

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Folnegović Grošić**

**Objektivnost terapijskog odgovora u  
liječenju prve epizode shizofrenih  
bolesnika novim antipsihoticima**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2016.

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.

Hvala mojoj kolegici dr. med. Petri Kalember na pomoći tijekom istraživanja.

Hvala Marti, Vjeri, Jakovu i Vladi na ljubavi i podršci tijekom izrade disertacije.

Disertaciju posvećujem mojoj majci, profesionalnom i životnom uzoru.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Simptomi shizofrenije i epidemiologija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Etiologija shizofrenije .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.1. Biologijske teorije shizofrenije .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.1.1 Neurodegenerativna teorija.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.1.2. Neurorazvojna teorija.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.1.3. Neurotransmitorska teorija.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2.2. Psihodinamske teorije shizofrenije .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.3. Genetika shizofrenije i čimbenici okoline .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3. Shizofrenija-razvojne faze.....</b>	<b>16</b>
<b>1.4. Kognitivna oštećenja, tijek i liječenje poremećaja .....</b>	<b>18</b>
<b>1.5. Klasifikacija shizofrenije .....</b>	<b>19</b>
<b>1.6. Mjerne skale u shizofreniji .....</b>	<b>25</b>
<b>1.7. Antipsihotici.....</b>	<b>26</b>
<b>1.7.1. Kvetiapin .....</b>	<b>29</b>
<b>1.7.2. Risperidon .....</b>	<b>29</b>
<b>1.7.3. Olanzapin .....</b>	<b>30</b>
<b>1.7.4. Aripiprazol.....</b>	<b>30</b>
<b>1.7.5. Ziprasidon .....</b>	<b>31</b>
<b>1.7.6. Klozapin .....</b>	<b>31</b>
<b>1.7.7. Sulpirid.....</b>	<b>32</b>
<b>1.7.8. Amisulpirid .....</b>	<b>32</b>
<b>1.7.9. Sertindol .....</b>	<b>33</b>
<b>1.7.10. Paliperidon .....</b>	<b>33</b>

1.8. Rane intervencije .....	34
1.9. Farmakogenetika i farmakoterapija shizofrenije .....	40
1.10. Magnetska spektroskopija.....	42
1.11. Prefrontalni korteks .....	45
1.12. Glutamat .....	47
2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA .....	52
2.1. Opći cilj istraživanja .....	52
2.2. Hipoteza.....	52
3. ISPITANICI I METODE .....	53
3.1. Ispitanici.....	53
3.2. Metode istraživanja.....	54
3.3. Statistička analiza.....	55
3.3.1. Veličina uzorka .....	55
3.3.2. Statističke metode.....	56
4. REZULTATI .....	57
5. RASPRAVA .....	80
5.1. Sociodemografske varijable ispitivane skupine i opisna statistika ispitivanih kliničkih parametara tijekom ispitivanja .....	80
5.2. Opisna statistika Glx/Cr na početku i na kraju ispitivanja .....	83
5.3. Razlike u dinamici PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja .....	84
5.4. Razlike u dinamici HAM-D, SAS, CGI-S, CGI-I, TOL, PSP .....	86
6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA .....	89
7. ZAKLJUČAK.....	90
8. SAŽETAK.....	92
9. SUMMARY .....	93
10. POPIS LITERATURE .....	94
11. ŽIVOTOPIS.....	136

# 1. UVOD

Shizofrenija kao paradigma psihičke bolesti oduvijek predstavlja izazov, počevši od shvaćanja same definicije, pa do načina liječenja (1). Radi složene etiologije, shizofrenija se smatra poremećajem i pojam bolest danas se daleko manje upotrebljava. Nakon što su prihvaćena osnovna saznanja i mjerila u definiranju i shvaćanju shizofrenije, neki suvremenici smatraju stigmatizirajućim njen naziv i ključne simptome koji ju obilježavaju (2,3). Ovakva pretpostavka osobito se odnosi na dijagnostiku i liječenje mlađe populacije, tek punoljetnih bolesnika, te su negativne posljedice nakon što se dijagnosticira ovaj poremećaj najčešće vezane s nedostatnim liječenjem i suradljivošću upravo zbog stigme (4). Stoga se danas poduzima niz inicijativa i akcija kako bi se umanjila stigma i time poboljšalo liječenje. S druge pak strane, neuzimanje terapije glavni je prediktor za učestalostale relapse (5). Liječenje čine složenim i rezidualni simptomi, nedostatan uvid u bolest i terapijske intervencije, komorbiditeti s drugim psihičkim i tjelesnim bolestima, loš transfer bolesnika s osobljem i drugim bolesnicima, te članovima obitelji (6,7). Danas postoje velike mogućnosti liječenja i psihosocijalne rehabilitacije koje daje primjena farmakoterapije i nefarmakoloških postupaka liječenja, te psihosocijalne metode liječenja i rehabilitacije (8,9). Unatoč tome, jedan dio oboljelih nema povoljnu prognozu i ishod liječenja. Rezidualni simptomi i deficit kognitivnog funkcioniranja usko su povezani sa nedostatnim socijalnim funkcioniranjem koji oboljelog sve više udaljavaju od stvarnih zbivanja i onemogućavaju ravnopravno participiranje sa zdravom populacijom.

Shizofrenija se danas tumači kao spektar srodnih stanja koja se međusobno razlikuju po tijeku, ishodu i intenzitetu, te veliki broj autora smatra da ona nije jedan i jedinstven entitet (10). Kod većine oboljelih ona je dugotrajan/doživotan poremećaj koji karakteriziraju izmjene razdoblja akutizacije s periodima remisije. Obzirom na oscilacije broja i intenziteta simptoma, stanja remisije mogu biti potpuna ili djelomična.

Pojavnost shizofrenije danas se objašnjava modelom stres dijateze koja objašnjava da osoba ima predispoziciju za razvoj shizofrenije, a u slučaju stresa razvije se slika poremećaja (11). Unatoč tome i velikim naporima koji se ulažu u istraživanje nastanka ovog složenog poremećaja, etiopatogeneza shizofrenije i dalje je nerazjašnjena i pridaje joj se velika pozornost liječnika i znanstvenika kako bi se pronašao uzrok nastanka (12,13). Danas je najviše zastupljen komplementarni pristup u razumijevanju i liječenju shizofrenije, a koji se temelji na dva osnovna pravca: biologijski i psihodinamski (14).

## 1.1. Simptomi shizofrenije i epidemiologija

Shizofreniju je prvi opisao njemački psihijatar dr Emil Kraepelin (1856.-1926.). On je 1896. godine nazvao shizofreniju „dementia praecox“ obzirom da je uočio kako ona počinje u mlađoj životnoj dobi za razliku od Alzheimerove demencije, a zajedničko im je da obje imaju mentalnu deterioraciju kao osnovnu karakteristiku (15). Dalje je zaključio da jedan dio bolesnika dolazi u stanje remisije i tako nemaju neizbježno deteriorirajući i progredirajući tijek. Opisao je tri oblika shizofrenije: paranoidni, hebefreni i katatoni oblik (16).

Utjecajni švicarski psihijatar dr Eugen Bleuler (1857.-1939.) je smatrao da se kod shizofrenije manje radi o sindromu koji karakterizira demencija, a više je riječ o „rascjepu između afekta i misaonog sadržaja“. Rad o tome je objavio 1911. godine pod nazivom „Grupa shizofrenija“ (Gruppe der Schizophrenien) (17). Tako su kriteriji koji moraju biti zadovoljeni prilikom postavljanja dijagnoze skraćeno prikazani kao 4A (autizam, neadekvatan afekt, izgubljene asocijacije, ambivalencija) i zovu se primarni kriteriji (18,19). Do tada su bila prisutna tri oblika shizofrenije, a Bleuler je uveo i četvrti tzv. simplex tip shizofrenije. Ostale simptome kao što su sumanutosti i halucinacije, svrstao je u sekundarne simptome (20). Pojam „shizofrenija“ složio je iz dvije riječi grčkog jezika a to su „schizo“ koja znači „rascjep“ i „phren“ koja znači „razum“.

Proučavanjem shizofrenije bavio se i njemački psihijatar Kurt Schneider (1887.-1967.) koji je definirao simptome shizofrenije kao tzv. simptome prvog reda: 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) (21,22).

Današnje spoznaje o shizofreniji, njenim simptomima i načinu liječenja, stavljaju akcent na period prije ulaska bolesnika u tretman. Najvažnije je otkriti poremećaj što ranije jer se time skraćuje DUP (engl. DUP-duration of untreated psychosis) (23). Trajanje neliječene psihoze ima učinak na tijek poremećaja i funkcioniranje oboljelih osobito u smislu sekundarne prevencije negativne psihopatologije. Oboljelima 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 (24). Kraće trajanje DUP-a pozitivno korelira sa kognitivnim i općenito socijalnim funkcioniranjem oboljelih (25).

Shizofrenija je poremećaj s kroničnim tijekom i visokom incidencijom koja je u Hrvatskoj konstantna i iznosi 21 na 100 000 ljudi, a podjednaka je u muškaraca i žena. Stopa prevalencije shizofrenije u svijetu iznosi 0,6 do 17 na 1000, većinom između 3 i 10 na 1000 tijekom jednogodišnjeg razdoblja. U Hrvatskoj stopa prevalencije iznosi 3,94/1000. Prosječan životni rizik razbolijevanja od shizofrenije iznosi 1 posto. Većina 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 % (26). Epidemiološka istraživanja pokazuju da je shizofrenija češća u shizofrenih srodnika i da je posebno česta u jednojajčanih blizanaca. Međutim, ni kod njih nije pojavljivanje poremećaja uvijek 100%, 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 tzv. „hereditarno breme“. Stoga je uvijek važno prilikom uzimanja anamneze pitati za pojavnost shizofrenije i u široj obitelji (27).

U početku javljanja ali i u samom tijeku poremećaja postoje spolne razlike. Kod muškaraca se shizofrenija pojavljuje nešto ranije, u dobi od 10 do 25 godina, a kod žena je uočena bimodalna dobna distribucija s prvim vrhom u dobi od 25 do 35 godina i drugim vrhom nakon 40 godina starosti (28).

Najveći broj istraživanja svrstava simptome shizofrenije na pozitivne, negativne, kognitivne, agresivne i depresivne simptome (29).

Pojačanje normalnih funkcija (suvišak ili iskrivljenost) koje karakteriziraju halucinacije i sumanutosti predstavlja skupinu pozitivnih simptoma kao i poremećaji govora i ponašanja (dezorganizacija) (30). Kada je poremećena funkcija talamičkog filtriranja javljaju se iluzije, halucinacije i pseudohalucinacije (31). Bolesnik percipira nešto što objektivno ne postoji (32). Obmane osjetila kod kojih ne postoji stvarni podražaj nazivaju se halucinacije. 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. Sumanute ideje posljedica su temporolimbicke disfunkcije. Sumanute ideje se uvjeravanjem i predočavanjem ne mogu korigirati i sa razvojem psihotičnosti bolesnik sve čvršće vjeruje i počinje se ponašati u skladu s njima. Najčešće su paranoidne sumanutosti, erotske sumanutosti, religiozne, hipohondrijske, mistične sumanutosti i sumanutosti veličine. Bolesnik čvrsto vjeruje u sumanutu misao. One mogu biti primarne i sekundarne, te u odnosu na afekt sintimne i katatimne (33). Poremećaji mišljenja dijele se na formalne i sadržajne. Formalni poremećaji mišljenja su: inhibirano mišljenje, usporeno, okolišavo, viskozno i stereotipno, te ubrzano mišljenje, bijeg misli, inkohherentno, disocirano mišljenje i blok misli. Poremećaj asocijacija u mišljenju naziva se disocirano mišljenje i patognomoničan je za shizofreniju. U sadržajne poremećaje mišljenja ubrajaju se sumanutosti, prisilne i precijenjene misli (34,35). Poremećaji psihomotorike se manifestiraju kao poremećaji govora, pokreta i radnji. Poremećaji govora su: afazija, disfazija, alogija, mutizam, logoreja, bradilalija, koproalalija, palilalija, eholalija i dislalija (36). 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 nagonske radnje (37).

Negativne (deficitarne) simptome oboljeli doživljavaju kao: nemogućnost uživanja (anhedonija), osjećajnu (afektivnu) zaravnjenost, smanjenu produkciju misli i govora (alogija), poremećaj pažnje (attention), socijalno povlačenje (autizam). Navedeni simptomi posljedica su slabijeg premorbidnog funkcioniranja i rezultiraju smanjenjem normalnog funkcioniranja (38). Posljedica su oštećenja dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC). Neki negativni simptomi mogu biti posljedica dugotrajnog liječenja antipsihoticima, kroničnog tijeka bolesti ili dugotrajnog boravka u instituciji i tada pripadaju skupini sekundarnih negativnih simptoma (39). Negativni simptomi mogu ponekad i prethoditi akutnoj fazi bolesti, javiti se nakon akutne faze ali i biti u kombinaciji zajedno s pozitivnim simptomima (40). 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 i u nekim drugim psihijatrijskim poremećajima: shizoafektivnom poremećaju, psihotičnoj depresiji, bipolarnom afektivnom poremećaju i demenciji. Primarni negativni simptomi kao što 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) i poremećaj pažnje prisutni su u 20% oboljelih od shizofrenije (41).

Kognitivni simptomi često se preklapaju sa negativnim simptomima i uključuju poremećaj govora, nepovezanost riječi, neologizme, te poremećaj pažnje (42). Oboljeli se služi kratkim i ispraznim odgovorima, gubi spontanost u komunikaciji. Mišljenje je stereotipno, gubi se apstraktnost te se ne razumiju simboli i poslovice, a sve se tumači doslovno i personalizirano. Poteškoće su i s upamćivanjem novih sadržaja (43). S druge strane, agresivno/hostilno ponašanje često se veže s pozitivnim simptomima. U ovom slučaju radi se o poremećenoj kontroli impulsa.

Depresivni simptomi često su prisutni u mnogim fazama shizofrenije. Mogu biti sastavni dio kliničke slike ili pak izazvani liječenjem, a vrlo često se pojavljuju s povećanjem uvida u bolest. Ako su depresivni simptomi jako izraženi može se postaviti dijagnoza shizoafektivnog poremećaja. Depresivni simptomi često su i prvi simptomi shizofrenije (prodromalni simptomi), još u fazi nastanka bolesti, ali pojava pozitivnih simptoma privlači puno veću pažnju okoline. Tako se u procesu liječenja, kada se eliminiraju pozitivni simptomi, ponovno otkrivaju od ranije prisutni depresivni simptomi. U primjeni visokopotentnih dopaminergičkih antagonista često se javlja farmakogena depresija (44,45).

Nedostatak kritičnosti jedno je od najvažnijih obilježja shizofrenije i uključuje više sastavnica: globalna svijest o mentalnom poremećaju, svijest o učincima lijekova i svijest o socijalnim posljedicama mentalnog poremećaja. Bolesnici tako odbijaju uzimati lijekove, poriču da su bolesni, odbijaju predloženu hospitalizaciju (46). Ovaj problem veliki je izazov današnje psihijatrije jer predstavlja stalnu podlogu za razvoj nesuradljivosti i prestanka uzimanja terapije što u konačnici dovodi do relapsa poremećaja. Psihoterapijske tehnike, socioterapijske metode i psihoedukacija dovode do poboljšanja uvida i smanjenja nekritičnosti (47).

## **1.2. Etiologija shizofrenije**

Do danas je proveden veliki broj istraživanja kako bi se otkrila etiopatogeneza shizofrenije (48, 49,50). Ne zna se da li je to poremećaj koji mijenja normalno razvijen mozak ili je posljedica poremećaja razvoja mozga. Najvjerojatnije je shizofrenija skupina poremećaja, te je njena etiopatogeneza vrlo složena i uključuje vulnerabilnost ali i komponentu stresa. Povećana učestalost shizofrenije u nekim obiteljima govori u prilog genetskih čimbenika (51). Veća blizina srodstva ujedno znači i veći rizik za obolijevanje. Studije na monozigotnim blizancima upućuju na postojanje velike konkordantnosti (40-50%), dok je u dizigotnih blizanaca konkordantnost 10%. Upravo su radovi i zapažanja na monozigotnim blizancima doveli do zaključka da, obzirom da je konkordantnost u jednojajčanih blizanaca manja od 100%, važni su i drugi etiološki čimbenici osim genetike. Adoptivne studije pokazuju da su djeca koja su od rođenja bila odvojena od roditelja oboljelog od shizofrenije, jednako razvila shizofreniju kao i djeca koja su bila uz biološkog roditelja oboljelog od shizofrenije (52). Do danas je izoliran značajan broj gena kandidata (DTNBP1, NRG1, COMT, RGS4, DISC1, GRM3, G72, DAAO). Shizofrenija je posljedica međusobnog djelovanja multiplih gena u interakciji s okolinom.

### **1.2.1. Biologijske teorije shizofrenije**

Kao biologijske teorije shizofrenije poznate su: neurodegenerativne, neurorazvojne i neurotransmitske teorije. Otkriće antipsihotika pridonijelo je još većem razvoju biologijske teorije jer ispravljanjem disfunkcije mozga pomoću antipsihotika, nastupila je i korekcija abnormalnog ponašanja. Biologijske teorije shizofrenije i danas se razvijaju sukladno novim spoznajama neuroimaginga koji je uvelike napredovao i otkrio mnoge, do nedavno nepoznate, spoznaje (53,54).

### **1.2.1.1 Neurodegenerativna teorija**

Davno je Kraepelin postavio temelje ovoj teoriji nazvavši shizofreniju dementia praecox. Neurodegenerativni procesi u shizofreniji poput apoptoze, demijelinizacije i glioze potvrđeni su mnogim istraživanjima (55). Neuroimaging tehnike prikazivanja mozga, bez ikakvog odstupanja u rezultatima, pokazuju smanjenje moždanog volumena i povećanje ventrikula. Smanjenje broja neurona najzastupljenije je u subkortikalnom dijelu mozga za razliku od klasičnih neurodegenerativnih poremećaja u kojima se gubitak neurona veže uz koru mozga. Pod pojmom redukcije kortikalnog neuropila podrazumijeva se područje korteksa mozga kojeg čine aksoni, dendriti i sinaptički završeci. Najviše je zahvaćen neuropil dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće može doći do citoarhitekturnih abnormalnosti mozga koje uključuju smanjenu veličinu i gustoću neurona u temporalnom, prefrontalnom i limbičkom korteksu. Kao poveznica neurodegenerativne i neurorazvojne teorije shizofrenije smatra se glutaminička aktivnost jer glutamat ima važnu ulogu u migraciji, preživljavanju neurona i neuroplastičnosti. U periodu adolescencije glutamat ima ulogu u plastičnosti i obrezivanju neurona, a u starijoj dobi u procesu ekscitotoksičnosti i neurodegeneracije (56,57).

### **1.2.1.2. Neurorazvojna teorija**

Predispozicija za razvoj shizofrenije može nastati radi prirođenih i stečenih oštećenja u prenatalnom i perinatalnom razvoju, a simptomi se pojavljuju tijekom adolescencije. Opisom genetičke predispozicije bavio se Meehl koji je prvi opisao pojam shizotaksije. Prema Faraone i sur. shizotaksija se koristi za opis skupine karakterističnih promjena koje uočavamo u prvih krvnih rođaka oboljelih od shizofrenije. Te promjene uključuju negativne simptome, razne psihofiziološke abnormalnosti, zatim neuroanatomske abnormalnosti, neuropsihološke abnormalnosti i smetnje psihosocijalnog funkcioniranja (58).

Ako oštećenja nastupe tijekom trudnoće i porođaja, može doći do razvoja shizofrenije i u obiteljima po prvi puta. Navedena oštećenja često su posljedica virusne infekcije, te je otkrivena povezanost IgG protutijela na herpes virus tipa II i razvoja psihoze u djece.

Povećane vrijednosti serumskog IgG i IgM kod majke mogu biti povezane s razvojem psihoze u djeteta. Ako se govori o shizofreniji kao posljedici poremećaja u razvoju mozga koji se odigrava u dvije faze: rana-intrauterina i kasna-adolescentna faza, tada je riječ o teoriji dvostrukog udara („two-hit“ hypothesis). Ona objašnjava da je na temelju genetske ili stečene vulnerabilnosti narušena migracija neurona u mozgu fetusa u ranoj fazi drugog trimestra trudnoće. Tako dolazi do oštećenja u mozgu koja se prikazuju kao povećanja lateralnih komora, redukcije sive tvari i povezujućih tkiva, pojačane mikroglijarne aktivnosti i neurotransmitskog disbalansa. Ove promjene na makro i mikro razini uzrokuju smetnje u psihomotornom razvoju, razvoju govora, komunikaciji s okolinom i stjecanju socijalnih vještina. U adolescenciji različiti socijalni stresori mogu precipitirati nastanak prodromalnih simptoma iz kojih se može razviti shizofrenija (59,60).

### **1.2.1.3. Neurotransmitska teorija**

Ova teorija temelji se na tome da je shizofrenija posljedica disfunkcije neurotransmitskog sustava u mozgu. Opisane su promjene u regulaciji gotovo svih neurotransmitskih sustava: serotoniniski, dopaminski, adrenergički, acetilkoliniski, te sustav GABA i glutamata (61). Disregulacija/disfunkcija mogu 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.

Najnovija istraživanja povezuju promjene u sustavu glutamata i GABA, te ih vežu uz neurodegenerativne teorije shizofrenije. U hipokampusu i cingulatnom girusu opažena je putem PET tehnike povećana aktivacija kao posljedica glutamatne ekscitacijske aktivnosti. Hiperaktivnost glutamata dovodi do posljedičnog adaptacijskog smanjenja broja NMDA glutamatnih receptora u hipokampusu oboljelih od shizofrenije. Toksičnost glutamata može izazvati apoptozu neurona ili njegovo oštećenje i posljedičnu disfunkcionalnost. O važnosti glutamata u etiologiji shizofrenije govori i činjenica da je njegova promjena u hipokampusu shizofrenih bolesnika specifična upravo za ovu skupinu oboljelih. U prilog govori i podatak da je agonist NMDA glutamatnih receptora (PCP) može izazvati psihotične simptome (62).

Recentnim istraživanjima *in vivo* uočene su promjene gubitka neurona u prefrontalnom i limbičkom sustavu koje su dijelom i posljedica gubitka neurona u GABA sustavu. Deficitarnost ovoga neurotransitorskog sustava ponekad se uočava i kompenzatornim porastom broja GABA receptora u CA1 području hipokampusa. Kako navedene promjene nisu samo karakteristika shizofrenih bolesnika nego i onih oboljelih od bipolarnog afektivnog poremećaja, može se pretpostaviti da bi promijenjena funkcija GABA sustava bila zajednički čimbenik rizika svih psihoza (63).

Najviše se spominje dopaminska hipoteza koja povezuje shizofreniju s pretjeranom aktivnošću dopamina (64). U početku se smatralo da povećana aktivnost mezolimbičkog dopaminskog puta dovodi do pojave pozitivnih simptoma, dok supstance koje djeluju antagonistički na D2 receptore smanjuju te simptome. Tako lijekovi koji pojačavaju aktivnost dopamina dovode do pojave psihoze, a antagonisti dopaminskih receptora afirmiraju antipsihotično djelovanje. Novija istraživanja nisu u potpunosti potvrdila prethodno navedenu povezanost dopaminske aktivnosti i simptoma shizofrenije. Naime, nova istraživanja više su sklona tome da je riječ o disregulaciji dopamina u mezokortikalnim projekcijama dopaminergičkih neurona u moždanu koru i time su potaknula reviziju dosadašnje dopaminske hipoteze (65). Dopaminska hipoteza je prva biološka teorija shizofrenije. Dopaminski sustav obuhvaća mezokortikalne, mezolimbičke, nigrostrijatalne i tuberoinfundibularne putove. Mezokortikalnoj regiji pripisuje se odgovornost za negativne simptome shizofrenije koji se javljaju kao posljedica hipofunkcije dopamina. Mezolimbički put povezan je sa željenim djelovanjem antipsihotika kojim se antagonističkim dopaminskim djelovanjem uklanjaju pozitivni simptomi jer je hiperaktivnost dopamina u toj regiji odgovorna je za nastanak pozitivnih simptoma. Nigrostrijatalni 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 (66). Mehanizam djelovanja antipsihotika temelji se na blokadi D2 receptora, a za terapijski učinak potrebno je da više od 65% lijeka bude vezano za receptore. Danas ne postoji niti jedan antipsihotik koji ne djeluje na dopaminske receptore (67). Smatra se da je klinički učinak lijeka jači što mu je veća sposobnost blokade dopaminskih receptora. D2 receptori smješteni su u kaudatumu, nukleusu akumbensu, olfaktornom tuberkulu i manjim dijelom u korteksu. Hiperaktivnost dopaminskog sustava izražena je u shizofreniji u mezolimbičkim 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 (68).

Iako je dopaminska hipoteza najzastupljenija, najstarijom se smatra serotoniniska hipoteza shizofrenije i ona datira od 1952. godine. LSD i meskalin koji su agonisti serotoniniskih receptora, mogu izazvati psihotična stanja koja nalikuju na shizofreniju. Otkriveno je petnaest podskupina serotoniniskih receptora, a za shizofreniju se smatraju najznačajniji 5-HT<sub>2</sub> receptori (69). Smatra se da serotoniniski sustav ima značajnu ulogu u nastanku pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije jer je riječ o abnormalnosti kortikalnih serotoniniskih receptora, te poremećaju njihove aktivacije u prefrontalnom korteksu, kao i polimorfizmu gena za serotoniniske receptore. Serotoniniski neuroni najvećim se dijelom nalaze u nuclei raphes (jezgre smještene u tegmentumu moždanog debla). Serotoniniski neuroni primaju ekscitatorna aferentna vlakna uglavnom glutamatnih neurona iz prefrontalnog korteksa, aferentna vlakna noradrenergičkih neurona ponsa, te inhibitorna vlakna GABA interneurona. Serotoniniski sustav je najaktivniji u periodu najsnažnije sinaptogeneze, te time dobiva važnu ulogu u procesu plastičnosti neokorteksa i subkortikalnih struktura. Serotonin potiče diferenciju glutamatnih neurona. Uključen je u većinu važnih funkcija poput budnosti, pamćenja i mišljenja, pozornosti. Poremećaj serotoniniskog sustava nije samo veza za shizofreniju, već ga se može naći i u anksioznim i poremećajima raspoloženja, opsesivno-kompulzivnom poremećaju, poremećaju prehrane (70).

Noradrenergička hipoteza datira unazad četrdeset godina i temelji se na hiperaktivnosti noradrenergičkih projekcija iz locus ceruleusa u moždano deblo, korteks i cerebellum uzrokujući tada agitaciju i niz senzoričkih informacija (71). Ako dođe do poremećaja u funkciji locus ceruleusa dolazi do dezintegracije procesuiranja informacija i miješaju se informacije iz okoline i iz unutrašnjeg svijeta bolesnika. Veliki broj antipsihotika pokazuje djelovanje na alfa i beta adrenergičke receptore čime se ostvaruje njihov antipsihotični učinak. Snižena noradrenergična aktivnost povezuje se s negativnim simptomima shizofrenije (72,73).

Acetil-kolin pokazuje inhibitorni učinak na oslobađanje dopamina u bazalnim ganglijima, te se na tome temelji kolinergička hipoteza. 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 jer se zna da acetil-kolin pokazuje inhibitorni učinak na oslobađanje dopamina u bazalnim ganglijima. Hiperaktivnost kolinergičkog sustava pridonosi pojavi negativnih simptoma shizofrenije ali i pogoršanju produktivnih simptoma (74).

U oboljelih od shizofrenije dokazana je hiperaktivnost histaminskog sustava. 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. Poboljšanje kognitivnih funkcija može se postići aktivacijom različitih neurotransitorskih sustava preko H3 receptora (75).

### **1.2.2. Psihodinamske teorije shizofrenije**

Za psihodinamske teorije je značajno da polaze od pretpostavke kako je shizofrenija funkcionalna psihoza. Svoje težište stavljaju na unutarnje psihodinamske procese ili na interpersonalne odnose. Shizofrenija može biti posljedica raznih fiksacija u psihoseksualnom razvoju, psihotrauma koja datira u rano djetinjstvo, konflikt ili zastoj unutar ličnosti, neprimjerenih mehanizama obrane, patološkog ili gubitničkog skriptiranja ili životnog scenarija, poremećaja vezanja za ljude i objekte (poremećaj attachmenta), nezadovoljenih temeljnih psihosocijalnih potreba, poremećene intrapsihičke dinamike ego stanja, deficita teorije uma i iskrivljene mentalizacije, reaktivacije obrazaca mišljenja i ponašanja koji su bili adaptivni u primitivnim fazama razvoja ljudske rase (76).

Shizofrenija se promatra kao skup pozitivnih i negativnih simptoma, te poremećenih interpersonalnih odnosa. Nakon narcističke povrede razvijaju se pozitivni simptomi koji su posljedica konflikta. Negativni simptomi deficitarne su prirode. Simptomi poremećenih odnosa odraz su kombinacije konflikta i deficita, a očituju se agresivnim i hostilnim ponašanjem (77).

Freudovi radovi tumače shizofreniju u svjetlu teorije libida na način da to smatraju posljedicom regresije libida na rane faze razvoja („narcistička neuroza“). Freud shizofreniju smatra kao rezultat nesposobnosti razvijanja ili gubitka objektnih odnosa (78). Prvo dolazi do povlačenja libida s objekata u vanjskom svijetu, zatim se povučeni libido locira u ego uzrokujući megalomaniju ili ponekad hipohondriju, te se na kraju počinju ispoljavati psihotični simptomi u trećoj tzv. „bučnoj fazi“. U shizofreniji se tako mogu razlikovati dvije skupine simptoma: simptomi regresije i simptomi restitucije. U prvu skupinu spadaju fantazije o propasti svijeta, tjelesne halucinacije, depersonalizacija, osjećaj grandioznosti, shizofreno mišljenje, hebefreni i neki katatoni simptomi. U regresiji ne postoji osjećaj realnosti. Oboljeli ne pravi razliku između sebe i okoline. Sumanutosti i halucinacije su simptomi restitucije i predstavljaju obnavljanje kontakta sa svijetom i pokušaj ponovnog uspostavljanja objektnih odnosa. Veliki broj simptoma u shizofreniji mogu se objasniti kao odraz ponovne aktivacije arhajskog primarnog procesa koji je način funkcioniranja nesvjesnog. Ego je u psihozi u službi Ida, stvara novi unutrašnji i vanjski svijet pod utjecajem nagonskih pulzija Ida (79).

Sullivan i Frieda Fromm-Reichman, suprostavljaju se tumačenju Freuda, te smatraju da shizofreni bolesnici razvijaju intenzivan transfer. Nastanak shizofrenije lociraju u rano razdoblje života i navode da shizofrenija nastaje zbog teškoća u ranim interpersonalnim odnosima (majka-dijete), što kasnije utječe na njihov transfer (80,81).

Margaret Mahler u svojim tumačenjima o nastanku shizofrenije objašnjava da shizofrenija nastaje zbog nemogućnosti bolesnika da postavi granice ega između sebe i vanjskog svijeta. Navedeno je rezultat nedovoljnog tjelesnog kontakta između majke i djeteta u vrlo ranoj fazi razvoja djeteta. Poremećena interakcija majka-dijete čini shizofreniju simbiotskim poremećajem. Majka neodgovarajuće zadovoljava potrebe djeteta što se uzima kao faktor okoline i faktor konstitucije kada potrebe djeteta ne može zadovoljiti radi hipersenzitivnosti i vulnerabilnosti djeteta. Problem nastaje onda kada postoji nemogućnost razrješenja simbioze majka-dijete i prelaska u fazu individualizacije, ili što je još gore, shizofrenija nastaje kao posljedica neuspostavljanja čvrste simbioze (82).

Robbins povezuje atrofiju korteksa i emocionalnu zaravnjenost, opisuje preosjetljivost na stimulaciju i poteškoće s koncentracijom kao česte značajke shizofrenih bolesnika. Putem koncepta konstitucionalne dijateze, on smatra da u osobe koja je predisponirana za razvoj shizofrenije, čimbenici okoline omogućavaju ili sprječavaju razvoj



kliničke slike. Sukladno tome, objašnjava odnos majka-dijete i time za razliku od ranijeg koncepta shizofrenogene majke govori o majci koja ne/odgovara djetetu. Postoje konstitucionalno zahtjevna i preosjetljiva djeca, s kojima majke ne mogu uspostaviti zadovoljavajući odnos. Druga mogućnost je da postoje majke koje su izvanprosječno uspješne u odgajanju takve zahtjevne i preosjetljive djece, te se tada neće razviti klinička slika shizofrenije (83).

Pretjerana osjetljivost na vanjske podražaje kao odraz konstitucije, središnji su defekt shizofrenije. Ovu teoriju zastupa Grotstein, te u nju najviše uključuje biologijsku osnovu. Smatra da oštećenje postoji na elektrofiziološkoj razini, a negativni simptomi su posljedica oštećenja tzv. barijere koja sprječava prejak prodor okolinskih podražaja (84).

Melanie Klein i njeni istomišljenici navode kako je shizofrenija posljedica reaktivacije konflikta fiksiranog u shizoparanoidnoj poziciji. To se događa unutar prvih šest mjeseci razvoja, a posljedično dovodi do raspada Ega. Mišljenja je da Ego postoji s rođenjem, rabi mehanizme obrane i formira primitivne objektivne odnose u fantazmima kao i u realnosti. Prvi parcijalni objekt s kojim dijete uspostavlja odnos je dojka, te ako dobiva dovoljno gratifikacije, dijete sječe ideju „dobre dojke“ ili suprotno „loše dojke“ koja je tada objekt njegovih sadističkih nagona. Postoji strah da bi loši objekti mogli prodrijeti u Ego i uništiti dobre objekte i Self. Ukoliko zakažu mehanizmi obrane u Egu dolazi do fragmentacije i njegovog oštećenja. Tako su stvoreni temelji za razvoj shizofrenije u kojoj je projektivna identifikacija u obliku splittinga dijelova selfa i njihovo projiciranje u druge/og ujedno i psihodinamska srž shizofrenije (85,86,87).

### **1.2.3. Genetika shizofrenije i čimbenici okoline**

Nasljeđivanjem duševnih bolesti bavi se genetika. Činjenica da se u nekim obiteljima duševne bolesti pojavljuju češće nego u drugim otvorila je put ovim istraživanjima. Genetička i genomska istraživanja iz područja shizofrenije do danas su dala neke odgovore vezano uz etiologiju ovog poremećaja (88). Osnovno je da se shizofrenija ne može objasniti kao isključivo posljedica genetskog zbiljevanja, već je za njen razvoj bitno i djelovanje čimbenika iz okoline. Naime, riječ je o poligenomskom načinu nasljeđivanja, a ne o jednostavnom

mendelskom načinu gdje je način nasljeđivanja jednostavan, monogenski. Zadnjih nekoliko desetljeća puno se ulagalo u genetska istraživanja, te se danas može potvrditi ključna uloga DNA u etiologiji (89,90). Polimorfne varijante u DNA sekvenci obično su uzrokovane točkastim mutacijama, insercijama i delicijama određenih dijelova DNA, te promjenom duljine restrikcijskih fragmenata. Međutim fenotip kliničke slike shizofrenije izuzetno je složen i udaljen od primarnog genotipa i predstavlja produkt genotipa, vanjskih utjecaja i iskustava.

Već se ranije vidjelo da ukoliko su oba roditelja oboljela, učestalost pojave shizofrenije kod djece iznosi 45-50 %. Adoptivne studije također su potvrdile genetsku komponentu u shizofreniji. Studije upućuju na povezanost HLA-A9 i shizofrenije, a u centru pažnje su kromosomi 6,8,22,1,7,12 i 13. Genetski čimbenik značajniji je kod shizofrenije neparanoidnog tipa u odnosu na paranoidni. Današnja saznanja idu u prilog tome da je genetska podloga rezultat utjecaja više gena s malim pojedinačnim učinkom na rizik obolijevanja (91). Među tim genima naročito su važni i do sada ispitani 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). Obzirom na dopaminsku teoriju shizofrenije, osobito je interesantan COMT gen. Ovaj gen na kromosomu 22q11 pokazuje funkcionalni polimorfizam (Val108/158Met) pri čemu Met alel dovodi do četiri puta manje aktivnosti enzima COMT što za posljedicu ima povećanu dostupnost dopamina u prefrontalnom korteksu. Val/Val genotip nosi povećan rizik za shizofreniju, dok je Met/Met genotip odgovoran za bolje kognitivne funkcije (92). Najnovija saznanja idu u smjeru da su stotine ili tisuće gena uključene u genu shizofrenije, te je prema poligenetičnom multifaktorijskom modelu, shizofrenija posljedica kombiniranog djelovanja gena u interakciji s čimbenicima okoline (93).

Okolinski čimbenici prijeko su potrebni kako bi se razvila slika poremećaja. U okolišne čimbenike se ubrajaju: infektivni agensi, komplikacije u gestaciji i porodu, štetna uporaba psihoaktivnih tvari (94).

Virusna hipoteza već više od četrdeset godina zaokuplja pažnju i interes. Objašnjava nastanak shizofrenije infekcijom retrovirusom i 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 (95). 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 osjetljivoj razdoblju aktivne migracije neurona. Postoje studije koje govore u prilog virusima kao provocirajućim faktorima, ali i one koje nisu našle tu povezanost. Torrey je izradio teoriju na osnovu anatomske tumačenja. Virusi ulaze u kranijalnu šupljinu putem nervusa trigeminusa kroz foramen rotundum. Latentno mogu inficirati medijalni temporalni korteks i reaktivirati se u ranoj odrasloj dobi stvarajući simptome shizofrenije. Drugi pak istraživač po imenu T.J. Crow navodi da se kod svih psihoza radi o virusnim genima integriranim u genom pacijenta. Time se tumači i dob i periodicitet poremećaja. Radi se o retro virusima, a on je virogen ili nasljeđen od roditelja ili stečen kao rezultat transpozicije u ranom razvitku. Virogen obično dolazi do izražaja u vrijeme razvoja odnosno povećanja rasta mozga, pa je time i blizak cerebralnom dominantnom genu (96).

Kasnijem razvoju shizofrenije mogu pridonijeti komplikacije u gestaciji i porodu (97). Geni koji su odgovorni za sklonost shizofreniji mogu promijeniti embrionalni i fetalni razvoj na način koji uzrokuje komplikacije tijekom gestacije ili u porodu. Jedna od teorija povezuje porođajne komplikacije i shizofreniju na način da bi određeni utjecaji na mozak u vrijeme embrionalnog ili fetalnog razdoblja povećali istovremeno rizik porođajnih komplikacija i kasnijeg razvoja shizofrenije (98). Postoji i teorija koja navodi da hipoksija mozga tijekom gestacije ili u porodu može izazvati kasniju sklonost prema razvoju shizofrenije.

Dalje se spominje niz čimbenika okoline za koje se pretpostavlja da bi mogli utjecati na razvoj shizofrenije kao što su buka, naseljenost, zagađenje, intenzitet stresa i sezonski nevirusni čimbenici (99).

Tako 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 (100,101).

Teški metali poput cinka, magnezija i selena spominju se u procesu nastanka shizofrenije. 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.

Shizofrenija kao neuropatološki i neurorazvojni poremećaj je rezultat interakcije nasljednih sklonosti i rizičnih čimbenika okoline. Budući da se u dosadašnjim istraživanjima nije uspio u potpunosti izolirati niti jedan čimbenik, za očekivati je da će se buduća istraživanja etiologije shizofrenije najviše baviti uzajamnim međudjelovanjem genetskih i okolinskih čimbenika.

### **1.3. Shizofrenija-razvojne faze**

Još nema općeprihvaćene sheme po kojoj bi se definirale razvojne faze ovog poremećaja. Obzirom da je shizofrenija povezana sa složenim patofiziološkim procesima, razlikujemo faze: shizotaksije, shizoidije, shizotimije, shizotipije, shizoakrije, te rezidualnu shizofreniju. Najčešće se upotrebljava podjela shizofrenije na premorbidnu fazu, prodromalnu fazu, psihotičnu fazu i post-psihotičnu ili rezidualnu fazu.

Oboljeli pokazuju jasne premorbidne kognitivne, emocionalne i bihevioralne karakteristike. Prisutne su promjene u ponašanju poput povlačenja i izolacije, sporiji psihomotorni razvoj, slabije kognitivno funkcioniranje, poremećaji pažnje, smetnje govora, blaža neurološka odstupanja i emotivna udaljenost. Ove promjene uočene su u osoba koje su kasnije razvile shizofreniju. Navedene promjene ustvari su rezultat promijenjene neuroplastičnosti mozga. Što je lošije premorbidno funkcioniranje ranije se javljaju psihotične epizode, jače su izraženi negativni i kognitivni simptomi. U oboljelih s reaktivnom shizofrenijom premorbidno je funkcioniranje zadovoljavajuće. Bolest započinje s

prodromalnom fazom preskačući premorbidu. Premorbidna, a zatim prodromalna faza karakterizira procesnu shizofreniju. Proces tako kreće s osamljivanjem, neprilagodljivošću i lošim socijalnim vještinama. Neurokognitivni deficit i shizoidno ponašanje rani su znakovi kasnijeg razvoja shizofrenije.

Prodromalnu fazu susrećemo u 75% oboljelih i ova faza prethodi psihotičnim simptomima. Simptomi i znakovi prodromalne faze su: poteškoće s koncentracijom, napetost, depresivno raspoloženje, smetnje spavanja, disfunkcionalnost, zapuštenost. Prosjek trajanja ove faze su dvije godine. Prodromalna faza nalik je adolescentskoj krizi i stoga ju se može razlučiti ukoliko su prisutni sljedeći znakovi:

- 1.) Značajna socijalna izolacija ili povlačenje;
- 2.) Značajno oštećeno socijalno funkcioniranje i obavljanje zadataka;
- 3.) Značajne posebnosti u ponašanju;
- 4.) Značajno zapuštanje osobne higijene i izgleda;
- 5.) Zaravnjen ili neprimjeren afektivitet;
- 6.) Digresivan, nejasan, preopširan (pretjerano elaborirajući) ili cirkumstancijalan govor ili osiromašenje govora;
- 7.) Čudna vjerovanja ili magijsko mišljenje;
- 8.) Neuobičajni perceptivni doživljaji i iskustva;
- 9.) Značajan nedostatak inicijative, interesa ili energije.

Jasna klinička slika tj. jasni psihotični simptomi ujedno označavaju prvu psihotičnu epizodu. Klinička slika uključuje:

- 1.) Simptome sumanute distorzije realiteta i sumanutog doživljaja sebe, drugih i stvarnosti;
- 2.) Simptome povlačenja iz realiteta u svoj bizarni svijet;
- 3.) Simptome mentalne dezorganizacije i dezintegracije psihičkih funkcija;
- 4.) Simptome poremećenog ponašanja i socijalne disfunkcionalnosti;
- 5.) Različite druge simptome kao što su agresivnost, depresivnost, seksualne disfunkcije, poremećaji spavanja, itd.

U prvoj psihotičnoj epizodi jasno su izraženi pozitivni simptomi ali su prisutni i negativni simptomi. U rezidualnoj fazi prisutni su simptomi oslabljenog mentalnog funkcioniranja i osiromašenja ličnosti. Negativni simptomi koji dominiraju odraz su neurodegenerativnih promjena. Pozitivni simptomi obično su ublaženi. Ovoj fazi svakako mora prethoditi barem jedna epizoda shizofrenije. Može označavati prijelaz između psihotične epizode i remisije ili označavati kronifikaciju poremećaja. Na kronifikaciju svakako utječu i upozoravaju ponavljajuće psihotične epizode (1).

#### **1.4. Kognitivna oštećenja, tijek i liječenje poremećaja**

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 su kod drugih cijelo vrijeme prisutni simptomi koji zahtijevaju učestalo ili stalno bolničko liječenje (102).

Kognitivna disfunkcionalnost često je prisutna u oboljelih od shizofrenije. Danas se stručnjaci na polju kognicije slažu s mišljenjem Bleulera i Kraepelina da je kognitivni deficit primarno obilježje shizofrenije. Posljednjih godina sve je više izraženo uvjerenje kako je neurokognitivni deficit fundamentalna značajka shizofrenije, a ne odraz simptoma ili posljedica liječenja. 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. Neovisan je o pozitivnim simptomima, a traje i nakon nestanka akutnih simptoma poremećaja. Češće je povezan sa negativnim simptomima (103). Svi aspekti kognicije su oštećeni u shizofreniji. Klinički značajan deficit u barem jednoj kognitivnoj domeni ima 90% bolesnika. Najkonzistentniji nalaz kognitivnog deficita su smetnje učenja, pamćenja i pažnje, te oštećenja izvršnog funkcioniranja, vizuospacijalnih sposobnosti i jezika. Neurokognitivni deficit prisutan je i prije pojave pozitivnih simptoma (104). 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 za koji se donekle može smatrati da je znak kognitivne disfunkcije. Sve više se smatra da je po pitanju kognicije u shizofreniji, deficitarna i disfunkcionalna socijalna kognicija. Ona je tijesno povezana s funkcionalnim ishodom bolesti i kvalitetom života oboljelih. Poremećaj kognitivnog funkcioniranja nije nužno povezan s primarnim poremećajem inteligencije. 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 (105).

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 (106).

Prognoza poremećaja uvelike je bolja u onih bolesnika koji su uspješnije reintegrirani u društvo i prihvaćeni od svojih obitelji. Današnja terapijska sredstva (antipsihotici, elektrostimulativna terapija, psiho i socioterapijske metode) mijenjaju kliničku sliku, tijek i prognozu poremećaja, ali ipak nema metode koja može u potpunosti 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 (107).

## **1.5. Klasifikacija shizofrenije**

Temelj klasifikacijama u današnjem smislu postavio je E. Kraepelin. Klasifikacija bolesti i poremećaja potrebna je kako bismo te kategorije učinili jednoznačnima i jedinstvenima, te kako bismo se što bolje i praktičnije sporazumijevali.

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) i Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (engl Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders; DSM) (108,109). U kliničkom radu i istraživanjima najčešće se upotrebljava DSM klasifikacija.

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 2016. godine. Opći dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10 klasifikaciji (temelje se na Schneiderovim simptomima I reda):

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 poluuobličenim 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.

MKB-10 uvažava koncept patognomoničnosti pa je dovoljno prisustvo samo jednog od četiri patognomonična sindroma, simptoma ili znaka.



## 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

Paranoidnu shizofreniju obilježava prisutnost sumanutih ideja i slušnih halucinacija, a kognitivne funkcije i osjećaji su relativno očuvani. Još se javljaju i anksioznost, srdžba, suzdržanost i svadljivost, afektivna zaravnjenost. Od sumanutih sadržaja najčešće su prisutne ideje praćenja i proganjanja, ideje odnosa, veličine. Još se javljaju i religiozne, somatizacijske sumanutosti i patološke ljubomore. Slušne halucinacije su u vidu glasova koji su pogrđni, neprijateljski. Česti su agresivni ispadi i suicidalnost potaknuti imperativnim halucinacijama. Ovaj oblik shizofrenije najčešće se javlja pod kraj drugog i početkom trećeg desetljeća života. Prognoza je daleko bolja u odnosu na druge tipove shizofrenije.

Hebefrena shizofrenija još se naziva i dezorganizirani tip shizofrenije. Ovo je najteži oblik shizofrenije. Obilježja su: bizarno ili blesasto ponašanje, nepovezan govor i osjećajna tupost, prisutnost neodgovarajućih osjećaja. Ovaj oblik shizofrenije najbliži je dementia praecox opisu Kraepelina. Počinje u vrijeme puberteta ili rane adolescencije, a prognoza je loša zbog progredirajućeg toka i propadanja ličnosti. Dominira dezorganizirano, čudno i promjenjivo ponašanje, problemi u održavanju osobne higijene, odijevanja, hranjenja i sl. Prisutna je sklonost pseudofilozofiranju. Mogu biti prisutni i tjelesni simptomi ali i bizarne

hipohondrijske ideje koji u početku prikrivaju pravu sliku. Dezintegracija ličnosti daleko brže nastupa nego u drugim oblicima shizofrenije. Karakteristika ovog oblika shizofrenije je besmisleno i djetinjasto ponašanje, smijuljenje i smijeh bez prave afektivne pratnje, a sve uz bizarne i manirirane kretnje. Dugoročno je prognoza lošija od drugih oblika shizofrenije.

Katatonu shizofreniju obilježavaju psihomotorne smetnje u vidu usporenosti, zakočenosti i nepokretnosti (katatoni stupor) ili sasvim suprotno, pojačana motorička aktivnost (katatoni nemir). Izraženi su mutizam, negativizam, neobični voljni pokreti, eholalija i ehopraksija. Tijek je intermitentan uz dobre remisije, a prognoza povoljna. Počinje naglo s navršenom punoljetnosti i razvija se u smjeru katatonog stupora ili pak posve suprotnog, katatonog nemira. Osobito je upečatljiv u katatonom stuporu fenomen psihičkog jastuka kada bolesnik gornjim dijelom prsnog koša ne dodiruje krevet - katelepsija. Istovremeno je svijest nepomućena i oboljeli dobro registriraju zbivanja u okolini mada se čini suprotno. Izlazak iz stupora može biti iznenadan ali i postepen. U katatonom nemiru oboljeli je neobuzdan, galami, viče i govori nepovezano. Može se razodjenuti i dalje neprimjereno ponašati, napasti nedužnog prolaznika. Ne spava, odbija hranu i tekućinu, te tako može ugroziti tjelesno zdravlje.

Shizofrenija simplex je neproduktivna forma shizofrenije. Počinje postupno i nastavlja kroničnim tijekom što znači da nema jasnih faza akutizacije, a niti remisije. Počinje u adolescentnoj dobi, simptomi se razvijaju postupno, osoba se izolira od drugih, povlači u sebe, zapušta svoj izgled, nema zanimanja za suprotni spol, djeluje ravnodušno, teško je razgraničiti ovo ponašanje od shizoidnog. Produktivni simptomi poput iluzija i halucinacija su vrlo oskudni. S vremenom bolesnik sve više socijalno propada, ne radi, ne druži se, živi u siromaštvu, satima sjedi ili leži i to mu ne smeta.

Za rezidualnu shizofreniju je karakteristično nepostojanje upadljivih simptoma poput halucinacija, sumanutih ideja, dezorganiziranog ponašanja, a dogodila se barem jedna epizoda shizofrenije. Više su prisutni negativni simptomi poput tuposti, bezvoljnosti, siromaštvo govora i čudno ponašanje. Tijek poremećaja je takav da postoje faze potpunog povlačenja simptoma koje se izmjenjuju sa fazama rezidualnih simptoma.

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 je izašlo još šest 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) (109). Izdanje (DSM-IV-TR) objavljeno je 2000. godine (110). Najnovije izdanje ove klasifikacije (DSM-5) objavljeno je u svibnju 2013. godine, a pred kraj 2014 godine objavljen je i prijevod na hrvatski jezik (111).

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).

DSM-IV 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

**Promjene u kriterijima za shizofreniju u DSM-5 klasifikaciji, a u odnosu na prethodnu DSM-IV klasifikaciju su:**

- 1.) Ukidanje posebnog određivanja bizarnih sumanutosti i Schneiderovih slušnih halucinacija prvog reda (npr. dva ili više glasova koja razgovaraju), što je dovelo do potrebe ispunjenja barem dva simptoma iz Kriterija A za postavljanje bilo koje dijagnoze shizofrenije;
- 2.) Dodatni zahtjev da barem jedan od simptoma Kriterija A mora biti: sumanutosti, halucinacije i disocirani govor.

DSM-IV podtipovi shizofrenije su uklonjeni zbog njihove ograničene dijagnostičke stabilnosti, niske pouzdanosti i slabe valjanosti. Umjesto podtipova, u Trećem dijelu DSM-5 uveden je dimenzionalni pristup ocjene težina osnovnih simptoma shizofrenije kako bi se prikazala važnost heterogenosti u vrsti i težini simptoma kod oboljelih od psihotičnih poremećaja.

## **1.6. Mjerne skale u shizofreniji**

Mjerne ocjenske skale nekada su se najviše upotrebljavale u kliničkim istraživanjima kako bi se što vjernije objektivizirao odgovor na ispitivani lijek. Isto tako se koriste u znanstveno-istraživačkom radu kako bi se na osnovi dobivenih rezultata formirali određeni zaključci i potaknula nova razmišljanja. S vremenom su neke od skala i upitnika zaživjele i u svakodnevnoj kliničkoj praksi pridonoseći time kvaliteti i učinkovitosti dijagnostike i liječenja. Danas je u upotrebi veći broj polustrukturiranih i strukturiranih psihijatrijskih intervjua, upitnika, mjernih tj. dijagnostičkih skala koje slijede odgovarajuće kriterije zadane u postojećim klasifikacijama i na taj način postavljaju ili isključuju određenu dijagnozu tj. prate tijek liječenja i oporavka. Present State Examination (PSE-9), Composite International Diagnostic Interview (CIDI) i Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) razvijeni su od strane SZO i slijede MKB-10 (112,113,114,108). Izrađeni su i kompjutorski programi (CATEGO-5) pomoću kojih se opservirani simptomi mogu kodirati i analizirati (112). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) i Schedule for Affective Disorders-life time version (SADS-L), Diagnostic Interview Schedule (DIS) i Structured Clinical Interview for Axis I DSM-IV Disorders (SCID) slijede kriterije iz DSM klasifikacije (115,116,117,118).

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) i Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) su najviše upotrebljavane skale (119,120). PANSS mjernu skalu 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). Mjernu skalu 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 (121). 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. Svaki ispitivač koji primjenjuje ovu skalu mora prethodno proći edukaciju iz PANSS-a.

## **1.7. Antipsihotici**

Antipsihotici su otkriveni prilikom istraživanja lijekova koji primarno nemaju psihijatrijsku indikaciju. U postupku traženja novih antihistaminika i antiemetika iz opioidnog analgetika petidina razvijen je haloperidol. J. Delay i P. Deniker su 1952. godine u Francuskoj otkrili klorpromazin koji je otvorio put za razvoj brojnih drugih antipsihotika. Temelj liječenja shizofrenije je primjena antipsihotika (122,123). Drži se da u svijetu postoji više od 60 antipsihotika koji su u kliničkoj primjeni. U njihovom djelovanju razlikujemo rane i kasne učinke. Rani učinci odvijaju se putem blokade neurotransmitorskih receptora, dok su kasni posljedica promjene u ekspresiji gena koja dovodi do neuronske regeneracije. Svake godine pojavljuje se nekoliko novih antipsihotika i ne postoje dva antipsihotika sa jednakim svojstvima. Antipsihotici se međusobno razlikuju prema intenzitetu blokade dopaminskih i drugih receptora, brzini disocijacije sa receptora i prema afinitetu spram drugih sustava: serotoninski, histaminski, kolinergički, gabaerģički i ostali (124,125). Pojedini tipovi receptora razlikuju se prema afinitetu za dopamin. Najveći afinitet imaju D3 (nanomolarne koncentracije), zatim D5 i D4 (submikromolarne koncentracije) i zatim D1 i D2 (mikromolarne koncentracije) receptori. 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 (126). Učinkovitost antipsihotika mjeri se prema okupiranosti dopaminskih receptora. Antipsihotik nije učinkovit ukoliko nije okupirano više od 50 % D2 receptora. S druge pak strane, prevelika okupiranost D2 receptora rezultirati će nastankom nuspojava. Drži se da je 65 % zauzetost antipsihotikom D2 receptora u strijatumu optimalna, jer će tada najviše doći do izražaja učinkovitost antipsihotika, a mogućnost razvoja nuspojava je mala. Ukoliko je ona veća od 78 %, tada će rezultirati ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) koje su vrlo neugodne za pacijenta i utječu na suradljivost i kvalitetu daljnjeg liječenja. Okupiranost receptora veća od 80 % ne dovodi i do veće učinkovitosti antipsihotika. Takva okupiranost dovodi do razvoja niza nuspojava radi povećanog izlučivanja acetilkolina u interneuronima strijatuma koji aktivacijom muskarinskih M1 receptora dovode do EPS. Inače, aktivnost tih kolinergičkih interneurona inhibirana je dopaminom putem D2 receptora (127).

U izbjegavanju i ublažavanju EPS nuspojava tri su načina:

1. sniženje doze antipsihotika;
2. primjena blokatora M1 receptora- Akineton (biperiden) i
3. promjena antipsihotika-zamjena aktualnog antipsihotika s antipsihotikom koji je slabiji D2 blokator ili M1 antagonist.

Osobito je važno da okupiranost D2 receptora u području hipofize ne prelazi 72 %, jer tada dolazi do porasta prolaktina u plazmi i posljedičnih nuspojava. U svom djelovanju antipsihotici se natječu s endogenim dopaminom za mjesta na dopaminskim receptorima. Atipični antipsihotici imaju konstantu disocijacije s D2 receptora manju od endogenog dopamina, što 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. Zbog brze disocijacije imaju manje ekstrapiramidnih nuspojava i hiperprolaktinemije kao nuspojave (128).

U načinu djelovanja na simptome shizofrenije, osim učinka na D2 receptore, afinitet antipsihotika na ostale receptorske sustave pokazao se vrlo značajan. Farmakokinetika antipsihotika ima vrlo veliku važnost za njihov način djelovanja. Ovisno o poluvremenu eliminacije lijeka, ovisi i dužina njegovog djelovanja, a o vremenu postizanja ravnotežne koncentracije ovisi brzina učinka i pojava neželjenih reakcija. Kao glavni uzrok farmakokinetičkih razlika antipsihotika smatra se njihovo metaboliziranje putem enzima citokroma P450 (CYP). Poznato je oko 10 skupina ovih enzima koji su smješteni u

hepatocitima. Velike su razlike u aktivnosti enzima citokroma među pojedinim osobama. Prevelikim induciranjem enzima gubi se učinkovitost lijeka, a povećanom inhibicijom enzima povećava se mogućnost nastanka nuspojava pa sve do razine toksičnosti antipsihotika. Aktivnost sustava enzima citokroma P450 ovisi i o spolu. Kod žena je slabija aktivnost enzima CYP 1A2, što je najvjerojatnije posljedica metaboliziranja estrogena tim putem. Jako je važno obratiti pozornost na to da li je pacijent pušač, jer pušenje inducira ove enzime. Tako će kod nepušača biti potrebna dvostruko manja dnevna doza antipsihotika u odnosu na pušača (129,130,131).

Recentna randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana, nezavisna i multicentrična, 18-mjesečna CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) studija sponzorirana od NIMH (National Institute of Mental Health) ukazala je na terapijske prednosti novih antipsihotika (132). Moderna psihijatrija danas raspolaže velikim brojem antipsihotika koji su unaprijedili liječenje oboljelih od shizofrenije. Svakodnevno se služimo podjelom antipsihotika na klasične ili konvencionalne antipsihotike i na atipične antipsihotike („noviji antipsihotici“, „novi antipsihotici“, „antipsihotici druge i treće generacije“). Klasični antipsihotici pokazuju 20-30 puta veći afinitet za D2 nego za D3 receptore, dok novi antipsihotici imaju 2-3 puta veći afinitet za D3 nego za D2 receptore. Dostupnost novih antipsihotika pozicionirala ih je kao prvu liniju izbora u liječenju prve psihotične epizode, shizofrenije te općenito u liječenju psihotičnih poremećaja. Tome pridonosi i njihova učinkovitost na negativne i kognitivne simptome, te daleko pošteniji profil u odnosu na nuspojave. Kada se uspoređuje njihova blokada dopaminskih i serotoninskih receptora, blokiranje serotoninskih receptora jače je izraženo od blokiranja dopaminskih receptora. Važna je i selektivnost za određena područja u mozgu. Tako novi antipsihotici 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. Novi antipsihotici imaju afinitet i za noradrenergičke, acetilkolinske, histaminske, dopaminske i druge podtipove receptora, a brza disocijacija novih antipsihotika sa D2 receptora omogućava fiziološku transmisiju dopamina i time povoljniji profil nuspojava (131).



### **1.7.1. Kvetiapin**

Kvetiapin je antipsihotik iz skupine dibenzotazepina koji je po svojoj strukturi sličan klozapinu ali pokazuje određene farmakološke razlike kao npr. da ima antikolinergički učinak. Pokazuje afinitet za 5HT<sub>2</sub> i dopaminske D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> receptore (133). Obzirom da okupiranost D<sub>2</sub> receptora ovim lijekom ne prelazi nikada granicu od 65 % bez obzira na dozu lijeka, on nikada ne uzrokuje ekstrapiramidne simptome i znakove (134). Djeluje i na druge receptore te ima antiadrenergički i antihistaminski učinak. Metabolit kvetiapina N-desalkilkvetiapin ima učinak blokade noradrenalinskog transportera što pridonosi antidepresivnom učinku kvetiapina (135). Dnevna doza je u rasponu od 150-800 mg.

### **1.7.2. 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 (131). 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 (136). 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“ (137,138).

Zadnjih nekoliko godina sve više se koristi dugodjelujući oblik risperidona pod nazivom Rispolept Consta (139). Riječ je o parenteralnom pripravku koji se aplicira u glutealni mišić svaka dva tjedna u jednoj od raspoloživih doza (25mg, 37,5mg i 50mg). Od kada je u primjeni, zabilježen je puno veći broj stabilnih i dugotrajnih remisija osobito u mlađih bolesnika što govori u prilog da je dugodjelujući lijek važan u doprinosu bolje i kvalitetnije suradnje bolesnika (140). Zabilježeni broj nuspojava je daleko manji od oralnog oblika zahvaljujući poštenijoj farmakokinetici ovog lijeka (141). Nerijetko se u svakodnevnoj kliničkoj praksi kombinira sa malim dozama klozapina (25mg-50mg) (142).

### 1.7.3. 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 antiemetički učinak. Afinitet prema 5HT<sub>6</sub> receptorima povezuje se s pozitivnim utjecajem na kognitivne funkcije (131). Olanzapin je lijek jako dobre podnošljivosti i velike sigurnosti primjene. Ima izrazito mali potencijal izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava (143). 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 (144). Raspon doze olanzapina kreće se od 5-20 mg/dan (145).

Unazad nekoliko godina, a zahvaljujući sve većoj dostupnosti, primjenjuje se dugodjelujući oblik olanzapina pod nazivom ZypAdhera. Riječ je o intramuskularnom pripravku koji se daje u glutealni mišić u periodima od 2-4 tjedna ovisno o dozi i stanju bolesnika. Raspoložive su doze od 210mg, 300mg i 405mg. Bolesnici na ovoj terapiji zadržavaju dugo zadovoljavajuću remisiju, a profil nuspojava (metaboličke nuspojave) daleko je manji nego u oralnom obliku olanzapina (146,147).

### 1.7.4. Aripiprazol

Jedan od najnovijih lijekova dostupnih na našem tržištu je aripiprazol koji ima specifičan farmakodinamski profil u odnosu na ostale antipsihotike, te ga se još naziva i bifazični psihofarmak. Pripada skupini novih antipsihotika treće generacije. Opisuje se kao stabilizator i modulator dopaminskog sustava koji ima specifično terapijsko kliničko djelovanje i odsustvo određenih nuspojava koje imaju drugi antipsihotici (148). Naime, on djeluje kao antagonist D<sub>2</sub> receptora ali i kao parcijalni agonist D<sub>2</sub> receptora, a sve ovisno o hiper ili hipodopaminergiji. On je tako dopaminski stabilizator ili modulator, a ujedno i stabilizator

raspoloženja. U manjim dozama pojačava, a u većim dozama smanjuje aktivnost dopaminskog sustava. Aripiprazol je i parcijalni agonist 5-HT1A i antagonist 5-HT2A receptora. Antagonist je 5-HT7 receptora i parcijalni agonist 5-HT2C receptora (149). Smanjuje poriv i žudnju za uzimanjem kokaina i alkohola u shizofrenih bolesnika, te dokazan povoljan učinak na kompulzivne simptome koji znaju biti prisutni u oboljelih od shizofrenije. Osim navedenog, aripiprazol može poboljšati kognitivne funkcije i socijalno funkcioniranje u oboljelih (150).

Kako se pokazao vrlo učinkovitim i sigurnim lijekom, učinjen je pomak u vidu stvaranja dugodjelujućeg pripravka pod nazivom Abilify Maintena u dozama od 300mg i 400mg koje se apliciraju u glutealni mišić svaka 4 tjedna (151,152).

#### **1.7.5. Ziprasidon**

Ziprasidon je derivat benzistiazola koji pokazuje jak antagonistički učinak na serotoninske 5HT2A i dopaminske D2 receptore, te agonistički učinak na serotoninske 5HT1A receptore (153). Upravo ovaj učinak ziprasidona dovodi do porasta dopamina u prefrontalnom korteksu, što ima pozitivan terapijski učinak na negativne i depresivne simptome shizofrenije (154). 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 (155).

#### **1.7.6. Klozapin**

Klozapin je prvi antipsihotik druge generacije. Derivat je dibenzepina koji je otkriven 1958. godine. Tijekom 70-tih godina ulazi u kliničku primjenu da bi zatim ubrzo bio povučen radi agranulocitoze (156). 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. Pokazuje 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 (157). 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 (158). Vrlo je učinkovit u otklanjanju hostilnosti i agresivnog ponašanja. Zbog širokog spektra djelovanja na neurotransitorske receptore, klozapin se najčešće primjenjuje u monoterapiji (159). Uobičajni raspon doza je 300-450 mg/dan.

### **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 (160). 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 (161).

### **1.7.8. Amisulpirid**

Amisulpirid je antipsihotik iz skupine benzamida. Selektivni je blokator D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> receptora. Pri niskim dozama pojačava otpuštanje dopamina u limbičkom sustavu i strijatumu i to selektivno na način da je otpuštanje dopamina veće u limbičkom sustavu (162). 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 (163). Tada je veća mogućnost nastanka ekstrapiramidnih nuspojava i povećanja razine prolaktina (galaktoreja, amenoreja). Raspon doza je od 400-800 mg/dan (164).

### **1.7.9. Sertindol**

Sertindol je imidazolidinski derivat koji ima jak afinitet za D2 i 5HT2A receptore, te nešto slabiji afinitet za 5-HT2C, alfa-1 i alfa-2 adrenergičke receptore (165). Učinkovit je pri umjerenoj okupiranosti D2 receptora u strijatumu (52-68 %) dok je istodobno okupiranost serotoninskih 5HT2 receptora potpuna. Ovaj lijek već u niskim dozama djeluje na brojne receptore: antagonistički na 5HT2C i 6HT6 receptore uz izostanak antimuskarinskog i antikolinergičkog djelovanja, što se sve dovodi u vezu s povoljnim djelovanjem na kognitivne funkcije shizofrenog bolesnika (166). 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 (167).

### **1.7.10. Paliperidon**

Paliperidon je aktivni metabolit risperidona, poznat i kao 9-hydroxyrisperidon, antipsihotik iz nove skupine antipsihotika. Dopaminski je antagonist i 5-HT2A antagonist. Antagonist je alfa1 i alfa2 adrenergičkih receptora i H1 histaminskih receptora. Ima manji afinitet prema D4 receptorima u odnosu na risperidon (168). Oralni oblik posebno je formuliran i funkcionira kao OROS sporootpuštajuća tableta koja se primjenjuje jednom dnevno (169).

Zahvaljujući dobrom učinku na pozitivne, negativne, kognitivne i afektivne simptome, te dobrom profilu nuspojava, razvijen je ubrzo dugodjelujući oblik paliperidona (170). Radi se o injekciji koja je poznata pod nazivom Xeplion i primjenjuje se intramuskularno u deltoidni ili glutealni mišić (prema izboru bolesnika) u intervalima od svakih 28 dana i u dozi od 75mg, 100mg i 150mg. Kako je navedeni dugodjelujući

antipsihotik pokazao izvrstan učinak u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a osobito u tretmanu prvih psihoza, shizofrenih bolesnika mlađe životne dobi, učinjen je i korak dalje (171,172,173). Kako se uspjelo stabilizirati molekulu lijeka, po prvi puta u psihijatrijskoj praksi stvoren je antipsihotik sa produženim djelovanjem koji se primjenjuje u intervalima od svaka tri mjeseca, što za bolesnika znači ukupno četiri aplikacije godišnje.

## **1.8. Rane intervencije**

Još je 1927. godine Sullivan napisao da psihijatri vide previše konačnih stanja, a premalo se bave prepsihotičnim pacijentima. Tako je koncept ranih intervencija u današnjoj psihijatriji zapravo ponovno otkrivanje prošlosti. U radovima Crowa i suradnika pojavio se koncept rane psihoze 1980. godine. Istraživanja Faloona, McGlashana i McGorryja 1990. godine formalizirala su primjenu postojećih saznanja o prevenciji psihotičnih poremećaja, te je ona dobila velik i zaslužen značaj od tada pa sve do današnjeg vremena. Psihijatri su si postavili pitanje mogu li se pozitivni rezultati prevencije u somatskoj medicini primijeniti i na prevenciju kod psihotičnih poremećaja (174,175). Tako su nastali programi diljem svijeta koji se bave ranom prevencijom psihoza. Neki od njih usmjereni su na rano otkrivanje i prepoznavanje prodroma (EPPIC, TIPS), dok su drugi usmjereni na intervencije u već otkrivenih psihoza (IRIS) (176,177). Projekti se isto tako razlikuju i prema načinu financiranja. Dok je u nekih financiranje vremenski ograničeno, drugi imaju trajnu financijsku podršku.

EPPIC program (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre), Melbourne, Australia, je program koji je započeo sa svojim djelovanjem 1984. godine. Čini ga specijalizirani odjel za prve psihoze u sklopu glavne psihijatrijske bolnice u Melbourneu. Iskustvo sa prvim psihotičnim epizodama, dovelo je do prepoznavanja posebnih potreba te skupine pacijenata, ali i do shvaćanja nedostataka programa koji su ograničeni samo na hospitalne uvjete. Program je započeo sa radom 1992. godine i za cilj ima smanjenje primarnog i sekundarnog morbiditeta. Cilj programa je i smanjenje traumatskih iskustava i

stigmatizacije mladih pacijenata zbog hospitalnog liječenja (178). Ključne sastavnice EPPIC programa su:

- mobilni timovi za procjenu (assessment) i liječenje-YAT (The Youth Access Team)
- bolnička jedinica sa 16 kreveta
- grupni psihoterapijski program
- kognitivno orijentirana psihoterapija ranih psihoza-COPE
- rad s obiteljima
- služba za individualno procjenjivanje i evaluaciju kriza-PACE clinic (the Personal Assessment and Crisis Evaluation clinic)

Multidisciplinarni mobilni tim za procjenu i liječenje YAT je u funkciji stalno 24/7 i omogućava procjenu i intenzivno kućno liječenje, a namjenjen je osobama sa prvom psihotičnom epizodom u dobi od 15 do 29 godina. Na intervenciju, tim izlazi unutar sat vremena i djeluje u okružju koje je minimalno stresno za mladu osobu (u školi, kod kuće, kod liječnika obiteljske medicine). Ako se za to pokaže potreba, članovi tima u početku svakodnevno posjećuju bolesnika i rade na jačanju terapijskog saveza. Kasnije ga uključuju u ostale dijelove EPPIC programa. Ovaj program pruža podršku i daje informacije obitelji bolesnika. Ukoliko to zahtjeva stanje bolesnika, u početku je hospitaliziran na odjelu koji je posebno osmišljen za mlade pacijente sa prvom psihotičnom epizodom. Ipak, cilj je da ovakav oblik liječenja bude što kraći. Po stabilizaciji stanja, bolesnik se uključuje u sustav case managementa. Terapijski plan koji se primjenjuje uključuje psihoedukaciju i psihoterapiju s namjerom da se u bolesnika olakša svakodnevno funkcioniranje u školi, bavljenju društvenim aktivnostima, sportu, obitelji. Ambulantni case management procjenjuje učinkovitost farmakoterapije. Case manager brine se za bolesnika do dvije godine. Kognitivna psihoterapija osobito je učinkovita i primjenjuje se kod onih bolesnika u programu kod kojih je razvijena depresija, tjeskoba i PTSP. Vrlo važna uloga daje se obitelji koja se smatra ravnopravnim sudionikom u planu liječenja. Članovi obitelji uključeni su u psihoedukaciju, suportivnu psihoterapiju i obiteljsku terapiju. Neki od programa su: savladavanje ljutnje, vještine rješavanja problema (coping skills), pronalaženje ravnoteže, rješavanje stresa, prevladavanje socijalne tjeskobe, kuhanje, zabava i fitness, kreativne aktivnosti, grupna psihoterapija, itd. Svaki bolesnik ima grupnog terapeuta koji mu pomaže otkriti njegove prednosti i predlaže na kojim bi područjima mogao poraditi, zajedno postavljaju ciljeve i stvaraju plan kako ih postići. PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) je klinika koja je usko povezana s EPPIC programom i ima edukativnu funkciju i funkciju istraživanja.

Ima i ključnu ulogu u procjenjivanju i praćenju bolesnih mladih za koje se smatra da imaju neposredni rizik za razvoj psihoze te je referentna točka za ostale službe.

EIS i IRIS programi postoje u Velikoj Britaniji (Early Intervention Service) i (Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia). Ovaj projek razvio je Ian Falloon 1984. godine. Glavni cilj bio je integrirati službu za mentalno zdravlje s primarnom zdravstvenom zaštitom kako bi se olakšalo prepoznavanje prve psihotične epizode. Temeljen je na timskom radu obiteljskog liječnika i tima za mentalno zdravlje koji educira obiteljske liječnike kako rano prepoznati psihičku bolest. Liječnik obiteljske medicine glavni je terapeut koji gradi terapijski savez s pacijentom kroz individualizirani pristup i kućne posjete, dok tim za mentalno zdravlje služi za dodatnu procjenu i konzultacije. Uz to, pacijenti i obitelji educiraju se s naglaskom na rješavanju stresa. U Birminghamu se 1990. godine iz psihosocijalnog programa u sklopu psihijatrijske bolnice razvija služba za rane intervencije (EIS, Early Intervention Service). Od 1995. godine EIS postaje služba za pacijente s prvom psihotičnom epizodom kojoj je cilj skraćivanje DUP-a, ubrzanje postizanja remisije, te poboljšanje radnog i socijalnog funkcioniranja. U sklopu programa postoje i 24-satni timovi za hitna psihijatrijska stanja i kućno liječenje. Svaki pacijent ima svog key workera. Središnja komponenta EIS-a je Assertive Outreach Team koji radi 7 dana u tjednu i sastoji se od 10 case managera (uglavnom psihijatrijske medicinske sestre) od kojih svaki brine za 15 pacijenata. Key workers su educirani za prepoznavanje ranih znakova relapsa i u bihevioralnoj obiteljskoj terapiji, a uključeno je i ostalo stručno osoblje (psiholozi, radni terapeuti). Protokol liječenja uključuje: niske doze neuroleptika, kognitivnu psihoterapiju za deluzije i halucinacije i specifične psihosocijalne intervencije.

U Assertive Outreach timu zaposleni su i bivši pacijenti. Grupe obitelji sastaju se mjesečno. U slučajevima kad je potrebno hospitalno liječenje bolesnici su zaprimljeni u bolnicu, a posjećuje ih case manager. Za one kojima je potrebna intenzivnija skrb koja im ne može biti pružena u zajednici postoje i stambeni objekti za asistirano stanovanje.

Na temelju opisanih projekata West Midlands grupa ranih psihoza (West Midlands Early Psychosis Group) pokrenula je 1996. inicijativu za smanjenje utjecaja shizofrenije (IRIS, Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia). Grupa je razvila standarde za liječenje koji uključuju:



- rano otkrivanje i započinjanje liječenja
- niske doze antipsihotika i primjenu benzodiazepina u akutnoj fazi
- kognitivnu terapiju za brži oporavak od psihoze i traume
- olakšanje pristupa edukaciji i zaposlenju
- podršku obitelji
- prevenciju relapsa
- kućno liječenje kada je potrebo

Ministarstvo zdravstva prepoznalo je da ovaj model primjenom strategija rane intervencije učinkovito smanjuje utjecaj shizofrenije, te su slični programi potaknuti širom Velike Britanije.

Early Treatment and Identification of Psychosis (TIPS), Norveška i Danska, (Projekt za rano liječenje i prepoznavanje psihoze) nastao je zbog reorganizacije psihijatrijske službe u Rogalandu (Norveška) i zatvaranja državne bolnice ranih 1980-ih godina. Tako je interes usmjeren na psihijatrijsku skrb u zajednici (179). Ubrzo je postalo jasno koliko je važno započeti liječenje psihotičnih poremećaja u što ranijoj fazi. Godine 1989. pokrenuti su „Dani shizofrenije“, sedmodnevni skup za stručnjake i širu javnost s ciljem poboljšanja znanja o shizofreniji koji se održava jednom godišnje. Dani shizofrenije uključuju kazališne i kino predstave, izložbe slika, javna predavanja, političke konferencije i dr. Informacije su osobito usmjerene na mlade. Škole su pozvane da sudjeluju na predavanjima, te izradi projekata vezanih za psihijatrijske i psihologijske teme. Pilot studija o prvim epizodama shizofrenije provedena je u razdoblju od 1993. do 1994. godine. Rezultati su pokazali da se shizofrenija otkriva kasno, s odgodom, te da je DUP koji dugo traje, povezan s lošijim ishodom. Zbog toga je osnovana služba za rano otkrivanje i liječenje prvih psihoza (TIPS).

TIPS projekt je prospektivna longitudinalna multicentrična studija koja uključuje tri komparabilna geografska područja: Rogaland i Oslo u Norveškoj te Roskilde u Danskoj.

Neki od ciljeva projekta su:

- istražiti je li moguće skratiti DUP u jednom geografskom području (Rogaland). Program za skraćivanje DUP-a uključuje informiranje javnosti, edukaciju zdravstvenih radnika, učitelja i dr., organiziranje tima za rano otkrivanje
- istražiti koji su otpori skraćivanju DUP-a i može li se znanje javnosti o psihozama i ranim znakovima psihoze promijeniti edukacijskim kampanjama
- ako se DUP može skratiti, vidjeti utječe li to povoljno na prognozu
- ocijeniti kratkoročni i dugoročni ishod (5 godina) kada je pacijentima pruženo optimalno dvogodišnje liječenje koje uključuje psihoterapiju, farmakoterapiju i obiteljski psihoedukacijski program.

Standardno liječenje provode timovi za liječenje koji se sastoje od psihoterapeuta i medicinske sestre. Active outreach suportivna psihoterapija (psihodinamski usmjerena) uključuje najmanje jedan psihoterapeutski kontakt tjedno s naglaskom na kontinuitet liječenja. U psihofarmakoterapiji lijek prvog izbora je olanzapin, a zatim risperidon. Rad s obiteljima uključuje sastanke s pojedinačnim obiteljima, multiobiteljske grupe i radionice za obitelji.

Glavni cilj projekta u Rogalandu bio je ispitati može li masivna edukacijska i informacijska kampanja skratiti DUP. Program je započeo 1. siječnja 1997. godine. U sklopu programa svako je domaćinstvo u Rogalandu dobilo brošuru s informacijama o projektu. Informacije su objavljivane na radiju, televiziji, u novinama, u kinima, na razglednicama, flajerima, naljepnicama, majicama. Organizirana su predavanja za javnost, te edukacijski programi za liječnike obiteljske medicine, psihijatijske medicinske sestre. U školama su učitelji i psiholozi prošli obavezne tečajeve, a razvijeni su i posebni edukacijski programi za učenike. Kako bi dostupnost službi za rane intervencije bila što bolja, osnovani su timovi za rano otkrivanje koji se sastoje od psihijatarata, psihologa, psihijatrijskih sestara i socijalnih radnika. Timovi rade 5 dana u tjednu i vrlo su mobilni. Unutar 24 sata razgovaraju s bolesnikom tamo gdje njemu odgovara - kod kuće, u školi, kod liječnika obiteljske medicine ili u ambulanti tima. Ako tim za otkrivanje procijeni da se radi o psihijatrijskom slučaju, pacijent se upućuje timu za procjenu.

Svaki od navedenih programa, ali i drugi programi u svijetu, kao osnovnu sastavnicu imaju psihoedukaciju oboljelih i članova obitelji. Psihoedukacija je izrazito važna za bolesnike sa dijagnozom prve psihotične epizode jer oni najbolje odgovaraju na započeti tretman, a održavanje remisije važno je za prognozu i ishod poremećaja (180). Važna je i zbog spriječavanja rehospitalizacija koje su same po sebi stresne, te radi minimalizacije stigme, socijalnih i bioloških komplikacija bolesti i radi smanjenja osjećaja krivnje. Psihoedukacija je isto tako važna i u smislu pravovremenog pokretanja bolje, brže i sveobuhvatnije rehabilitacije, te radi razvijanja povjerenja i uzajamnosti u liječenju. Liječenje je proces u kojem je partnerski odnos ključan faktor (181,182).

U procesu liječenja obitelj ima vrlo važnu ulogu. Ona je najvažni saveznik u terapijskom procesu, preuzima odgovornost za stanje oboljelih, prva zamjećuje simptome pogoršanja i nesuradnju u liječenju. Obitelj isto tako prva zamjećuje slab odgovor na liječenje i nuspojave psihofarmaka, prva je po dostupnosti, suportivnosti i otvorenosti (183,181).

Tijekom psihoedukacije daje se naglasak na razumijevanju razlike između osobe i poremećaja, na shvaćanju da je neadekvatno ponašanje dio bolesti za što bolesnici najčešće nisu odgovorni. U procesu psihoedukacije daje se akcent na nužnosti postepene reaktivacije i resocijalizacije (182). Bolesnici nisu lijeni, kao što ih njihova okolina najčešće doživljava, već poremećaj ne mogu u početku nadzirati i držati pod svojom kontrolom. Psihoedukacijom se radi na procesu prihvaćanja činjeničnog stanja da je shizofrenija definirani medicinski poremećaj i toksično stanje u kojem svaki novi relaps umanjuje kvalitetu oporavka (183,184).

Za članove obitelji psihoedukacija ima neposrednu korist u učenju komunikacijskih vještina bez konfrontiranja i bez pretjerane zaštite oboljelih, zatim smanjuje osjećaj krivnje i nužnost nastavka života i vođenja brige o svojim potrebama. Pomaže im u diskriminaciji važnog od nevažnog po pitanju simptoma i rizičnih faktora. Psihoedukacija ih uči kada, kako i kome da se obrate ukoliko se događa nešto neuobičajno (185).

Prije uključanja u psihoedukaciju potrebno je obaviti procjenu stanja i motiviranosti bolesnika i obitelji za takav oblik rada što uvelike ovisi o dosadašnjim iskustvima u liječenju i usvojenim socijalnim predrasudama. Motivacija se nikako ne smije pretpostaviti, već se na njoj treba raditi. Iako kognitivni deficiti umanjuju kvalitetu života i glavna su zapreka resocijalizaciji, oni nisu prepreka za uključenje u psihoedukaciju (186). Važno je i racionalizirati očekivanja, a jednostavna rješenja ne postoje. Potrebno je staviti naglasak na preostale snage, a ne na deficite.

Proces procjene ulaska u psihoedukaciju uključuje uzimanje detaljne anamneze ukoliko je moguće posebno od oboljelih i posebno od članova obitelji jer se njihovo viđenje situacije često razlikuje. Potrebno je naglasiti i sve u vezi pitanja sigurnosti i povjerljivosti podataka i u kojim slučajevima isto nije moguće (187). U postupku procjene važno je razumijevanje osobnog konteksta razvoja simptoma, zatim je važno procijeniti trajanje i prirodu prodromalne faze, trajanje netretiranog psihotičnog poremećaja (DUP), trajanje nerazriješenog psihotičnog poremećaja (DUP+vrijeme tretmana), te procijeniti stupanj kognitivnih deficita i specifičnih razvojnih potreba (188,189).

Obvezatni dijelovi psihoedukacije uključuju upoznavanje sa uzrocima, precipitirajućim, predisponirajućim i održavajućim faktorima, simptomima, dostupnim oblicima liječenja, ulogom stresa, tehnikama kupiranja, tehnikama rješavanja problema, opasnostima od uzimanja droga i alkohola, adresiranje suicidalnih promišljanja i rad na prepoznavanju ranih znakova pogoršanja sa naglaskom na individualnom obrascu relapsa uz izradu akcijskog plana ukoliko se simptomi pogoršanja zamijete (190).

Poteškoće u provođenju psihoedukacije često se odnose na različite stavove terapeuta i njihovu dosadašnju kliničku praksu, te na nedostatna iskustva u edukativnom ili psihoterapijskom radu. Teškoće ponekada mogu biti na razini organiziranosti psihijatrijske službe sa površno definiranim opredjeljenjima i ciljevima (191). Nedostatak financijskog i instrumentalnog suporta, opterećenje svakodnevnim rutinskim poslovima, nedovoljno stabilni i površno motivirani bolesnici, nedostatak uvida, stigma i autostigma, dugotrajna opterećenost obitelji stanjem na koje nema odgovora sa posljedičnim defetizmom čine proces započinjanja i održavanja psihoedukacije izrazito teškim (192,193).

## **1.9. Farmakogenetika i farmakoterapija shizofrenije**

Farmakogenetika proučava vezu između genske predispozicije i učinkovitosti lijeka. Ona se bavi proučavanjem sposobnosti pojedinca da metabolizira lijek. Tako se dobiva odgovor na to zašto neke osobe odgovaraju na primjenjeni lijek, zašto je kod nekih potrebna veća, a kod drugih manja doza za postizanje poželjnog terapijskog odgovora. Ujedno upozorava na one koji neće odgovoriti na terapiju i na one kod kojih će se pojaviti toksične nuspojave (194).

Niz je čimbenika o kojima ovisi djelovanje nekog lijeka, a uključuju način života (prehrana, uživanje alkohola i cigareta), biološke čimbenike (dob, spol, funkcioniranje jetre i bubrega) i genski polimorfizam (enzimi koji su uključeni u metabolizam lijekova, staničnih receptora i transportera). Jedini nepromjenjivi čimbenik je naslijeđe, dok su drugi podložni promjenama. Naslijeđe je ujedno i najvažnije što se tiče sudbine lijeka u organizmu i njime se bavi farmakogenetika. Dvije su farmakogenetske razine na kojima se može očitovati genski polimorfizam: farmakokinetika i farmakodinamska. Postoje tri vrste fenotipa na kojima se temelji sposobnost metaboliziranja lijeka: brzometabolizirajući, sporometabolizirajući i ultrabrzometabolizirajući fenotip (195). Polimorfizam gena transportera lijeka i receptora stvara osnovu za fenotip sa sporom ili brзом apsorpcijom lijeka, odnosno lošu ili učinkovitu interakciju s receptorima.

Danas je u svakodnevnoj primjeni farmakogenetski pristup ispitivanjima gena koji kodiraju enzime porodice citokroma P450 ( CYP2D6, 2C19, 2C9 ), enzim N-acetiltransferaza 2, enzim tiopurin metiltransferaza, beta2-adrenoreceptori. Svi oni sudjeluju u metabolizmu antipsihotika, te je opravdano njihovo ispitivanje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Dijelimo ih na enzime faze I (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i NADPH) i enzime faze II (glutation S-transferaza, N-acetiltransferaza, UDP-glukuroniltransferaza, sulfotransferaza). Svi navedeni enzimi nalaze se u ljudskoj jetri, a na skupinu CYP otpada njih 75%. Do danas je nađeno 58 različitih gena koji kodiraju pojedinačne enzime iz ove skupine. Enzim CYP2D6 je odgovoran za metabolizam oko 100 različitih lijekova. Genski polimorfizam mu je povezan s tri vrste fenotipa: brzometabolizirajući, sporometabolizirajući i ultrabrzometabolizirajući fenotip. Oni rezultiraju terapijski normalnom, visokom ili niskom koncentracijom lijeka u krvi. Riječ je o točkastim mutacijama, insercijama, delicijama, većim pregradnjama, dupliciranju ili multipliciranju gena što u konačnici rezultira prije navedenim promjenama. Normalan metabolički odgovor na lijek imati će osoba sa dva aktivna CYP2D6 alela. Obzirom na recesivnost polimorfizma, pojedinci koji su heterozigoti s jednim aktivnim alelom i jednim promijenjenim alelom ostvariti će metabolizam koji je različit od metabolizma pojedinca s normalnim fenotipom. Fenotip EM karakteristika je normalne populacije i riječ je o osobama s dva normalna i aktivna CYP2D6 alela koji imaju normalan metabolički odgovor na lijek. Fenotip PM poznat je u osoba koje su homozigotno ili višestruko heterozigotno naslijedili dva inaktivna alela što na kraju rezultira nedostatnom aktivnosti CYP2D6 enzima u metabolizmu lijeka. Prekomjerna ekspresija enzima CYP2D6 ima snažan učinak na metabolizam lijeka i

njegovu brzu eliminaciju, a prisutan je u heterozigotnih nosilaca višestruko amplificiranog gena i naziva se fenotip UM (196).

Postupkom fenotipizacije ili genotipizacije može se identificirati fenotip EM, PM ili UM. Fenotip mjeri metabolički omjer a definira se kao omjer doze lijeka i koncentracije njegovih metabolita izmjerenih u serumu ili urinu. Postoje prednosti i nedostaci fenotipizacije. Prednosti su te da otkriva međudjelovanje lijeka i manjkavosti u sveukupnom njihovom metabolizmu tj. od trenutka ulaska lijeka u organizam pa do početka djelovanja (197,198). Negativna strana je ta da je postupak zahtjevan i uključuje višekratno vađenje krvi, protokoli su složeni, a postoji i opasnost od neželjenih reakcija na ispitivani lijek.

Genotipizacija, za razliku od fenotipizacije, omogućava da se jednokratnom analizom dobije informacija o metaboličkom statusu bolesnika i pripadnom fenotipu (199). Ona objašnjava ključni uzrok zbog čega se događaju promjene u metabolizmu lijeka i zbog toga je danas ušla u kliničku upotrebu. Genotipizacijom se određuju specifične mutacije unutar gena kojih je rezultat specifičan za fenotip kao odraz promjena na tom genu. Osnovna metoda je PCR (Polymerase Chain Reaction) amplifikacija što označava umnažanje ulomaka od interesa DNA izolirane iz uzoraka krvi u veliki broj kopija. Zatim slijedi metoda RFLP (Restriction Fraction Length Polymorphism) kojom se cijepa produkt dobiven metodom PCR čime se rastavlja dvolančana DNA i konformacijski se u prostoru raspoređuje jednostruka DNA. Elektroforezom u gelu se identificiraju promjene iz čega se iščitava da li je bolesnik homozigot ili heterozigot za divlje ili varijantne alele. U budućnosti se teži pretraživanju nekoliko tisuća gena za jednog bolesnika tako što se razvija metoda DNA mikropostroja (microarray) (200).

## **1.10. Magnetska spektroskopija**

Otkriće magnetske rezonance (MR) 1946. godine veže se uz dvojicu fizičara: Bloch i suradnici na Stanfordu, te Purcell i suradnici na Harvardu. Otkriće je bilo tako veliko i revolucionarno da su 1952. godine dobili Nobelovu nagradu. U početku je bila toliko skupa i ekskluzivna da se samo primjenjivala u laboratorijima kemičara i fizičara u svrhu istraživanja i analize tvari u analitičkoj kemiji i biokemiji. Tako je bilo sve do sredine 70-ih godina kada

ulazi u širu upotrebu. Za ovu metodu danas se koristi kratica MRI od engl. naziva Magnetic Resonance Imaging. Magnetska rezonanca koristi elektromagnetske valove (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. 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. Obzirom na snagu magnetskog polja, MR uređaji se dijele na: uređaje niske snage 0,1-0,3 T; uređaje srednje snage 0,5-1T i uređaje visoke snage 1,5-4 T. Snaga uređaja koja je 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. Nekadašnju upotrebu rezistivnih magneta danas su potisnuli supravodljivi uređaji. Permanentni magneti imaju primjenu za snimanje pojedinih segmenata muskuloskeletalnog sustava i unatoč tome što imaju ograničenu snagu magnetskog polja (0,3 T), a zbog mogućnosti konstrukcije otvorenih sustava danas se koriste prilikom operativnih zahvata u intervencijskoj radiologiji. Magnetska mikroskopija upotrebljava magnetsko polje jače 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 (201).

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 kompjutora 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.

Magnetska spektroskopija jedina je metoda koja može *in vivo* neinvazivno mjeriti količinu određenih metabolita u ljudskom tijelu: NAA (N-acetil aspartat), Cr (kreatin), 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

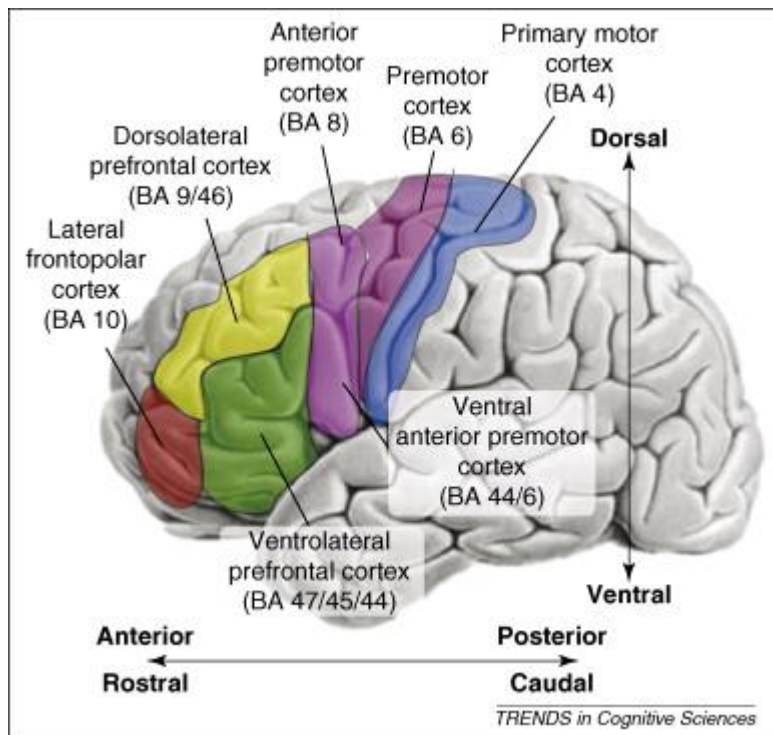


elemenata može nam ukazati na različita patološka stanja. Ako je NAA nizak znači da postoji značajan gubitak neurona (202,203).

Danas je upotreba magnetske spektroskopije ušla u svakodnevnu praksu u medicini i predstavlja neizostavnu dijagnostičku metodu u raznim bolestima i poremećajima svih tjelesnih sustava. 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. Mali broj pacijenata može biti klaustrofobičan pa je stoga potrebna lakša premedikacija.

### **1.11. Prefrontalni korteks**

Prefrontalni korteks najveća je moždana regija u čovjeka u odnosu na druge vrste i ima dominantnu ulogu u psihičkom životu čovjeka. Dio je mozga koji integrira informacije koje dolaze izravno iz limbičkih regija, neokorteksa, moždanog stabla i hipotalamusa, a indirektno preko talamusa iz svih ostalih dijelova mozga (204). Anatomski, prefrontalni korteks je nedostavno definiran. Određuje ga na neki način to što je povezan s mediodorzalnom jezgrom talamusa kod svih istraživanih sisavaca. Prefrontalni korteks uključuje Broadmanova područja 8-14, 24-25 i 44-47. Dijeli se na tri glavne regije: orbitalnu, medijalnu i lateralnu. Dok su orbitalno i medijalno područje uglavnom uključeni u emocionalno ponašanje, lateralno je područje uključeno u kognitivnu kontrolu. Poremećaj u dorzolateralnim dijelovima dovodi do oštećenja ili distorzije kognitivnih funkcija, apatije i hipokinezije (205,206).



**Slika 1.1.** Dorzolateralni prefrontalni korteks

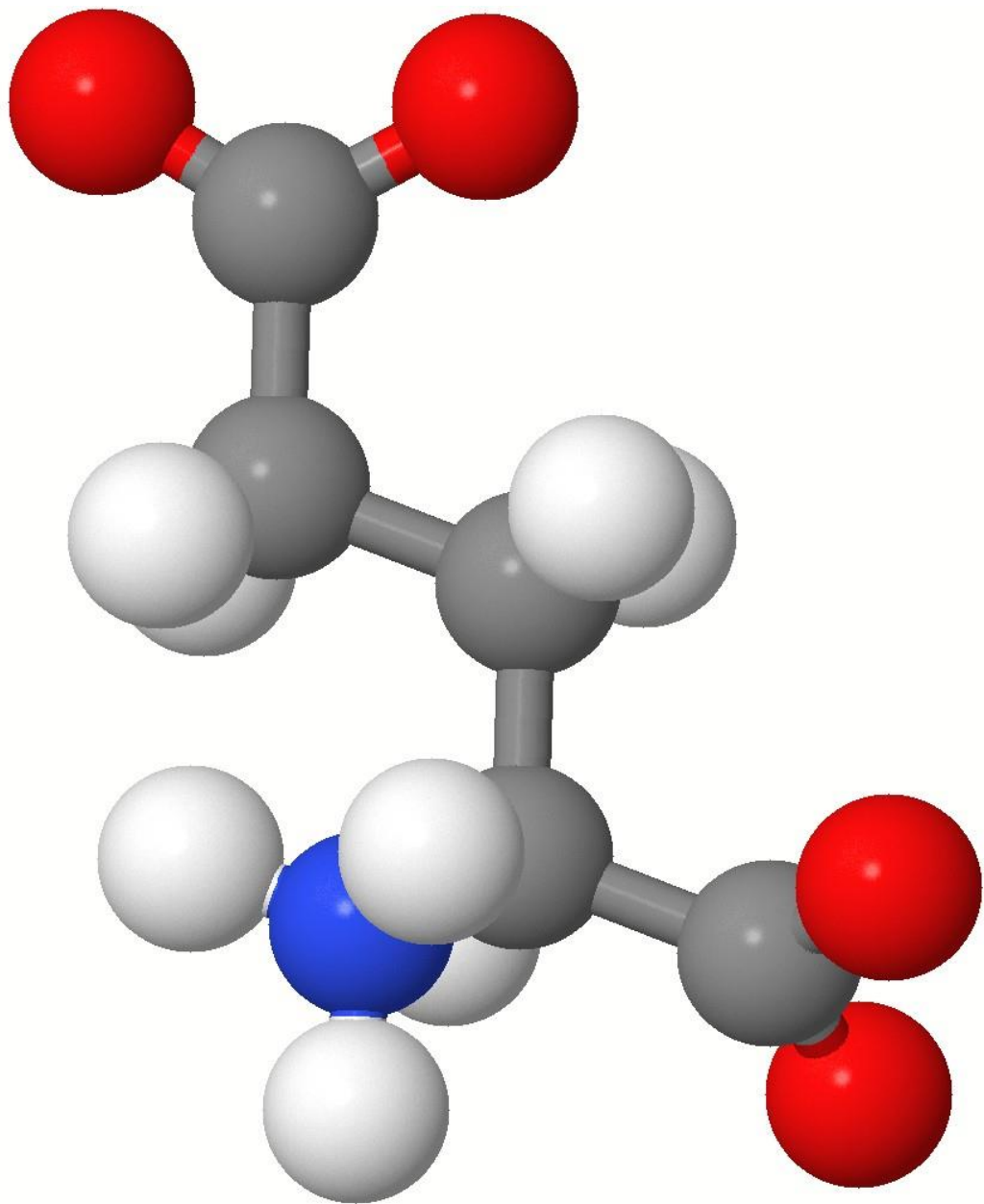
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

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 glutaminergične projekcije. U oboljelih od shizofrenije postoji niz promjena prefrontalnog korteksa u anatomskom, celularnom i neurokemijskom smislu (207). Neuroimaging studije su pokazale reducirani kortikalni volumen u tom području, reduciranu debljinu sloja, gusto smještene piramidalne neurone i reduciran neuropil kod shizofrenih bolesnika. Kod neliječenih shizofrenih bolesnika ove studije pokazuju reduciran energetskei metabolizam u prefrontalnom korteksu koji se povezuje s negativnim simptomima (208). Simptomi psihoze su povezani s hiperaktivnošću raznih kortikalnih područja i uvijek uključuju prefrontalni korteks. Neodgovarajuća aktivnost dorzolateralnog prefrontalnog

korteksa je među najkonzistentnijim nalazima u shizofreniji (209). 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 (210).

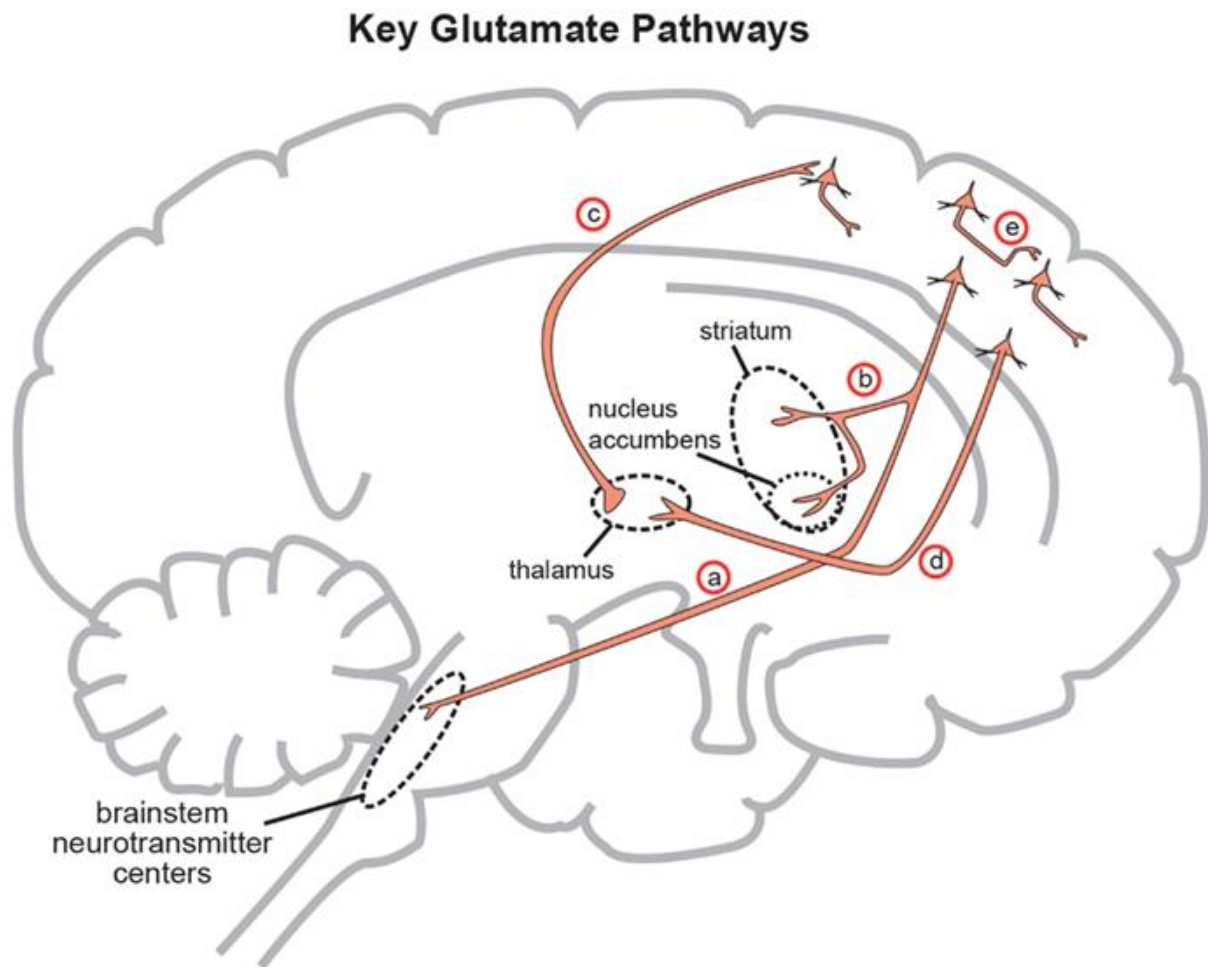
## **1.12. Glutamat**

Glutamat kao glavni ekscitatorni neurotransmiter ima važnu ulogu u psihijatrijskim poremećajima, te tako i u shizofreniji (211,212). Glutamatergička hipoteza shizofrenije nalazi uporište u kliničkoj opservaciji učinka fenciklidina i ketamina koji djeluju antagonistički na glutamatne NMDA receptore kod kroničnih konzumenata. Kod njih su fenciklidin i ketamin uzrokovali simptome slične shizofreniji, uključujući pozitivne i negativne simptome. Time su započeta istraživanja tih receptora sa pretpostavkom njegove smanjene funkcije u shizofreniji (213). Kasniji mnogobrojni nalazi potvrđuju prethodne opservacije, te niz drugih poveznica glutamatnog neurotransmitorskog sustava i shizofrenije (214). Metodom mikrodijalize nađena je povećana razina glutamata u prefrontalnom korteksu životinja akutno tretiranih sa psihotomimetskim dozama NMDA antagonista. Farmakološke studije pokazuju da inhibitori otpuštanja glutamata poput lamotrigina umanjuju kognitivne i bihevioralne abnormalnosti uzrokovane akutnom primjenom psihotomimetskih doza antagonista NMDA receptora (215). Elektrofiziološki in vivo nalazi pokazuju da je akutna primjena NMDA antagonista povezana sa ekscitacijom piramidnih neurona u prefrontalnom korteksu. Slikovnim prikazom mozga nađeno je da su psihotični simptomi i kognitivne abnormalnosti uzrokovane akutnom primjenom ketamina kod zdravih dobrovoljaca povezani sa povećanjem metaboličke aktivnosti prefrontalnog korteksa. Protonskom magnetskom spektroskopijom pronađena je povišena razina glutamina u medijalnom prefrontalnom korteksu zdravih volontera akutno izloženih ketaminu (216).



**Slika 1.2.** Kemijska formula i trodimenzionalni prikaz molekule glutamata  
[www.chemgapedia.de](http://www.chemgapedia.de)

U genetskim studijama nađena je povezanost GRM3 (metabotropic glutamate receptor-3), G72, DTNP1 (Dysbindin), NRG1 (Neuregulin), DAAO (D-amino acid oxidase) i prolin oxidase sa shizofrenijom. Svi oni uključeni su u glutamatnu aktivnost (217,218).



**Slika 1.3.** Glutamatni putovi

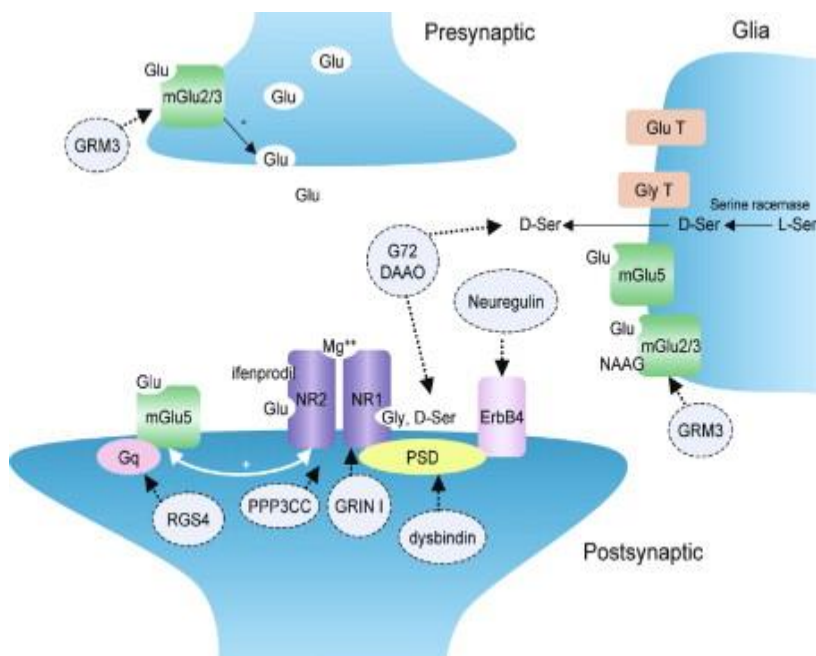
(Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front. Pharmacol.*, 26 November 2012.)

Do sada je učinjeno više studija koje su koristile protonsku magnetsku spektroskopiju pri određivanju glutamata, glutamina, odnosno Glx (glutamin, glutamat, GABA) kod shizofrenih bolesnika u raznim fazama bolesti (219). Tako je nađena povišena razina glutamina i normalni glutamat u lijevom anteriornom cingulatomnom korteksu i lijevom anteriornom talamusu kod neliječenih shizofrenih bolesnika, što bi moglo ukazivati na pojačanu glutamatergičku aktivnost na početku bolesti u tim regijama (220,221). Komplementarni rad je učinjen na kroničnim shizofrenim bolesnicima, kod kojih je nađen snižen glutamin i glutamat u anteriornom cingulatomnom korteksu, dok je glutamin bio povećan u lijevom talamusu u odnosu na kontrole. Autori zaključuju da je nalaz snižene glutamatergičke aktivnosti rezultat progresije bolesti ili posljedica antipsihotične terapije, što se ranije događa u nekim moždanim regijama (222).

Kod kroničnih shizofrenih bolesnika u egzacerbaciji bolesti nađen je povišen glutamat u lijevom hipokampusu i lijevom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, dok je glutamin bio nepromijenjen u odnosu na zdrave kontrole (223).

Navedeni rezultati mogu ukazivati na pojačanu glutamatergičku aktivnost u ranoj fazi bolesti ili psihotičnoj egzacerbaciji, dok je glutamatergička funkcija reducirana u daljnjem tijeku bolesti. U ispitivanju nepsihotičnih adolescenata sa visokim genetskim rizikom obolijevanja od shizofrenije nađen je povišen glutamat i glutamin/kreatin omjer u odnosu na kontrolu.

Nakon primjene antipsihotične terapije kroničnim shizofrenim bolesnicima Choe i dr. našli su smanjenje omjera glutamat + gamaaminomaslačna kiselina / kreatin (Glu+GABA/Cre) (224). Szulc i dr. nalaze pozitivnu korelaciju Glx (GABA, glutamin i glutamat) sa negativnim simptomima shizofrenije u temporalnom režnju, dok nije nađena promjena u razini glutamata prije i nakon liječenja antipsihotičnom terapijom (risperidonom) (225).



**Slika 1.4.** Shematski prikaz komponenata ekscitatornih sinapsi i potencijalnih mjesta farmakološkog djelovanja u shizofreniji.

(Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*. 2003 Dec 4;40(5):881-4.)

Prikazani su suspektabilni geni koji u shizofreniji povećavaju aktivnost djelovanja u području sinapsi (GRM3, G72, DAAO, Neuregulin, RGS4, PPP3CC, GRIN1, disbindin). Neki od glavnih ciljnih mjesta djelovanja lijekova uključuju glicin i D-serin koji su građevna mjesta na NR1 subjedinici NMDA receptora, zatim transporter glicina i potencijatore glutamatnih receptora (mGlu5) koji pozitivno moduliraju NMDA receptor putem aktivacije G proteina Gq i mGlu2/3, koji pak reguliraju otpuštanje glutamata.

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

### **2.1. Opći cilj istraživanja**

Ispitati povezanost postignutog terapijskog odgovora i koncentracije glutamata i glutamina (Glx) mjenenog pomoću 1H-MRS u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu.

Ispitati povezanost varijabli kliničke slike shizofrenije (pozitivni, negativni, kognitivni i afektivni simptomi) s koncentracijom glutamata i glutamina (Glx) mjenenog pomoću 1H-MRS u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu.

Ovi ciljevi će se provesti istraživanjem povezanosti kliničkog terapijskog odgovora nakon primjene novih antipsihotika kod bolesnika koji boluju od shizofrenije s parametrima mjenenim 1H-spektroskopijom putem magnetske rezonance u predjelu dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC), s pretpostavkom da će doći do smanjenja koncentracije glutamata i glutamina (Glx) kod bolesnika koji su liječeni novim antipsihoticima.

### **2.2. Hipoteza**

Uspješnim liječenjem bolesnika u prvoj epizodi shizofrenije novim antipsihoticima pada koncentracija glutamata i glutamina (Glx) u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu.



## **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje su bile uključene osobe muškog i ženskog 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) (110). U istraživanje su ispitanici bili uključeni slučajnim odabirom među bolesnicima koji boluju od shizofrenije. Ispitanici se liječe u Poliklinici Neuron, Hrvatski institut za istraživanje mozga u Zagrebu. Prije nego što je uključen u istraživanje, svaki je ispitanik detaljno informiran i objašnjen mu je cilj istraživanja i postupci tijekom istraživanja, te zadaci u istraživanju, kao i prednosti i nedostaci sudjelovanja u istraživanju. Objašnjenje je uključivalo i moguće rizike. Kada je pročitao obrazac informiranog pristanka, ispitanik je potpisao obrazac ukoliko je pristao na sudjelovanje u istraživanju i ako je u potpunosti razumio sadržaj obrasca. Liječnik psihijatar procijenio je sposobnost ispitanika za davanje informiranog pristanka.

Kriteriji uključivanja ispitanika: muški i ženski spol, dobna skupina 18-35 godina, shizofrenija (prema DSM-IV-TR), potpisan informirani pristanak, bolesnici u prvoj epizodi shizofrenije bez prethodne antipsihotične terapije.

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

Ispitanici uključeni u istraživanje obavili su psihijatrijski pregled, izmjereni su vitalni znakovi (tlak, tjelesna visina i težina), ispunili su opći demografski polu-strukturirani upitnik. Upotrijebljeni su slijedeći dijagnostički instrumenti: PANSS, Tower of London (TOL), Personal and Social Performance scale (PSP), Klinička globalna skala težine poremećaja (CGI-S), Klinička globalna skala poboljšanja poremećaja (CGI-I), Hamiltonova skala za depresiju (HAM-D) i Simpson-Angus skala (SAS) (119,226,227,228,229,230,231). Učinjeno je prvo snimanje spektroskopijom magnetskom rezonancijom na MR uređaju MAGNETOM Trio, A Tim System, proizvođača Siemens, jačine 3T koji je opremljen “echo-speed” gradijentima, u području lijevostranog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Nakon toga je uključen jedan antipsihotik nove generacije prema smjernicama za liječenje shizofrenije. Tijekom cijelog ispitivanja bolesnici su redovito uzimali antipsihotičnu terapiju, te su bili podvrgnuti redovitim kontrolama. Ponovljeno snimanje 1H MRS obavljeno je 12 mjeseci nakon kontinuiranog uzimanja antipsihotika. Baterija kliničkih testova upotrijebljena je prije početka uzimanja terapije, te svaka tri mjeseca tijekom godine dana provedenog istraživanja. Istraživanje je u cijelosti provedeno u Poliklinici Neuron, Hrvatski institut za istraživanje mozga. Pregled nalaza spektroskopije magnetskom rezonancijom proveo je liječnik, specijalist radiologije. Pri analizi podataka korišteni su sociodemografski podaci, baterija kliničkih instrumenata i rezultati magnetske spektroskopije. Po završenom istraživanju bolesnici/ispitanici imali su mogućnost nastaviti liječenje. Identitet ispitanika je zaštićen i poznat samo ispitivačima. Rezultati istraživanja koji će se objaviti neće otkriti identitet ispitanika. Ispitanici su obaviješteni o rezultatima istraživanja i svim pretragama koje su obavljene.

U istraživanje je bilo uključeno 35 ispitanika od kojih su 32 završila do kraja istraživanje. Dva ispitanika eliminirana su odmah u početku radi izrazitog straha od MR uređaja, te nisu niti pristupili obavljenom pregledu, a treći ispitanik je radi preseljenja u inozemstvo učinio samo prvu spektroskopiju.

### 3.3. Statistička analiza

#### 3.3.1. Veličina uzorka

Do sada nije bilo provedeno niti jedno slično istraživanje, te egzaktnim statističkim metodama nije bilo moguće odrediti veličinu uzorka. Koristila se ANOVA analiza uz uzorak od 32 ispitanika. Rezultati istraživanja u istoj indikaciji pokazuju da oko 10% ispitanika započne, a ne završi s istraživanjem u podudarnom vremenskom razdoblju, pa je 35 ispitanika bilo uključeno u istraživanje.

Hipoteza postojanja razlika u promjenama glutamata i glutamina (Glx) analizirana je jednosmjernim ANOVA testom. Podaci su također analizirani ANCOVA analizom sa početnim vrijednostima i promjenama u primijenjenim mjernim skalama: PANSS, CGI-S, CGI-I, TOL, PSP, HAM-D i SAS kao kovarijatama. Odvojena analiza je provedena s početnom vrijednosti PANSS i CGI-S, promjenama na PANSS i CGI-I, te dobi ispitanika kao kovarijatama. Povezanost promjena glutamata i glutamina (Glx) na 1H-MRS s kliničkim terapijskim odgovorom analizirana je metodom multiple regresije s Glx kao zavisnom varijablom i početnim vrijednostima PANSS, CGI-S, TOL, PSP, HAM-D i SAS, promjenama PANSS, CGI-I, TOL, PSP, HAM-D i SAS, te dobi ispitanika kao nezavisnim varijablama.

Sve varijable analizirane su metodama deskriptivne statistike. Kod varijabli na kontinuiranoj skali prikazane su srednje vrijednosti, standardne devijacije, minimum, maksimum, raspon, te 95%-tne granice pouzdanosti. Kod varijabli na ordinalnoj skali prikazan je medijan, raspon, te gornji i donji kvartili. Korelacija dviju varijabli prikazana je Pearsonovim ili Spearmanovim koeficijentom korelacije, a u slučajevima u kojima je to primjenjivo, analiziran je i koeficijent parcijalne korelacije. Neparometrijske varijable analizirane su testovima po Wilcoxonu i Friedmanu, te prema potrebi drugim neparometrijskim statističkim metodama. Sve provedene analize vrednovane su na razini značajnosti od 5%.

### 3.3.2. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Napravljena je analiza normalnosti raspodjele podataka (Smirnov-Kolmogorovljev test), te su se shodno dobivenim rezultatima i broju uključenih ispitanika primijenili odgovarajući neparametrijski statistički testovi i prikazi rezultata.

Kvantitativni podaci prikazani su kroz raspone, aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno medijane i interkvartilne raspone u slučajevima neparametrijske raspodjele. Kategorijski podaci prikazani su kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih skupina analizirane su Mann-Whitney U testom. Razlike u kategorijskim varijablama između ispitivanih skupina analizirane su hi kvadrat testom. Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije između nalaza promjene Glx/Cr i promjene pojedinih kliničkih i psiholoških varijabli.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U statističkoj analizi se koristila programska podrška STATISTICA verzija 10.0 ([www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)).

## 4. REZULTATI

**Tablica 4.1.** Opisna statistika kategorijskih socio-demografskih varijabli

		N	%
Spol	Muški	23	71,9%
	Ženski	9	28,1%
Zaposlenje	Zaposlen	14	43,8%
	Nezaposlen	18	56,3%
	Mirovina	0	0,0%
Brak	Izvan braka	22	68,8%
	U braku	10	31,3%
Pušenje	Ne	0	0,0%
	Da	23	71,9%
	Bivši	9	28,1%

**Tablica 4.2.** Opisna statistika kvantitativnih socio-demografskih varijabli (N=32 ispitanika)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Dob (godine)	24,84	3,58	19,00	30,00	22,00	25,50	28,00
Godine edukacije	12,34	1,26	11,00	16,00	12,00	12,00	12,00
Trajanje	13,38	7,50	2,00	28,00	7,00	12,50	19,00
Broj epizoda	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Tablice 4.1. i 4.2. prikazuju opisnu statistiku kategorijskih i kvantitativnih socio-demografskih varijabli. Od ukupnog broja od 32 ispitanika njih 23 (71,9%) bilo je muškog spola, 18 (56,3%) nezaposleno, 22 (68,8%) izvan braka te 23 (71,9%) aktivnih pušača.

Medijan dobi (interkvartilni raspon) iznosio je 25,5 (22,0-28,0) godina, medijan edukacije 12 godina, trajanje bolesti 12,5 mjeseci te medijan broja epizoda je iznosio 1.

**Tablica 4.3.** Opisna statistika ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara na početku istraživanja (N=32 ispitanika)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
POZITIVNI PANSS 0.mj	21,72	3,85	17,00	30,00	19,00	21,00	24,00
NEGATIVNI PANSS 0.mj	23,63	4,82	12,00	33,00	21,00	24,00	26,75
OPĆI PANSS 0.mj	49,88	5,87	36,00	65,00	46,25	49,50	54,75
UKUPNI PANSS 0.mj	95,22	11,84	77,00	128,00	87,00	93,00	102,25
HAM-D 0.mj	4,84	1,61	3,00	8,00	4,00	4,00	6,00
SAS 0.mj	1,14	0,19	1,00	1,70	1,00	1,00	1,30
CGI-S 0.mj	4,03	0,78	3,00	5,00	3,00	4,00	5,00
TOL1 0.mj	60,81	15,42	32,00	103,00	49,75	58,50	68,50
PSP1 0.mj	3,28	0,77	2,00	4,00	3,00	3,00	4,00
PSP2 0.mj	3,13	0,55	2,00	4,00	3,00	3,00	3,00
PSP3 0.mj	2,31	0,59	1,00	3,00	2,00	2,00	3,00
PSP4 0.mj	1,25	0,44	1,00	2,00	1,00	1,00	1,75
PSP5 0.mj	59,50	9,51	45,00	80,00	53,00	59,00	65,00

Tablica 4.3. prikazuje opisnu statistiku ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara na početku istraživanja. Početna vrijednost ukupnog PANSS skora iznosila je 93,0 (87,0-102,3), a skor depresivnosti (HAM-D) je iznosio 4,0 (4,0-6,0).

**Tablica 4.4.** Opisna statistika ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara nakon 3 mjeseca (N=32 ispitanika)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
POZITIVNI PANSS 3.mj	14,34	2,66	11,00	21,00	12,00	14,50	16,00
NEGATIVNI PANSS 3.mj	18,66	3,31	11,00	24,00	16,00	19,00	21,00
OPĆI PANSS 3.mj	37,16	3,98	30,00	46,00	35,00	37,50	40,00
UKUPNI PANSS 3.mj	70,16	6,76	58,00	88,00	66,00	68,50	75,00
HAM-D 3.mj	3,81	1,64	1,00	7,00	2,25	4,00	5,00
SAS 3.mj	1,10	0,16	1,00	1,60	1,00	1,00	1,18
CGI-S 3.mj	3,13	0,79	2,00	5,00	3,00	3,00	4,00
CGI-I 3.mj	3,22	0,61	2,00	4,00	3,00	3,00	4,00
TOL1 3.mj	56,78	16,30	27,00	99,00	45,75	54,00	64,00
PSP1 3.mj	2,69	0,78	1,00	4,00	2,00	3,00	3,00
PSP2 3.mj	2,47	0,62	2,00	4,00	2,00	2,00	3,00
PSP3 3.mj	2,16	0,51	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00
PSP4 3.mj	1,16	0,37	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00
PSP5 3.mj	55,97	9,51	40,00	80,00	49,25	55,00	61,75

Tablica 4.4. prikazuje opisnu statistiku ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara nakon 3. mjeseca.

**Tablica 4.5.** Opisna statistika ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara nakon 6 mjeseci (N=32 ispitanika)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
POZITIVNI PANSS 6.mj	12,53	2,21	10,00	18,00	11,00	12,00	14,00
NEGATIVNI PANSS 6.mj	14,78	2,22	10,00	19,00	13,00	15,50	16,00
OPĆI PANSS 6.mj	29,13	2,96	24,00	35,00	27,00	29,00	31,00
UKUPNI PANSS 6.mj	56,44	4,98	48,00	68,00	52,25	56,00	59,00
HAM-D 6.mj	2,69	1,31	1,00	5,00	2,00	3,00	3,75
SAS 6.mj	1,03	0,06	1,00	1,20	1,00	1,00	1,10
CGI-S 6.mj	2,44	0,56	2,00	4,00	2,00	2,00	3,00
TOL1 6.mj	51,50	15,36	23,00	91,00	41,00	50,00	60,75
PSP1 6.mj	2,06	0,67	1,00	3,00	2,00	2,00	2,75
PSP2 6.mj	1,84	0,68	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00
PSP3 6.mj	1,63	0,61	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00
PSP4 6.mj	1,13	0,34	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00
PSP5 6.mj	60,78	8,61	42,00	82,00	54,25	61,50	66,00

Tablica 4.5. prikazuje opisnu statistiku ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara nakon 6. mjeseci.



**Tablica 4.6.** Opisna statistika ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara nakon 9 mjeseci (N=32 ispitanika)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
POZITIVNI PANSS 9.mj	9,97	1,96	7,00	15,00	8,25	10,00	11,00
NEGATIVNI PANSS 9.mj	12,66	1,99	9,00	17,00	11,00	13,00	14,00
OPĆI PANSS 9.mj	24,41	2,78	18,00	30,00	23,00	24,00	26,50
UKUPNI PANSS 9.mj	47,03	4,76	37,00	57,00	43,25	47,00	49,00
HAM-D 9.mj	2,63	1,24	1,00	5,00	2,00	2,00	4,00
SAS 9.mj	1,02	0,04	1,00	1,10	1,00	1,00	1,00
CGI-S 9.mj	2,06	0,25	2,00	3,00	2,00	2,00	2,00
CGI-I 9.mj	2,03	0,40	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00
TOL1 9.mj	56,59	18,27	20,00	97,00	42,00	55,50	70,00
PSP1 9.mj	1,44	0,56	1,00	3,00	1,00	1,00	2,00
PSP2 9.mj	1,44	0,50	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00
PSP3 9.mj	1,28	0,46	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00
PSP4 9.mj	1,22	0,49	1,00	3,00	1,00	1,00	1,00
PSP5 9.mj	61,44	10,75	40,00	83,00	52,50	63,50	68,75

Tablica 4.6. prikazuje opisnu statistiku ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara nakon 9 mjeseci.

**Tablica 4.7.** Opisna statistika ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara nakon 12 mjeseci (N=32 ispitanika)

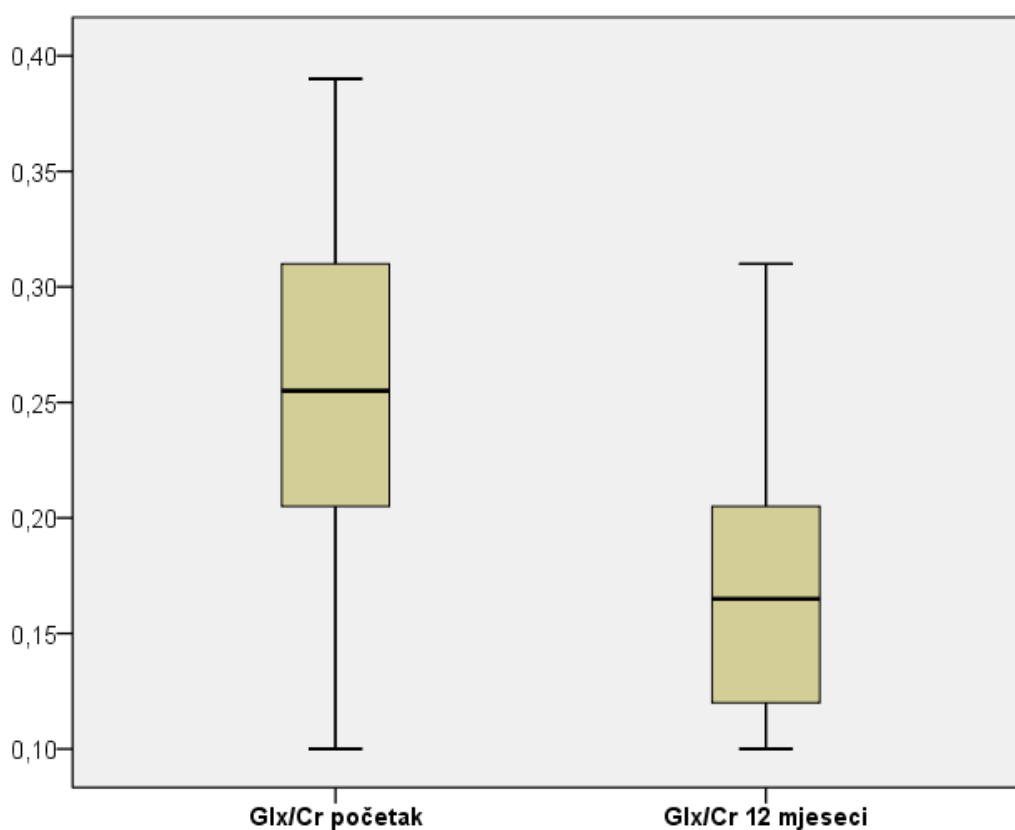
	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
POZITIVNI PANSS 12.mj	8,97	1,40	7,00	13,00	8,00	9,00	9,75
NEGATIVNI PANSS 12.mj	10,97	2,04	7,00	16,00	9,25	11,00	12,00
OPĆI PANSS 12.mj	21,38	2,09	17,00	27,00	20,00	21,00	22,00
UKUPNI PANSS 12.mj	41,31	3,84	32,00	51,00	39,25	41,00	42,75
HAM-D 12.mj	3,63	2,35	1,00	9,00	2,00	3,00	5,00
SAS 12.mj	1,03	0,06	1,00	1,30	1,00	1,00	1,00
CGI-S 12.mj	1,75	0,72	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00
CGI-I 12.mj	1,75	0,51	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00
TOL1 12.mj	46,13	18,38	17,00	84,00	28,25	49,00	59,00
PSP1 12.mj	2,31	0,54	1,00	3,00	2,00	2,00	3,00
PSP2 12.mj	2,16	0,68	1,00	4,00	2,00	2,00	2,75
PSP3 12.mj	1,66	0,55	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00
PSP4 12.mj	1,13	0,42	1,00	3,00	1,00	1,00	1,00
PSP5 12.mj	62,78	7,96	51,00	78,00	55,00	63,00	69,75

Tablica 4.7. prikazuje opisnu statistiku ispitivanih kliničkih i psiholoških parametara nakon 12 mjeseci.

**Tablica 4.8.** Opisna statistika Glx/Cr na početku i nakon 12 mjeseci (N=32 ispitanika)

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Glx/Cr 0	0,2603	0,0763	0,1000	0,3900	0,2025	0,2550	0,3100
Glx/Cr 12	0,1691	0,0546	0,1000	0,3100	0,1200	0,1650	0,2075

**Slika 4.1.** Razlike u vrijednostima Glx/Cr na početku i nakon 12 mjeseci: Wilcoxonov test,  $P < 0,001$



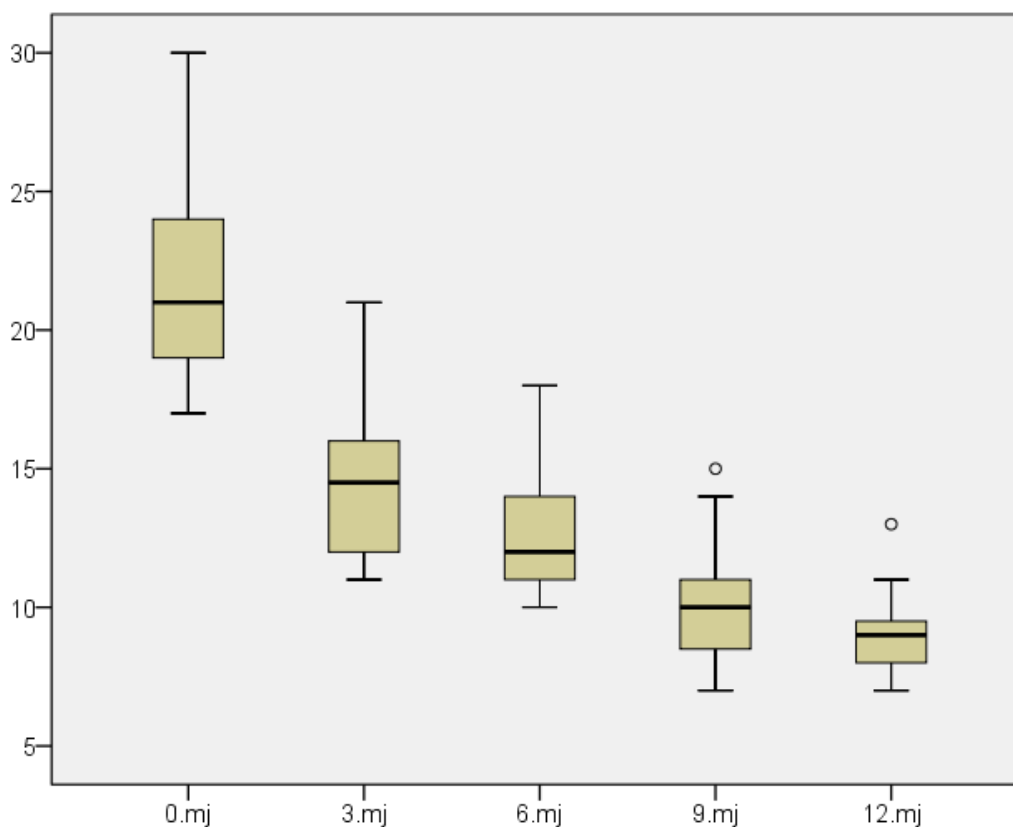
Tablica 4.8. i Slika 4.1. prikazuju razlike u vrijednostima Glx/Cr na početku i nakon 12 mjeseci. Wilcoxonovim testom je potvrđen značajan pad vrijednosti Glx/Cr u svih ispitanika s 0,255 (0,2025-0,3100) na 0,165 (0,1200-0,2075).

**Tablica 4.9.** Razlike u dinamici pozitivnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
POZITIVNI PANSS 0.mj	17	30	19,00	21,00	24,00
POZITIVNI PANSS 3.mj	11	21	12,00	14,50	16,00
POZITIVNI PANSS 6.mj	10	18	11,00	12,00	14,00
POZITIVNI PANSS 9.mj	7	15	8,25	10,00	11,00
POZITIVNI PANSS 12.mj	7	13	8,00	9,00	9,75

N	32
X2 test	118,568
df	4
P	<0,001

**Slika 4.2.** Razlike u dinamici pozitivnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja



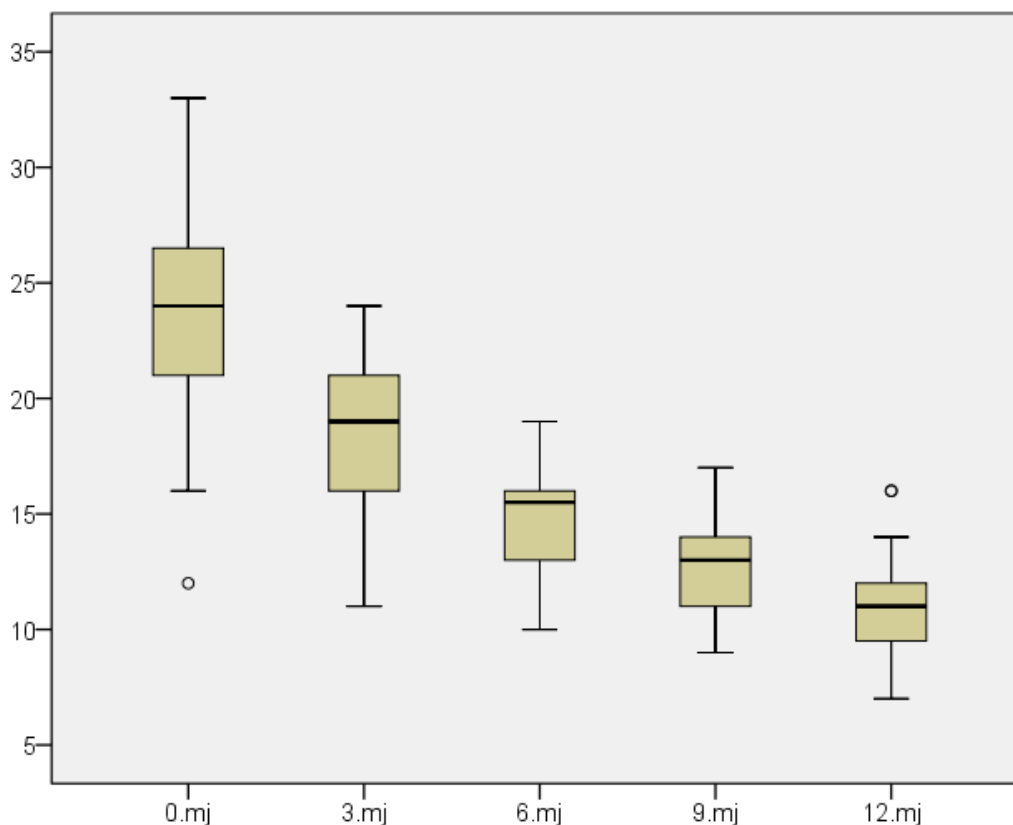
Tablica 4.9. i Slika 4.2. prikazuju razlike u dinamici pozitivnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajan pad vrijednosti pozitivnog PANSS-a tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci. Vrijednost pozitivnog PANSS-a nakon 12 mjeseci bila je više nego dvostruko niža u odnosu na vrijednost pozitivnog PANSS-a na početku.

**Tablica 4.10.** Razlike u dinamici negativnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
NEGATIVNI PANSS 0.mj	12	33	21,00	24,00	26,75
NEGATIVNI PANSS 3.mj	11	24	16,00	19,00	21,00
NEGATIVNI PANSS 6.mj	10	19	13,00	15,50	16,00
NEGATIVNI PANSS 9.mj	9	17	11,00	13,00	14,00
NEGATIVNI PANSS 12.mj	7	16	9,25	11,00	12,00

N	32
X2 test	121,265
df	4
P	<0,001

**Slika 4.3.** Razlike u dinamici negativnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja



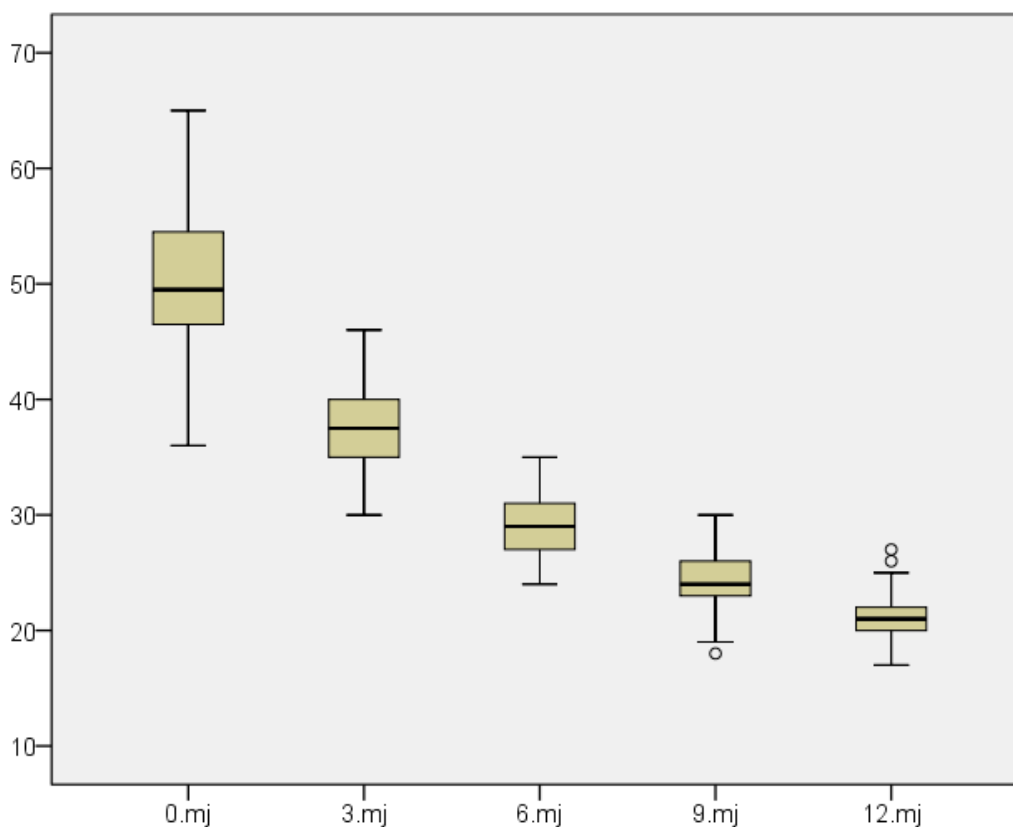
Tablica 4.10. i Slika 4.3. prikazuju razlike u dinamici negativnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajan pad vrijednosti negativnog PANSS-a tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci. Vrijednost negativnog PANSS-a nakon 12 mjeseci bila je više nego dvostruko niža u odnosu na vrijednost negativnog PANSS-a na početku.

**Tablica 4.11.** Razlike u dinamici općeg PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
OPĆI PANSS 0.mj	36	65	46,25	49,50	54,75
OPĆI PANSS 3.mj	30	46	35,00	37,50	40,00
OPĆI PANSS 6.mj	24	35	27,00	29,00	31,00
OPĆI PANSS 9.mj	18	30	23,00	24,00	26,50
OPĆI PANSS 12.mj	17	27	20,00	21,00	22,00

N	32
X2 test	125,477
df	4
P	<0,001

**Slika 4.4.** Razlike u dinamici općeg PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja



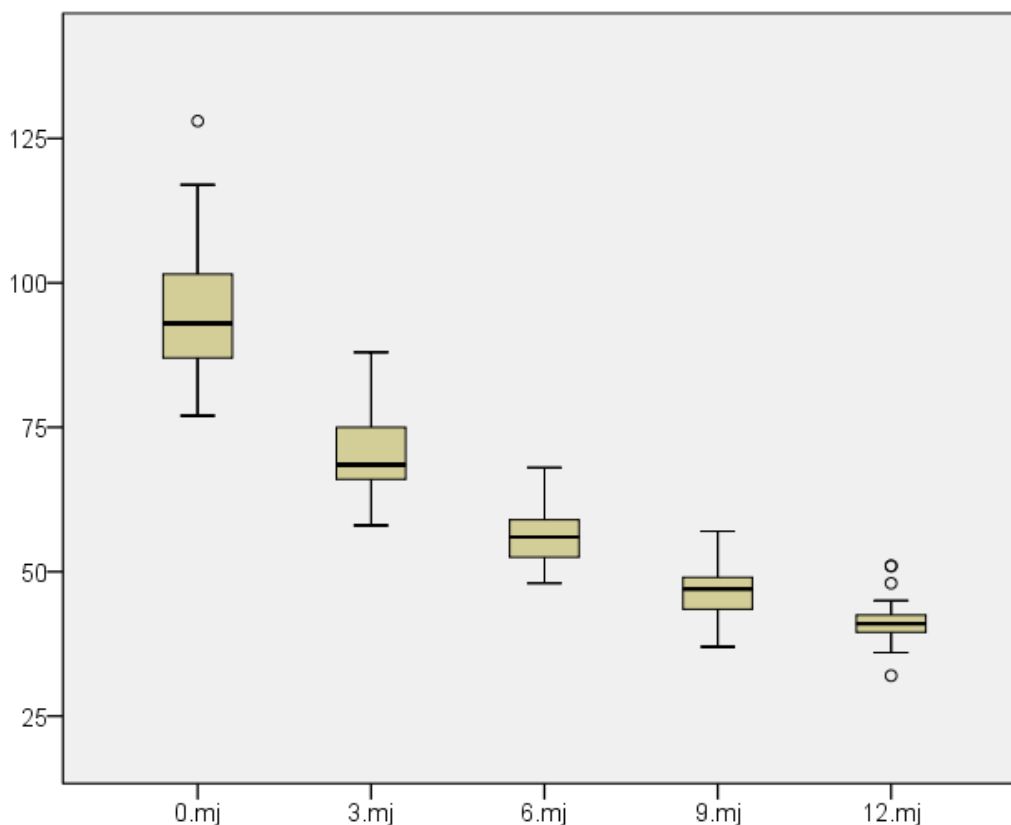
Tablica 4.11. i Slika 4.4. prikazuju razlike u dinamici općeg PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajan pad vrijednosti općeg PANSS-a tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci. Vrijednost općeg PANSS-a nakon 12 mjeseci bila je više nego dvostruko niža u odnosu na vrijednost općeg PANSS-a na početku.

**Tablica 4.12.** Razlike u dinamici ukupnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
UKUPNI PANSS 0.mj	77	128	87,00	93,00	102,25
UKUPNI PANSS 3.mj	58	88	66,00	68,50	75,00
UKUPNI PANSS 6.mj	48	68	52,25	56,00	59,00
UKUPNI PANSS 9.mj	37	57	43,25	47,00	49,00
UKUPNI PANSS 12.mj	32	51	39,25	41,00	42,75

N	32
X2 test	127,806
df	4
P	<0,001

**Slika 4.5.** Razlike u dinamici ukupnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja



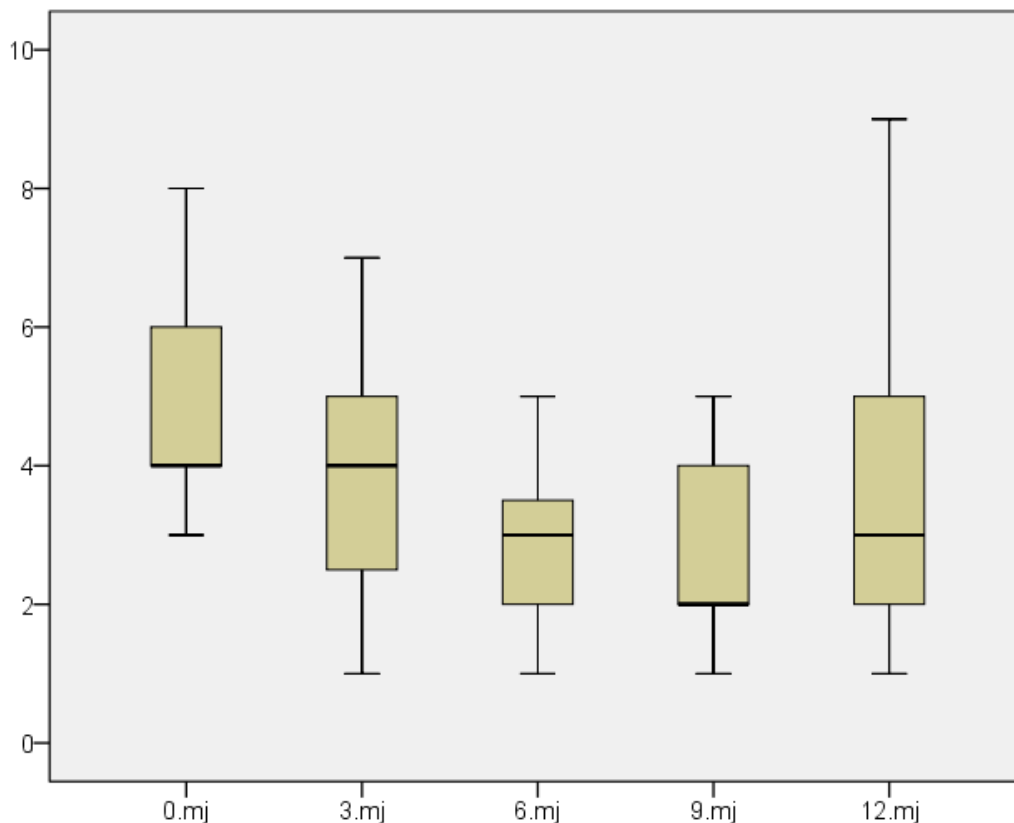
Tablica 4.12. i Slika 4.5. prikazuju razlike u dinamici ukupnog PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajan pad vrijednosti ukupnog PANSS-a tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci. Vrijednost ukupnog PANSS-a nakon 12 mjeseci bila je više nego dvostruko niža u odnosu na vrijednost ukupnog PANSS-a na početku.

**Tablica 4.13.** Razlike u dinamici HAM-D skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
HAM-D 0.mj	3	8	4,00	4,00	6,00
HAM-D 3.mj	1	7	2,25	4,00	5,00
HAM-D 6.mj	1	5	2,00	3,00	3,75
HAM-D 9.mj	1	5	2,00	2,00	4,00
HAM-D 12.mj	1	9	2,00	3,00	5,00

N	32
X2 test	57,698
df	4
P	<0,001

**Slika 4.6.** Razlike u dinamici ukupnog HAM-D skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



Tablica 4.13. i Slika 4.6. prikazuju razlike u dinamici HAM-D skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom utvrđena je značajna razlika u dinamici vrijednosti HAM-D skora tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci. Vrijednost HAM-D skora najprije pada do 9. mjeseca kada je na najnižoj razini dok se nakon 12 mjeseci povećava.

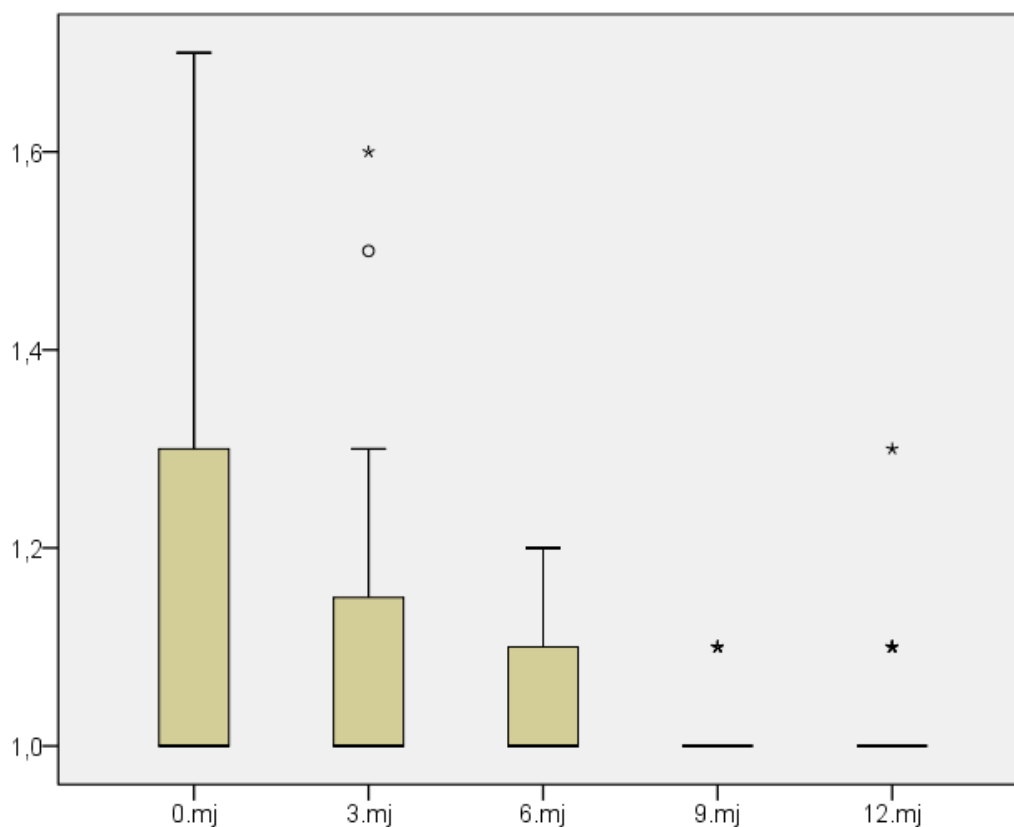


**Tablica 4.14.** Razlike u dinamici SAS skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
SAS 0.mj	1,00	1,70	1,00	1,00	1,30
SAS 3.mj	1,00	1,60	1,00	1,00	1,18
SAS 6.mj	1,00	1,20	1,00	1,00	1,10
SAS 9.mj	1,00	1,10	1,00	1,00	1,00
SAS 12.mj	1,00	1,30	1,00	1,00	1,00

N	32
X2 test	30,913
df	4
P	<0,001

**Slika 4.7.** Razlike u dinamici ukupnog SAS skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



Tablica 4.14. i Slika 4.7. prikazuju razlike u dinamici SAS skora tijekom 12 mjeseci istraživanja.

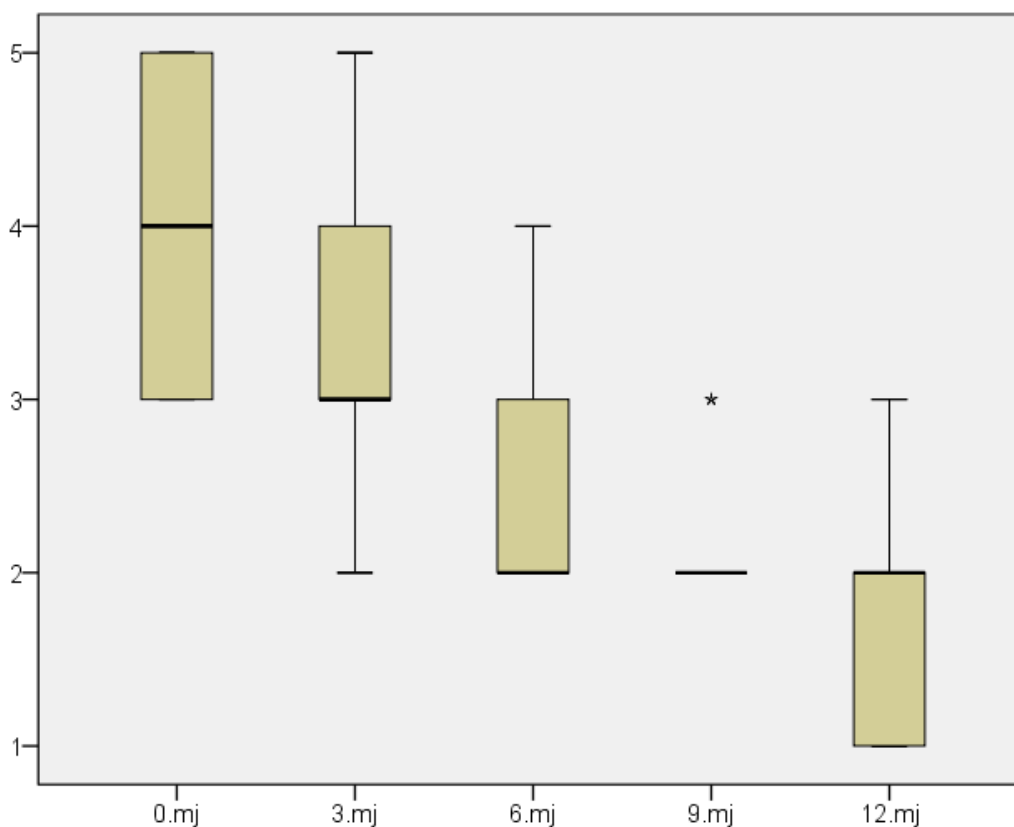
Iako su medijani vrijednosti podjednaki (1,00), interkvartilni rasponi upućuju na značajno smanjenje vrijednosti SAS-a tijekom promatranog razdoblja ( $P < 0,001$ ).

**Tablica 4.15.** Razlike u dinamici CGI-S skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
CGI-S 0.mj	3	5	3,00	4,00	5,00
CGI-S 3.mj	2	5	3,00	3,00	4,00
CGI-S 6.mj	2	4	2,00	2,00	3,00
CGI-S 9.mj	2	3	2,00	2,00	2,00
CGI-S 12.mj	1	3	1,00	2,00	2,00

N	32
X2 test	93,122
df	4
P	<0,001

**Slika 4.8.** Razlike u dinamici ukupnog CGI-S skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



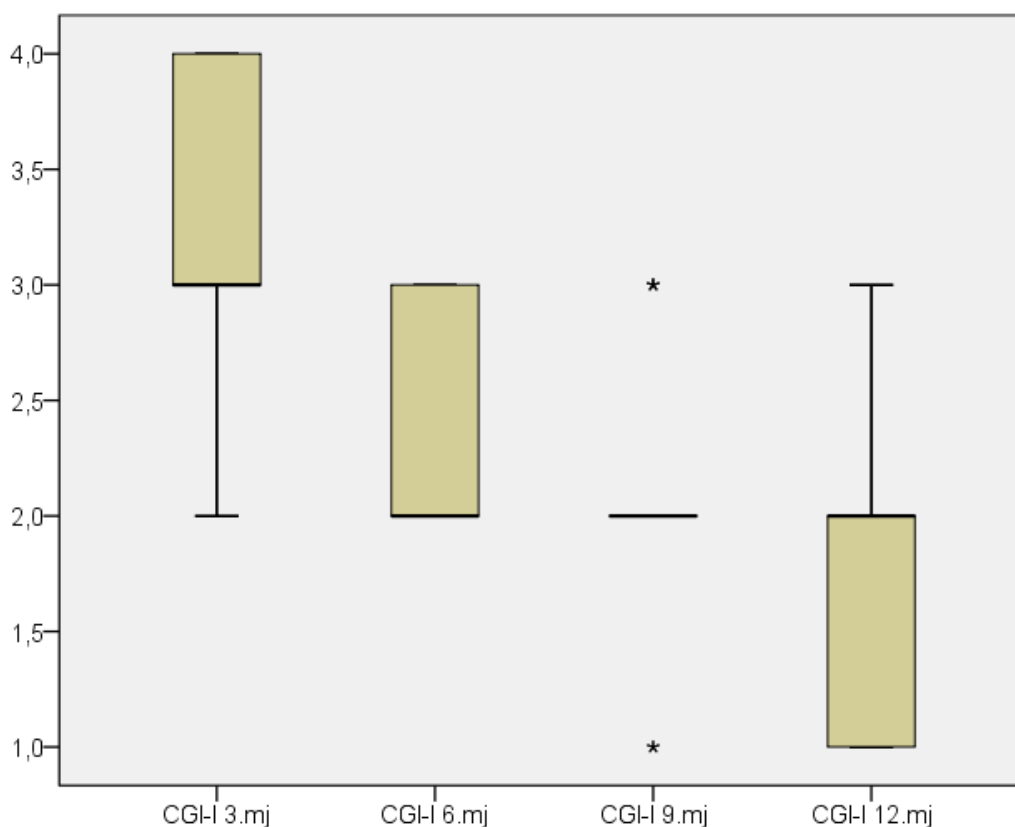
Tablica 4.15. i Slika 4.8. prikazuju razlike u dinamici CGI-S skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajan pad vrijednosti CGI-S skora tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci. Vrijednost CGI-S skora nakon 12 mjeseci bila je dvostruko niža nego vrijednost CGI-S skora na početku.

**Tablica 4.16.** Razlike u dinamici CGI-I skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
CGI-I 3.mj	2	4	3,00	3,00	4,00
CGI-I 6.mj	1	3	2,00	2,00	3,00
CGI-I 9.mj	1	3	2,00	2,00	2,00
CGI-I 12.mj	1	3	1,00	2,00	2,00

N	32
X2 test	48,551
df	2
P	<0,001

**Slika 4.9.** Razlike u dinamici ukupnog CGI-I skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



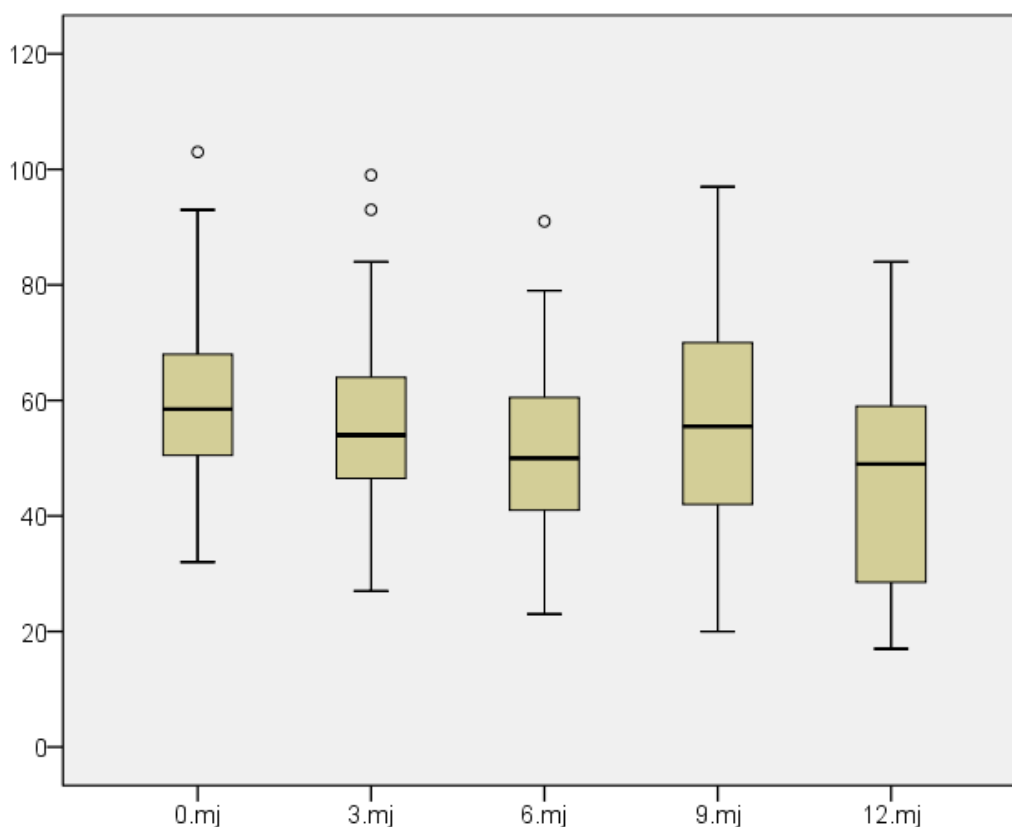
Tablica 4.16. i Slika 4.9. prikazuju razlike u dinamici CGI-I skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajan pad vrijednosti CGI-I skora tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci.

**Tablica 4.17.** Razlike u dinamici TOL skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
TOL1 0.mj	32	103	49,75	58,50	68,50
TOL1 3.mj	27	99	45,75	54,00	64,00
TOL1 6.mj	23	91	41,00	50,00	60,75
TOL1 9.mj	20	97	42,00	55,50	70,00
TOL1 12.mj	17	84	28,25	49,00	59,00

N	32
X2 test	48,789
df	4
P	<0,001

**Slika 4.10.** Razlike u dinamici ukupnog TOL skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



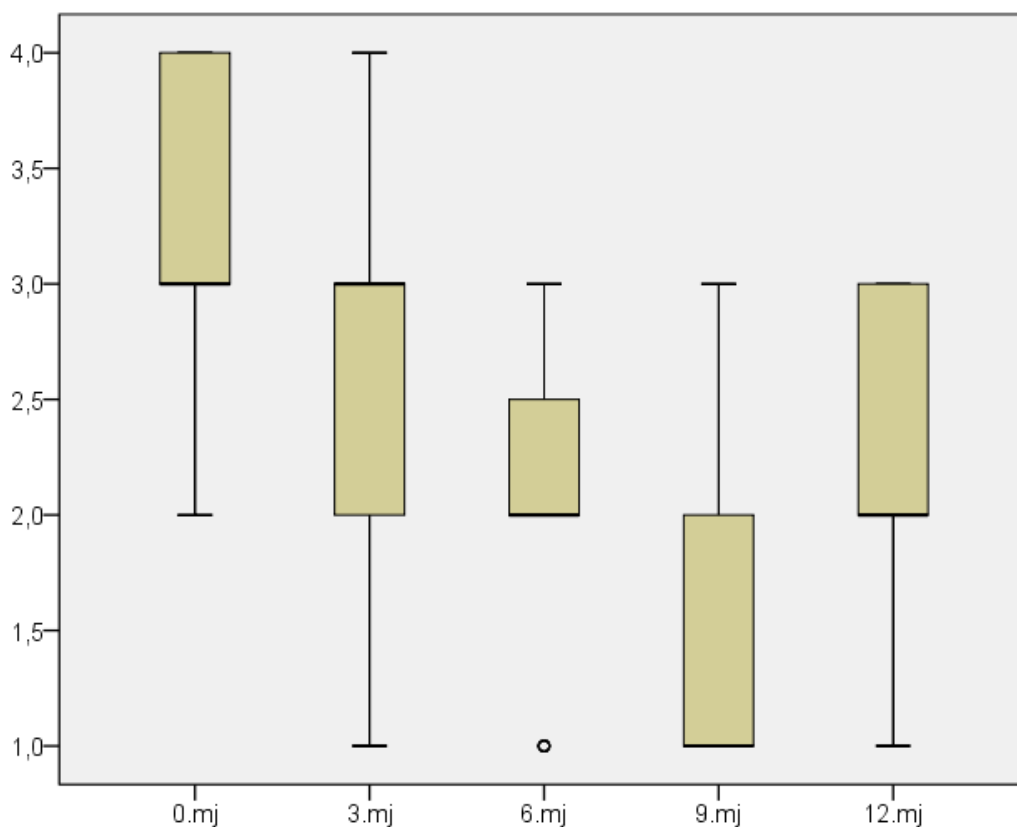
Tablica 4.17. i Slika 4.10. prikazuju razlike u dinamici TOL skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajna razlika u dinamici TOL skora tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci.

**Tablica 4.18.** Razlike u dinamici PSP1 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
PSP1 0.mj	2	4	3,00	3,00	4,00
PSP1 3.mj	1	4	2,00	3,00	3,00
PSP1 6.mj	1	3	2,00	2,00	2,75
PSP1 9.mj	1	3	1,00	1,00	2,00
PSP1 12.mj	1	3	2,00	2,00	3,00

N	32
X2 test	79,285
df	4
P	<0,001

**Slika 4.11.** Razlike u dinamici ukupnog PSP1 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



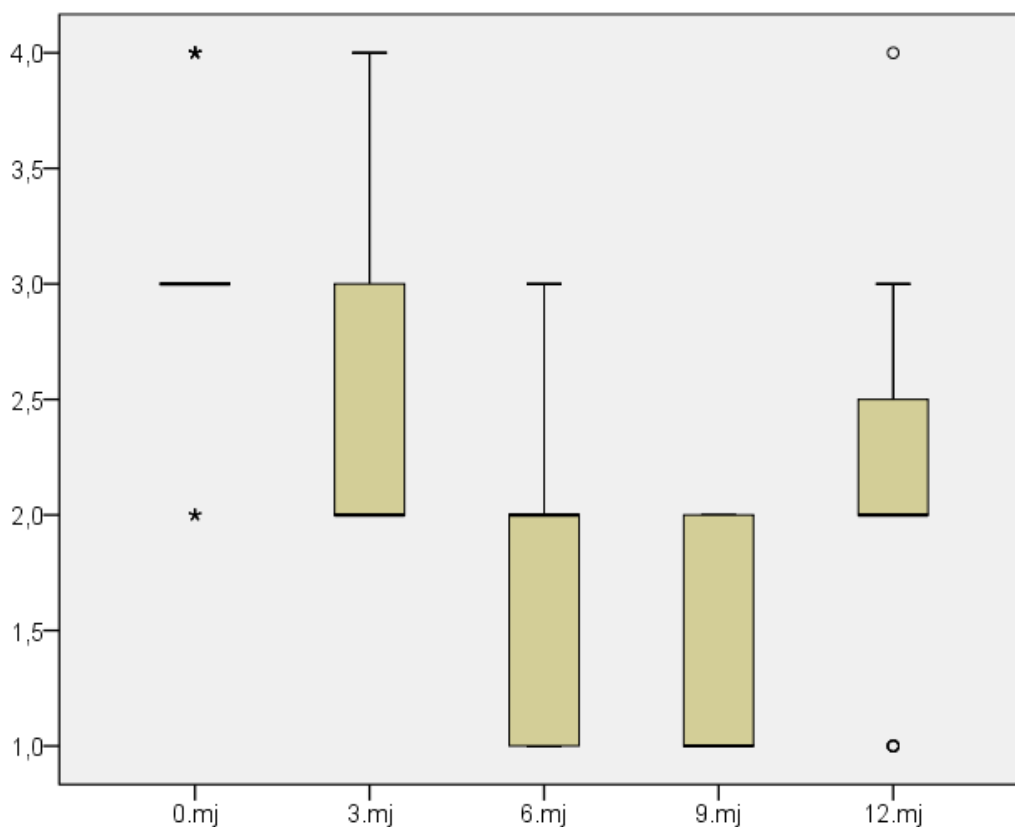
Tablica 4.18. i Slika 4.11. prikazuju razlike u dinamici PSP1 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajna razlika u dinamici PSP1 skora tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci: unutar prvih devet mjeseci dolazi do značajnog pada, a nakon toga vrijednosti PSP1 skora rastu.

**Tablica 4.19.** Razlike u dinamici PSP2 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
PSP2 0.mj	2	4	3,00	3,00	3,00
PSP2 3.mj	2	4	2,00	2,00	3,00
PSP2 6.mj	1	3	1,00	2,00	2,00
PSP2 9.mj	1	2	1,00	1,00	2,00
PSP2 12.mj	1	4	2,00	2,00	2,75

N	32
X2 test	80,950
df	4
P	<0,001

**Slika 4.12.** Razlike u dinamici ukupnog PSP2 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



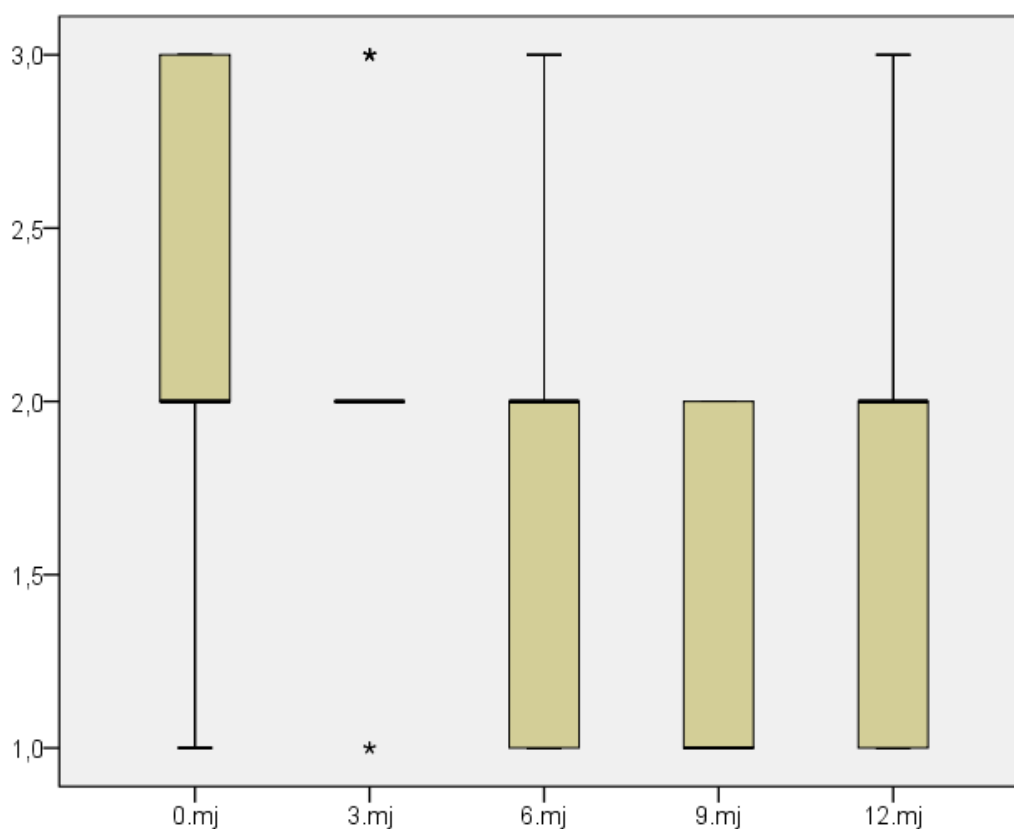
Tablica 4.19. i Slika 4.12. prikazuju razlike u dinamici PSP2 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajna razlika u dinamici PSP2 skora tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci: unutar prvih devet mjeseci dolazi do pada, a nakon toga vrijednosti PSP2 skora rastu.

**Tablica 4.20.** Razlike u dinamici PSP3 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
PSP3 0.mj	1	3	2,00	2,00	3,00
PSP3 3.mj	1	3	2,00	2,00	2,00
PSP3 6.mj	1	3	1,00	2,00	2,00
PSP3 9.mj	1	2	1,00	1,00	2,00
PSP3 12.mj	1	3	1,00	2,00	2,00

N	32
X2 test	53,371
df	4
P	<0,001

**Slika 4.13.** Razlike u dinamici ukupnog PSP3 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



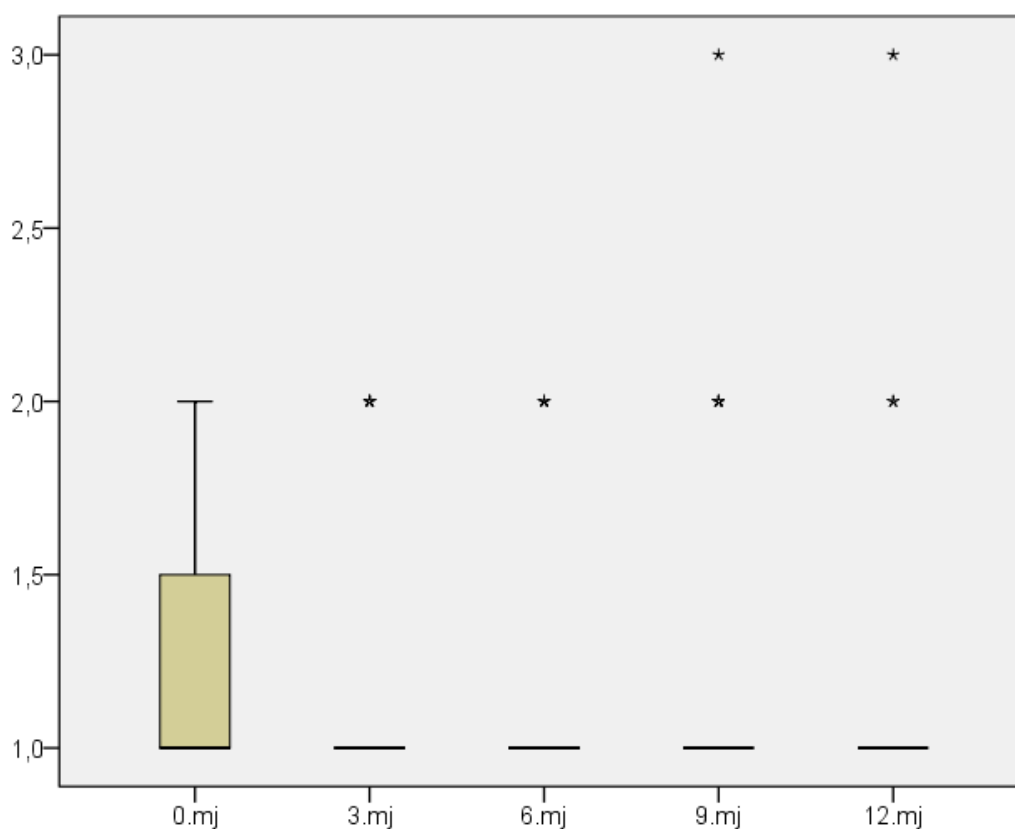
Tablica 4.20. i Slika 4.13. prikazuju razlike u dinamici PSP3 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajna razlika u dinamici PSP3 skora tijekom promatranog razdoblja.

**Tablica 4.21.** Razlike u dinamici PSP4 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
PSP4 0.mj	1	2	1,00	1,00	1,75
PSP4 3.mj	1	2	1,00	1,00	1,00
PSP4 6.mj	1	2	1,00	1,00	1,00
PSP4 9.mj	1	3	1,00	1,00	1,00
PSP4 12.mj	1	3	1,00	1,00	1,00

N	32
X2 test	3,320
df	4
P	,506

**Slika 4.14.** Razlike u dinamici ukupnog PSP4 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



Tablica 4.21. i Slika 4.14. prikazuju razlike u dinamici PSP4 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Nije bilo značajne razlike u dinamici tijekom promatranog razdoblja.

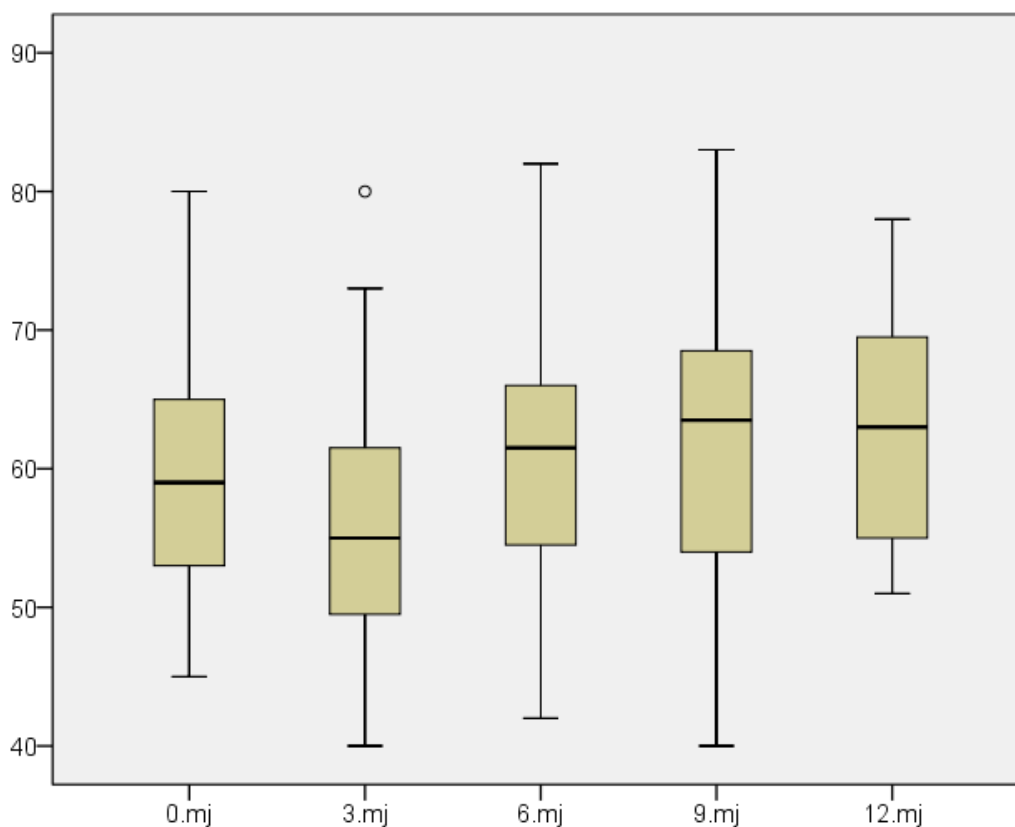


**Tablica 4.22.** Razlike u dinamici PSP5 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja: Friedmanov test

	Min	Max	Centile		
			25.	Medijan	75.
PSP5 0.mj	45	80	53,00	59,00	65,00
PSP5 3.mj	40	80	49,25	55,00	61,75
PSP5 6.mj	42	82	54,25	61,50	66,00
PSP5 9.mj	40	83	52,50	63,50	68,75
PSP5 12.mj	51	78	55,00	63,00	69,75

N	32
X2 test	23,026
df	4
P	<0,001

**Slika 4.15.** Razlike u dinamici ukupnog PSP5 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja



Tablica 4.22. i Slika 4.15. prikazuju razlike u dinamici PSP5 skora tijekom 12 mjeseci istraživanja. Friedmanovim testom je utvrđen značajna razlika u dinamici PSP5 skora tijekom promatranog razdoblja: nakon inicijalnog pada vrijednosti u 3. mjesecu, dolazi do porasta vrijednosti do kraja praćenja.

**Tablica 4.23.** Korelacije promjena GlxCr nakon 12 mjeseci s promjenama pojedinih kliničkih i psiholoških parametara: Spearmanov koeficijent korelacije

		<b>GlxCR odnos 12mj./0mj.</b>
PANSS_POZ odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	0,078
	P	0,672
	N	32
PANSS_NEG odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	-0,015
	P	0,936
	N	32
PANSS_GEN odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	-0,179
	P	0,327
	N	32
PANSS_TOT odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	-0,182
	P	0,318
	N	32
HAM_D odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	0,206
	P	0,258
	N	32
SAS odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	0,084
	P	0,648
	N	32
CGI-S odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	0,012
	P	0,950
	N	32
TOL1 odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	0,205
	P	0,260
	N	32
<b>CGI-I odnos 12mj./3mj.</b>	Korelacijski koeficijent rho	<b>0,496</b>
	P	<b>0,004</b>
	N	32
PSP5 odnos 12mj./0mj.	Korelacijski koeficijent rho	0,070
	P	0,703
	N	32

Tablica 4.23. prikazuje korelacije promjena GlxCr nakon 12 mjeseci s promjenama pojedinih kliničkih i psiholoških parametara. Od svih koreliranih vrijednosti jedino povećanje CGI-I u 12 mjeseci značajno pozitivno korelira s povećanjem GlxCr (rho=0,496, P=0,004).

**Tablica 4.24.** Odnos promjena GlxCr nakon 12 mjeseci s promjenama pojedinih kliničkih i psiholoških parametara

		GlxCr nakon 12 mjeseci			
		Smanjenje vrijednosti		Povećanje vrijednosti	
		N	%	N	%
Pozitivni PANSS	Smanjenje vrijednosti	27	100,0%	5	100,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	0	,0%	0	,0%
Negativni PANSS	Smanjenje vrijednosti	27	100,0%	5	100,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	0	,0%	0	,0%
Opći PANSS	Smanjenje vrijednosti	27	100,0%	5	100,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	0	,0%	0	,0%
Ukupni PANSS	Smanjenje vrijednosti	27	100,0%	5	100,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	0	,0%	0	,0%
HAMD	Smanjenje vrijednosti	18	66,7%	3	60,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	9	33,3%	2	40,0%
SAS	Smanjenje vrijednosti	14	51,9%	1	20,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	13	48,1%	4	80,0%
CGIS	Smanjenje vrijednosti	24	88,9%	5	100,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	3	11,1%	0	,0%
CGII	Smanjenje vrijednosti	25	92,6%	4	80,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	2	7,4%	1	20,0%
TOL	Smanjenje vrijednosti	21	77,8%	4	80,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	6	22,2%	1	20,0%
PSP1	Smanjenje vrijednosti	18	66,7%	5	100,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	9	33,3%	0	,0%
PSP2	Smanjenje vrijednosti	22	81,5%	2	40,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	5	18,5%	3	60,0%
PSP3	Smanjenje vrijednosti	17	63,0%	2	40,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	10	37,0%	3	60,0%
PSP4	Smanjenje vrijednosti	8	29,6%	0	,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	19	70,4%	5	100,0%
PSP5	Smanjenje vrijednosti	8	29,6%	1	20,0%
	Povećanje vrijednosti (ili jednake kao na početku)	19	70,4%	4	80,0%

Tablica 4.24. prikazuje odnos promjena GlxCr nakon 12 mjeseci s promjenama pojedinih kliničkih i psiholoških parametara – nije bilo značajnih razlika ni u jednoj kategorijskoj varijabli.

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Sociodemografske varijable ispitivane skupine i opisna statistika ispitivanih kliničkih parametara tijekom ispitivanja

Najnovije in vivo studije magnetske spektroskopije i pozitronske emisijske tomografije potvrdile su značajnu ulogu glutamata i dopamina u patofiziologiji shizofrenije (232). U radu Laurelle M. i suradnika važnost glutamata je uočena i dokazana putem farmakoterapijskih intervencija tj. na indirektan način (233). Disfunkcija dopaminskih D2 receptora rezultira pojavom pozitivnih simptoma i upravo ta D2 disfunkcija može reducirati transmisiju glutamata. Redukcija NMDA transmisije može biti i primarna u odnosu na D2 disfunkciju u nekim područjima mozga (234). Hipofunkcija glutamata tj. NMDA receptora odgovorna je ne samo za nastanak pozitivnih, već negativnih i kognitivnih simptoma (235,236,237). Dopaminski deficit posljedica je glutaminičke disfunkcije, te antagonisti NMDA receptora utječu tako na disregulaciju aktivnosti dopamina osobito u području prefrontalnog korteksa (238,239).

Većina ispitanika (56,3%) je nezaposlena, nije u braku (68,8%) i pušači su (71,9%). Ovi rezultati odgovaraju rezultatima objavljenim u recentnim radovima o socijalnom funkcioniranju i kvaliteti života oboljelih od shizofrenije (240). Navika pušenja psihijatrijskih pacijenata predstavljala je oduvijek veliku poteškoću i nailazila na niz problema u nastojanju struke kako bi se smanjilo pušenje i time poboljšala kvaliteta života. U radu Ruter T. i suradnika objavljene su službene smjernice Europske psihijatrijske asocijacije (EPA) u borbi protiv pušenja tj. navedene su konkretne preporuke od sedam koraka kako uspješno prekinuti pušenje i prevenirati relaps (241). Irwin KE. i suradnici u svom radu opisuju događanja vezana uz karcinom pluća u populaciji oboljelih od shizofrenije (242). Naime, u navedenoj populaciji broj oboljelih od karcinoma pluća, i od drugih karcinoma, daleko je veći u odnosu na opću populaciju. Oboljeli od shizofrenije daleko manje pristaju na zračenje, kemoterapiju i operativne zahvate u liječenju ove zloćudne bolesti. Kako su često napušteni od drugih ljudi, u njihovoj blizini nema osoba koje bi se skrbile o njihovu zdravlju, liječenju, odlasku na redovite tretmane i preglede u procesu liječenja karcinoma. Nadalje, bilježe se daleko češće komplikacije kirurškog liječenja karcinoma, nuspojave kemoterapije i radioterapije. Objavljen

je niz radova na temelju prethodnih iskustava u borbi protiv pušenja u psihijatrijskih bolesnika, a osobito među shizofrenim bolesnicima. Jedna od metoda u redukciji pušenja je i elektronska cigareta koja se pokazala uspješnom, a što je prikazao u radu Caponetto P. i suradnici (243). Gelkopf P. i suradnici u svom radu opisuju nefarmakološke intervencijske metode u smanjenju pušenja formirajući grupe koje tretiraju bihevioralnim terapijskim metodama, a što se pokazalo dovoljno uspješnim kako u postupku tretmana, tako i prevencije recidiva pušenja (244). Varenicilin i bupropion imali su u konačnici zadovoljavajuće rezultate u radu Evins AE. i suradnika koji su prikazali farmakoterapijske metode u liječenju ovisnika o nikotinu u populaciji shizofrenih bolesnika (245). Obzirom na postotak pušača u našem istraživanju od 71,9%, može se reći kako je navedeni rezultat vrlo sličan rezultatima u nizu recentnih radova, pa tako i radu De Leon i suradnika (246). Uočava se da je ovisnost o nikotinu stalan problem populacije shizofrenih bolesnika kako zbog obolijevanja od kroničnih tjelesnih bolesti (koronarna bolest, dijabetes, KOPB, karcinom), tako i u području farmakokinetike i farmakodinamike antipsihotika.

Naime, pušenje u velikoj mjeri povećava aktivnost enzima u sustavu citokroma CYP1A2, smanjujući tako koncentraciju lijekova poput klopazina i olanzapina (247). Ukoliko se u prethodno navedenom slučaju (olanzapin ili klopazin u tretmanu) dogodi da bolesnik naglo prestane pušiti, doći će vrlo brzo do razvoja nuspojava usljed djelovanja terapije, a koje će odgovarati nuspojavama lijeka koji je doziran u maksimalnoj dozi (248,249,250,251). Tako će se u bolesnika koji su na terapiji klopazinom u istoj dozi i kroz duže vrijeme, a ukoliko naglo prestanu pušiti, pojaviti sedacija, vrtoglavica, pad krvnog tlaka, hipersalivacija. U radu de Beaurepaire R. i sur. prikazani su rezultati velikog istraživanja u koje su bili uključeni ispitanici koji boluju od shizofrenije, a pratio se odnos simptoma osnovnog poremećaja i pušenja. Rezultati ovog rada prikazuju kako postoji pozitivna korelacija pušenja i pozitivnih simptoma, te negativna korelacija pušenja i negativnih simptoma shizofrenije (252). Postavlja se i pitanje zašto je pušenje toliko učestalo među psihijatrijskim bolesnicima. Razlozi su mnogobrojni: od toga da uživaju u samom aktu pušenja, pušenje donosi psihomotorni mir, pušenje ima anksiolitičko djelovanje i smiruje bolesnika. Shizofreni bolesnici ne puše da bi se socijalizirali tim putem, a što je uobičajeno u zdravoj populaciji (253).

Većina ispitanika su nezaposleni (56,3%) i nisu u braku (68,8%), što se podudara s rezultatima većine objavljenih radova (254,255). Oboljeli od shizofrenije većinom su samci, vrlo rijetko stupaju u brak jer nisu u stanju ostvariti i održati emocionalnu vezu. Najčešće žive s roditeljima, a kada im roditelji umru, prepušteni su sami sebi. Tada ubrzo trebaju tuđu pomoć i institucionalno zbrinjavanje.

Trajanje bolesti je 12,5 mjeseci, a to u našem ispitivanju predstavlja period DUP-a što je skraćena od „Duration of untreated psychosis“ tj. vrijeme trajanja neliječene psihoze. DUP predstavlja period od manifestacije prvog psihotičnog simptoma pa sve do trenutka ulaska oboljelog u adekvatan tretman (256). Rezultat našeg istraživanja tako prati prosjek većine do sada objavljenih rezultata i radova (257). Što je duže trajanje DUP-a to su rezultati liječenja slabiji, potpuni odgovor u pravilu izostaje, evidentna su oštećenja mozga, slabije kognitivno funkcioniranje. Neuroimaging metodama osobito je uočena smanjena aktivnost u frontotemporalnom području mozga (258). Obzirom da je trajanje bolesti u našoj ispitivanoj skupini iznosilo u prosjeku 12,5 mjeseci, bilo je za pretpostaviti da će odgovor na terapiju biti zadovoljavajući, a promjene u prefrontalnom korteksu nisu bile na razini kroničnih promjena.

U zastupljenosti simptoma shizofrenije vrijeme trajanja neliječene psihoze ima vrlo važnu ulogu. Prediktor za razvoj negativnih simptoma predstavlja trajanje DUP-a duže od 9 mjeseci (259). Boonstra N. i dr. su u svom radu prikazali da je kraći DUP signifikantno povezan sa manje negativnih simptoma, te da obzirom na insuficijentan tretman negativnih simptoma, rano uočavanje znakova i simptoma (koji su često nespecifični) ima veliku prognostičku važnost. Kako je u našem istraživanju prikazano, negativni simptomi bili su prisutni cijelo vrijeme istraživanja. Na terapiju antipsihotikom došlo je do povoljnog odgovora, ali je on bio bolji u spektru pozitivnih, nego u spektru negativnih simptoma. Navedeno je povezano s trajanjem DUP perioda, te se približava rezultatima u radu Boonstra N. i suradnika. Kako prilikom našeg istraživanja nisu uvedeni antidepresivi u terapiju, niti je bila primjenjena psihoterapija, tako je i spektar negativnih simptoma ostao i dalje potrebit terapijskog tretmana.

Objašnjenje neurotoksičnih događanja u periodu neliječene psihoze najbolje su dali Kelly K. Anderson i dr. u svom radu gdje su prikazali da je neurotoksičnost posljedica hiperdopaminergičke aktivnosti, prolongirane hipotalamo-hipofizno-adrenalne aktivacije i stalne aktivnosti katekolamina (260). Da su naši ispitanici bili kasnije otkriveni i tretirani, a to

znači duže trajanje DUP-a, tada bi imali, osim jače izraženih negativnih simptoma i lošije socijalno funkcioniranje (261). U svakodnevnom životu oboljelih to znači da bi postotak nezaposlenih, nevjenčanih i sa manjom stručnom spremom bio još i veći.

## **5.2. Opisna statistika Glx/Cr na početku i na kraju ispitivanja**

Dobiveni rezultati pokazali su značajan pad vrijednosti Glx/Cr tijekom ispitivanja. U početku je ta vrijednost iznosila 0,255, a na kraju ispitivanja 0,165. Riječ je o periodu od 12 mjeseci što se smatra signifikantnim da bi se dobiveni rezultat smatrao vjerodostojim i da bi se tako i tumačio. Obzirom na velike financijske troškove, nije bilo moguće primijeniti češće snimanje magnetskom spektroskopijom, a koje bi dalo bolji uvid u praćenje dinamike odgovora na antipsihotičnu terapiju kroz rezultat koncentracije omjera GLx/Cr.

Bustillo JR. je u svom radu prikazao rezultate 1H-MRS 4T. Bolesnici su tretirani antipsihotikom prema algoritmu. Početne vrijednosti Gln/Glu bile su visoke u odnosu na kraj istraživanja, a mjerenja su bila u shizofrenih bolesnika u području prednjeg cinguluma (262). Visoke vrijednosti glutamata u lijevom prednjem cingulumu, te talamusu, također su opisane u oboljelih od shizofrenije, a u odnosu na zdrave kontrole, u radu Theberge J. i suradnika (263). Dobiveni rezultat ide u prilog prije navedenim spoznajama o povećanoj glutamatergičkoj aktivnosti u shizofrenih bolesnika, a u skladu je i sa našim početnim vrijednostima Glx/Cr. Osim u svojoj tvari, povećane vrijednosti glutamina i glutamata u oboljelih od shizofrenije opisane su u radu Chang L. i suradnika (264). Autori povećane vrijednosti objašnjavaju ekscesivnim neuronalnim otpuštanjem glutamata i disfunkcijom glije u ponovnom pohranjivanju glutamata. Disfunkciju glije dodatno potkrijepljuju sniženjem razine mioinozitola.

O značenju glutamata-glutamina u patofiziologiji shizofrenije govori se i u radu Hashimoto K. i suradnika gdje je vrijednost glutamata u cerebrospinalnom likvoru u bolesnika sa prvom psihotičnom epizodom povećana u odnosu na zdravu populaciju (265). Pretpostavlja se da povišene razine glutamata i glutamina mogu biti prisutne i u osoba sa visokim genetskim rizikom od shizofrenije. Tibbo P. i suradnici objavili su takav nalaz u svom istraživanju nepsihotičnih adolescenata s visokim rizikom za razvoj shizofrenije (266). Kao potvrda opravdanosti našeg istraživanja, te početnih viših vrijednosti Glx/Cr u odnosu na kraj

istraživanja, je i rad van Elst LT. i suradnika koji su pomoću magnetske spektroskopije dobili rezultat povišenih vrijednosti glutamata u oboljelih od shizofrenije u području dorzolateralnog prefrontalnog korteksa i hipokampusa (267). Našim smo istraživanjem tako potvrdili rezultate prethodno navedenih istraživanja i još jednom potvrdili važnost glutamata u patofiziologiji shizofrenije.

### **5.3. Razlike u dinamici PANSS-a tijekom 12 mjeseci istraživanja**

Utvrđen je značajan pad vrijednosti pozitivnog PANSS-a tijekom promatranog razdoblja od 12 mjeseci. Ona je više nego dvostruko niža u odnosu na vrijednosti pozitivnog PANSS-a na početku istraživanja. Ovakav rezultat ne iznenađuje obzirom da je riječ o prvom liječenju, pacijenti su mlađe životne dobi (prosjeck 25 godina), te su primali antipsihotike nove generacije koji učinkovito djeluju na pozitivne simptome (268,269,270). Tijekom svakog mjerenja (3,6,9 i 12 mjeseci) došlo je do pada vrijednosti u svim segmentima PANSS-a (pozitivni, negativni, opći i ukupni). U odnosu na početno mjerenje, najveći pomak je zabilježen u trećem mjesecu, a bio je u segmentu pozitivnog PANSS-a što je bilo i očekivano. Obzirom na receptorski profil atipičnih antipsihotika, te vrijeme početka djelovanja, bilo je i za očekivati kako će djelovanje lijeka biti najuočljivije u segmentu pozitivnih simptoma.

Pozitivni simptomi upravo su simptomi koji i najviše smetaju pacijenta i njegovu okolinu, najizražajni su i zaokupljaju pažnju drugih. U našim rezultatima došlo je i do velikog pomaka u redukciji negativnih i općih simptoma, a što se u konačnici odrazilo i na ukupni rezultat. Poboljšanje na negativnoj skali kretalo se drugačijom dinamikom u odnosu na pozitivnu skalu. Dok je poboljšanje na pozitivnoj bilo veliko i uočljivo već nakon tri mjeseca uzimanja terapije, na negativnoj skali PANSS-a poboljšanje je teklo sporije i veći napredak je zabilježen u devetom i dvanaestom mjesecu istraživanja. Ovakva dinamika na negativnoj skali u skladu je sa iskustvima mnogih autora (271). Moller HJ. i suradnici navode da su antipsihotici nove generacije daleko učinkovitiji u tretmanu negativnih simptoma u odnosu na bazične antipsihotike. Isto tako opisuju povoljan učinak antidepresiva na negativne simptome, ali i pozivaju na daljnja istraživanja u tretmanu negativnih simptoma shizofrenije (272). U radu koji opisuje benefite ali i rizike dodavanja antidepresiva u terapiji shizofrenije, Mao YM. navodi da se antidepresivi najčešće daju kod rezistentnih simptoma-uključujući negativne i



depresivne i kod opsesivno-kompulzivnih simptoma u shizofreniji (273). Propisivanje antidepresiva u oboljelih od shizofrenije u stalnom je porastu. Kreće se od 15% 1990. godine, da bi sada poraslo na 40%. PORT (Schizophrenia patient outcomes research team) izdao je 1998. godine upute za tretman oboljelih od shizofrenije gdje pod uputstvom br. 17 antidepresive pozicionira kao važnu skupinu u tretmanu depresivnih simptoma (274). Puno detaljnije upute u primjeni antidepresiva te mogućim interakcijama antidepresiva s antipsihoticima, dalo je sljedeće izdanje smjernica 2004. godine (275).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, a i prema navodima u literaturi, antidepresivi iz skupine SIPPS su najpropisivaniji (276,277,278). Upravo antidepresivi iz ove skupine stvaraju najmanje interakcija s drugim lijekovima, a posebno s antipsihoticima, pa su njihove kombinacije sigurne i učinkovite. SIPPS najbolje se podnose, a nuspojave su rijetke i mogu se izbjeći pravilnom titracijom. Iskustva nam govore da pacijenti imaju dobar odgovor na njih u smislu redukcije anksioznosti i depresivnih simptoma, a u vrlo malom broju slučajeva dovode do egzacerbacije osnovne bolesti u smislu pogoršanja pozitivnih simptoma. Chakos MH. i suradnici ne slažu se sa prethodno navedenim, te u komparaciji shizofrenih pacijenata koji su uzimali antidepresiv i onih koji nisu uzimali, u svom istraživanju nisu uočili značajnu razliku u poboljšanju depresivnih simptoma (279).

Danas su kod nas antidepresivi u čestoj upotrebi kao dodatna terapija uz antipsihotik, a ukoliko se u oboljelog uočavaju depresivni, negativni i kognitivni simptomi. Rezultati na negativnoj skali u našem istraživanju bili bi najvjerojatnije bolji i povoljniji za bolesnike da je u terapiju bio uključen antidepresiv. Isto tako se učinkovito pokazala i primjena psihoterapije, tj. uključivanje oboljelih u programe specijalizirane za liječenje shizofrenih bolesnika, a koji uključuju psihoedukaciju i jednu od psihoterapijskih tehnika (280,281,282). Neki od tih programa dostupni su i kod nas. Program rane intervencije kod prvih epizoda psihotičnih poremećaja (RIPEPP) koristi tehnike kognitivne psihoterapije u procesu psihoedukacije, te grupne psihoanalize u oboljelih i članova obitelji. Jedinствен je po svom konceptu, te osim poboljšanja psihičkog stanja, participiranjem u ovom programu postiže se veći stupanj adherentnosti, te podizanje samopouzdanja i samopoštovanja (182,283,284).

#### **5.4. Razlike u dinamici HAM-D, SAS, CGI-S, CGI-I, TOL, PSP**

Rezultati na Hamiltonovoj skali depresije HAM-D kretali su se očekivano. Friedmanovim testom utvrđena je značajna razlika u dinamici vrijednosti HAM-D skora tijekom razdoblja od 12 mjeseci. Vrijednost skora najprije pada sve do devetog mjeseca kada je na najnižoj razini, a zatim se opet povećava. Depresivni simptomi nisu bili prisutni dovoljno niti u kvalitativnom, a niti u kvantitativnom smislu da bi ispitanici zadovoljili kriterije za shizoafektivni poremećaj ili psihotičnu depresiju. Tako su se prisutni simptomi isključivo smatrali kao depresivni simptomi u shizofreniji, te su se sukladno terapijskim intervencijama postupno povlačili zahvaljujući antidepresivnom učinku atipičnih antipsihotika. Djelovanje na serotoninske receptore, a osobito na 5HT<sub>2A</sub>, rezultira povoljnim učinkom i povlačenjem depresivnih simptoma. Dinamika se kretala tako da su prvi rezultati poboljšanja postignuti u šestom mjesecu praćenja, da bi u devetom mjesecu bili još povoljniji. Na kraju istraživanja, tj. u dvanaestom mjesecu došlo je do ponovnog intenziviranja depresivnih simptoma što je u odnosu na svakodnevnu kliničku praksu i podatke iz literature očekivana dinamika. Naime, redukcijom pozitivnih, a zatim i negativnih simptoma shizofrenije, često se javljaju depresivni simptomi koji su jednim dijelom rezultat poboljšanja uvida, a drugim dijelom kao rezultat redukcije afektivne praznine. Time dolazi do izražaja depresivna slika koja u nekih oboljelih može prijeći u dijagnozu postshizofrene depresije. Whitehead C. u svom radu navodi da u 50% novodijagnosticiranih shizofrenih bolesnika prisutni su depresivni simptomi. Oni su odgovorni za dužinu trajanja bolesti kao i za frekvenciju relapsa (285).

Činjenica je da depresivni simptomi povećavaju rizik od suicida. Steel C. i suradnici u svom radu zato preporučuju tretman KBT (kognitivno bihevioralna psihoterapija) kako bi se rizik od suicida umanjio (286). Tijekom našeg istraživanja pomoću HAM-D skale jasno su odijeljeni depresivni simptomi od negativnih simptoma. Isto tako se na osnovu navedenog može ustvrditi da niti jedna dijagnoza shizofrenije tijekom ovog istraživanja nije konvertirala u shizoafektivni poremećaj. Kako glutamat ima vrlo važnu ulogu u patofiziologiji depresije, tako bi se u tretmanu depresivnih simptoma trebala razmotriti i uloga ketamina koji ima antidepresivni učinak u tretmanu rezistentnih pacijenata sa dijagnozom MDD (287,288).

Vrlo važnim smatraju se istraživanja Henigsberg N. i suradnika koji su objavili kako su najranije promjene u respondera na antidepresive vidljive na staničnoj razini u vidu povećanja razine kolina i kreatinina u staničnoj membrani (289,290).

Tijekom istraživanja medijani vrijednosti su podjednaki (1,00), ali interkvartalni rasponi upućuju na značajno smanjenje vrijednosti SAS-a tijekom perioda od 12 mjeseci. Za vrijeme istraživanja niti jedan ispitanik nije imao ekstrapiramidne nuspojave koje bi navedena skala zabilježila, a ispitanik zbog toga bio isključen iz istraživanja ili mu promijenjen osnovni lijek. Skupina novih antipsihotika zahvaljujući svojstvenom receptorskom profilu i načinu djelovanja na receptore u pravilu ne dovodi do ekstrapiramidnih nuspojava, a ukoliko se one i dogode vezane su uz visoke doze lijeka i brzu titraciju.

Pomoću CGI skala dobivamo na brz i vrlo praktičan način odgovor na pitanje kako napreduje tretman tj. kakav je odgovor na primjenjenu terapiju. Ova skala tako mjeri jačinu psihopatologije od 1-7 i promjenu od trenutka ulaska u tretman. U dinamici CGI-S (mjeri težinu bolesti) tijekom 12 mjeseci utvrđen je značajan pad vrijednosti skora (291,292) . Vrijednost CGI-S skora bila je nakon 12 mjeseci dvostruko niža od vrijednosti na početku istraživanja.

Značajan pad vrijednosti uočen je i u dinamici CGI-I (mjeri napredak u liječenju u odnosu na početno stanje-baseline) tijekom 12 mjeseci. Navedene vrijednosti i dinamika kretanja skora mjerena CGI skalama u skladu su i sa dinamikom kretanja vrijednosti na drugim skalama koje su se upotrijebile tijekom ispitivanja, a osobito PANSS i HAM-D.

Na skali koja mjeri kognitivno funkcioniranje dobiju se značajne razlike u dinamici TOL skora tijekom promatranog perioda od 12 mjeseci. Medijan na početku je bio 58,50 dok je na završetku ispitivanja 49,00. Rezultat je u skladu s načinom djelovanja antipsihotične terapije kao i dužinom njene primjene. Od 0 do 6 mjeseci rezultat je bio očekivano u kontinuiranom padu, da bi u devetom mjesecu došlo do porasta vrijednosti koja je približna vrijednosti u trećem mjesecu. Na kraju istraživanja smanjenje vrijednosti na TOL skali veće je i u odnosu na početne vrijednosti kao i na vrijednosti u devetom mjesecu. Poboljšanje kognitivnih funkcija svakako je moguće ako je tretman antipsihotikom započeo rano, te ukoliko je primijenjen novi antipsihotik. Riedel M. u svom radu prikazuje brzi učinak risperidona i kvetiapina na poboljšanje negativnih simptoma i kognitivnih funkcija (293). Rezultati su prisutni već nakon 12 tjedana liječenja, a što se smatra izrazito kratkim periodom

za ispitivanje navedenih simptoma. Samo antipsihotici iz nove skupine mogu dovesti do takvog rezultata. Klasik A. objavio je svoje rezultate šestomjesečnog praćenja pacijenata na terapiji olanzapinom, a u odnosu na njihovo kognitivno funkcioniranje (294). Rezultati se podudaraju sa nizom sličnih istraživanja (295,296). Osobito su zanimljivi najnoviji radovi koji istražuju učinak nove generacije antipsihotika na kognitivno funkcioniranje oboljelih od shizofrenije. Nielsen RE. je sa svojim suradnicima objavio metaanalizu randomiziranih kliničkih istraživanja koja su se bavila kognitivnim funkcijama u pacijenata oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, a koji su liječeni novim antipsihoticima. Rezultat ovog velikog rada pokazao je da niti jedan antipsihotik nema jedinstven pozitivan kognitivni profil (297).

## 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

Vezano uz postavljene ciljeve rezultati doktorske disertacije Objektivnost terapijskog odgovora u liječenju prve epizode shizofrenih bolesnika novim antipsihoticima pokazali su:

1. Početna pretpostavka da je u oboljelih od shizofrenije povećana koncentracija glutamata u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu bila je točna. Vrijednosti koncentracije glutamata prikazane kroz omjer Glx/Cr u početku ispitivanja, a prije tretmana antipsihotikom, bila je veća u odnosu na vrijednosti na kraju istraživanja.
2. Istraživanjem je još jednom potvrđena izrazito važna uloga dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, te su sva zbivanja u njemu od izrazite važnosti u patofiziologiji psihičkih poremećaja, a osobito shizofrenije.
3. Protonska magnetska spektroskopija jedna je od najsofisticiranijih metoda danas kojom se može ispitati molekularna razina funkcionalnih zbivanja u mozgu, te je izvrsna dijagnostička metoda i jedna od metoda izbora u istraživanjima patofiziologije mozga.
4. Shizofrenija je kompleksan psihički poremećaj koji unatoč velikom trudu istraživača i kliničara, predstavlja i dalje područje velikog interesa od patofiziologije nastanka pa sve do terapijskih intervencija.
5. Antipsihitici nove generacije učinkovita su skupina lijekova koja zahvaljujući dobroj učinkovitosti i podnošljivosti predstavljaju skupinu lijekova koji zauzimaju prvo mjesto kako u algoritmima liječenja shizofrenije, tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

6. Mjerna skala PANSS odličan je izbor kako u verifikaciji dijagnoze shizofrenije, tako i u praćenju tijeka liječenja u kojem je lijek izbora skupina antipsihotika nove generacije. Jednostavnost primjene PANSS skale stavlja ju na mjesto upotrebe ne samo u istraživačko-znanstvenim projektima, već i u svakodnevnom kliničkom radu.

7. Upotrebom SAS skale kojom se mjere nuspojave antipsihotika, dokazano je da poremećaji pokreta tj. ekstrapiramidne nuspojave nisu prisutne u skupini antipsihotika nove generacije ukoliko se primjenjuju u propisanim dozama i uvode na način postepene titracije.

8. Svi ispitanici su prije i na kraju istraživanja imali dijagnozu shizofrenije. Tijekom istraživanja niti jedan ispitanik nije imao konverziju dijagnoze shizofrenije u neku drugu psihijatrijsku dijagnozu.

9. Rezultat korelacije koncentracije glutamata i rezultata CGI-I skale pokazali su da se hipoteza ovog istraživanja pokazala ispravnom. Uspješnim liječenjem bolesnika u prvoj epizodi shizofrenije novim antipsihoticima pada koncentracija glutamata i glutamina (Glx) u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu.

10. Ovim istraživanjem još jednom je potvrđen niz radova i zaključaka ispitivača koji smatraju da je patofiziologija shizofrenije kompleksna, te da je u nastanku poremećaja odgovoran veliki broj neurotransmitora koji se nalaze u disbalansu. Tako je potvrđeno da je osim disregulacije dopamina, važna i uloga glutamata koji je u aktunoj fazi poremećaja prisutan u povećanoj koncentraciji u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu.

## 8. SAŽETAK

Istraživanja pokazuju promjene glutamatnog sustava u shizofreniji. Hipoteza ovog istraživanja je da postoji povezanost koncentracije glutamata u području dorzolateralnog prefrontalnog korteksa sa kliničkim pokazateljima odgovora na liječenje shizofrenih bolesnika novim antipsihoticima. Pretpostavlja se smanjenje koncentracije glutamata po provedenom liječenju. Istraživanjem su obuhvaćena 32 shizofrena bolesnika u prvoj epizodi poremećaja bez prethodne antipsihotične terapije. Razina glutamata mjerena je magnetskom spektroskopijom, a klinički pokazatelji mjernim skalama (PANSS, TOL, CGI-I, CGI-S, PSP, HAM-D, SAS). Dobiveni rezultati u skladu su sa dosadašnjim spoznajama i literaturom. Povećana koncentracija glutamata prisutna je u akutnoj fazi shizofrenije, dok se na primjenu nove skupine antipsihotika koncentracija glutamata smanjuje. Potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku i u dužem vremenskom periodu.

Ključne riječi: glutamat, shizofrenija, protonska magnetska spektroskopija, novi antipsihotici, dorzolateralni prefrontalni korteks



## **9. SUMMARY**

Investigations show changes in glutamate system in schizophrenia. The hypothesis of this research is that there is the correlation of the glutamate concentration in the area of the dorsolateral prefrontal cortex with the clinical parameters of the response to treatment of schizophrenic patients with atypical antipsychotics. It is supposed that the glutamate concentration will decrease after the performed treatment. The investigation will encompass 32 schizophrenic patients with the first episode of the disorder without previous antipsychotic therapy. Glutamate level measured by proton magnetic spectroscopy in the area of dorsolateral prefrontal cortex, and clinical parameters with measuring scales (PANSS, TOL, CGI-I, CGI-S, PSP, HAM-D, SAS). The results of the research are the similar as results in literature. Glutamat level decreased during the atypical antypsihotics therapy.

Keywords: glutamate, schizophrenia, proton magnetic spectroscopy, atypical antipsychotics, dorsolateral prefrontal cortex

## 10. POPIS LITERATURE

1. Sadock, B.J. & Kaplan, H.I. (Eds.). Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry, 11th ed. Lippincott, Williams & Wilkins. 2014.
2. Aakre JM, Klingaman EA, Docherty NM. The relationship between stigma sentiments and self-identity of individuals with schizophrenia. *Psychiatr Rehabil J*. 2015 Jun;38(2):125-31.
3. Ellerby M. Schizophrenia: Stigma and the Impact of Literature. *Schizophr Bull*. 2015 Mar 12.
4. Mora-Rios J, Ortega-Ortega M, Natera G. Subjective Experience and Resources for Coping With Stigma in People With a Diagnosis of Schizophrenia: An Intersectional Approach. *Qual Health Res*. 2015 Feb 10.
5. San L, Serrano M, Cañas F, Romero SL, Sánchez-Cabezudo Á, Villar M. Towards a pragmatic and operational definition of relapse in schizophrenia: A Delphi consensus approach. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015 Jun;19(2):90-8.
6. Schennach R, Riedel M, Obermeier M, Spellmann I, Musil R, Jäger M, et al. What are residual symptoms in schizophrenia spectrum disorder? Clinical description and 1-year persistence within a naturalistic trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Mar;265(2):107-16.

7. Sørensen HJ, Nielsen PR, Benros ME, Pedersen CB, Mortensen PB. Somatic diseases and conditions before the first diagnosis of schizophrenia: a nationwide population-based cohort study in more than 900 000 individuals. *Schizophr Bull.* 2015 Mar;41(2):513-21.
8. Bechi M, Bosia M, Spangaro M, Buonocore M, Cocchi F, Pigoni A, et al. Combined social cognitive and neurocognitive rehabilitation strategies in schizophrenia: neuropsychological and psychopathological influences on Theory of Mind improvement. *Psychol Med.* 2015 Jun 11:1-11.
9. Armando M, Pontillo M, Vicari S. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy. *Curr Opin Psychiatry.* 2015 Jul;28(4):312-23.
10. Lee RS, Hermens DF, Naismith SL, Lagopoulos J, Jones A, Scott J, et al. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Transl Psychiatry.* 2015 Apr 28;5:e555.
11. Kocsis-Bogár K, Perczel Forintos D. The relevance of traumatic life events in schizophrenia spectrum disorders. *Ideggyogy Sz.* 2014 Sep 30;67(9-10):301-8.
12. Möller M, Swanepoel T, Harvey BH. Neurodevelopmental Animal Models Reveal the Convergent Role of Neurotransmitter Systems, Inflammation, and Oxidative Stress as Biomarkers of Schizophrenia: Implications for Novel Drug Development. *ACS Chem Neurosci.* 2015 Apr 2.

13. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Neuroinflammation, microglia and mast cells in the pathophysiology of neurocognitive disorders: a review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(10):1654-66.
14. Lieberman PB. "Objective" methods and "subjective" experiences. *Schizophr Bull*. 1989;15(2):267-75.
15. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh: E & S Livingstone, 1919.
16. 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.
17. Bleuler M. *The schizophrenias: Long-term patient and family studies*. New Haven: Yale University Press, 1978.
18. Hahn B, Robinson BM, Kaiser ST, Matveeva TM, Harvey AN, Luck SJ, et al. Kraepelin and Bleuler had it right: people with schizophrenia have deficits sustaining attention over time. *J Abnorm Psychol*. 2012 Aug;121(3):641-8.
19. Sadock, B.J. & Kaplan, H.I. (Eds.). *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*, 11th ed. Lippincott, Williams & Wilkins. 2014.
20. McGlashan TH. Eugen Bleuler: centennial anniversary of his 1911 publication of *Dementia Praecox or the group of schizophrenias*. *Schizophr Bull*. 2011 Nov;37(6):1101-3.

21. Koehler K, Jacoby C. Season of birth and Schneider-oriented diagnosis of schizophrenia, "neurosis" and psychopathy. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970). 1976 Dec 31;223(1):69-75.
22. Bürgy M. Ego disturbances in the sense of Kurt Schneider: historical and phenomenological aspects. *Psychopathology*. 2011;44(5):320-8.
23. Register-Brown K, Hong LE. Reliability and validity of methods for measuring the duration of untreated psychosis: a quantitative review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014 Dec;160(1-3):20-6.
24. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L, et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res*. 2012 Dec;142(1-3):12-9.
25. Farooq S, Large M, Nielssen O, Waheed W. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophr Res*. 2009 Apr;109(1-3):15-23.
26. 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.
27. Folnegović Z, Folnegović Šmalc V, Kulčar Ž. Incidence of schizophrenia in Croatia. *Br J Psychiatry*. 1990;156:363-5.

28. Folnegović Šmalc V, Folnegović Z. Epidemiologija duševnih bolesti. *Medicus*. 1998;7:15-9.
29. Joseph B, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Insight in schizophrenia: relationship to positive, negative and neurocognitive dimensions. *Indian J Psychol Med*. 2015 Jan-Mar;37(1):5-11.
30. Alderson-Day B, McCarthy-Jones S, Fernyhough C. Hearing voices in the resting brain: A review of intrinsic functional connectivity research on auditory verbal hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 May 5;55:78-87.
31. Wearne D, Genetti A. Pseudohallucinations versus hallucinations: wherein lies the difference? *Australas Psychiatry*. 2015 Jun;23(3):254-7.
32. Ford JM, Palzes VA, Roach BJ, Potkin SG, van Erp TG, Turner JA, et al. Visual hallucinations are associated with hyperconnectivity between the amygdala and visual cortex in people with a diagnosis of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015 Jan;41(1):223-32.
33. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: A critical overview. *World Psychiatry*. 2015 Jun;14(2):164-73.
34. Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr*. 2014 Dec;19 Suppl 1:38-52; quiz 35-7, 53.

35. Grootens KP, Vermeeren L, Verkes RJ, Buitelaar JK, Sabbe BG, van Veelen N, et al. Psychomotor planning is deficient in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009 Feb;107(2-3):294-302.
36. Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL, Gomez JJ. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: I. Verbal communication disturbances. *Psychiatry Res.* 2008 May 30;159(1-2):147-56.
37. Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012;66(2):77-92.
38. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015 Mar 24.
39. Kirkpatrick B. Recognizing primary vs secondary negative symptoms and apathy vs expression domains. *J Clin Psychiatry.* 2014 Apr;75(4):e09.
40. Azorin JM, Belzeaux R, Adida M. Negative Symptoms in Schizophrenia: Where We have been and Where We are Heading. *CNS Neurosci Ther.* 2014 Sep;20(9):801-8.
41. Harvey PD. Assessment of everyday functioning in schizophrenia: implications for treatments aimed at negative symptoms. *Schizophr Res.* 2013 Nov;150(2-3):353-5.
42. Caqueo-Úrizar A, Boyer L, Baumstarck K, Gilman SE. Subjective perceptions of cognitive deficits and their influences on quality of life among patients with schizophrenia. *Qual Life Res.* 2015 Jun 3.

43. Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr*. 2014 Dec;19 Suppl 1:38-52; quiz 35-7, 53.
44. Blum LH, Vakhrusheva J, Saperstein A, Khan S, Chang RW, Hansen MC, et al. Depressed mood in individuals with schizophrenia: A comparison of retrospective and real-time measures. *Psychiatry Res*. 2015 Jun 30;227(2-3):318-23.
45. Schennach R, Riedel M, Obermeier M, Seemüller F, Jäger M, Schmauss M, et al. What are depressive symptoms in acutely ill patients with schizophrenia spectrum disorder? *Eur Psychiatry*. 2015 Jan;30(1):43-50.
46. Macgregor A, Norton J, Bortolon C, Robichon M, Rolland C, Boulenger JP, et al. Insight of patients and their parents into schizophrenia: Exploring agreement and the influence of parental factors. *Psychiatry Res*. 2015 May 14. pii: S0165-1781(15)00251-6.
47. Hélène T, Hélène V, Jean B, Jean-Marc D, Antoinette P. Impact of interpersonal factors on insight in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Nov;159(2-3):527-32.
48. Muraki K, Tanigaki K. Neuronal migration abnormalities and its possible implications for schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015 Mar 10;9:74.
49. Haller CS, Padmanabhan JL, Lizano P, Torous J, Keshavan M. Recent advances in understanding schizophrenia. *F1000Prime Rep*. 2014 Jul 8;6:57.



50. Misiak B, Frydecka D, Zawadzki M, Krefft M, Kiejna A. Refining and integrating schizophrenia pathophysiology - relevance of the allostatic load concept. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Sep;45:183-201.
51. Escudero I, Johnstone M. Genetics of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2014 Nov;16(11):502.
52. Metsänen M, Wahlberg KE, Saarento O, Hakko H, Tarvainen T, Koistinen P, et al. Stability of Thought Disorder Index among high-risk and low-risk adoptees in the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2005 Jan;20(1):35-40.
53. Hyllested A. Schizophrenia. Current biological theories on the etiology. *Ugeskr Laeger.* 1996 Jul 22;158(30):4273-7.
54. Rao NP. Pathogenetic and therapeutic perspectives on neurocognitive models in psychiatry: A synthesis of behavioral, brain imaging, and biological studies. *Indian J Psychiatry.* 2012 Jul;54(3):217-22.
55. Rao J, Chiappelli J, Kochunov P, Regenold WT, Rapoport SI, Hong LE. Is schizophrenia a neurodegenerative disease? Evidence from age-related decline of brain-derived neurotrophic factor in the brains of schizophrenia patients and matched nonpsychiatric controls. *Neurodegener Dis.* 2015;15(1):38-44.
56. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Neuroinflammation, microglia and mast cells in the pathophysiology of neurocognitive disorders: a review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(10):1654-66.

57. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull.* 2014 Jul;40(4):721-8.
58. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl.* 2001 Apr;40:s18-24.
59. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014 Jul-Aug;42(4):185-95.
60. Schmidt MJ, Mirnics K. Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2015 Jan;40(1):190-206.
61. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol.* 2014 Feb;14:97-102.
62. Cousijn H, Haegens S, Wallis G, Near J, Stokes MG, Harrison PJ, et al. Resting GABA and glutamate concentrations do not predict visual gamma frequency or amplitude. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jun 24;111(25):9301-6.
63. Meltzer HY, Rajagopal L, Huang M, Oyamada Y, Kwon S, Horiguchi M. Translating the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist model of schizophrenia to treatments for cognitive impairment in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Nov;16(10):2181-94.

64. Siekmeier PJ, vanMaanen DP. Dopaminergic contributions to hippocampal pathophysiology in schizophrenia: a computational study. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Jun;39(7):1713-21.
65. Michealraj KA, Jatana N, Jafurulla, Narayanan L, Chattopadhyay A, Thelma BK. Functional characterization of rare variants in human dopamine receptor D4 gene by genotype-phenotype correlations. *Neuroscience*. 2014 Mar 14;262:176-89.
66. Lau CI, Wang HC, Hsu JL, Liu ME. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci*. 2013;24(4):389-400.
67. Madras BK. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci*. 2013;22(1):62-78.
68. Calcagno B, Eyles D, van Alphen B, van Swinderen B. Transient activation of dopaminergic neurons during development modulates visual responsiveness, locomotion and brain activity in a dopamine ontogeny model of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2013 Jan 8;3:e206.
69. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2013 Jun;80(6):791-4.
70. Fukuda K. 5-HTP hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2014 Jan;82(1):20-3.
71. Fitzgerald PJ. Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2014 Mar 30;215(3):497-504.

72. Lechin F, van der Dijs B. Noradrenergic hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jun;29(5):777-8.
73. Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Aug;28(5):913-22.
74. Young JW, Geyer MA. Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochem Pharmacol*. 2013 Oct 15;86(8):1122-32.
75. Ellenbroek BA, Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. *Trends Neurosci*. 2014 Apr;37(4):191-9.
76. 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.
77. Gabbard GO. *Psychodynamic psychiatry in clinical practice. The DSM-IV edition, 2nd eds*, American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC, 1997.
78. 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.

79. 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.
80. Sullivan HS. Schizophrenia as a Human Process. New York, WW Norton, 1962.
81. Fromm-Reichman F. Principles of intensive psychotherapy. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1950.
82. Mahler M. On child psychosis and schizophrenia: autistic and symbiotic infantile psychoses. *Psychoanal Study Child* 1952;77:286-305.
83. Robbins M. Psychoanalytic and biological approaches to mental illness: schizophrenia. *J Am Psychoanal Assoc* 1992;40:425-454.
84. Grotstein JS. The psychoanalytic concept of schizophrenia, I: the dilemma. *Int J Psychoanal* 1977;58:403-425.
85. Fleming MP, Martin CR. From classical psychodynamics to evidence synthesis: the motif of repression and a contemporary understanding of a key mediatory mechanism in psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2012 Jun;14(3):252-8.
86. Mitrani JL. Some technical implications of Klein's concept of 'premature ego development'. *Int J Psychoanal.* 2007 Aug;88(Pt 4):825-42.

87. Kavalier-Adler S. The conflict and process theory of Melanie Klein. *Am J Psychoanal.* 1993 Sep;53(3):187-204.
88. Chen J, Cao F, Liu L, Wang L, Chen X. Genetic studies of schizophrenia: an update. *Neurosci Bull.* 2015 Feb;31(1):87-98.
89. Swerdlow NR, Gur RE, Braff DL. Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) assessment of endophenotypes for schizophrenia: an introduction to this Special Issue of Schizophrenia Research. *Schizophr Res.* 2015 Apr;163(1-3):9-16.
90. Akbarian S. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014 Sep;16(3):405-17.
91. 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.
92. Gershon ES, Cloninger CR. Genetic approaches to mental disorders. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
93. Franzek E, Beckmann H. Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *Am J Psychiat.* 1998;155:76-83.
94. 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.

95. 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.
96. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun.* 2011;25:181-213.
97. Van L, Butcher NJ, Costain G, Ogura L, Chow EW, Bassett AS. Fetal growth and gestational factors as predictors of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2015 Jun 18.
98. Schwartz PJ. Can the season of birth risk factor for schizophrenia be prevented by bright light treatment for the second trimester mother around the winter solstice? *Med Hypotheses.* 2014 Dec;83(6):809-15.
99. Haddad L, Schäfer A, Streit F, Lederbogen F, Grimm O, Wüst S, et al. Brain structure correlates of urban upbringing, an environmental risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015 Jan;41(1):115-22.
100. Vilain J, Galliot AM, Durand-Roger J, Leboyer M, Llorca PM, Schürhoff F, et al. Environmental risk factors for schizophrenia: a review. *Encephale.* 2013. Feb;39(1):19-28.
101. Lewis G, David A, Andréasson S, Allebeck P. Schizophrenia and city life. *Lancet.* 1992 Jul 18;340(8812):137-40.

102. Rangel A, Muñoz C, Ocampo MV, Quintero C, Escobar M, Botero S, et al. Neurocognitive subtypes of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2015 May;43(3):80-90.
103. Gooren T, Schlattmann P, Neu P. A comparison of cognitive functioning in acute schizophrenia and depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2013 Dec;25(6):334-41.
104. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014 Mar;1(1):e1-e9.
105. Boyer L, Testart J, Michel P, Richieri R, Faget-Agius C, Vanoye V, et al. Neurophysiological correlates of metabolic syndrome and cognitive impairment in schizophrenia: a structural equation modeling approach. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec;50:95-105.
106. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med*. 2015 Jan;45(1):1-9.
107. Nuechterlein KH, Ventura J, Subotnik KL, Bartzokis G. The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2014;75 Suppl 2:25-9.
108. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. Geneva: World Health Organization, 1993.
109. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.



110. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:369–382.
111. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, Va, USA: American Psychiatric Publishing; 2013.
112. 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.
113. Robins LN, wing J, Wittchen HU, i sur.. 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.
114. Wing JK, Babor T, Brugha T, i sur. SCAN: Schedules for Clinical assessment in Neuropsychiatry. Arch Gen Psychiatry 1990;47:589-93.
115. Spitzer RL, Endicott J. Schedule for affective disorders and schizophrenia (SADS). New York: New York State Psychiatric Institute; 1979.
116. Spitzer RL, Endicott J. Schedule for affective disorders and schizophrenia-life-time version (SADS-L). New York: New York State Psychiatric Institute; 1979.

117. 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.
118. 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.
119. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. Positive and negative symptoms scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;13:21-76.
120. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
121. 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.
122. Dawkins K, Liberman JA, Lebowitz BD, Hsiao JK. Antipsychotics: Past and future. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:395-405.
123. Jakovljević M. *Suvremena farmakoterapija shizofrenije-Od neurobiologije do potpune reintegracije*. Medicinska naklada, Zagreb, 2001.
124. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy. Part I: Therapeutic option or dirty little secret?. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:425-6.

125. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy. Part 2. Tips on use and misuse. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:506-7.
126. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources?. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:93-4.
127. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem*. 2004; 11:313-27.
128. Stahl SM. Focus on antipsychotic polypharmacy: evidence-based prescribing or prescribing-based evidence?. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; 7:113-6.
129. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based?. *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 106:321-2.
130. Stahl S, Freudenreich O, Goff D. A successful antipsychotic combination trial. *Quo Vadis?*. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 110:241-2.
131. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
132. 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.
133. Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Jawahar MC, Baune BT. The effect of the antipsychotic drug quetiapine and its metabolite norquetiapine on acute inflammation, memory and anhedonia. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015 Jun 3;135:136-144.
134. Locklear JC, Wahlqvist P, Gustafsson U, Udd M, Fajutrao L, Eriksson H. Impact of extended-release quetiapine fumarate on hospitalization length and cost in schizophrenia and bipolar disorder patients: a retrospective, hospital-based, US-cohort analysis. *J Comp Eff Res.* 2014 Jul;3(4):335-44.
135. Poepl TB, Frank E, Schecklmann M, Kreuzer PM, Prasser SJ, Rupprecht R, et al. Amygdalohippocampal neuroplastic changes following neuroleptic treatment with quetiapine in first-episode schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Jun;17(6):833-43.
136. Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. Effectiveness of different dosing regimens of risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Mar;25(3):295-302.
137. Noto C, Ota VK, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola LM, Honda PH, et al. Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naïve first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct 31;18(4).
138. Mirabzadeh A, Kimiaghali P, Fadai F, Samiei M, Daneshmand R. The therapeutic effectiveness of risperidone on negative symptoms of schizophrenia in comparison

- with haloperidol: a randomized clinical trial. *Basic Clin Neurosci*. 2014 Summer;5(3):212-7.
139. Leatherman SM, Liang MH, Krystal JH, Lew RA, Valley D, Thwin SS, et al. Differences in treatment effect among clinical subgroups in a randomized clinical trial of long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in unstable chronic schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2014 Jan;202(1):13-7.
140. Zhao Y, Kishi T, Iwata N, Ikeda M. Combination treatment with risperidone long-acting injection and psychoeducational approaches for preventing relapse in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1655-9.
141. Suzuki H, Inoue Y, Gen K. A study of the efficacy and safety of switching from oral risperidone to risperidone long-acting injection in older patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012 Dec;2(6):227-34.
142. Kim SH, Jung CD, Ahn MY, Kim YS. The combined use of risperidone long-acting injection and clozapine in patients with schizophrenia non-adherent to clozapine: a case series. *J Psychopharmacol*. 2010 Jul;24(7):981-6.
143. Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr*. 2013 Apr;18(2):82-9.
144. Batail JM, Langrée B, Robert G, Bleher S, Verdier MC, Bellissant E, et al. Use of very-high-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Nov;159(2-3):411-4.

145. Pijnenborg GH, Timmerman ME, Derks EM, Fleischhacker WW, Kahn RS, Aleman A. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: Data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jun;25(6):808-16.
146. Anand E, Berggren L, Deix C, Tóth Á, McDonnell DP. A 6-year open-label study of the efficacy and safety of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia: a post hoc analysis based on the European label recommendation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 May 27;11:1349-57.
147. Heres S, Kraemer S, Bergstrom RF, Detke HC. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014 Nov;29(6):299-312.
148. Croxtall JD. Aripiprazole: a review of its use in the management of schizophrenia in adults. *CNS Drugs*. 2012 Feb 1;26(2):155-83.
149. Mossaheb N, Kaufmann RM. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:235-44.
150. Wisniewski CS, Robert S. Strategies for transitioning therapy to aripiprazole from other antipsychotics in schizophrenia. *Ann Pharmacother*. 2012 Jul-Aug;46(7-8):1097-104.

151. Shirley M, Perry CM. Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA®): a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs*. 2014 Jul;74(10):1097-110.
152. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Schizophrenia relapse and the clinical usefulness of once-monthly aripiprazole depot injection. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Aug 30;10:1605-11.
153. Stip E, Zhornitsky S, Moteshafii H, Létourneau G, Stikarovska I, Potvin S, et al. Ziprasidone for psychotic disorders: a meta-analysis and systematic review of the relationship between pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical profile. *Clin Ther*. 2011 Dec;33(12):1853-67.
154. Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of ziprasidone for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Jan;11(1):149-74.
155. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Jul;16(6):1205-18.
156. Raja M, Raja S. Clozapine safety, 40 years later. *Curr Drug Saf*. 2014;9(3):163-95.
157. Kohlrausch FB. Pharmacogenetics in schizophrenia: a review of clozapine studies. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013 Jul-Sep;35(3):305-17.

158. Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ, Engelsbel F, de Haan L. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry*. 2014 Sep;47(6):185-94.
159. O'Connor WT, O'Shea SD. Clozapine and GABA transmission in schizophrenia disease models: Establishing principles to guide treatments. *Pharmacol Ther*. 2015 Jun;150:47-80.
160. Wang J, Sampson S. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 11;4:78.
161. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010 Mar;36(2):229-30.
162. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Dec;120(6):416-28.
163. Pridan S, Baruch Y, Swartz M, Barak Y. Amisulpride for older patients with long-standing schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Dec;34(6):736-7.
164. Nuss P, Tessier C. Antipsychotic medication, functional outcome and quality of life in schizophrenia: focus on amisulpride. *Curr Med Res Opin*. 2010 Apr;26(4):787-801.
165. Zoccali RA, Bruno A, Muscatello MR. Efficacy and safety of sertindole in schizophrenia: a clinical review. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Jun;35(3):286-95.



166. Muscatello MR, Bruno A, Micali Bellinghieri P, Pandolfo G, Zoccali RA. Sertindole in schizophrenia: efficacy and safety issues. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Sep;15(13):1943-53.
167. Karamatskos E, Lambert M, Mulert C, Naber D. Drug safety and efficacy evaluation of sertindole for schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Nov;11(6):1047-62.
168. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone for treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 May;34(3):419-22.
169. Dolder C. Review: paliperidone reduces symptoms of schizophrenia and schizophrenia-like illness. *Evid Based Ment Health*. 2008 Nov;11(4):114.
170. González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Garcia-Rizo C, Bioque M, Parellada E, et al. Profile of paliperidone palmitate once-monthly long-acting injectable in the management of schizophrenia: long-term safety, efficacy, and patient acceptability - a review. *Patient Prefer Adherence*. 2015 May 25;9:695-706.
171. Chue P, Chue J. A review of paliperidone palmitate. *Expert Rev Neurother*. 2012 Dec;12(12):1383-97.
172. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012 Nov;38(6):1124-7.
173. Owen RT. Paliperidone palmitate injection: Its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia. *Drugs Today (Barc)*. 2010 Jul;46(7):463-71.

174. Orfanos S, Banks C, Priebe S. Are Group Psychotherapeutic Treatments Effective for Patients with Schizophrenia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychother Psychosom.* 2015 May 23;84(4):241-249.
175. Marshall M1, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004718.
176. Henry LP, Amminger GP, Harris MG, Yuen HP, Harrigan SM, Prosser AL, et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry.* 2010 Jun;71(6):716-28.
177. Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B, Evensen J, Haahr U, Joa I, et al. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome. *Am J Psychiatry.* 2012 Apr;169(4):374-80.
178. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):305-26.
179. Joa I, Johannessen JO, Auestad B, Friis S, McGlashan T, Melle I, et al. The key to reducing duration of untreated first psychosis: information campaigns. *Schizophr Bull.* 2008 May;34(3):466-72.
180. Cornblatt BA, Carrión RE, Auther A, McLaughlin D, Olsen RH, John M, et al. Psychosis Prevention: A Modified Clinical High Risk Perspective From the Recognition and Prevention (RAP) Program. *Am J Psychiatry.* 2015 Jun 5:appiajp201513121686.

181. Restek-Petrović B, Orešković-Krezler N, Grah M, Mayer N, Bogović A, Mihanović M. Dreams and fantasies in psychodynamic group psychotherapy of psychotic patients. *Psychiatr Danub*. 2013 Sep;25 Suppl 2:S300-4.
182. Restek-Petrović B, Mihanović M, Grah M, Molnar S, Bogović A, Agius M, et al. Early intervention program for psychotic disorders at the psychiatric hospital "Sveti Ivan". *Psychiatr Danub*. 2012 Sep;24(3):323-32.
183. Marshall M, Barrowclough C, Drake R, Husain N, Lobban F, Lovell K, et al. The HELPER programme: HEalthy Living and Prevention of Early Relapse – three exploratory randomised controlled trials of phase-specific interventions in first-episode psychosis. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 Apr.
184. McGorry P. Early intervention in psychosis: obvious, effective, overdue. *J Nerv Ment Dis*. 2015 May;203(5):310-8.
185. Iyer S, Jordan G, MacDonald K, Joobor R, Malla A. Early intervention for psychosis: a canadian perspective. *J Nerv Ment Dis*. 2015 May;203(5):356-64.
186. Joa I, Gisselgård J, Brønnick K, McGlashan T, Johannessen JO. Primary prevention of psychosis through interventions in the symptomatic prodromal phase, a pragmatic Norwegian Ultra High Risk study. *BMC Psychiatry*. 2015 Apr 22;15:89.

187. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Aug;205(2):88-94.
188. Chiliza B, Asmal L, Emsley R. Early intervention in schizophrenia in developing countries: focus on duration of untreated psychosis and remission as a treatment goal. *Int Rev Psychiatry*. 2012 Oct;24(5):483-8.
189. Lloyd-Evans B, Crosby M, Stockton S, Pilling S, Hobbs L, Hinton M, et al. Initiatives to shorten duration of untreated psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2011 Apr;198(4):256-63.
190. Kane JM, Schooler NR, Marcy P, Correll CU, Brunette MF, Mueser KT, et al. The RAISE early treatment program for first-episode psychosis: background, rationale, and study design. *J Clin Psychiatry*. 2015 Mar;76(3):240-6.
191. Tseliou F, Johnson S, Major B, Rahaman N, Joyce J, Lawrence J, et al. Gender differences in one-year outcomes of first-presentation psychosis patients in inner-city UK Early Intervention Services. *Early Interv Psychiatry*. 2015 Mar 23. doi: 10.1111/eip.
192. Mueser KT, Penn DL, Addington J, Brunette MF, Gingerich S, Glynn SM, et al. The NAVIGATE Program for First-Episode Psychosis: Rationale, Overview, and Description of Psychosocial Components. *Psychiatr Serv*. 2015 Mar 16:appips201400413.
193. Dixon LB, Goldman HH, Bennett ME, Wang Y, McNamara KA, Mendon SJ, et al. Implementing Coordinated Specialty Care for Early Psychosis: The RAISE Connection Program. *Psychiatr Serv*. 2015 Mar 16:appips201400281.

194. Pouget JG, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. *Methods Mol Biol.* 2014;1175:557-87.
195. Kohlrausch FB. Pharmacogenetics in schizophrenia: a review of clozapine studies. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013 Jul-Sep;35(3):305-17.
196. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotics: recent progress and methodological issues. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 Feb;9(2):183-91.
197. Arranz MJ, Rivera M, Munro JC. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS Drugs.* 2011 Nov 1;25(11):933-69.
198. Fleeman N, McLeod C, Bagust A, Beale S, Boland A, Dundar Y, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jan;14(3):1-157.
199. Patnaik M, Renda MJ, Athanasiou MC, Reed CR. The role of pharmacogenetics in treating central nervous system disorders. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008 Dec;233(12):1504-9.
200. Moulrier V, Januel D. Pharmacogenetics and treatment response in schizophrenia. *Encephale.* 2007 Dec;33(6):954-64.

201. Rados M, Judas M, Kostović I. In vitro MRI of brain development Eur J Radiol. 2006 Feb;57(2):187-98.
202. Deicken RF, Johnson C, Pegues M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the human brain in schizophrenia. Rev Neurosci. 2000;11(2-3):147-58.
203. Grošić V, Folnegović Grošić P, Kalember P, Bajsić Janović M, Radoš M, Mihanović M, et al. The effect of atypical antipsychotics on brain N-acetylaspartate levels in antipsychotic-naïve first-episode patients with schizophrenia: a preliminary study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Jul 7;10:1243-53.
204. Artigas F. The prefrontal cortex: a target for antipsychotic drugs. Acta Psychiatr Scand. 2010;121:11-21.
205. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain. 1999;122:593-624.
206. Selemon LD, Goldman-Rakić PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. Biol Psychiatry. 1999;45:17-25.
207. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. Neuron. 2000;28:325-34.
208. 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.

209. 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.
210. 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.
211. Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:773-86.
212. Rothman, DL, Sibson NR, Hyder F, Shen J, Behar KL, Shulman RG. In vivo nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of the relationship between the glutamate-glutamine neurotransmitter cycle and functional neuroenergetics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999; 354: 1165-77.
213. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(4-6):365-84.
214. Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:773-86.
215. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor

- blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex . *J Neurosci.* 1997;17:2921-7.
216. Theberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, Neufeld RW, Rogers J, Pavlosky W, Schaefer B, Densmore M, Al-Semaan Y, Williamson PC. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry.*2002;159:1944-6.
217. Huang CH, Pei JC, Luo DZ, Chen C, Chen YW, Lai WS. Investigation of gene effects and epistatic interactions between Akt1 and neuregulin 1 in the regulation of behavioral phenotypes and social functions in genetic mouse models of schizophrenia. *Front Behav Neurosci.* 2015 Jan 29;8:455.
218. Lu Y, Sun XD, Hou FQ, Bi LL, Yin DM, Liu F, et al. Maintenance of GABAergic activity by neuregulin 1-ErbB4 in amygdala for fear memory. *Neuron.* 2014 Nov 19;84(4):835-46.
219. van Elst LT, Valerius G, Büchert M, Thiel T, Rüscher N, Bubl E, Hennig J, Ebert D, Olbrich HM. Increased prefrontal and hippocampal glutamate and concentration in schizophrenia; evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Bio Psychiatry.* 2005;58(9):724-30.
220. Abbott C, Bustillo J. What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19(2):135-9.
221. Tibbo P, Hanstock C, Valiakalayil A, Allen P. 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1116-8.



222. Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, et al. Reduced frontal glutamate + glutamine and N-acetylaspartate levels in patients with chronic schizophrenia but not in those at clinical high risk for psychosis or with first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014 Sep;40(5):1128-39.
223. Coughlin JM, Tanaka T, Marsman A, Wang H, Bonekamp S, Kim PK, et al. Decoupling of N-acetyl-aspartate and glutamate within the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Curr Mol Med.* 2015;15(2):176-83.
224. Choe BY, Suh TS, Shinn KS, Lee CW, Lee C, Paik IH. Observation of metabolic changes in chronic schizophrenia after neuroleptic treatment by in vivo hydrogen magnetic resonance spectroscopy. *Invest Radiol.* 1996 Jun;31(6):345-52.
225. Szulc A, Galinska-Skok B, Waszkiewicz N, Bibulowicz D, Konarzewska B, Tarasow E. Proton magnetic resonance spectroscopy changes after antipsychotic treatment. *Curr Med Chem.* 2013;20(3):414-27.
226. Culbertson EZ. *Tower of London-Drexel University.* MHS Publishing. 2005;2nd Edition.
227. 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.

228. 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.
229. 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.
230. Hamilton M, 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23,56-62.
231. Simpson GM, Angus JWS: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11-19.
232. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015 Feb;29(2):97-115.
233. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham. A Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;1003:138-58.
234. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol.* 2014 Feb;14:97-102.
235. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol.* 2007;78:69-108.
236. Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1987;9:12-35.

237. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-1308.
238. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2010;47(1):4-16.
239. Coyle JT, Tsai G. The NMDA receptor glycine modulatory site: A therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:32-38.
240. Medici CR, Vestergaard CH, Hjorth P, Hansen MV, Shanmuganathan JW, Viuff AG, et al. Quality of life and clinical characteristics in a nonselected sample of patients with schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry.* 2015 May 18.
241. R  ther T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A, et al.; European Psychiatric Association. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry.* 2014 Feb;29(2):65-82.
242. Irwin KE, Henderson DC, Knight HP, Pirl WF. Cancer care for individuals with schizophrenia. *Cancer.* 2014 Feb 1;120(3):323-34.
243. Caponnetto P, Polosa R, Auditore R, Minutolo G, Signorelli M, Maglia M, et al. Smoking cessation and reduction in schizophrenia (SCARIS) with e-cigarette: study protocol for a randomized control trial. *Trials.* 2014 Mar 22;15:88.

244. Gelkopf M, Noam S, Rudinski D, Lerner A, Behrbalk P, Bleich A, et al. Nonmedication smoking reduction program for inpatients with chronic schizophrenia: a randomized control design study. *J Nerv Ment Dis.* 2012 Feb;200(2):142-6.
245. Evins AE, Cather C, Laffer A. Treatment of tobacco use disorders in smokers with serious mental illness: toward clinical best practices. *Harv Rev Psychiatry.* 2015 Mar-Apr;23(2):90-8.
246. 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.
247. 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.
248. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open.* 2014 Mar 4;4(3):e004216.
249. Wu BJ, Chen HK, Lee SM. Do atypical antipsychotics really enhance smoking reduction more than typical ones?: the effects of antipsychotics on smoking reduction in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Jun;33(3):319-28.
250. Cole ML, Trigoboff E, Demler TL, Opler LA. Impact of smoking cessation on psychiatric inpatients treated with clozapine or olanzapine. *J Psychiatr Pract.* 2010 Mar;16(2):75-81.

251. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2009 Sep;21(3):371-5.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. Quee PJ, Meijer JH, Islam MA, Aleman A, Alizadeh BZ, Meijer CJ, et al.; GROUP Investigators. Premorbid adjustment profiles in psychosis and the role of familial factors. *J Abnorm Psychol*. 2014 Aug;123(3):578-87.
256. Lloyd-Evans B, Sweeney A, Hinton M, Morant N, Pilling S, Leibowitz J, et al. Evaluation of a community awareness programme to reduce delays in referrals to early intervention services and enhance early detection of psychosis. *BMC Psychiatry*. 2015 May 2;15:98.
257. Anderson KK, Rodrigues M, Mann K, Voineskos A, Mulsant BH, George TP, et al. Minimal evidence that untreated psychosis damages brain structures: a systematic review. *Schizophr Res*. 2015 Mar;162(1-3):222-33.

258. Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, et al. Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Mar 3;49:63-9.
259. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L, et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res*. 2012 Dec;142(1-3):12-9.
260. Anderson KK, Voineskos A, Mulsant BH, George TP, Mckenzie KJ. The role of untreated psychosis in neurodegeneration: a review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*. 2014 Oct;59(10):513-7.
261. Qin H, Zhang J, Wang Z, Min H, Yan C, Chen F, et al. Duration of untreated psychosis and clinical outcomes of first-episode schizophrenia: a 4-year follow-up study. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014 Feb;26(1):42-8.
262. Bustillo JR, Rowland LM, Mullins P, Jung R, Chen H, Qualls C, et al. 1H-MRS at 4 tesla in minimally treated early schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2010 Jun;15(6):629-36.
263. Théberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, et al. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1944-6.
264. Chang L, Friedman J, Ernst T, Zhong K, Tsopelas ND, Davis K. Brain metabolite abnormalities in the white matter of elderly schizophrenic subjects: implication for glial dysfunction. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 15;62(12):1396-404.

265. Hashimoto K, Engberg G, Shimizu E, Nordin C, Lindström LH, Iyo M. Elevated glutamine/glutamate ratio in cerebrospinal fluid of first episode and drug naive schizophrenic patients. *BMC Psychiatry*. 2005 Jan 31;5:6.
266. Tibbo P1, Hanstock C, Valiakalayil A, Allen P. 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):1116-8.
267. van Elst LT, Valerius G, Büchert M, Thiel T, Rüsç N, Bubl E, et al. Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 2005 Nov 1;58(9):724-30.
268. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S, Asmal L, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 18;11:CD006625.
269. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD006626.
270. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD006654.

271. Pijnenborg GH, Timmerman ME, Derks EM, Fleischhacker WW, Kahn RS, Aleman A. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: Data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jun;25(6):808-16.
272. Möller HJ1, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Apr 21.
273. Mao YM, Zhang MD. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Mar 16;11:701-13.
274. Lehman AF1, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull*. 1998;24(1):1-10.
275. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al.; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2 Suppl):1-56.
276. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res*. 2001 Mar 1;47(2-3):185-97.
277. Bianchi S, Bianchini E, Scanavacca P. Use of antipsychotic and antidepressant within the Psychiatric Disease Centre, Regional Health Service of Ferrara. *BMC Clin Pharmacol*. 2011 Dec 20;11:21.



278. Lako IM, Taxis K, Bruggeman R, Knegtering H, Burger H, Wiersma D, et al. The course of depressive symptoms and prescribing patterns of antidepressants in schizophrenia in a one-year follow-up study. *Eur Psychiatry*. 2012 May;27(4):240-4.
279. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv*. 2006 Aug;57(8):1094-101.
280. Cicchetti DV. Cognitive behavioral techniques for psychosis: a biostatistician's perspective. *J Nerv Ment Dis*. 2015 Apr;203(4):304-5.
281. Sudak DM. Advancing the accessibility of psychotherapy: learning from our international colleagues. *J Psychiatr Pract*. 2015 Mar;21(2):150-3.
282. Mander H, Kingdon D. The evolution of cognitive-behavioral therapy for psychosis. *Psychol Res Behav Manag*. 2015 Feb 18;8:63-9.
283. Restek-Petrović B, Gregurek R, Petrović R, Orešković-Krezler N, Mihanović M, Ivezić E. Social functioning of patients with psychotic disorders in long-term psychodynamic group psychotherapy: preliminary research. *Psychiatr Danub*. 2014 Jun;26(2):122-6.
284. Restek-Petrović B, Bogović A, Mihanović M, Grah M, Mayer N, Ivezić E. Changes in aspects of cognitive functioning in young patients with schizophrenia during group psychodynamic psychotherapy: a preliminary study. *Nord J Psychiatry*. 2014 Jul;68(5):333-40.

285. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002305.
286. Steel C, van der Gaag M, Korrelboom K, Simon J, Phiri P, Baksh MF, et al. A randomised controlled trial of positive memory training for the treatment of depression within schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2015 Apr 14;15:85.
287. Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Aug 15;35(7):1558-68.
288. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev.* 2009 Oct;61(2):105-23.
289. 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.
290. Henigsberg N, Kovacic Z, Kalember P. Use of non-invasive neuroradiological methods in research of psychoactive drugs. *Psychiatr Danub.* 2007 Sep;19(3):234-7.
291. Joan B, Steven D. The Clinical Global Impressions Scale. Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007 Jul; 4(7): 28–37.
292. Zaider TI, Heimberg RG, Fresco DM, Schneier FR, Liebowitz MR. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med.* 2003 May;33(4):611-22.

293. Riedel M, Spellmann I, Strassnig M, Douhet A, Dehning S, Opgen-Rhein M, et al. Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Sep;257(6):360-70.
294. Klasik A, Krysta K, Krzystanek M, Skálacka K. Impact of olanzapine on cognitive functions in patients with schizophrenia during an observation period of six months. *Psychiatr Danub*. 2011 Sep;23 Suppl 1:S83-6.
295. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Determinants of real world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163 (3) 418-425.
296. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon A, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31 (1) 5- 19.
297. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SO, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Mar;131(3):185-96.

## 11. ŽIVOTOPIS

Petra Folnegović Grošić rođena je u Zagrebu 4. ožujka 1973. godine gdje je završila osnovnu i srednju školu. Godine 1991. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu koji je završila 1999. godine. Nakon pripravničkog staža u trajanju od godinu dana, položila je državni ispit i zaposlila se na Klinici za psihijatriju KB Dubrava. Specijalistički ispit iz psihijatrije položila je 2008. godine, a subspecijalistički ispit iz biologijske psihijatrije položila je 2012. godine. Radi kao psihijatar u Centru za krizna stanja KBC-a Zagreb. Završila je edukaciju iz integrativne psihoterapije u Nottinghamu (Ujedinjeno Kraljevstvo) na The University of Derby 1998. godine. Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu završila je 2009. godine. Participirala je u projektima Ministarstva zdravlja, Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa, Ministarstva socijalne politike i mladih. Član je Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju Hrvatskog liječničkog zbora. Aktivno je sudjelovala u nizu domaćih i inozemnih kongresa i stručnih skupova. Autor je i kaoautor 10 članaka objavljenih u indeksiranim časopisima.