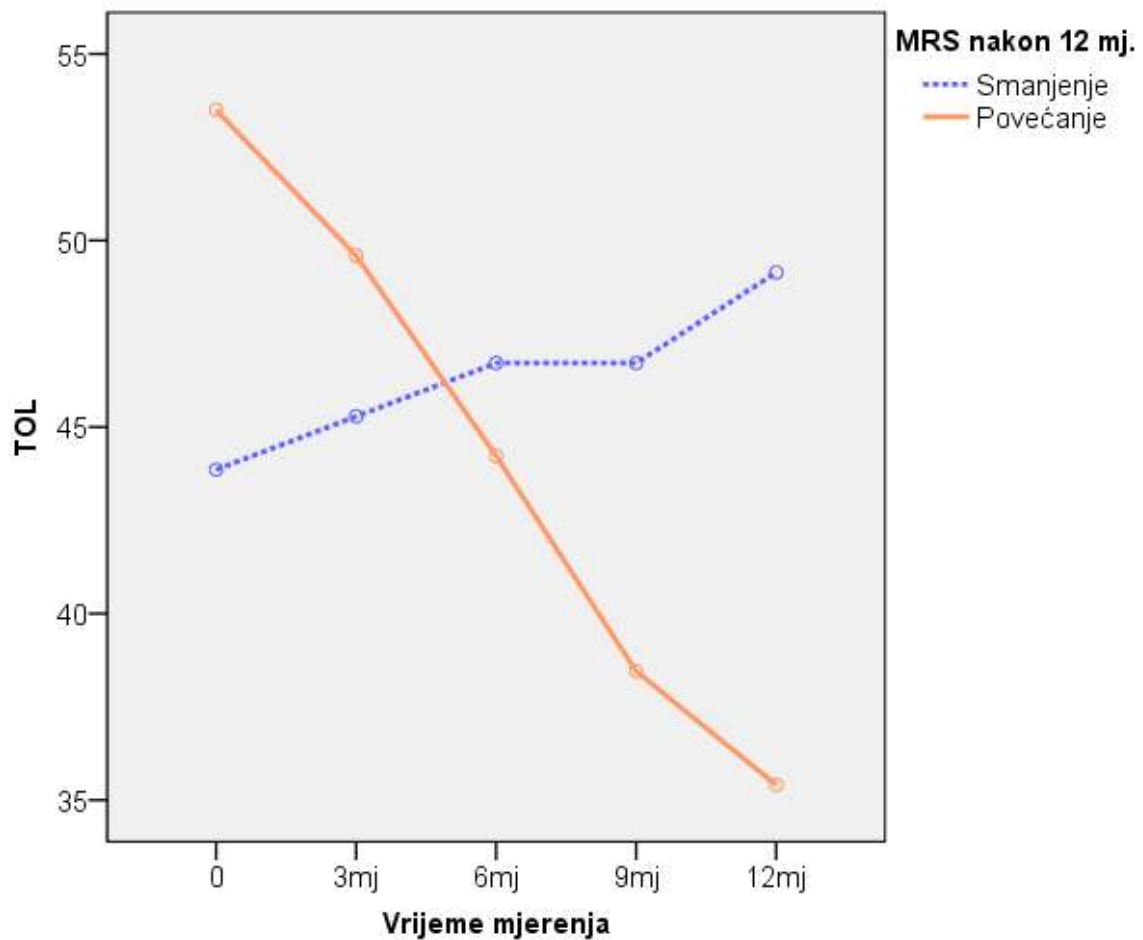
**Slika 4.8.** Dinamika CGI-S u odnosu na MRS skupine

Tablica 4.26. i Slika 4.8. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja CGI-S. Postoje značajne razlike u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p=0,047$ ), ali te razlike između skupina nisu značajne tj. dinamika je identična za obje skupine ( $p=0,923$ ).

**Tablica 4.27.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
0TOL1	Smanjenje	43,86	15,25	7
	Povećanje	53,50	23,15	22
	Ukupno	51,17	21,67	29
3TOL1	Smanjenje	45,29	13,66	7
	Povećanje	49,59	23,01	22
	Ukupno	48,55	20,99	29
6TOL1	Smanjenje	46,71	14,28	7
	Povećanje	44,23	21,86	22
	Ukupno	44,83	20,08	29
9TOL1	Smanjenje	46,71	19,95	7
	Povećanje	38,45	21,42	22
	Ukupno	40,45	21,03	29
12TOL1	Smanjenje	49,14	22,87	7
	Povećanje	35,41	22,57	22
	Ukupno	38,72	23,02	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,19	1,416	4	24	0,259
Razlike u dinamici između skupina	0,34	3,054	4	24	<b>0,036</b>



**Slika 4.9.** Dinamika TOL u odnosu na MRS skupine

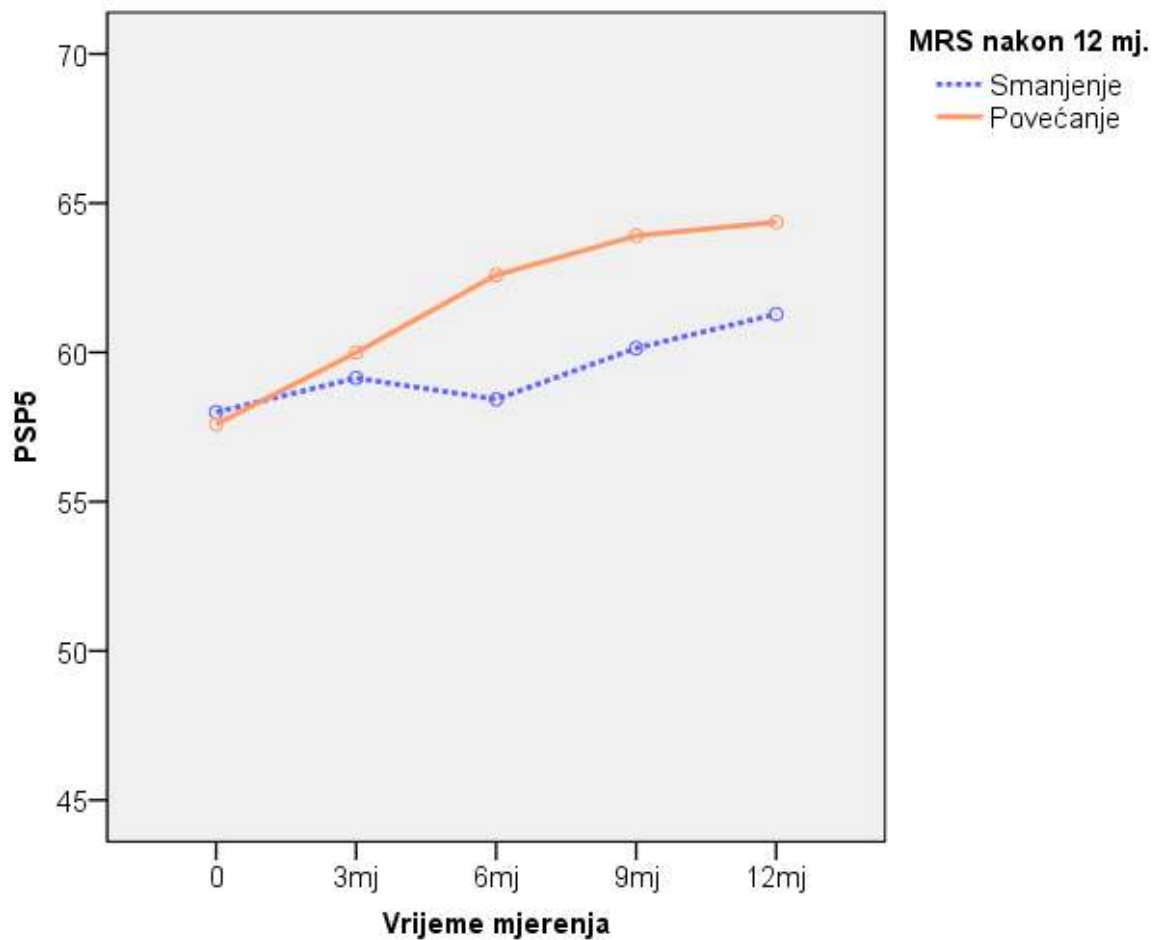
Tablica 4.27. i Slika 4.9. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja TOL. Ne postoje značajne razlike u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p=0,259$ ), ali su te razlike između skupina značajne, tj. dinamika je u potpunosti različita za obje skupine ( $p=0,036$ ). Skupina koja nakon 12 mjeseci ima porast MRS u razdoblju praćenja ima konstantan pad vrijednosti TOL, dok skupina koja je imala nakon 12 mjeseci smanjene vrijednosti MRS ima drugačiji obrazac dinamike, tj. TOL vrijednosti tijekom razdoblja praćenja konstantno rastu.



**Tablica 4.28.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
0PSP5	Smanjenje	58,00	4,62	7
	Povećanje	57,59	11,06	22
	Ukupno	57,69	9,82	29
3PSP5	Smanjenje	59,14	6,91	7
	Povećanje	60,00	9,34	22
	Ukupno	59,79	8,70	29
6PSP5	Smanjenje	58,43	6,27	7
	Povećanje	62,59	7,54	22
	Ukupno	61,59	7,37	29
9PSP5	Smanjenje	60,14	7,56	7
	Povećanje	63,91	7,00	22
	Ukupno	63,00	7,19	29
12PSP5	Smanjenje	61,29	5,56	7
	Povećanje	64,36	7,74	22
	Ukupno	63,62	7,31	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,26	2,064	4	24	0,117
Razlike u dinamici između skupina	0,06	0,355	4	24	0,838



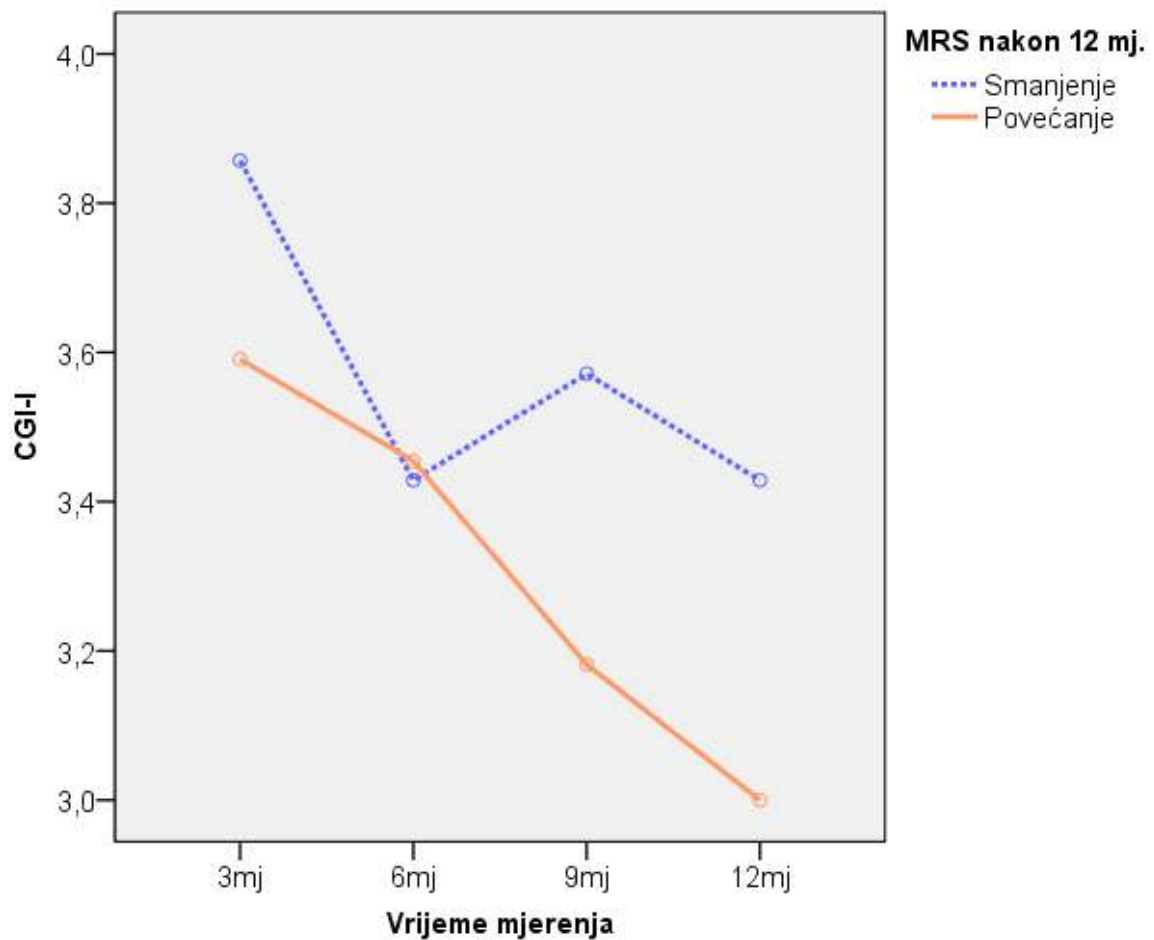
**Slika 4.10.** Dinamika PSP5 u odnosu na MRS skupine

Tablica 4.28. i Slika 4.10. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja PSP-5. Nema značajnih razlika u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p=0,117$ ), i te razlike između skupina također nisu značajne tj. dinamika je identična za obje skupine ( $p=0,838$ ).

**Tablica 4.29.** Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja

	MRS nakon 12 mj.	Aritmetička sredina	SD	N
3CGI-I	Smanjenje	3,86	0,38	7
	Povećanje	3,59	0,50	22
	Ukupno	3,66	0,48	29
6CGI-I	Smanjenje	3,43	0,53	7
	Povećanje	3,45	0,86	22
	Ukupno	3,45	0,78	29
9CGI-I	Smanjenje	3,57	0,53	7
	Povećanje	3,18	0,73	22
	Ukupno	3,28	0,70	29
12CGI-I	Smanjenje	3,43	0,53	7
	Povećanje	3,00	0,82	22
	Ukupno	3,10	0,77	29

Učinak	Vrijednost	F	Hypothesis df	Error df	p
Razlike u dinamici u odnosu na skupine	0,21	2,195	3	25	0,114
Razlike u dinamici između skupina	0,05	0,424	3	25	0,738



**Slika 4.11.** Dinamika CGI-I u odnosu na MRS skupine

Tablica 4.29. i Slika 4.11. prikazuju multivarijatnu analizu varijance za ponavljana mjerenja koja uzimaju u obzir i međuodnose ispitivanih skupina s obzirom na nalaze MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na ponavljana mjerenja CGI-I (3. do 12. mjesec). Ne postoje značajne razlike u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p=0,114$ ), te razlike između skupina također nisu značajne tj. dinamika je identična za obje skupine ( $p=0,738$ ).

**Tablica 4.30.** Korelacija MRS nalaza s pojedinim kliničkim vrijednostima na početku istraživanja: Pearsonov koeficijent korelacije r

		MRS početak
Pozitivni PANSS početak	Pearson r	0,185
	P	0,336
	N	29
Negativni PANSS početak	Pearson r	0,187
	P	0,331
	N	29
Opći PANSS početak	Pearson r	0,025
	P	0,898
	N	29
Ukupni PANSS početak	Pearson r	0,141
	P	0,464
	N	29
0HAM-D	Pearson r	-0,305
	P	0,108
	N	29
0SAS	Pearson r	-0,021
	P	0,915
	N	29
0CGI-S	Pearson r	-0,096
	P	0,620
	N	29
0TOL1	Pearson r	-0,137
	P	0,478
	N	29
0PSP5	Pearson r	-0,066
	P	0,733
	N	29

U Tablici 4.30. prikazani su korelacijski koeficijenti između nalaza MRS na početku istraživanja i pojedinih kliničkih parametara koji su se koristili u daljnjem praćenju. Nema značajnih korelacija.

**Tablica 4.31.** Korelacija MRS nalaza s pojedinim kliničkim vrijednostima na kraju istraživanja (nakon 12 mjeseci): Pearsonov koeficijent korelacije r

		MRS kraj
Pozitivni PANSS 12 mj.	Pearson r	-0,309
	P	0,103
	N	29
Negativni PANSS 12 mj.	Pearson r	-0,173
	P	0,370
	N	29
Opći PANSS 12 mj.	Pearson r	-0,161
	P	0,405
	N	29
Ukupni PANSS 12 mj.	Pearson r	-0,257
	P	0,178
	N	29
12HAM-D	Pearson r	0,310
	P	0,101
	N	29
12SAS	Pearson r	0,166
	P	0,389
	N	29
12CGI-S	Pearson r	-0,282
	P	0,139
	N	29
12TOL1	Pearson r	-0,166
	P	0,389
	N	29
12PSP5	Pearson r	0,298
	P	0,117
	N	29
12CGI-I	Pearson r	-0,283
	P	0,137
	N	29

U Tablici 4.31. prikazani su korelacijski koeficijenti između nalaza MRS na kraju istraživanja i pojedinih kliničkih parametara koji su se koristili u praćenju tijekom 12 mjeseci. Nema značajnih korelacija.

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Dinamika ponavljanih mjerenja unutar godinu dana

Unutar godinu dana na svakog ispitanika primijenjene su sljedeće mjerne skale: Positive and negative syndrome scale for schizophrenia (PANSS) (78); Clinical global impression severity (CGI-S) (222); Clinical global impression improvement (CGI-I) (223); Tower of London (TOL) (224); Personal and social performance scale (PSP) (225); Hamilton depression rating scale (HAMD-17) (226); Simpson-Angus scale (SAS) (227). Analizom podataka dobivene su statistički značajne razlike u promjenama pozitivnog ( $p < 0,001$ ) i ukupnog PANSS-a ( $p < 0,001$ ), između prvog i zadnjeg mjerenja u smislu redukcije intenziteta simptoma. Trend smanjenja intenziteta simptoma prisutan je i u skupini negativnih ( $p = 0,412$ ) i općih simptoma PANSS-a ( $p = 0,056$ ), ali ne u takvom intenzitetu da bi se smatrao statistički značajnim. Dobiveni rezultati tako idu u prilog današnjim kliničkim zapažanjima i teorijskim spoznajama o učinkovitosti novih antipsihotika osobito u populaciji pacijenata koji nisu u skupini kronificiranih i refrakternih. Očuvani receptorski sustav ključan je za odgovor na antipsihotičnu terapiju. Odgovor na primijenjenu terapiju u pravilu je brži i povoljniji u području pozitivnih simptoma u oboljelih od shizofrenije. Prisustvo negativnih simptoma liječenje čini složenijim radi daleko kompleksnije patofiziologije negativnih simptoma, te je time njihov tretman duži i složeniji u odnosu na pozitivne simptome. Iako je kod ispitanika u ovoj skupini simptoma došlo do terapijskog pomaka, on je radi prethodno navedenih razloga, daleko manji u usporedbi s pomakom u skupini pozitivnih simptoma. Receptorski profil djelovanja novih antipsihotika posljedično ima daleko veću učinkovitost na negativne simptome u odnosu na skupinu bazičnih antipsihotika. Ipak, često smo svjedoci da se u kliničkoj praksi najbolji rezultati postižu kombiniranom terapijom antipsihotika i antidepresiva uz psihosocioterapijske intervencije, a odgovor je u pravilu uočljiv tek nakon više od godinu dana liječenja. Stoga se za pacijenta smatra optimalnim liječenje u stručno dobro osmišljenom, strukturiranom i sadržajem bogatom programu poput Programa rane intervencije kod prvih epizoda psihotičnih poremećaja (RIPEPP) (235,236). Rezultati ovakvog ekskluzivnog programa predstavljaju izvrstan ulog u budućnost bolesnika, te predstavljaju referencu za osmišljavanje sličnih programa (237).

Hamilton depression rating scale (HAMD-17) je mjerna skala primijenjena tijekom istraživanja sukladno cilju istraživanja kojim se željela utvrditi mogućnost konverzije

shizofrenije u shizoafektivni poremećaj. Kako su za ispitivanje isključivo odabrani pacijenti s dijagnozom shizofrenije, prijelaz u shizoafektivni poremećaj mogao se dogoditi samo za vrijeme samog procesa liječenja. Tijekom ponavljanih mjerenja za vrijeme istraživanja, vrijednosti rezultata HAMD-17 skale su se mijenjale ali ne u statistički značajnoj razini ( $p=0,072$ ). Ni u jednog ispitanika nije na kraju jednogodišnjeg praćenja došlo do konverzije shizofrenije u shizoafektivni poremećaj. Vrijednosti HAMD-17 skale i njihovo kretanje tijekom ispitivanja idu u prilog kliničkim iskustvima kako depresivni simptomi mogu biti sastavni dio kliničke slike shizofrenije, ali se isto tako mogu javljati u procesu liječenja i stjecanja uvida u bolest. Najčešće se tek po nestanku specifičnih simptoma shizofrenije, koji su upadljivi i više privlače pozornost, uočava prisustvo depresivnih simptoma. Poboľšanjem uvida u bolest posljedično se često dogodi depresivni pomak. Bolesnik se suočava sa samim prisustvom bolesti, dugotrajnim liječenjem, stigmom i socijalnim poteškoćama, te ukoliko mu se ne pruži brza i učinkovita pomoć, često zapadne u stanje postshizofrene depresije. Farmakogena depresija bila je daleko više prisutna kao posljedica primjene bazičnih antipsihotika kao visokopotentnih dopaminskih antagonista. Skupina novih antipsihotika zahvaljujući svom receptorskom profilu i načinu djelovanja, u daleko manjoj mjeri dovodi do stanja farmakogene depresije.

Simpson-Angusova skala (SAS) primijenjena je tijekom ispitivanja kako bi se na vrijeme uočili, a zatim i korigirali: poremećeno držanje tijela, padanje ruku, trešnja ramenima, lakatna rigidnost, rigidnost ručnog zgloba ili fiksacija u poziciji, viseće noge, padanje glave, kuckanje po glabeli, tremor i salivacija. Gradacija svakog od navedenih stanja kreće se od 0=normalno do 4=teško stanje. To su ozbiljne nuspojave liječenja antipsihoticima i u daleko manjoj mjeri se javljaju kod primjene nove generacije antipsihotika u odnosu na bazične antipsihotike. Naime, vrijeme disocijacije s D2 receptora vrlo je bitno. Antipsihotici se nalaze u kompeticiji s dopaminom za D2 receptore. Oni antipsihotici koji se kraće vrijeme nalaze na D2 receptoru omogućuju djelovanje endogenog dopamina te na taj način oponašaju fiziološko funkcioniranje dopaminskih neurona, a što je karakteristično za skupinu novih antipsihotika. Suprotno navedenom, bazični antipsihotici vežu se čvrsto na receptore, tamo ostaju jedno vrijeme i nakon prekida terapije, te onemogućavaju djelovanje dopamina. Bolesnik navedene smetnje ne može kontrolirati i korigirati ih svojom voljom. Navedene smetnje mogu se pojaviti u bilo kojem periodu liječenja. Tijekom našeg istraživanja nije došlo do razvoja ni jedne od navedenih nuspojava.



Na skalama CGI-S i CGI-I tijekom istraživanja došlo je do statistički značajnog smanjenja njihovog skora. Na skali CGI-S ANOVA analizom dobiveno je statistički značajno smanjenje vrijednosti ( $p=0,009$ ), a na skali CGI-I ( $p=0,025$ ). Ovakav rezultat kompatibilan je kliničkom pomaku objektiviziranom mjernim skalama PANSS, TOL i PSP5. CGI-S i CGI-I odražavaju učinkovitost terapije novim antipsihoticima, potvrda su suradljivosti pacijenta tijekom liječenja i objektiviziraju učinkovitost terapije.

TOL-Tower of London je jedna u nizu mjernih skala za procjenu kognitivnih sposobnosti pacijenata koji boluju od shizofrenije. Očekivani rezultati tijekom liječenja i primjene ove skale rezultirali su konačnim vrijednostima u razini statističke značajnosti ( $p=0,015$ ). Jednostavnost upotrebe TOL skale uz dobiveni rezultat otvaraju mogućnost istraživanja na većem uzorku. U slučaju da se na većem uzorku potvrde rezultati dobiveni u ovom istraživanju, TOL skala mogla bi zamijeniti daleko složenije i financijski zahtjevnije dijagnostičke i istraživačke metode.

Personal and social performance scale (PSP) je tijekom jednogodišnjeg praćenja ispitanika zabilježila povećanje rezultata u vrijednostima koje su statistički značajne ( $p=0,023$ ). Rezultati dobiveni mjerenjem ovom skalom kompatibilni su s drugim rezultatima u ovom istraživanju, te su odraz učinkovitosti liječenja novim antipsihoticima. Unutar godinu dana kontinuirane farmakoterapije, razina socijalnog funkcioniranja se poboljšala čime je ukupna kvaliteta života oboljelih dignuta na višu razinu.

## **5.2. Prosječna dob ispitanika, trajanje bolesti, spol, godine edukacije, zaposlenje, bračno stanje i odnos navedenih parametara prema nalazu MRS**

Prosječna dob ispitanika bila je  $34,03 \pm 5,83$  godine. Najmlađi ispitanik je imao 26, a najstariji 47 godina. Trajanje poremećaja bilo je  $84,86 \pm 22,63$  mjeseca. Dobna skupina ispitanika zadovoljavajućeg je odgovora na farmakoterapiju i u toj skupini nema psihoorganskih promjena. Bilo je za očekivati da će ispitanik sa kraćim trajanjem poremećaja biti i uspješnije liječen, mada trajanje poremećaja nije i jedini kriterij uspješnosti liječenja. Shizofrenija je poremećaj koja je podjednako proširena među spolovima. U muškaraca se pojavljuje nešto ranije, u životnoj dobi od 10-25 godina, dok je kod žena bimodalna dobna distribucija: prvi vrh je u dobi od 25-35 godina, a drugi nakon 40 godina.

U ukupnom broju ispitanika ( $n=29$ ) 7 je imalo smanjenje u nalazu MRS nakon 12 mjeseci, a 22 ispitanika imala su povećanje vrijednosti na MRS nalazu. Obzirom da su

neka istraživanja pokazala smanjenje razine NAA tijekom liječenja, rezultati navedenih 7 ispitanika mogu se objasniti na sličan način. Ipak, u većem broju studija odgovor na liječenje rezultirao je povećanom razinom NAA mjenog putem MRS, te je i u ovom istraživanju povećanje koncentracije NAA prisutno u većine ispitanika (75,86 %). Obzirom da nema značajnih razlika u prosječnoj dobi i trajanju poremećaja između ispitivanih skupina, jasno je da dob i trajanje poremećaja nemaju značajnijeg utjecaja na interpretaciju dobivenih rezultata.

Razlike nalaza MRS u spolnoj raspodjeli ispitanika nisu bile statistički značajne ( $p=0,484$ ). Podaci iz literature isto tako nisu vezani uz spol ispitanika, tj. do sada nije zabilježen različiti nalaz NAA putem MRS u odnosu na spol ispitanika.

Na smanjenje i povećanje vrijednosti nalaza MRS nisu utjecale ni godine edukacije ( $p=0,265$ ). Inače, ukupno je najveći broj ispitanika imao završenu SSS u trajanju od 12 godina (69,0 %).

U odnosu na bračni status 79,3 % ispitanika je izvan braka, a 20,7 % u braku. U raspodjeli ispitanika koji su u braku u odnosu na skupine prema nalazu MRS nema značajnih razlika. Ukupan broj bolesnika u braku nije velik obzirom da je poremećaj postojao i prije nego što je počelo istraživanje. Velik broj radova bavi se povezanošću shizofrenije s bračnim i drugim statusom. Tako se može naći u radu Juola P. i sur. 2012. godine da u Finskoj oboljeli od shizofrenije češće žive s roditeljima, ne ostvaruju bračnu zajednicu i zakazuju u edukaciji i ostvarenju socijalnih ciljeva (238). Teškoće ostvarivanja bliskih emocionalnih veza perzistentne su u svim fazama poremećaja, te su oboljeli najčešće samci, prepušteni sebi i brizi društva ili žive s roditeljima koji kasnije i sami trebaju tuđu pomoć.

Osim toga, u istraživanje je uključen daleko veći broj muškaraca u odnosu na žene (22 muškarca i 7 žena), a dosadašnje spoznaje o bračnom statusu oboljelih od shizofrenije navode da je više žena u braku u odnosu na muškarce. Poremećaj kod žena započinje kasnije te ih se većina uda i osnuje obitelj, za razliku od muških bolesnika kod kojih poremećaj počinje ranije pa stoga ne uspiju zasnovati bračnu zajednicu. Ovaj podatak od svega 20,7 % ispitanika u braku prognostički i nije najbolji za skupinu koja je sudjelovala u istraživanju. Danas je poznato da su bračno stanje i ekonomska situacija najznačajniji socijalni čimbenici u prognozi shizofrenog bolesnika. Najbolju prognozu imaju oženjeni i udate, a najlošiju rastavljeni bolesnici.

### **5.3. Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na pušenje i broj epizoda bolesti**

Prevalencija pušenja u shizofreniji daleko je najveća u odnosu na druge psihijatrijske poremećaje. Od ukupnog broja ispitanika 60 % su pušači što se podudara s rezultatima Salokangas i sur. (239). Prema nekim istraživanjima ovaj postotak se penje i do 90 % (De Leon et al.) (240). Unatoč tom velikom postotku, u ovom istraživanju nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika koji puše u odnosu na skupine prema nalazu MRS. Zatečenom stanju vezanom uz postotak pušača svakako ne ide u prilog i činjenica, da je pušenjem znatno povećana mogućnost obolijevanja od koronarne srčane bolesti, osteoporoze i karcinoma. Kao razlog visoke učestalosti pušenja drži se njegov učinak na aktivnost dopamina u vidu povećanja aktivnosti dopaminskog sustava, što ima stimulativni učinak na raspoloženje i ponašanje. Pušenje povećava aktivnost u sustavu enzima citokroma CYP 1A2, smanjujući tako koncentraciju mnogih lijekova uključujući olanzapin i klopazapin (Van der Weide et al. 2003.) (241). Čak su zabilježene intoksikacije klopazapinom kod pacijenata na stabilnoj dozi koji su naglo prestali pušiti. Stoga su u pušača potrebne veće doze navedenih antipsihotika u odnosu na nepušače, a u slučaju prestanka pušenja potrebno je smanjiti dozu lijeka. Osim toga, ne može se zanemariti učinak pušenja u odnosu na redukciju nuspojava antipsihotika (Goff et al. 2005.) (242). Rezultati ovog istraživanja mogu se dovesti u svezu s rezultatima de Beaurepaire R. i sur. koji su provodili istraživanje na velikom uzorku ispitanika koji boluju od shizofrenije dovodeći u odnos simptome poremećaja s pušenjem (243). Zaključno se u navedenom istraživanju dobila pozitivna korelacija pušenja i pozitivnih simptoma, a negativna u odnosu pušenja i negativnih simptoma poremećaja. Zanimljiva je spoznaja i da oboljeli od shizofrenije ekstrahiraju daleko više nikotina iz cigareta u odnosu na druge pacijente. Nadalje, analizirajući motivaciju tj. potrebu shizofrenih bolesnika za pušenjem kod svakog od naših ispitanika, možemo se složiti i s rezultatima koji su prezentirani u radu Barr AM. i sur. (244). Razlozi se nalaze u odnosu na uživanje u samom aktu pušenja i potrebi za psihomotornom stimulacijom, ali ne i socijalizacijom među pušačima koja je naglašena u skupini zdravih pušača. Ako se usmjerimo na kolinergičku blokadu djelovanjem antipsihotika što posljedično povećava razinu anksioznosti i stresa, motiviranost shizofrenih bolesnika za pušenjem ima na jedan način izvor u njegovom anksiolitičkom učinku. Tako bi u zaključku navedenog istraživanja antipsihotici imali pozitivno-poticajnu ulogu vezano uz pušenje.

Značajnijih razlika nema u raspodjeli ispitanika prema broju epizoda u odnosu na skupine prema nalazu MRS. Najveći broj ispitanika uključenih u istraživanje imao je pet epizoda poremećaja (41,4 % ispitanika). Smanjene vrijednosti rezultata dobivenih MRS bile su najveće u skupini ispitanika s 4 epizode (42,9 %), a najviše onih kod kojih je došlo do povećanja vrijednosti nalaza MRS je u skupini od 5 epizoda bolesti (45,5 %).  $X^2$  testom dobivena je vrijednost  $p=0,759$  i ne smatra se statistički značajnom.

#### **5.4. Usporedba skupina prema nalazu MRS nakon 12 mjeseci u odnosu na promjenu ukupnog, pozitivnog, negativnog i općeg zbroja PANSS-a**

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U statističkoj obradi usporedba skupina rađena je  $X^2$  testom. U jednoj skupini su oni ispitanici kod kojih je putem MRS zabilježeno smanjenje koncentracije NAA, i druga skupina kod koje je došlo do povećanja koncentracije NAA nakon 12 mjeseci.

Kada su se ova kretanja dovela u odnos s vrijednostima ukupnog PANSS-a, vidjelo se da u šest ispitanika koji su imali smanjenje na nalazu MRS, postoji i smanjenje na ljestvici PANSS (85,7 %). Ovakav ishod može se objasniti time da kliničko poboljšanje psihičkog stanja vidljivo na rezultatu PANSS-a ne prati molekularna razina događanja, već upućuje na nastavak poremećaja. Radi se vjerojatno o perzistiranju nekih simptoma ili njihovom intenziviranju unatoč sveukupnom smanjenju PANSS-a. Trebalo bi istražiti o kojim se simptomima/skupini simptoma radi, jer oni evidentno više utječu na promjene razine NAA. Ovakav odnos još nije u literaturi prikazan. Svega je jedan ispitanik imao povećanje na ljestvici PANSS uz smanjenje MRS nalaza (14,3 %) nakon 12 mjeseci, što bi bio očekivani rezultat tada kada bi se NAA ispitivao u neliječenih ispitanika ili onih koji nisu uzimali preporučenu terapiju. Ovakav nalaz postoji i u ispitanika koji su liječeni, ali je izbor antipsihotika bio neadekvatan ili je stupanj uznapredovalosti poremećaja takav da je poremećaj refraktaran na terapiju. Skupina kod koje je došlo do povećanja vrijednosti nalaza MRS imala je u 21 ispitanika (95,5 %) smanjenje vrijednosti PANSS-a. Takav rezultat bio je i očekivan u najvećem broju ispitanika obzirom da se u ovo istraživanje krenulo s pretpostavkom kako je u oboljelih (više vrijednosti PANSS-a) smanjena vrijednost NAA, te da ako se na ovu skupinu djeluje učinkovitom terapijom (antipsihotici nove generacije), početni omjer bi se na kraju trebao promijeniti na račun povećanja vrijednosti NAA. Bertolino i sur. u svom radu opisali su ovakvu negativnu korelaciju fokusirajući se na negativne simptome PANSS-a (95). Ovom zapažanju ide u prilog i rad

Lindenmayer JP i sur. koji su učinkovitost olanzapina upravo opisali kroz poboljšanje negativnih i kognitivnih simptoma (245). Za razliku od ovog poboljšanja, u navedenom istraživanju u području pozitivnih i depresivnih simptoma nije došlo do pozitivnog pomaka. Möller i sur. otišli su korak dalje dokazavši pomoću zotepina da ni svi antipsihotici nove generacije nemaju signifikantan učinak na negativne simptome (246). Svakako da u analizi učinka antipsihotika, negativne simptome trebamo gledati i iz perspektive primarnih ili sekundarnih negativnih simptoma. Jasno je da u studiji Kopelowicza i sur. olanzapin djelotvornost pokazuje upravo u skupini primarnih negativnih simptoma, dok se sekundarni negativni simptomi nisu zadovoljavajuće smanjili (247). Kako se radi o malom uzorku ispitanika, ovo ispitivanje može se povezati s našim istraživanjem, a dobiveni rezultat tumačiti u navedenom kontekstu. Nadalje se postavlja pitanje da li bi veći uzorak bio podudaran rezultatima ovog pilot istraživanja. Tome u prilog ide i činjenica da je u jednog ispitanika (4,5 %) dobiven rezultat gdje je došlo do povećanja ukupnog PANSS-a uz povećanje na nalazu MRS. Može se pretpostaviti da je porast koncentracije NAA pratilo povećanje na nekim dijelovima PANSS-a, gdje su vjerojatno terapijskim intervencijama primarni negativni simptomi smanjeni ali su sekundarni negativni simptomi bili u porastu. Daljnjom analizom došlo se do rezultata da nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni ukupnog PANSS-a u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $p=0,376$ ).

Ako se ispitivane skupine stave u njihov međuodnos, a pomoću multivarijatne analize varijance za ponavljana mjerenja, opažaju se razlike u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p<0,001$ ), ali te razlike između skupina nisu značajne. Za obje skupine dinamika kretanja je identična ( $p=0,629$ ).

Pozitivni PANSS u svih ispitanika smanjio se nakon 12 mjeseci. Analizom varijance za ponavljana mjerenja vidjelo se da postoji razlika u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $p<0,001$ ), ali te razlike između skupina nisu značajne tj. dinamika je identična za obje skupine ( $p=0,749$ ). Iz toga se može zaključiti da je pozitivan PANSS više vezan uz klinički odgovor na terapiju nego uz promjene koncentracije NAA dobivene putem MRS. Sve to upućuje da kretanja u koncentraciji NAA tijekom primjene antipsihotika iz skupine novih antipsihotika nisu s njima (barem u skupini pozitivnih simptoma PANSS-a) povezana. NAA tako nije usko povezan sa smanjenjem pozitivnih simptoma na PANSS skali, već s učinkom samog antipsihotika. Ovaj je rezultat u suprotnosti sa studijom DelBello i sur. u kojoj je prikazan neurokemijski učinak olanzapina

u odnosu na razinu NAA putem MRS. Porast NAA povezan je sa smanjenjem maničnih simptoma prije nego sa samim učinkom olanzapina (248).

Vrijednosti negativnog PANSS-a u odnosu prema raspodjeli ispitanika i nalazu MRS nemaju značajnih razlika ( $P=0,452$ ). Razlike u dinamici u odnosu na skupine ( $P=0,539$ ) i u dinamici između skupina ( $P=0,824$ ) ne pokazuju značajnijih razlika u dinamici ponavljanih mjerenja, te takve razlike između skupina nisu značajne. Za obje skupine dinamika je identična. Ende i sur. opisuju negativnu korelaciju NAA i negativnih simptoma (249). U ispitivanju Tanake i sur. dobiveno je sniženje koncentracije NAA u lijevom prefrontalnom režnju kod shizofrenih bolesnika u korelaciji sa negativnim simptomima i kognitivnom disfunkcijom, dok sa pozitivnim i negativnim simptomima nije nađena povezanost koncentracije NAA (250). Specifičnosti promjena u skupini negativnih simptoma pridonosi i činjenica da je negativne simptome potrebno promatrati u kontekstu primarnih i/ili sekundarnih negativnih simptoma.

Nema značajnijih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni općeg PANSS-a u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $P=0,593$ ). U odnosu na skupine, nema značajnije razlike u dinamici ponavljanih mjerenja ( $P=0,381$ ), i dinamika je identična za obje skupine (smanjenje i povećanje na nalazu MRS)  $P=0,621$ .

### **5.5. Dinamika HAMD-17 u odnosu na MRS skupine**

Značajnijih razlika nema u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $P=0,512$ ), i razlike između skupina nisu značajne tj. dinamika je identična za obje skupine ( $P=0,296$ ). Razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni HAMD-17 u odnosu na skupine prema nalazu MRS gotovo da i nema ( $P=0,159$ ). Ukupni je HAMD-17 ishod nakon 12 mjeseci: za smanjen ili isti HAMD-17 48,3 %, a za povećani HAMD-17 51,7 %. Dobiveni rezultat u skladu je s recentnim spoznajama da su depresivni simptomi vezani uz sve faze shizofrenije: prodromalnu, akutnu, postpsihotičnu i kroničnu fazu. MKB-10 klasifikacija razlikuje Post-shizofrenu depresiju (F20.4) i Shizoafektivni poremećaj (F25.1) (68). DSM-IV klasifikacija, depresivne simptome vezane uz shizofreniju opisuje kao Post-psihotični depresivni poremećaj vezan uz shizofreniju (F20.4), kojemu su osnovni simptomi depresivno raspoloženje i psihomotorna retardacija (20). Emsley i sur. u svom istraživanju pojavu depresivnih simptoma u shizofreniji smatraju dobrim prognostičkim znakom (251). Mandel i sur. prisustvo depresivnih simptoma nakon akutne faze shizofrenije smatraju rizičnim čimbenikom za ponovni relaps, a hospitalizacije su učestale i dugotrajnije uz lošiji

odgovor na antipsihotike (252). Upravo su antipsihotici nove generacije (Furtado i sur., Siris i sur., Lund i sur.) najbolji izbor u liječenju depresivnih simptoma u shizofreniji što se potvrdilo i u ovom istraživanju (253,254,255). Pomoću Hamiltonove skale depresije verificirat će se simptomi depresije i jasno odijeliti od negativnih simptoma shizofrenije, nuspojava vezanih uz terapiju antipsihotikom i farmakogene depresije (Kaneda i sur., Hogarty i sur.) (256,257). Primjena navedene skale u našem istraživanju omogućila je prethodno navedenu distinkciju simptoma, te se stekao uvid u kvalitativne i kvantitativne karakteristike depresivnih simptoma. Na osnovi navedene spoznaje može se na kraju ovog istraživanja utvrditi da niti jedna dijagnoza shizofrenije, na početku istraživanja, nije konvertirala u shizoafektivni poremećaj na kraju jednogodišnjeg praćenja. Caverzasi i sur. nalaze u svom radu da je u pozitivnoj korelaciji djelovanje antidepresiva na koncentraciju NAA (258). U ovom istraživanju zanimljivo bi bilo pratiti daljnja događanja na razini koncentracije NAA, i to u slučaju kada bi se aktualnom antipsihotiku dodao i antidepresiv iz skupine SSRI što su Evins i sur. u svom istraživanju prikazali (259). Brenner i sur. preporučuju kombinaciju antipsihotika nove generacije i MAO inhibitora u tretmanu depresivnih simptoma u shizofreniji (260). Rezultati istraživanja pilot studije Henigsberga i sur. bave se najranijim promjenama u respondera na terapiji SSRI, i došli su do zaključka da se prve promjene događaju na membranskoj razini u vidu povećanja razine kolina i kreatina (261,262). Takva spoznaja može se primijeniti i na ovo istraživanje, te se može pretpostaviti da su odgovori respondera, vezano uz depresivnu simptomatiku, najvjerojatnije vidljivi u povećanju razine nekog drugog metabolita (vjerojatno kolina i kreatina), a ne NAA.

## **5.6. Promjene SAS skale u odnosu na skupine prema MRS nalazu**

Nema značajnijih razlika u raspodjeli ispitanika prema promjeni SAS u odnosu na skupine prema nalazu MRS ( $P=0,812$ ). Isto tako nema značajnijih razlika u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ( $P=0,142$ ), te su razlike između skupina značajne tj. dinamika je različita za obje skupine ( $P=0,034$ ). Skupina koja ima smanjene vrijednosti MRS nakon 12 mjeseci, ima značajno veći porast SAS vrijednosti u šestom mjesecu u odnosu na drugu skupinu. Ovakav odnos vrijednosti nalaza MRS i promjene evidentirane na SAS skali u šestom mjesecu liječenja, može se objasniti time da se radi o skupini bolesnika koja nije dobro odgovorila na primijenjeni antipsihotik (barem što se tiče vrijednosti NAA), te lijek osim što nije dostatan djelovao, pogodovao je početku razvoja

nuspojava. Daljnji razvoj nuspojava onemogućila je zamjena drugim antipsihotikom zbog nedjelotvornosti prvog antipsihotika.

### **5.7. Tower of London i usporedba skupina prema nalazu MRS**

Kako je istraživanje trajalo dovoljno dugo (12 mjeseci) stvoreni su svi preduvjeti kako bi se ispitalo kognitivno funkcioniranje ispitanika, i opravdalo očekivanje da će u navedenom periodu doći do pozitivnih promjena. Obzirom na kriterije uključivanja i liječenje antipsihoticima nove generacije očekivano je poboljšanje kognitivnog funkcioniranja na kraju istraživanja, a nakon godinu dana liječenja, upravo kao što su u svojim istraživanjima objavili mnogi autori kao naprimjer Houthoofd i sur. (263). U navedenom istraživanju praćen je učinak oralnog i dugodjelujućeg risperidina na kognitivno i psihomotorno funkcioniranje pacijenata. U zaključku navedenog istraživanja oba oblika risperidona dovela su do poboljšanja kognitivnog funkcioniranja osobito u segmentima poput brzine procesiranja, pažnje, verbalnog i vizualnog učenja i pamćenja, solving problema, te u psihomotornom funkcioniranju. Na tragu ovog rezultata nalazi se i meta-analiza koju su Keefe, Silva SG, Perkins DO i Lieberman JA 1999. godine objavili na uzorku od 15 studija, sa zaključno značajnim napretkom kognitivnog funkcioniranja u liječenju antipsihoticima nove generacije (264). Nadalje je rađen velik broj istraživanja koja su pratila učinak nove generacije antipsihotika na kognitivno funkcioniranje oboljelih od shizofrenije. U nizu pozitivnih rezultata ističe se i studija iz 2007. godine u kojoj se komparirao učinak olanzapina, kvetiapina i risperidona na kogniciju (265). Suprotno navedenim studijama i njihovim pozitivnim rezultatima, su studije s bazičnim antipsihoticima, u kojima su autori Blyler i Gold 2000. godine ili Cassens, Inglis, Appelbaum i Gutheil 1990. godine demonstrirali tek minimalne pozitivne rezultate kognitivnih funkcija (266,267). Niz je mjernih instrumenata koje možemo upotrijebiti u ispitivanju kognitivnog funkcioniranja. Kao mjerni instrument u našem istraživanju odabrana je mjerna skala Tower of London (TOL) radi njezine obostrane praktičnosti kako za ispitanika tako i za istraživača. Uporabna jednostavnost, te zavidna validnost i relijabilnost TOL instrumenta, opravdala je sva očekivanja tijekom ovog istraživanja. Zanimljivo je da su se najznačajnije promjene u ovom istraživanju dogodile upravo na planu kognitivnog funkcioniranja, te je rezultat testa u odnosu na MRS parametre pokazao odnose koje bi nadalje trebalo ispitati na većim uzorcima. Radovi poput Rasser PE i sur., te Rowe JB i sur. upravo su rađeni poput našeg istraživanja gdje je



kognitivna komponenta, poput procesa planiranja u prefrontalnom korteksu, praćena putem sofisticiranih radioloških tehnika MRS i PET, te istovremeno primjenjujući Tower of London (268,269). Pacijenti s lezijom u prefrontalnom korteksu pokazivali su vidljivo slabije rezultate na TOL (Owen AM) (270). U ovom istraživanju pokazano je da jedna skupina koja nakon 12 mjeseci praćenja ima smanjenje MRS (4 ispitanika), ima i konstantan pad vrijednosti TOL (57,14 %). Suprotno navedenom je druga skupina (3 ispitanika) koja je nakon 12 mjeseci praćenja uz smanjene vrijednosti MRS imala drugačiji obrazac dinamike u kojem su vrijednosti TOL konstantno rasle (42,86 %);  $P=0,001$ . Dinamika je u potpunosti različita za obje skupine ( $P=0,036$ ), dok značajnije razlike u dinamici ponavljanih mjerenja u odnosu na skupine ne postoje ( $P=0,259$ ). Tijekom istraživanja u 22 ispitanika konstantno se povećavala MRS, uz isto tako konstantno smanjenje vrijednosti TOL (100%). Rezultat ovakve dinamike kretanja odnosa navedenih vrijednosti bio je očekivan, ako se referiramo na prethodno navedene podatke u literaturi. TOL kao mjerna skala svakako je bila dobar izbor za mjerenje kognitivnog funkcioniranja u odnosu na rezultat MRS. Kako je riječ o malom uzorku ispitanika, svakako da i rezultat trebamo u skladu s tim interpretirati. Može se pretpostaviti da bi u slučaju ponavljanja sličnog rezultata na većem uzorku, TOL mogao u većini slučajeva zamijeniti analizu odgovora na terapiju putem MRS, a u odnosu na kognitivno funkcioniranje. Takav ishod bio bi povoljan kako za pacijenta tako i za cijeli zdravstveni sustav. Uštedjela bi se značajna novčana sredstva obzirom na visoke cijene MRS, a pacijent bi bio pošteđen pripreme i vremena provedenog u postupku magnetske spektroskopije. Ovo bi bila i velika dobit za svakog onog pacijenta koji zbog raznih zapreka nije u mogućnosti učiniti MRS. Pitanje dostupnosti pretrage ovim bi bilo riješeno. Ispitanici kod kojih je zabilježeno smanjenje MRS nakon 12 mjeseci imaju značajno češće povećanje TOL skora: 3 (42,9 %) naprema 0 (0,0 %). U ovom primjeru promjene na molekularnom nivou nisu pratile poboljšanje kognitivnih funkcija, što se može objasniti time da su poremećajem izazvane promjene na mozgu na neki način manje zahvatile sam lateralni dio prefrontalnog korteksa koji je više značajan za kognitivno funkcioniranje.

## **5.8. Rezultati testiranja PSP skale (Personal and social performance scale)**

Velik je broj mjernih skala kojima se može ispitati socijalno funkcioniranje u oboljelih od shizofrenije. Kao mjerilo uspješnosti liječenja više nije dovoljan samo kriterij povlačenja simptoma, već se konačni uspjeh tretmana gleda kroz prizmu povlačenja

simptoma i napretka u socijalnom funkcioniranju. Nasrallah i suradnici su u svom radu 2008. godine PSP skalu preporučili kao mjerilo funkcioniranja u oboljelih od shizofrenije (271). Burns i Patrick su u svom istraživanju 2007. godine zaključili kako se od 1990. godine pa do nastanka njihovog članka intenzivirala upotreba mjernih skala za procjenu socijalnog funkcioniranja, a sve u svrhu što boljeg sagledavanja uspješnosti liječenja (272). Ovakav stav inače prati generaciju novih antipsihotika kojih se, tijekom njihovog nastanka tj. u kliničkim studijama, učinak bolje procijenio ako je upotrijebljena i skala za procjenu socijalnog funkcioniranja. Jedna od najčešće korištenih skala bila je upravo PSP. Rezultati ovog istraživanja su u skladu s recentnim radovima u kojima je na mnogo načina dokazana učinkovitost nove generacije antipsihotika i kroz dobre rezultate PSP skale. Multivarijatno testiranje razlika u odnosu na ispitivane skupine: ANOVA za ponavljana mjerenja u konačnici je pokazalo da su razlike u dinamici u odnosu na skupine  $P=0,117$ , a razlike između skupina nisu značajne tj. dinamika je identična za obje skupine  $P=0,838$ . Iz navedenog je vidljivo da je socijalno funkcioniranje, više od drugih komponenata ozdravljenja, vezano uz različite egzogene čimbenike, a ne ovisi isključivo i samo o liječenju antipsihotikom. Dinamiku kretanja u ovom istraživanju može se objasniti i pozivajući se na rad Pandina i sur. iz 2013. godine (273). U navedenom radu se ispituje uzajamni učinak kognitivnog funkcioniranja, kliničkih simptoma, sveukupnog funkcioniranja i demografskih karakteristika, a kao zaključak se navodi da je socijalno funkcioniranje kompleksna pojava ovisna o svim navedenim faktorima. Obzirom da smo u primjeni TOL imali skupinu ispitanika kod kojih je došlo do poboljšanja kognitivnog funkcioniranja unatoč smanjenju MRS, može se isto primijeniti i za socijalno funkcioniranje. Skupina koja je imala poboljšanje rezultata TOL, ima i poboljšanje na skali PSP unatoč vrijednostima MRS.

## 6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Osnovno ograničenje ovog istraživanja skupa je metoda pretrage tj. magnetska spektroskopija, koja je zatim uvjetovala i rad na malom uzorku ispitanika a što je još jedno od ograničenja. Rezultati dobiveni na ovom uzorku trebali bi se svakako potvrditi na puno većem uzorku ispitanika. Daljnje ograničenje je sama zahtjevnost magnetske spektroskopije od vremena trajanja, isključujućih kriterija poput tijela metala u organizmu, pa do subjektivnih poteškoća samih ispitanika što je već i na ovako malom uzorku došlo do izražaja (anksioznost do razine klaustrofobije). Nadalje, sâm period trajanja istraživanja iako se čini dovoljno dug, vjerojatno je determinirao mnoga zbivanja koja se i nadalje događaju te time imaju utjecaj na izgled kliničke slike i rezultate promjena na molekularnoj razini. Rezultati istraživanja vjerojatno bi se razlikovali od aktualnih ako bi se ono prolongiralo na 18 ili 24 mjeseca. Određeni broj simptoma i razina socijalnog funkcioniranja pokazali bi puno povoljnije rezultate da su tijekom istraživanja uz farmakoterapiju bile primjenjene i psihosocioterapijske metode liječenja.

Zaključno, ovo istraživanje predstavlja pilot-projekt koji bi nadalje trebalo ponoviti na daleko većem uzorku i u dužem vremenskom periodu.

## 7. ZAKLJUČAK

Vežano uz postavljene ciljeve rezultati doktorske disertacije Terapijski odgovor i promjena koncentracije N-acetil aspartata u liječenju shizofrenije novim antipsihoticima pokazali su:

1. Početna pretpostavka da je u oboljelih od shizofrenije smanjena koncentracija NAA u DLPFC pokazala se točnom. Početne vrijednosti koncentracije NAA bile su niže u odnosu na vrijednosti na kraju istraživanja. DLPFC je jedna od najvažnijih moždanih regija u patofiziologiji shizofrenije.
2. Putem MRS u ovom istraživanju dobili smo bolji uvid u događanja na staničnoj razini tijekom liječenja. NAA je nedvojbeno značajan u metabolizmu neurona, te je njegova smanjena koncentracija izravno povezana s patološkim događanjima u živčanoj stanici. U ovom istraživanju potvrđena je njegova povezanost s patologijom shizofrenije.
3. Antipsihotici nove generacije pokazali su se učinkovitim u liječenju bolesnika koji su bili uključeni u ispitivanje. Rezultati mjernih skala i MRS nedvojbeno idu u prilog potvrdi njihove učinkovitosti. Na PANSS skali došlo je do statistički značajnog poboljšanja i to u segmentima pozitivnog i ukupnog PANNS-a. Do poboljšanja je došlo i u ostala dva segmenta PANSS-a, općem i negativnom, ali ne na razini statističke značajnosti.
4. Osim učinkovitosti, antipsihotici nove generacije pokazali su i izvrsnu podnošljivost što je potvrđeno mjerenjem Simpson-Angusovom skalom (SAS). Tijekom istraživanja ni jedan pacijent nije isključen radi nuspojava. Svi su liječeni antipsihoticima nove generacije.
5. Svi su ispitanici prije i na kraju istraživanja imali dijagnozu shizofrenije. Ni jedan ispitanik nije imao konverziju dijagnoze shizofrenije u neku drugu dijagnostičku kategoriju ili dijagnozu kao npr. shizoafektivni poremećaj.

6. Najdojmljiviji rezultat bio je odnos kretanja koncentracije NAA i rezultata kognitivnog funkcioniranja ispitanika tijekom liječenja. Statistički značajna povezanost povećanja koncentracije NAA mjenog putem MRS i smanjenja rezultata na skali TOL upućuje na razmišljanje o daljnjem ispitivanju na većem uzorku. Ukoliko bi se potvrdila vrijednost ovog pilot istraživanja, TOL bi gotovo mogao zamijeniti financijski i organizacijski zahtjevnu tehniku poput MRS.
7. Obzirom na dobivene rezultate poboljšanja kognitivnog i socijalnog funkcioniranja između ostalog i u skupini sa smanjenim vrijednostima MRS, može se pretpostaviti da je u navedenih ispitanika sama patofiziologija poremećaja bila manje izražena u lateralnom dijelu DLPFC ili su promjene na neuronu više izražene na membranskom nivou.

## 8. SAŽETAK

Uvid u strukturu i funkciju mozga omogućava magnetska spektroskopija (1H-MRS). U dorzolateralnom prefrontalnom korteksu shizofrenih bolesnika nađena je povezanost između smanjenja N-acetil aspartata (NAA) i težine bolesti. Hipoteza istraživanja je da postoji povezanost koncentracije NAA u odnosu na kliničku sliku shizofrenije i terapijski odgovor tijekom liječenja antipsihoticima nove generacije, te da NAA može poslužiti kao marker objektivizacije terapijskog odgovora. Cilj je istražiti korelate kliničkog terapijskog odgovora sa parametrima mjerenim 1H-MRS nakon primjene novih antipsihotika, s pretpostavkom da će doći do povećanja razine NAA. U istraživanje će biti uključena 32 slučajno odabrana shizofrena bolesnika. Ispitanicima će biti učinjen 1H-MRS na početku i nakon 12 mjeseci liječenja uz primjenu mjernih skala. Očekuje se da će se istraživanjem prepoznati dijagnostički biomarker u predviđanju odgovora na terapiju, te da će biti od značaja u prevenciji relapsa i poboljšati dijagnostičke kriterije za shizofreniju.

Ključne riječi: shizofrenija, NAA, MRS, antipsihotici nove generacije.

## 9. SUMMARY

### **Therapeutical effect and change in N-acetylcysteine concentration in treatment of schizophrenic patients with atypical antipsychotics**

Magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) enables the insight into the structure and function of the brain. The correlation between the decrease in N-acetyl aspartate (NAA) and the severity of illness has been found in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenic patients. The hypothesis of the research is that there is the relationship of the NAA concentration and the clinical picture of schizophrenia, as well as of therapeutic response during treatment with new generation antipsychotics (atypical antipsychotics). Also, NAA can serve as the marker of objectivisation of therapeutic response. The aim is to investigate the correlates of clinical therapeutic response by using the parameters measured by 1H-MRS after the administration of atypical antipsychotics, with the assumption that the NAA level will increase. The investigation will include 32 randomly chosen schizophrenic patients. The examinees will undergo 1H-MRS at the beginning and 12 months after treatment with the application of measuring scales. It is expected that the research will reveal diagnostic biomarkers in predicting therapeutic response, and that it will be of importance in preventing relapse and in improving diagnostic criteria for schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, NAA, 1H-MRS, atypical antipsychotics

Vladimir Grošić, 2014.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Sadock, B.J. & Kaplan, H.I. (Eds.). Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry, 10th ed. Lippincott, Williams & Wilkins. 2007.
2. Bleuler M. The schizophrenias: Long-term patient and family studies. New Haven: Yale University Press, 1978.
3. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. Edinburgh: E & S Livingstone, 1919.
4. Berrios EG, Hauser R (1995) Kraepelin. U: Berrios EG, Porter R. A history of clinical psychiatry: the origin and history of psychiatric disorders. London, The Athlone Press; 1995. str. 280-91.
5. Andreasen NC (2009) Schizophrenia: a concept history. U: Gelder MG, Andreasen NC, López-Ibor JJ Jr, Geddes JR. New Oxford Textbook of Psychiatry. 2. izd. New York, Oxford University Press Inc; 2009. str. 521-26.
6. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Synder KS et al. Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. Schizophr Bull 1992, 18:387-425.
7. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort, Schizophr Bull 1998; 24:75-85.
8. Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Prevention of Negative Symptom Psychopathologies in First-Episode Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(6):634-640.
9. Folnegović Z, Folnegović Šmalc V, Kulčar Ž. Incidence of schizophrenia in Croatia. Br J Psychiatry. 1990;156:363-5.
10. Folnegović Šmalc V, Folnegović Z. Epidemiologija duševnih bolesti. Medicus. 1998;7:15-9
11. Silobrčić Radić M, Hrabak-Žerjavić V, Tomić B. Registar za psihoze Hrvatske. U: Hrabak-Žerjavić V, Silobrčić Radić M, urednici. Mentalne bolesti i poremećaji u Republici Hrvatskoj. Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2004. str. 27-34
12. Aleman A, Kahn RS, Seiden JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from metaanalysis. Arch Gen Psychiat. 2003; 60: 565-71.



13. Harkavy-Friedman, jm, & Nelson E. Management of the suicidal patient with schizophrenia. *Psychiatr. Clin North Am.* 1997; 20(3):625-40.
14. Hass G. Suicidal behavior in schizophrenia U: Maris RW, Silverman MM, Canetto SS, urednici. *Rewiev of Suicidology.* New York, Guilford Press;1997. str. 206.
15. Andreasen NC, Carpenter WR. Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19:199-214.
16. Oyeboode F:Sims' Symptoms in the Mind-An Introduction to Descriptive Psychopathology. Saunders, Elsevier, 2008.
17. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull.* 1985;11: 471-86.
18. Möller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2007;22:380-86.
19. Winograd-Gurvich C, Fitzgerald PB, Georgiu-Karistianis N, Bradshaw JL, White OB. Negative symptoms: Arewiev of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson`s disease. *Brain Res Bull.* 2006;70:312-21.
20. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
21. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes. II Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiat.* 1991; 48: 978-86.
22. Sharma T. Characterisation of cognitive impairment in schizophrenia. *The Lancet Neurology,* 2003; January Vol 2.
23. Sharma T, Harvey P. Cognition in schizophrenia: impairments, importance and treatment strategies. Oxford University Press, New York; 2000.
24. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O`Leary Ds, Andreasen NC. Longitudinal Study of Cognitive Function in First-Episode and Recent-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1342-1348.
25. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz DSW, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and Intellectual Markers for Schizophrenia in Apparently Healthy Male Adolescents. *Am J Psychiatry.* 1999; 156:1328-1335.

26. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT. Intelligence Quotient and Neuropsychological Profiles in Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 50:453-462.
27. Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije-Od neurobiologije do potpune reintegracije. Medicinska naklada, Zagreb, 2001.
28. Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Songu G, Veznedaroglu B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research* 2006;145:99-103.
29. Huxley AN, Rendal M, Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years. *J Ner Ment.Dis* 2000;188(4):187-201.
30. Gispen-de Wied. Stress in schizophrenia: an integrative view. *European Journal of Pharmacology* 2000;405:375-384.
31. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Understanding predisposition to schizophrenia: toward intervention and prevention. *Can J Psychiatry* 2002;47:518-526.
32. Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia, part III: speculation on the process that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974;11:61-69.
33. Gabbard GO. Psychodynamic psychiatry in clinical practice. The DSM-IV edition, 2<sup>nd</sup> eds, American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC, 1997.
34. Freud S. On narcissism: an introduction (1914), in *The standard Edition of the complete psychological works of Sigmund Freud*, vol. 14. Translated and edited by Strachey J London, Hogarth Press, 1961:181-187.
35. Freud S. The loss of reality in neurosis and psychosis (1924) in *The standard Edition of the complete psychological works of Sigmund Freud*, vol.19. Translated and edited by Strachey J London, Hogarth Press, 1961:181-187.
36. Sullivan HS. *Schizophrenia as a Human Process*. New York, WW Norton, 1962.
37. Fromm-Reichman F. *Principles of intensive psychotherapy*. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1950.
38. Mahler M. On child psychosis and schizophrenia: autistic and symbiotic infantile psychoses. *Psychoanal Study Child* 1952;77:286-305.
39. Grotstein JS. The psychoanalytic concept of schizophrenia, I: reconciliation. *Int J Psychoanal* 1977;58:427-452.

40. Grotstein JS. The psychoanalytic concept of schizophrenia, I: the dilemma. *Int J Psychoanal* 1977;58:403-425.
41. Robbins M. Psychoanalytic and biological approaches to mental illness: schizophrenia. *J Am Psychoanal Assoc* 1992;40:425-454.
42. American Psychiatric Association: Practise guidelines for treatment of patients with schizophrenia, Second Edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
43. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nocolson R, Toga AW, Rapoport JL. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the national academy of sciences* 2001;90:11650-11655.
44. Mitterauer B: The inchoence hypothesis of schizophrenia: based on decomposed oligodendrocyte-axonic relations. *Med Hypotheses* 2007;69:1299-1304.
45. Andreasen NC: A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:781-787.
46. Kapur S: Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13-23.
47. Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson AA, Zipursky RB, Kapur S. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response-a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jun;32(6):1209-15.
48. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press, 2013.
49. Osmond H & Smythies J: Schizophrenia: a new approach. *J Ment Scii* 1952;98:309-315.
50. Ashton H: *Brain Systems Disorders and Osyhotropic Drugs*. Oxford University Press, Oxford-New York-Tokyo, 1987.
51. Pesold C, Impagnatiello F, Caruncho HJ, Costa E, Guidotti A. Changes in GABA receptor subunit expression in schizophrenic prefrontal cortex. *Soc Neurosci Abstr* 1998;24:1274.
52. Simpson MDC, Slater P, Deakin JFW, Royston MC, Skan WJ. Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1989;107:211-215.

53. Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB. Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990;27:1038-1044.
54. Kerwin RW, Patel S, Meldrum BS, Czudek C, Reynolds GP. Asymmetrical loss of glutamate receptor subtype in left hippocampus in schizophrenia. *Lancet* 1998;1:583-584.
55. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA (2001), Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers, *Neuropsychopharmacology* 25,455-67.
56. Nikolaus S, Antke C, Muller HW (2009), In vivo imaging of synaptic function in the central nervous system: II. Mental and affective disorders, *Behav Brain Res* 204,32-66.
57. Thapar A, McGuffin P. Quantitative genetics. U: Gelder MG, Andreasen NC, López-Ibor JJ Jr, Geddes JR, urednici. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. 2. izd.vol 1. New York: Oxford University Press Inc; 2009. str. 212-22.
58. Gershon ES, Cloninger CR. Genetic approaches to mental disorders. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
59. Martin JL, Magistretti PJ. Regulation of gene expression by neurotransmitters in the central nervous system. *Eur Neurol*. 1998;39:129-34.
60. Sharp T. Neurotransmitters and signalling. U: Gelder MG, Andreasen NC, López-Ibor JJ Jr, Geddes JR, urednici. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. 2. izd.vol 1. New York, Oxford University Press Inc; 2009. str. 168-77.
61. Sullivan PF, Kendler KS, Neal MC. Schizophrenia as a complex trait: Evidence from meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiat*. 2003;60:1187-92.
62. Franzek E, Beckmann H. Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *Am J Psychiat*. 1998;155:76-83.
63. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*. 2000;97: 12-17.
64. Galderisi S, Maj M, Kirkpatrick B, Piccardi P, Mucci A, Invernizzi G, i sur. COMTVal(158)Met and BDNF C(270)T polymorphisms in schizophrenia: a case-control study. *Schizophr Res*. 2005;73:27-30.
65. Murray RM, Castle DJ. Genetic and enironmental risk factors for schizophrenia. U: Gelder MG, Andreasen NC, López-Ibor JJ Jr, Geddes JR, urednici. *New Oxford*

- Textbook of Psychiatry. 2. izd. Vol 1. New York, Oxford University Press Inc; 2009. str. 553-561.
66. Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249:62-8.
  67. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun.* 2011;25:181-213.
  68. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization; 1993.
  69. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Temporary Revised IV ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000.
  70. Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. Measurement and classification of psychiatric symptoms: an instruction manual for the PSE and CATEGO program. Cambridge: Cambridge University Press; 1974.
  71. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, et al. The Composite International Diagnostic Interview: An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.
  72. Wing JK, Babor T, Brugha T, et al. SCAN: Schedules for Clinical assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93.
  73. Burke JD, Burke KC. Diagnostic instruments in psychiatric epidemiology, U: Michels R, Cooper AM, Guze SB, et al. *Psychiatry*, vol 3. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1996/97-revised edition, poglavlje 23, str. 1-14
  74. Spitzer RL, Endicott J. Schedule for affective disorders and schizophrenia (SADS). New York: New York State Psychiatric Institute; 1979.
  75. Spitzer RL, Endicott J. Schedule for affective disorders and schizophrenia-life-time version (SADS-L). New York: New York State Psychiatric Institute; 1979.
  76. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute for Mental Health Diagnostic Interview Schedule: its history, characteristics and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:381-9.
  77. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York: Biometrics Research department, New York State Psychiatric Institute; 1996.

78. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. Positive and negative symptoms scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;13:21-76.
79. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
80. Andreasen NC, Carpenter WTJr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberg DR: Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-449.
81. Dawkins K, Liberman JA, Lebowitz BD, Hsiao JK. Antipsychotics: Past and future. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:395-405.
82. Arakawa R, Okumura M, Hiroshi I, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T (2010). Positron emission tomography measurement of dopamine D2 receptor occupancy in pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*.
83. Seeman P (2005) An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 162:1984-85.
84. Geddes J, Freemantle N, Harrison P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
85. Sheehan JJ, Sliwa JK, Amatniek JC, Grinspan A, Canuso CM (2010). Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Curr Drug Metab* 11:516-525.
86. Kapur S, Remington G. Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and maybe even sufficient. *Biol Psychiatry*. 2001;50:873-83.
87. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2003;353:1209-23.
88. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: The prescriber's guide*. 3<sup>rd</sup> ed. Cambridge University Press; 2008.
89. Lewis SW, Davies L, Jones P, Barnes TR, Murray RM, Kerwin R. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant, current drug treatment. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-165.

90. Szulc A, Galinska B, Terasow E, Kubas B, Dzienis W, Konarzewska B, et al. N-acetylaspartate (NAA) levels in selected areas of the brain in patients with chronic schizophrenia treated with typical and atypical neuroleptics: a proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *Med Sci Monit.* 2007;13 Suppl 1:S17-22.
91. Szulc A, Galinska B, Tarasow E, Dzienis W, Kubas B, Konarzewska B, et al. The effect of risperidone on metabolic measures in the frontal lobe, temporal lobe and thalamus in schizophrenic patients. A proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS). *Pharmacopsychiatry.* 2005;38(5):214-9.
92. Bustillo JR, Lauriello J, Rowland LM, Thomson LM, Petropoulos H, Hammond R, et al. Longitudinal follow-up of neurochemical changes during the first year of antipsychotic treatment in schizophrenia patients with minimal previous medication exposure. *Schizophr Res.* 2002;58(2-3):313-21.
93. Bustillo JR, Rowland LM, Jung R, Brooks WM, Qualls C, Hammond R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(10):2456-66.
94. Bustillo JR, Wolff C, Myeres-y-Gutierrez A, Deltmer TS, Cooper TB, Allan A, et al.. Treatment of rats with antipsychotic drugs: Lack of an effect on brain N-acetyl aspartate levels. *Schizophr Res.* 2004;66(1):31-9.
95. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF, et al. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001 Jan 1;49(1):39-46.
96. Rados M, Judas M, Kostović I. In vitro MRI of brain development *Eur J Radiol.* 2006 Feb;57(2):187-98.
97. Deicken RF, Johnson C, Pegues M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the human brain in schizophrenia. *Rev Neurosci.* 2000;11(2-3):147-58.
98. Tallan HH, Moore S, Stein WH. N-Acetyl-L-aspartic acid in brain *J Biol Chem .* 1956 Mar;219(1):257-64.
99. Blüml S. In vivo quantitation of cerebral metabolite concentrations using natural abundance <sup>13</sup>C MRS at 1.5T. *J Magn Reson.* 1999 Feb;136(2):219-25.
100. Miyake M, Kakimoto Y. Developmental changes of N-acetyl-L-aspartic acid, N-acetyl-alpha-aspartylglutamic acid and beta-citryl-L-glutamic acid in different brain regions and spinal cords of rat and guinea pig. *J Neurochem.* 1981 Oct;37(4):1064-7.

101. Pan JW, Takahashi K. Interdependence of N-acetyl aspartate and high-energy phosphates in healthy human brain. *Ann Neurol.* 2005 Jan;57(1):92-7.
102. Nadler JV, Cooper JR. Metabolism of the aspartyl moiety of N-acetyl-L-aspartic acid in the rat brain. *J Neurochem.* 1972 Sep;19(9):2091-105.
103. Koller KJ, Zaczek R, Coyle JT. N-acetyl-aspartyl-glutamate: regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method. *J Neurochem.* 1984 Oct;43(4):1136-42.
104. Burlina AP, Ferrari V, Facci L, Skaper SD, Burlina AB. Mast cells contain large quantities of secretagogue-sensitive N-acetylaspartate. *J Neurochem.* 1997 Sep;69(3):1314-7.
105. Baslow MH, Yamada S. Identification of N-acetylaspartate in the lens of the vertebrate eye: a new model for the investigation of the function of N-acetylated amino acids in vertebrates. *Exp Eye Res.* 1997 Feb;64(2):283-6.
106. Tallan HH. Studies on the distribution of N-acetyl-L-aspartic acid in brain. *J Biol Chem.* 1957 Jan;224(1):41-5.
107. Marcucci F, Mussini E, Valzelli L, Garattini S. Distribution of N-acetyl-L-aspartic acid in rat brain. *J Neurochem.* 1966 Nov;13(11):1069-70.
108. Taylor DL, Davies SE, Obrenovitch TP, Urenjak J, Richards DA, Clark JB, Symon LJ. Neurochem. Extracellular N-acetylaspartate in the rat brain: in vivo determination of basal levels and changes evoked by high K<sup>+</sup>. 1994 Jun;62(6):2349-55.
109. Sager TN, Fink-Jensen A, Hansen AJ. Transient elevation of interstitial N-acetylaspartate in reversible global brain ischemia. *J Neurochem.* 1997 Feb;68(2):675-82.
110. Moffett JR, Namboodiri MA, Cangro CB, Neale JH. Immunohistochemical localization of N-acetylaspartate in rat brain. *Neuroreport.* 1991 Mar;2(3):131-4.
111. Moffett JR, Namboodiri MA, Neale JH. Enhanced carbodiimide fixation for immunohistochemistry: application to the comparative distributions of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat brain. *J Histochem Cytochem.* 1993 Apr;41(4):559-70.
112. Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience.* 1991;45(1):37-45.



113. Takashima S, Chan F, Becker LE, Armstrong DL. Morphology of the developing visual cortex of the human infant: a quantitative and qualitative Golgi study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1980 Jul;39(4):487-501.
114. Margolis RU, Barkulis SS, Geiger A. A comparison between the incorporation of <sup>14</sup>C from glucose into N-acetyly-L-aspartic acid and aspartic acid in brain perfusion experiments. *J Neurochem*. 1960 Jun;5:379-82.
115. Knizley H Jr. The enzymatic synthesis of N-acetyl-L-aspartic acid by a water-insoluble preparation of a cat brain acetone powder. *J Biol Chem*. 1967 Oct 25;242(20):4619-22.
116. Reichelt KL, Kvamme E. Acetylated and peptide bound glutamate and sapartate in brain. *J Neurochem*. 1967 Oct;14(10):987-95.
117. Goldstein FB. The enzymatic synthesis of N-acetyl-L-aspartic acid by subcellular preparations of rat brain. *J Biol Chem*. 1969 Aug 10;244(15):4257-60.
118. Patel TB, Clark JB. Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport. *Biochem J*. 1979 Dec 15;184(3):539-46.
119. Truckenmiller ME, Namboodiri MA, Brownstein MJ, Neale JH. N-Acetylation of L-aspartate in the nervous system: differential distribution of a specific enzyme. *J Neurochem*. 1985 Nov;45(5):1658-62.
120. Madhavarao CN, Chinopoulos C, Chandrasekaran K, Namboodiri MA. Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain. *J Neurochem*. 2003 Aug;86(4):824-35.
121. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol*. 2007 Feb;81(2):89-131.
122. Ariyannur PS, Moffett JR, Manickam P, Pattabiraman N, Arun P, Nitta A, et al. Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8L is the NAA biosynthetic enzyme: implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS. *Brain Res*. 2010 Jun 4;1335:1-13.
123. Madhavarao CN, Chinopoulos C, Chandrasekaran K, Namboodiri MA. Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain. *J Neurochem*. 2003 Aug;86(4):824-35.
124. Lu B, Chang JH. Regulation of neurogenesis by neurotrophins: implications in hippocampus-dependent memory. *Neuron Glia Biol*. 2004 Nov;1(4):377-84.

125. Maddock RJ. The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci.* 1999 Jul;22(7):310-6.
126. Berlinguet L, Laliberté M. Metabolism of N-acetyl-L-aspartic acid in mice. *Can J Biochem.* 1966 Jun;44(6):783-9.
127. Patel TB, Clark JB. Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport. *Biochem J.* 1979 Dec 15;184(3):539-46.
128. Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for <sup>1</sup>H MRS studies in vivo. *Neuroreport.* 1996 May 31;7(8):1397-400.
129. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol.* 2007 Feb;81(2):89-131.
130. McIntosh JC, Cooper JR. Studies on the function of N-acetyl aspartic acid in brain. *J Neurochem.* 1965 Sep-Oct;12(9):825-35.
131. Patel TB, Clark JB. Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport. *Biochem J.* 1979 Dec 15;184(3):539-46.
132. Mehta V, Namboodiri MA. N-acetylaspartate as an acetyl source in the nervous system. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995 Jul;31(1-2):151-7.
133. Robinson MB, Blakely RD, Couto R, Coyle JT. Hydrolysis of the brain dipeptide N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Identification and characterization of a novel N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain. *J Biol Chem.* 1987 Oct 25;262(30):14498-506.
134. Slusher BS, Robinson MB, Tsai G, Simmons ML, Richards SS, Coyle JT. Rat brain N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity. Purification and immunologic characterization.. *J Biol Chem.* 1990 Dec 5;265(34):21297-301.
135. Bergeron R, Coyle JT. NAAG, NMDA receptor and psychosis. *Curr Med Chem.* 2012;19(9):1360-4.
136. Luthi-Carter R, Barczak AK, Speno H, Coyle JT. Molecular characterization of human brain N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase (NAALADase). *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Aug;286(2):1020-5.

137. Berger UV, Luthi-Carter R, Passani LA, Elkabes S, Black I, Konradi C, et al. Glutamate carboxypeptidase II is expressed by astrocytes in the adult rat nervous system. *J Comp Neurol*. 1999 Dec 6;415(1):52-64.
138. Bergeron R, Coyle JT. NAAG, NMDA receptor and psychosis. *Curr Med Chem*. 2012;19(9):1360-4.
139. D'Adamo AF Jr, Smith JC, Woiler C. The occurrence of N-acetylaspartate amidohydrolase (aminoacylase II) in the developing rat. *J Neurochem*. 1973 Apr;20(4):1275-8.
140. Atkinson DE, Roach PJ, Schwedes JS. Metabolite concentrations and concentration ratios in metabolic regulation. *Adv Enzyme Regul*. 1975;13:393-411.
141. Bitto E, Bingman CA, Wesenberg GE, McCoy JG, Phillips GN Jr. Structure of aspartoacylase, the brain enzyme impaired in Canavan disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 9;104(2):456-61.
142. Baslow MH, Suckow RF, Sapirstein V, Hungund BL. Expression of aspartoacylase activity in cultured rat macroglial cells is limited to oligodendrocytes. *J Mol Neurosci*. 1999 Aug-Oct;13(1-2):47-53.
143. Ganapathy V, Fujita T. Identity of the high-affinity sodium/carboxylate cotransporter NaC3 as the N-acetyl-L-aspartate transporter. *Adv Exp Med Biol*. 2006;576:67-76; discussion 361-3.
144. Thomsen C, Valsborg JS, Laursen H, Hansen AJ. Astroglia contain a specific transport mechanism for N-acetyl-L-aspartate. *Sager TN, J Neurochem*. 1999 Aug;73(2):807-11.
145. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol*. 2007 Feb;81(2):89-131.
146. Margolis RU, Barkulis SS, Geiger A. A comparison between the incorporation of <sup>14</sup>C from glucose into N-acetyl-L-aspartic acid and aspartic acid in brain perfusion experiments. *J Neurochem*. 1960 Jun;5:379-82.
147. McIntosh JC, Cooper JR. Studies on the function of N-acetyl aspartic acid in brain. *J Neurochem*. 1965 Sep-Oct;12(9):825-35.
148. Taylor DL, Davies SE, Obrenovitch TP, Urenjak J, Richards DA, Clark JB, et al. Extracellular N-acetylaspartate in the rat brain: in vivo determination of basal levels and changes evoked by high K<sup>+</sup>. *J Neurochem*. 1994 Jun;62(6):2349-55.

149. Taylor DL, Davies SE, Obrenovitch TP, Doheny MH, Patsalos PN, Clark JB, et al. Investigation into the role of N-acetylaspartate in cerebral osmoregulation. *J Neurochem.* 1995 Jul;65(1):275-81.
150. Verbalis JG. Control of brain volume during hypoosmolality and hyperosmolality. *Adv Exp Med Biol.* 2006;576:113-29; discussion 361-3.
151. Davies SE, Gotoh M, Richards DA, Obrenovitch TP. Hypoosmolarity induces an increase of extracellular N-acetylaspartate concentration in the rat striatum. *Neurochem Res.* 1998 Aug;23(8):1021-5
152. Baslow MH, Guilfoyle DN. Effect of N-acetylaspartic acid on the diffusion coefficient of water: a proton magnetic resonance phantom method for measurement of osmolyte-obligated water. *Anal Biochem.* 2002 Dec 15;311(2):133-8.
153. Baslow MH, Guilfoyle DN. Effect of N-acetylaspartic acid on the diffusion coefficient of water: a proton magnetic resonance phantom method for measurement of osmolyte-obligated water. *Anal Biochem.* 2002 Dec 15;311(2):133-8.
154. Tranberg M, Stridh MH, Guy Y, Jilderos B, Wigström H, Weber SG, et al. NMDA-receptor mediated efflux of N-acetylaspartate: physiological and/or pathological importance? *Neurochem Int.* 2004 Dec;45(8):1195-204.
155. Burri R, Steffen C, Herschkowitz N. N-acetyl-L-aspartate is a major source of acetyl groups for lipid synthesis during rat brain development. *Dev Neurosci.* 1991;13(6):403-11.
156. Mehta V, Namboodiri MA. N-acetylaspartate as an acetyl source in the nervous system. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995 Jul;31(1-2):151-7.
157. Chakraborty G, Mekala P, Yahya D, Wu G, Ledeen RW. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *J Neurochem.* 2001 Aug;78(4):736-45.
158. Buniatian HC, Hovhannissian VS, Aprikian GV. The participation of N-acetyl-L-aspartic acid in brain metabolism. *J Neurochem.* 1965 Aug;12(8):695-703.
159. Madhavarao CN, Chinopoulos C, Chandrasekaran K, Namboodiri MA. Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain. *J Neurochem.* 2003 Aug;86(4):824-35.

160. Patel TB, Clark JB. Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport. *Biochem J.* 1979 Dec 15;184(3):539-46.
161. Tavazzi B, Lazzarino G, Leone P, Amorini AM, Bellia F, Janson CG, et al. Simultaneous high performance liquid chromatographic separation of purines, pyrimidines, N-acetylated amino acids, and dicarboxylic acids for the chemical diagnosis of inborn errors of metabolism. *Clin Biochem.* 2005 Nov;38(11):997-1008.
162. Gasparovic C, Arfai N, Smid N, Feeney DM. Decrease and recovery of N-acetylaspartate/creatine in rat brain remote from focal injury. *J Neurotrauma.* 2001 Mar;18(3):241-6.
163. Signoretti S, Di Pietro V, Vagnozzi R, Lazzarino G, Amorini AM, Belli A, et al. Transient alterations of creatine, creatine phosphate, N-acetylaspartate and high-energy phosphates after mild traumatic brain injury in the rat. *Mol Cell Biochem.* 2010 Jan;333(1-2):269-77.
164. Madhavarao CN, Namboodiri AM. NAA synthesis and functional roles. *Adv Exp Med Biol.* 2006;576:49-66.
165. Curatolo A, D Arcangelo P, Lino A, Brancati A. Distribution of N-acetyl-aspartic and N-acetyl-aspartyl-glutamic acids in nervous tissue. *J Neurochem.* 1965 Apr;12:339-42.
166. Miyamoto E, Kakimoto Y, Sano I. Identification of N-acetyl-alpha-aspartylglutamic acid in the bovine brain. *J Neurochem.* 1966 Oct;13(10):999-1003.
167. Anderson KJ, Monaghan DT, Cangro CB, Namboodiri MA, Neale JH, Cotman CW. Localization of N-acetylaspartylglutamate-like immunoreactivity in selected areas of the rat brain. *Neurosci Lett.* 1986 Dec 3;72(1):14-20.
168. Moffett JR, Namboodiri MA. Differential distribution of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat forebrain. *J Neurocytol.* 1995 Jun;24(6):409-33.
169. Posthuma D, de Geus EJ, Neale MC, Hulshoff Pol HE, Baaré WEC, Kahn RS, et al. Multivariate genetic analysis of brain structure in an extended twin design. *Behav Genet.* 2000 Jul;30(4):311-9.

170. Jessen F, Fingerhut N, Sprinkart AM, Kühn KU, Petrovsky N, Maier W, et al. N-acetylaspartylglutamate (NAAG) and N-acetylaspartate (NAA) in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013 Jan;39(1):197-205.
171. Cassidy M, Neale JH. Localization and transport of N-acetylaspartylglutamate in cells of whole murine brain in primary culture. *J Neurochem.* 1993 May;60(5):1631-8.
172. Passani L, Elkabes S, Coyle JT. Evidence for the presence of N-acetylaspartylglutamate in cultured oligodendrocytes and LPS activated microglia. *Brain Res.* 1998 May 25;794(1):143-5.
173. Arun P, Madhavarao CN, Moffett JR, Namboodiri MA. Regulation of N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate biosynthesis by protein kinase activators. *J Neurochem.* 2006 Sep;98(6):2034-42.
174. Gehl LM, Saab OH, Bzdega T, Wroblewska B, Neale JH. Biosynthesis of NAAG by an enzyme-mediated process in rat central nervous system neurons and glia. *J Neurochem.* 2004 Aug;90(4):989-97.
175. Clarke PG, Cowan WM. Ectopic neurons and aberrant connections during neural development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Nov;72(11):4455-8.
176. Burgal M, Jordá A, Grisolia S. Effects of N-acetyl aspartate, aspartate, and glutamate on cAMP and cGMP levels in developing rat cerebral cortex. *J Neurochem.* 1982 May;38(5):1498-500.
177. Yan HD, Ishihara K, Serikawa T, Sasa M. Activation by N-acetyl-L-aspartate of acutely dissociated hippocampal neurons in rats via metabotropic glutamate receptors. *Epilepsia.* 2003 Sep;44(9):1153-9.
178. Burlina AP, Ferrari V, Facci L, Skaper SD, Burlina AB. Mast cells contain large quantities of secretagogue-sensitive N-acetylaspartate. *J Neurochem.* 1997 Sep;69(3):1314-7.
179. Bonnet M, Ducournau D, Lumbroso P, Serpin G. N-acetyl-aspartylglutamic acid eye drops in allergic-type conjunctivitis. Double-blind comparative clinical study. *J Fr Ophtalmol.* 1985;8(8-9):573-8. French.
180. Jambou D, Lapalus P. Effect of N-acetyl-aspartyl-glutamate (Naaga) on in-vitro leukotriene synthesis by macrophage cell line P388D1. *Int J Tissue React.* 1990;12(5):273-80.
181. Lapalus P, Moulin G, Bayer V, Fredj-Reygrobelle D, Elena PP. Effects of a new anti-allergic agent: the magnesium salt of N-acetyl-aspartyl-glutamic acid on

- experimental allergic inflammation of the rabbit eye. *Curr Eye Res.* 1986 Jul;5(7):517-22.
182. Miadonna A, Milazzo N, Salmaso C, Cottini M, Lorini M, Tedeschi A. N-acetyl-aspartyl-glutamic acid inhibits cellular recruitment and mediator release during the late allergen-induced nasal reaction. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Sep;54(7):515-20.
183. Baslow MH, Guilfoyle DN. Functions of N-acetylaspartate and N-acetylaspartylglutamate in brain: evidence of a role in maintenance of higher brain integrative activities of information processing and cognition. *Adv Exp Med Biol.* 2006;576:95-112.
184. Lu ZH, Chakraborty G, Ledeen RW, Yahya D, Wu G. N-Acetylaspartate synthase is bimodally expressed in microsomes and mitochondria of brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 2004 Mar 17;122(1):71-8.
185. Lieberman EM, Achreja M, Urazaev AK. Synthesis of N-acetylaspartyl-glutamate (NAAG) and N-acetylaspartate (NAA) in axons and glia of the crayfish medial giant nerve fiber. *Adv Exp Med Biol.* 2006;576:303-15.
186. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol.* 2007 Feb;81(2):89-131.
187. Nakano M, Ueda H, Li JY, Matsumoto M, Yanagihara T. Measurement of regional N-acetylaspartate after transient global ischemia in gerbils with and without ischemic tolerance: an index of neuronal survival. *Ann Neurol.* 1998 Sep;44(3):334-40.
188. Nakano M, Ueda H, Li JY, Matsumoto M, Yanagihara T. A potent AMPA/kainate receptor antagonist, YM90K, attenuates the loss of N-acetylaspartate in the hippocampal CA1 area after transient unilateral forebrain ischemia in gerbils. *Life Sci.* 2001 Sep 14;69(17):1983-90.
189. Sager TN, Hansen AJ, Laursen H. Correlation between N-acetylaspartate levels and histopathologic changes in cortical infarcts of mice after middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000 May;20(5):780-8.
190. Sager TN, Topp S, Torup L, Hanson LG, Egestad B, Møller A. Evaluation of CA1 damage using single-voxel <sup>1</sup>H-MRS and un-biased stereology: Can non-invasive measures of N-acetyl-aspartate following global ischemia be used as a reliable measure of neuronal damage? *Brain Res.* 2001 Feb 16;892(1):166-75.

191. Huang W, Wang H, Kekuda R, Fei YJ, Friedrich A, Wang J, et al. Transport of N-acetylaspartate by the Na(+)-dependent high-affinity dicarboxylate transporter NaDC3 and its relevance to the expression of the transporter in the brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Oct;295(1):392-403.
192. Ross BD, Ernst T, Kreis R, Haseler LJ, Bayer S, Danielsen E, et al. <sup>1</sup>H MRS in acute traumatic brain injury. *J Magn Reson Imaging.* 1998 Jul-Aug;8(4):829-40.
193. Demougeot C, Marie C, Giroud M, Beley A. N-acetylaspartate: a literature review of animal research on brain ischaemia. *J Neurochem.* 2004 Aug;90(4):776-83.
194. De Stefano N, Matthews PM, Arnold DL. Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med.* 1995 Nov;34(5):721-7.
195. Kalra S, Cashman NR, Genge A, Arnold DL. *Neuroreport.* Recovery of N-acetylaspartate in corticomotor neurons of patients with ALS after riluzole therapy. 1998 Jun 1;9(8):1757-61.
196. Narayanan S, De Stefano N, Francis GS, Arnaoutelis R, Caramanos Z, Collins DL, et al. Axonal metabolic recovery in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *J Neurol.* 2001 Nov;248(11):979-86.
197. Salo R, Buonocore MH, Leamon M, Natsuaki Y, Waters C, Moore CD, et al. Extended findings of brain metabolite normalization in MA-dependent subjects across sustained abstinence: a proton MRS study. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Jan 15;113(2-3):133-8.
198. Yoon SJ, Lyoo IK, Kim HJ, Kim TS, Sung YH, Kim N, et al. Neurochemical alterations in methamphetamine-dependent patients treated with cytidine-5'-diphosphate choline: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Apr;35(5):1165-73.
199. Demougeot C, Marie C, Giroud M, Beley A. N-acetylaspartate: a literature review of animal research on brain ischaemia. *J Neurochem.* 2004 Aug;90(4):776-83.
200. Mathew R, Arun P, Madhavarao CN, Moffett JR, Namboodiri MA. Progress toward acetate supplementation therapy for Canavan disease: glyceryl triacetate administration increases acetate, but not N-acetylaspartate, levels in brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Oct;315(1):297-303.
201. Matalon R, Michals-Matalon K. Biochemistry and molecular biology of Canavan disease. *Neurochem Res.* 1999 Apr;24(4):507-13.



202. Adachi M, Schneck L, Cara J, Volk BW. Spongy degeneration of the central nervous system (van Bogaert and Bertrand type; Canavan's disease). *Hum Pathol.* 1973 Sep;4(3):331-47.
203. Kvittingen EA, Guldal G, Børsting S, Skalpe IO, Stokke O, Jellum E. N-acetylaspartic aciduria in a child with a progressive cerebral atrophy. *Clin Chim Acta.* 1986 Aug 15;158(3):217-27.
204. Hagenfeldt L, Bollgren I, Venizelos N.N-acetylaspartic aciduria due to aspartoacylase deficiency--a new aetiology of childhood leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 1987;10(2):135-41.
205. Matalon R, Michals K, Sebesta D, Deanching M, Gashkoff P, Casanova J. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet.* 1988 Feb;29(2):463-71.
206. Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, Matalon R. Cloning of the human aspartoacylase cDNA and a common missense mutation in Canavan disease. *Nat Genet.* 1993 Oct;5(2):118-23.
207. Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.* 2005 Jan 1;33(Database issue):D514-7
208. Kaul R, Gao GP, Aloya M, Balamurugan K, Petrosky A, Michals K, Matalon R. Canavan disease: mutations among Jewish and non-Jewish patients. *Am J Hum Genet.* 1994 Jul;55(1):34-41.
209. Sisternans EA, de Coo RF, van Beerendonk HM, Poll-The BT, Kleijer WJ, van Oost BA. Mutation detection in the aspartoacylase gene in 17 patients with Canavan disease: four new mutations in the non-Jewish population. *Eur J Hum Genet.* 2000 Jul;8(7):557-60.
210. Zeng BJ, Wang ZH, Ribeiro LA, Leone P, De Gasperi R, Kim SJ, et al. Identification and characterization of novel mutations of the aspartoacylase gene in non-Jewish patients with Canavan disease. *J Inherit Metab Dis.* 2002 Nov;25(7):557-70.
211. Madhavarao CN, Moffett JR, Moore RA, Viola RE, Namboodiri MA, Jacobowitz DM Immunohistochemical localization of aspartoacylase in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 2004 May 3;472(3):318-29.
212. Namboodiri AM, Moffett JR, Arun P, Mathew R, Namboodiri S, Potti A, et al. Defective myelin lipid synthesis as a pathogenic mechanism of Canavan disease. *Adv Exp Med Biol.* 2006;576:145-63.

213. Leone P, Janson CG, Bilaniuk L, Wang Z, Sorgi F, Huang L, et al. Aspartoacylase gene transfer to the mammalian central nervous system with therapeutic implications for Canavan disease. *Ann Neurol.* 2000 Jul;48(1):27-38.
214. Artigas F. The prefrontal cortex: a target for antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:11-21.
215. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain.* 1999;122:593-624.
216. Selemon LD, Goldman-Rakić PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;45:17-25.
217. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron.* 2000;28:325-34.
218. Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Positron emission tomography. Am J Psychiatry.* 2002;159(2):227-37.
219. Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron.* 1999;22(3):615-21.
220. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald AW, Noll DC, et al. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication naïve patients and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:280-88.
221. Goodman JM, Seidman LJ, Patti M, Strous RD, Strauss M, Caplan B, et al. A functional MRI study of working memory in first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1999;36:221-2.
222. Clinical global impression scale-severity. In: Guy W, Bonato RR, eds. *Manual for the ECDEU Assessment Battery.2.* Rev ed. Chevy Chase, Md: National Institute of Mental Health; 1970:12-1-12-6.
223. Clinical global impression scale – improvement. In: Guy W, Bonato RR, eds. *Manual for the ECDEU Assessment Battery.2.* Rev ed. Chevy Chase, Md: National Institute of Mental Health; 1970:12-1-12-6.
224. Culbertson EZ. *Tower of London-Drexel University.* MHS Publishing. 2005;2nd Edition.
225. Patrick DL, Burns T, Morosini P, Rothman M, Gagnon DD, Wild D, et al. Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and

- Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2):325-38.
226. Hamilton M, 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23,56-62.
227. Simpson GM, Angus JWS: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11-19.
228. Bustillo JR, Rowland LM, Jung R, Brooks WM, Qualls C, Hammond R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy during initial treatment with antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(10):2456-66.
229. Ivanković D i sur. *Osnove statističke analize za medicinare.* Biblioteka Udžbenici i priručnici Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, sv. 24. Zagreb: Medicinski fakultet; 1988.
230. Vuletić S, Ivanković D. O statističkoj analizi. U: Ivanković D, ur. *Statistička analiza podataka u medicini.* Priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2001, str. 1-17.
231. Petrovečki M. Statistička hipoteza. U: Marušić M, ur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 27-35.
232. Petz B. *Osnovne statističke metode za matematičare.* 4. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2002.
233. Kolesarić V, Petz B. *Statistički rječnik.* 2.izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2002.
234. Ferenczi E, Muirhead N, ur. *Statistika i epidemiologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
235. Branka Restek-Petrović, Mate Mihanović, Majda Grah, Sven Molnar, Anamarija Bogović, Slobodanka Kezić i sur. *Koncept rane intervencije u prevenciji i liječenju psihotičnih poremećaja.* *Medix.* 2011;97:1-9.
236. Restek-Petrović B, Mihanović M, Grah M, Bogović A, Molnar S, Grošić V, Kezić S. *Early intervention in psychosis: A comprehensive hospital outpatient programme for the first episodes during the critical period of illness.* *European Psychiatry* 2008; 23Suppl 2:140.
237. National Institute for Clinical Excellence. *Schizophrenia: Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care,* National Collaborating Centre for Mental Health, Gaskell & British Psychological Society, London (2003).

238. Juola P, Miettunen J, Veijola J, Isohanni M, Jääskeläinen E. Predictors of short - and long-term clinical outcome in schizophrenic psychosis - the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry*. 2012 Apr 13.
239. Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2006 Jun;21(4):219-23.
240. de Leon J, Diaz FJ. Genetics of schizophrenia and smoking: an approach to studying their comorbidity based on epidemiological findings. *Hum Genet*. 2012 Jun;131(6):877-901.
241. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2003 Mar;13(3):169-72.
242. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res*. 2005 Dec 1;80(1):45-53.
243. de Beaurepaire R, Rat P, Beauverie P, Houery M, Niel P, Castéra S, et al. Is smoking linked to positive symptoms in acutely ill psychiatric patients? *Nord J Psychiatry*. 2012 Sep;66(4):225-31.
244. Barr AM, Procyshyn RM, Hui P, Johnson JL, Honer WG. Self-reported motivation to smoke in schizophrenia is related to antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res*. 2008 Mar;100(1-3):252-60.
245. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia.. *J Clin Psychiatry*. 2007 Mar;68(3):368-79.
246. Möller HJ, Riedel M, Müller N, Fischer W, Kohlen R. Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: a randomized double-blind multicenter trial. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Nov;37(6):270-8.
247. Kopelowicz A, Zarate R, Tripodis K, Gonzalez V, Mintz J. Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Jun;157(6):987-93.
248. DelBello MP, Cecil KM, Adler CM, Daniels JP, Strakowski SM . Neurochemical effects of olanzapine in first-hospitalization manic adolescents: a proton magnetic

- resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jun;31(6):1264-73.
249. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, et al. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000 Feb 14;41(3):389-95.
250. Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, et al. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(3): 365-72.
251. Emsley RA, Oosthuizen PP, Joubert AF, Roberts MC, Stein DJ. Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999 Nov;60(11):747-51.
252. Mandel MR, Severe JB, Schooler NR, Gelenberg AJ, Mieske M . Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Feb;39(2):197-203.
253. Furtado VA, Srihari V, Kumar A. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):297-8.
254. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep;157(9):1379-89.
255. Lund BC, Perry PJ, Miller DD. Treating depression in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Sep;158(9):1528-9.
256. Kaneda Y. Depressive symptoms in chronic schizophrenia patients: any differences between patients with and without a major depressive episode? *Eur Psychiatry*. 2003 May;18(3):137-9.
257. Hogarty GE, Munetz MR. Pharmacogenic depression among outpatient schizophrenic patients: a failure to substantiate. *J Clin Psychopharmacol*. 1984 Feb;4(1):17-24.
258. Caverzasi E, Pichiecchio A, Calligaro A, Pasin M, Giugni E, Pasquini M, et al. Complications in major depressive disorder therapy: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Funct Neurol*. 2008 Jul-Sep;23(3):129-32.
259. Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose

- dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Aug;27(4):380-6.
260. Brenner R, Shopsin B. The use of monoamine oxidase inhibitors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1980 Aug;15(4):633-47.
261. Sarac H, Hajnsek S, Basić S, Henigsberg N, Rados M, Simić G. Magnetic resonance spectroscopy and measurement of tau epitopes of autopsy proven sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with non-specific initial EEG, MRI and negative 14-3-3 immunoblot. *Coll Antropol*. 2008 Jan;32 Suppl 1:199-204.
262. Henigsberg N, Kovacić Z, Kalember P. Use of non-invasive neuroradiological methods in research of psychoactive drugs. *Psychiatr Danub*. 2007 Sep;19(3):234-7.
263. Houthoofd SA, Morrens M, Sabbe BG. Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Ther*. 2008 Sep;30(9):1565-89.
264. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):201-22.
265. Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1061-71.
266. Blyler CR, Gold JM, Iannone VN, Buchanan RW. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000 Dec 15;46(2-3):209-15.
267. Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG. Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull*. 1990;16(3):477-99.
268. Rasser PE, Johnston P, Lagopoulos J, Ward PB, Schall U, Thienel R, et al. Functional MRI BOLD response to Tower of London performance of first-episode schizophrenia patients using cortical pattern matching. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):941-51.
269. Rowe JB, Owen AM, Johnsrude IS, Passingham RE. Imaging the mental components of a planning task. *Neuropsychologia*. 2001;39(3):315-27.
270. Owen AM. The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp Brain Res*. 2000 Jul;133(1):33-43.

271. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008 Nov 30;161(2):213-24.
272. Burns T, Patrick D. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Dec;116(6):403-18.
273. Pandina G, Bilder R, Turkoz I, Alphas L. Identification of clinically meaningful relationships among cognition, functionality, and symptoms in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2013 Feb;143(2-3):312-8.

## 11. ŽIVOTOPIS

Vladimir Grošić je rođen 5. ožujka 1973. godine u Slavanskom Brodu gdje je završio osnovnu i srednju školu. Godine 1991. upisao je Medicinski fakultet u Zagrebu koji je završio 1998. godine. Nakon pripravničkog staža u trajanju od godinu dana, 1999. godine položio je državni ispit, a zatim odslužio redoviti vojni rok. Specijalizaciju iz psihijatrije započeo je 2001. godine u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu gdje i danas radi. Specijalistički ispit položio je 2005. godine, a subspecijalistički ispit iz područja biologijske psihijatrije 2009. godine. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu završio je poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo. Sudskim vještakom iz područja forenzičke psihijatrije imenovan je od strane Županijskog suda u Zagrebu 2012. godine. Završio je edukaciju iz kognitivno-bihevioralne psihoterapije. Participirao je u projektima Ministarstva zdravstva, Ministarstva znanosti, a dio izobrazbe proveo je u edukacijskom centru King`s College u Londonu. Član je Hrvatskog društva za forenzičku psihijatriju i Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju Hrvatskog liječničkog zbora. Aktivno je sudjelovao u nizu domaćih i inozemnih kongresa i stručnih skupova. Autor je i kaoautor 7 članaka objavljenih u indeksiranim časopisima.