

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Sveučilište u Dubrovniku  
Institut Ruđer Bošković u Zagrebu  
Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij  
Molekularne bioznanosti

Krešimir Puljić

**ODREĐIVANJE ZNAČAJA PROLAKTINA KAO  
MOGUĆEG POKAZATELJA AGRESIVNOSTI U  
SHIZOFRENIH BOLESNICA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Osijek, 2019.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Sveučilište u Dubrovniku  
Institut Ruđer Bošković u Zagrebu  
Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij  
Molekularne bioznanosti

Krešimir Puljić

**ODREĐIVANJE ZNAČAJA PROLAKTINA KAO  
MOGUĆEG POKAZATELJA AGRESIVNOSTI U  
SHIZOFRENIH BOLESNICA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Doktorska disertacija predložena  
Sveučilišnom Vijeću za poslijediplomske interdisciplinarne doktorske studije  
radi stjecanja akademskog stupnja  
doktora molekularnih bioznanosti - modul biomedicina

Osijek, 2019.

---

Doktorska disertacija izrađena je na Klinici za psihijatriju Vrapče, pod vodstvom mentora: doc. dr. sc. Miroslava Hercega i prof. dr. sc. Nele Pivac, znanstvene savjetnice u trajnom zvanju, u sklopu Sveučilišnog poslijediplomskog interdisciplinarnog doktorskog studija Molekularne bioznanosti u Osijeku.

---

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Doktorska disertacija

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Sveučilište u Dubrovniku

Institut Ruđer Bošković

Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij Molekularne bioznanosti

Znanstveno područje: Interdisciplinarno područje znanosti

Znanstvena polja: Biologija i Temeljne medicinske znanosti

## ODREĐIVANJE ZNAČAJA PROLAKTINA KAO MOGUĆEG POKAZATELJA AGRESIVNOSTI U SHIZOFRENIH BOLESNICA

Krešimir Puljić

**Rad je izrađen:** na Klinici za psihijatriju Vrapče, Bolnička cesta 32, 10 000 Zagreb

**Mentori:** doc. dr. sc. Miroslav Herceg, prof. dr.sc. Nela Pivac, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju

**Kratki sažetak doktorskog rada:** Prolaktin je najmanje istražen hormon u agresiji. Shizofrenija se često povezuje s različitim oblicima agresivnosti. Cilj studije bio je istražiti povezanost agresije s koncentracijom prolaktina, T3, T4 i TSH u shizofreniji. Studija je uključila 120 bolesnica sa shizofrenijom, podijeljenih temeljem različitih kliničkih ljestvica na agresivne i neagresivne. Istraživanje je potvrdilo hipotezu o pozitivnoj povezanosti prolaktina s agresijom, te nudi lako dostupni biomarker agresivnosti u shizofreniji. Bolje razumijevanje agresivnosti može pomoći u poboljšanom liječenju agresije u shizofreniji i suzbijanju agresivnosti.

**Broj stranica:** 167

**Broj slika:** 17

**Broj tablica:** 23

**Broj literaturnih navoda:** 229

**Jezik izvornika:** Hrvatski

**Ključne riječi:** shizofrenija, prolaktin, T3, T4, TSH, agresivnost, biomarker

**Datum obrane:** 25. listopada 2019.

### Stručno povjerenstvo za obranu:

1. Prof. dr. sc. Neven Žarković, znanstveni savjetnik u trajnom zvanju (predsjednik povjerenstva)
2. Izv. prof. prim. dr. sc. Dunja Degmečić (član)
3. Doc. prim. dr. sc. Suzana Uzun (član)
4. Prof. dr. sc. Đurđica Ugarković, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju (zamjena člana)

**Rad je pohranjen u:** Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

## BASIC DOCUMENTATION CARD

---

PhD Thesis

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**  
**University of Dubrovnik**  
**Ruder Bošković Institute**  
**University Postgraduate Interdisciplinary Doctoral Study of Molecular biosciences Scientific Area: Interdisciplinary Area of Science**  
**Scientific Fields: Biology and Basic Medical Sciences**

### **Determination of the significance of prolactin as a possible indicator of aggression in schizophrenic patients**

Krešimir Puljić

**Thesis performed at:** University Psychiatric Hospital Vrapče, Bolnička cesta 32, 10 000 Zagreb  
**Supervisors:** Assistant Professor Miroslav Herceg, Professor Nela Pivac, PhD, senior scientist, re-elected

**Short abstract:** Prolactin is the least investigated hormone in aggression. Schizophrenia is frequently associated with various forms of aggression. Aim of the study was to evaluate the association of aggression with concentrations of prolactin, T3, T4 and TSH in schizophrenia. Study included 120 patients with schizophrenia, subdivided, based on various clinical scales, into aggressive and non-aggressive patients. This study confirmed the hypothesis of positive association of prolactin with aggression, and offers easy available biomarker of aggression in schizophrenia. Better understanding of aggression might help in improved treatment of aggression in schizophrenia and prevention of aggression.

**Number of pages: 167**

**Number of figures: 17**

**Number of tables: 23**

**Number of references: 229**

**Original in:** Croatian

**Key words:** shizophrenia, prolactin, aggresion, biomarker

**Date of the thesis defense:** 25th October 2019

#### **Reviewers:**

1. Professor Neven Žarković, PhD, senior scientist, re-elected (president of review committee)
2. Associate Professor Dunja Degmečić, MD, PhD (reviewer)
3. Assistant Professor Suzana Uzun, MD, PhD (reviewer)
4. Professor Đurđica Ugarković, PhD, senior scientist, re-elected (substitute reviewer)

**Thesis deposited in:** National and University Library in Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; City and University Library of Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

*Mojoj supruzi i djeci...  
Vi ste sreća i ljubav koje vječno nosim u srcu,  
snaga koja me pokreće svakim danom.*

## Zahvale

---

Zahvaljujem svima koji su na bilo koji način pomogli u izradi ove doktorske disertacije, a naročito:

- mojim mentorima, prof. dr. sc. Neli Pivac, znanstvenoj savjetnici, i doc. dr.sc. Miroslavu Hercegu na stručnom vodstvu, korisnim savjetima te nesebičnoj podršci i razumijevanju tijekom izrade doktorskog rada.  
Hvala na prenesenom bogatom znanju i iskustvu koje mi je dalo izvrsne temelje za daljnji znanstvenoistraživački rad.
- medicinskom osoblju Klinike za psihijatriju Vrapče, Zavodu za psihotične poremećaje-ženski i medicinskom osoblju laboratorija Poliklinike „Bonifarm“ u Zagrebu
- mojim najdražim malcima, Luciji i Anti, hvala im što su mi u život unijeli ljubav i osmijehe, veselim zajedničkim trenucima te mi tako uljepšali i olakšali put prema cilju
- mojoj supruzi Martini na nesebičnoj podršci, razumijevanju i bezuvjetnom strpljenu, ne samo tijekom izrade ove doktorske disertacije nego i u svakodnevnom životu
- na kraju, veliko hvala svim mojim dragim kolegama i prijateljima koji su bili bezuvjetno uz mene kao čvrsti oslonac i podrška

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD I SVRHA RADA</b> .....	<b>1</b>
1.1 Shizofrenija .....	5
1.1.1 Povijest i simptomatika shizofrenije .....	5
1.1.2 Dijagnoza i dijagnostički kriteriji shizofrenije .....	7
1.1.3 Tijek shizofrenije i prognoza .....	11
1.1.4 Epidemiologija shizofrenije .....	12
1.1.5 Prevalencija shizofrenije .....	12
1.1.6 Psihoanalitička teorija shizofrenije .....	12
1.1.7 Etiologija i patofiziološki mehanizmi .....	12
1.1.8 Neurobiološka podloga shizofrenije .....	13
1.1.9 Genetička podloga shizofrenije .....	15
1.1.10 Organska podloga shizofrenije .....	16
1.2 Agresivnost .....	17
1.2.1 Različita stanovišta agresivnog ponašanja .....	17
1.2.1.1 Evolucijsko stanovište .....	17
1.2.1.2 Biološko stanovište .....	18
1.2.1.3 Psihodinamsko stanovište .....	18
1.2.1.4 Različiti oblici agresivnosti .....	19
1.2.2 Agresija i shizofrenija .....	21
1.3 Prolaktin .....	29
1.3.1 Građa prolaktina .....	30
1.3.2 Regulacija i otpuštanje prolaktina .....	31
1.3.3 Prolaktinski receptor .....	32
1.3.4 Lučenje prolaktina i njegova koncentracija kod muškarca i žene .....	33
1.3.4.1 Prolaktin i neurotransmitori .....	34
1.3.5 Uloga prolaktina u organizmu .....	35
1.3.6 Hiperprolaktinemija .....	37
1.3.6.1 Utjecaj antipsihotika na koncentraciju prolaktina .....	39
1.3.7 Hipoprolaktinemija .....	42
1.3.8 Agresija i prolaktin .....	42
1.4 Štitna žlijezda (TSH, T3, T4) .....	45
1.4.1 Građa štitne žlijezde .....	45
1.4.2 Aktivnost štitne žlijezde i funkcija hormona .....	46
1.4.3 TSH, T3 i T4 - učinci na ljudski organizam .....	48
1.4.3.1 Štitna žlijezda i neurotransmitori .....	51
1.4.4 Hipertireoza .....	52
1.4.5 Hipotireoza .....	55
1.4.6 Tumačenje vrijednosti TSH .....	57
1.4.7 Hormoni štitne žlijezde i shizofrenija .....	58



1.4.8	Utjecaj antipsihotika na koncentraciju hormona štitnjače .....	60
1.4.9	Agresija i hormoni štitne žlijezde .....	61
<b>2.</b>	<b>HIPOTEZE I CILJEVI .....</b>	<b>62</b>
2.1	Hipoteze rada.....	63
2.2	Ciljevi rada .....	64
2.2.1	Opći cilj .....	64
2.2.2	Specifični ciljevi.....	64
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>65</b>
3.1	Dizajn i mjesto istraživanja .....	66
3.2	Ispitanici i metodologija.....	67
3.2.1	Ispitanici .....	67
3.2.2	Primijenjene skale.....	68
3.2.3	Podaci iz povijesti bolesti .....	69
3.2.4	Određivanje koncentracije hormona u serumu .....	70
3.2.5	Određivanje koncentracije prolaktina, TSH, ukupnog T3 i ukupnog T4 elektrokemiluminiscencijom (ECLIA) .....	71
3.3	Veličina uzorka i analiza statističke snage istraživanja.....	73
3.4	Statistička analiza podataka .....	74
<b>4.</b>	<b>REZULTATI .....</b>	<b>75</b>
4.1	Demografski podaci .....	76
4.2	Agresija i pušenje .....	79
4.3	Agresija i prolaktin.....	81
4.4	Agresija i tireoidni stimulirajući hormon (TSH).....	92
4.5	Agresija i trijodtironin (T3).....	100
4.6	Agresija i tiroksin (T4).....	105
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA .....</b>	<b>109</b>
5.1	Povezanost prolaktina s agresijom u shizofreniji.....	111
5.2	Povezanost TSH s agresijom u shizofreniji.....	118
5.3	Povezanost T3 s agresijom u shizofreniji.....	120
5.4	Povezanost T4 s agresijom u shizofreniji.....	123
5.5	Povezanost pušenja s agresijom u shizofreniji .....	126
5.6	Snage i slabosti studije .....	128
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI .....</b>	<b>130</b>
<b>7.</b>	<b>POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>133</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU .....</b>	<b>160</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>162</b>
<b>10.</b>	<b>POPIS KRATICA .....</b>	<b>164</b>
<b>11.</b>	<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>166</b>

# 1. UVOD I SVRHA RADA

---

Rezultati neurobioloških istraživanja upućuju na povezanost agresivnosti i spolnih hormona. Prolaktin je hormon koji je najmanje istražen u agresiji. Shizofrenija se često povezuje s različitim oblicima agresivnosti. Istraživanja neuroendokrinološkog utjecaja na poremećaje ponašanja koji se javljaju unutar kliničke slike psihijatrijskih poremećaja su složena i nisu usuglašena radi složenosti neuroendokrinih mehanizama kao i složenosti psihijatrijskih poremećaja i promijenjenih ponašanja koja ih prate (Barry i sur., 2014; King, 2016).

Shizofrenija je psihijatrijski poremećaj koji označava često kroničnu, ozbiljnu psihijatrijsku bolest koja primarno pogađa sposobnost razmišljanja, s otežanom percepcijom stvarnosti, što uzrokuje promjenu ponašanja i neugodne osjećaje, te slabim izražavanjem emocija. Najčešće manifestacije uključuju zvučne halucinacije, paranoju, bizarne deluzije ili neorganizirani govor i misli, te su praćene značajnim socijalnim i radnim disfunkcijama. Glavna komponenta liječenja su antipsihotici, koji prvenstveno inhibiraju aktivnost dopaminergičkih (ponekad i serotonergičkih) receptora (Folnegović, 2010; Telo i sur., 2016; Wasnik i sur., 2019; Sharif i sur., 2018). Shizofrenija je bolest koja je karakterizirana različitim simptomima, koji se uobičajeno dijele na pozitivne, negativne, kognitivne (spoznajne) i afektivne (simptome promijenjenog raspoloženja). Uobičajeno se javljaju akutne psihotične epizode i kronične slabe psihosocijalne prilagodbe. Unutar slike psihotičnih simptoma može se javiti i agresivno ponašanje. Podatci koji govore o udjelu shizofrenih osoba u ukupno izvršenim nasilnim djelima u populaciji su neujednačeni. Dio autora smatra da je u shizofreniji povećan rizik za agresivno ponašanje, dok drugi smatraju da je rizik za agresivno ponašanje u shizofreniji jednak u usporedbi s osobama kod kojih nije postavljena niti jedna psihijatrijska dijagnoza (Olweus i sur., 1980; Sadock i sur., 2003).

Agresivnost je ponašanje kojem je namjera otvoreno nauditi drugoj osobi, samom sebi ili ponašanje koje uključuje uništavanje imovine. Ovisno o odnosu intenziteta reakcije i povoda za takvo ponašanje, može se govoriti o fiziološkoj ili patološkoj agresivnosti (Barry i sur., 2014). Postoji fizički ili verbalni oblik agresije. Agresija je ponašanje koje cilja nanijeti fizičku ili psihičku bol. Agresija može biti neprijateljska (izazvana emocijama) i instrumentalna (sa svrhom postizanja nekog cilja).

Prolaktin je hormon prednjeg režnja hipofize. Javlja se u krvi ljudi u nekoliko molekularnih oblika (Barry i sur., 2014, Pierre i sur., 2016). Koncentracija prolaktina ovisi o spolu i viša je

u žena nego u muškaraca (Wasnik i sur., 2019). Tijekom trudnoće prolaktin ima utjecaja na metabolizam majke i fetusa, a nakon porođaja stimulira sintezu i izlučivanje mlijeka. Povišena koncentracija prolaktina u serumu može biti uzrokovana inhibitorima dopamina, hipotireozom, adenomom hipofize, a također postoji i nasljedna hiperprolaktinemija. Snižene vrijednosti mogu se pronaći kod karcinoma dojke, hipofunkcije štitnjače, shizofrenije, paranoidnih stanja i drugih psihoza, te u anoreksiji, depresiji, artritisu i bulimiji (Folnegović, 2010; Wasnik i sur., 2019; Sharif i sur., 2018).

Studije su pokazale da razne somatske bolesti mogu utjecati na koncentraciju prolaktina, te se radi toga moraju i registrirati bolesti koje mogu utjecati na koncentraciju prolaktina (dijabetes, kronične bolesti, stresni događaji, npr. operativni zahvati) (Nagaraj i sur., 2009; Wasnik i sur., 2019). Pokazano je da razni atipični antipsihotici mogu povisiti koncentraciju prolaktina, no također su pokazani i lažno povišeni rezultati prolaktina u osoba kojima je koncentraciju prolaktina izmjerena u vremenskom periodu od dva sata nakon uzimanja atipičnog antipsihotika (Nasrallah i sur., 2004). Naime, nakon tog vremena razina prolaktina se vraća na uobičajene vrijednosti (Nasrallah i sur., 2004). Povišena koncentracija prolaktina nalazi se kod više od 40% svih amenoreja.

Nije do kraja jasna povezanost koncentracije prolaktina i shizofrenije (Nasrallah i sur., 2009; Potkonjak i sur., 2009; Sabbe i sur., 2016). U shizofrenih bolesnika istražen je prolaktinski odgovor nakon dopaminergičnih proba sa sulpiridom kao i serotoninergičnih proba s klomipraminom u grupama liječenim klopazinom, olanzapinom, risperidonom i haloperidolom (Potkonjak i sur., 2009). Prosječne koncentracije bazalnog prolaktina značajno su se razlikovale između skupina liječenih haloperidolom u odnosu na skupinu koja je liječena klopazinom, olanzapinom ili risperidonom. Pretpostavlja se da je taj drugačiji odgovor prolaktina posljedica različitog afiniteta tih lijekova za dopaminergičke i serotoninergičke receptore (Potkonjak i sur., 2009).

Povišena koncentracija prolaktina česta je u žena generativne dobi, posebice onih koje imaju već opisane bolesti jajnika ili tumorske tvorbe jajnika. Zbog mogućeg utjecaja dobi na vrijednosti prolaktina, ograničili smo se na ispitanice od 18 do 45 godina života. Radi navedenih kriterija, u studiju nisu uključene pacijentice s prethodnim hormonalnim poremećajima (Rofes i sur., 2003; Telo i sur., 2016).

Pretpostavlja se da je agresija povezana i s funkcioniranjem osi hipotalamus – hipofiza - štitnjača i posljedičnim oslobađanjem TRH iz hipotalamusa (hormona koji oslobađa tireotropin), TSH (tireoidni stimulirajući hormon ili tireotropin) iz hipofize te hormona štitne žlijezde trijodtironina (T3) i tiroksina (T4). Kod kroničnih shizofrenih bolesnica često je pronađena snižena vrijednost slobodnog T4 te je moguće da je kod ovih bolesnica subklinički hipotireoidizam posljedica liječenja antipsihoticima. Ta je promjena T4 bila povezana sa negativnim simptomima na skali pozitivnih i negativnih sindroma (PANSS) u shizofreniji (Telo i sur., 2016).

Pronađene su veće koncentracije serumskog prolaktina kod novodijagnosticiranih bolesnica sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima, prije početka bilo kojeg antipsihotičnog liječenja (Petrikis i sur., 2016), te veće koncentracije prolaktina kod bolesnika sa shizofrenijom, kao i oscilirajuće vrijednosti T4 hormona kod bolesnika sa shizofrenijom u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (Wasnik i sur., 2019). Smatra se da postoji veća zastupljenost dijagnoze hipotireoze u shizofreniji, te se može pretpostaviti da su vrijednosti TSH povišene u oboljelih od shizofrenije prema vrijednostima u kontrolnim skupinama (Sharif i sur., 2018).

U literaturi nema nalaza o povezanosti prolaktina s agresivnosti u bolesnika sa shizofrenijom. Međutim, suicidalne ideje (tj. agresivnost upućena prema sebi) bile su povezane s povećanom koncentracijom slobodnog T4, ali ne i s koncentracijom prolaktina (Jancy Jose i sur., 2015). Osim ovog navoda iz literature ne postoje drugi podatci o povezanosti prolaktina i hormona osi hipotalamus - hipofiza - štitna žlijezda (T3, T4 i TSH) s agresijom u oboljelih od shizofrenije.

# 1.1 Shizofrenija

## 1.1.1 Povijest i simptomatika shizofrenije

Shizofrenija je psihijatrijski poremećaj koji utječe na ponašanje, mišljenje i emocije. Naziv dolazi od grčkih riječi schizo što znači podvojen i phrenos što znači um (Goldner i sur., 2013; Begić, 2015). Opisi simptoma, koji odgovaraju današnjim kliničkim znakovima shizofrenije nalaze se u davnoj povijesti. Antički znanstvenici opisuju paranoidne ideje veličine te deterioraciju kognitivnih funkcija i osobnosti bolesnika. Ipak, tek u 19. stoljeću shizofrenija je shvaćena kao medicinski problem kojem su liječnici kliničari i znanstvenici počeli posvećivati više pažnje. Francuski psihijatar Benedict Morel opisuje bolesnike deterioriranih kognitivnih funkcija čija je bolest počela u adolescenciji i naziva je „démence précoce“. Nezamjenjivu ulogu u proučavanju shizofrenije imali su njemački psihijatri 19. stoljeća. Karl Ludwig Kahlbaum koji opisuje psihijatrijske poremećaje s remitirajućim tijekom, čiji se simptomi ne mijenjaju tijekom vremena („vecordia“), te poremećaje s progresivnim tijekom, čiji je krajnji ishod demencija („vesania“). Kahlbaum opisuje i katatoniju (Begić i sur., 2015; Begić, 2015; Karlović i sur., 2019). Mnogi su se kliničari bavili ovom bolešću, a među najistaknutijima su Kraepelin, Bleuler i Schneider. Emil Kraepelin je prvi opisao dvije skupine psihoza; „dementiu praecox“ – skupinu bolesti koju karakterizira kroničan tijek i progresivno propadanje intelektualnih i psihičkih funkcija, danas poznatu kao shizofrenija, te drugu skupinu bolesti s izraženim promjenama u raspoloženju poznatu kao „manično-depresivna psihoza“ (Begić i sur., 2015). Eugen Bleuler prvi predlaže naziv „skupina shizofrenija“ umjesto „dementia praecox“ čime je uokvirio heterogenu skupinu poremećaja koji mogu biti posljedica raznih faktora. Tako, Bleuler prvi uvodi pojam schizophrenia (prema grčkom korijenu), a simptome dijeli na dvije glavne skupine: osnovne ili primarne (poremećaj asocijacija, poremećaj afektiviteta, autizam, ambivalencija, tzv. 4A pojam koji uz anhorniju i oštećenje pažnje daje 6A pojam) i akcesorne ili sekundarne (poremećaj opažanja - halucinacije, poremećaj mišljenja - sumanute ideje, poremećaje psihomotorike - katatone pojave i poremećaje osobnosti, govora i rukopisa) (Begić i sur., 2015). Kurt Schneider simptome shizofrenije dijeli na simptome prvog i drugog reda. U simptome prvog reda ubraja glasne vlastite misle, razgovor bolesnika s drugim glasovima, oduzimanje misli i/ili osjećaja, nametanje volje i pulzija. Schneider veliki značaj pridaje sumanutostima i halucinacijama koji su po njemu uvijek znak patološkog

funkcioniranja. S druge strane, Bleulerovi „4A“ simptomi mogu se shvatiti kao kontinuum normalnog funkcioniranja zbog čega se Scheinderovi simptomi prvog reda doimaju kao vjerodostojniji i pouzdaniji kriteriji za dijagnostiku i kao takvi su uključeni u dijagnostičke kriterije MKB-a i DSM-a tj. klasifikaciji Mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (Folnegović Šmalc, 1999; APA, 2013; Karlović i sur., 2019; Begić i sur., 2015; Begić, 2016).

Prema nešto suvremenijoj Jacksonovoj koncepciji, simptomi shizofrenije mogu se podijeliti u dvije velike skupine: pozitivne i negativne simptome. Pozitivni simptomi ogledaju se kroz iskrivljenost normalnog funkcioniranja dok su negativni simptomi odraz sniženja ili gubitka normalnog funkcioniranja osobe (Begić i sur., 2015; APA, 2013). U pozitivne psihotične simptome shizofrenije ubrajaju se halucinacije i deluzije odnosno sumanute misli. Od halucinacija su najčešće one slušne – glasovi koji prijete i naređuju ili dva ili više glasa koji razgovaraju i međusobno se vrlo često javljaju. Manje česte su cenestetske halucinacije prilikom kojih osoba osjeća kao da joj netko elektrizira krvne žile ili izvrće utrobu. Od sumanutih misli i deluzija najčešće su ideje proganjanja te ideje odnosa kad osoba vjeruje da su određeni znakovi iz okoline upućeni upravo njoj. Ideje kontrole također su česte, osoba vjeruje da su njezine misli, emocije i/ili ponašanje kontrolirani vanjskim silama. U pozitivne simptome shizofrenije također se ubrajaju smeteno mišljenje i govor te bizarno ponašanje kao simptomi smetenosti ili dezorganiziranosti. Za shizofreniju su karakteristični oblik smetenog mišljenja gubitak asocijacija, disocirano mišljenje (nepovezanost asocijacija), nepovezanost misli i nerazumljiv govor odnosno inkohherentnost mišljenja, stvaranje novih riječi, tzv. neologizama, verbigeracija (besmisleno ponavljanje riječi/rečenica), kočeno ili usporeno mišljenje i blok misli (započeta misao se ne dovrši). Što se tiče motoričkog ponašanja, javljaju se sljedeći poremećaji: katatoni stupor u vidu smanjene reaktivnosti na okolinu te nedostatka spontanog i aktivnog pokreta, katalepsija kao voštana savitljivost, katatoni negativizam kao aktivan otpor pokušajima pokretanja tijela, katatona uzbuđenost odnosno besciljna pojačana motorička aktivnost, zatim stereotipija kao besmisleno ponavljanje neke radnje, pokreta ili rečenice te manirizam odnosno nepotrebne i bizarne kretnje, gestikulacija i mimika. Negativni simptomi shizofrenije odnose se na alogiju, osjećajnu zaravnjenost, anhedoniju i avoliciju. Alogija se očituje kao siromaštvo govora, a uključuje usporeno mišljenje, smanjenu fluentnost i produkciju govora, što često vodi do kratkog, jednostavnog ili ispraznog govora. Osjećajna zaravnjenost kao poremećaj afektivnosti ogleda se kroz smanjeno ili nikakvo izražavanje osjećaja i emocija, smanjenje facijalne ekspresije i neverbalnu komunikaciju, ali često i kroz

paratimiju (izražavanje osjećanja suprotnih za podražaj i situaciju, npr. smijanje na sprovodu) ili paramimiju (neslaganje raspoloženja i izražavanja). Ukoliko je osoba izgubila volju, zanimanje i sposobnost uživanja i zadovoljstva radi se o anhedoniji dok se avolicija očituje kroz nesposobnost započinjanja i održavanja cilju usmjerena ponašanja, rada i društvenih aktivnosti. Nadalje, teškoće pažnje i koncentracije, narušeno pamćenje i intelektualno funkcioniranje također je karakteristično za ovu bolest. Kod negativnih simptoma shizofrenije također je bitno razlikovati primarne negativne simptome od sekundarnih negativnih simptoma. Primarni negativni simptomi sastavni su dio bolesti i kao takvi nisu posljedica drugih faktora. Za razliku od njih, sekundarni negativni simptomi mogu biti posljedica pozitivnih simptoma (npr. osoba se socijalno povlači zbog ideja proganjanja ili ideja odnosa), uzimanja antipsihotika (npr. akinezija), poremećaja raspoloženja ili nedostatka podrške (Goldner i sur., 2013; Stahl i sur, 2013; MKB-10, 1999; APA, 2013.)

### 1.1.2 Dijagnoza i dijagnostički kriteriji shizofrenije

Postavljanje dijagnoze shizofrenije temelji se na anamnezi, intervjuu, kliničkoj slici i dijagnostičkim kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) odnosno Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-5). Dijagnostički kriteriji MKB-10 prikazani su u **Tablici 1.1.**, a dijagnostički kriteriji prema DSM-5 prikazani su u **Tablici 1.2.** Iako se ne mogu identificirati strogo patognomonični simptomi za shizofreniju, iz praktičnih je razloga korisno navedene simptome podijeliti u skupine koje imaju posebnu važnost za dijagnozu, a često se javljaju i zajedno (MKB-10, 1999).



**Tablica 1.1.** MKB-10 dijagnostički kriteriji za shizofreniju F20

---

a) jeka misli, nametanje ili oduzimanje misli i širenje misli, sumanuta opažanja i sumanutosti kontrole
b) sumanuta opažanja i sumanutosti kontrole, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo ili udove, misli, ponašanje ili osjećaje
c) slušne halucinacije kod kojih glasovi komentiraju ili raspravljaju u trećem licu o bolesniku i njegovu ponašanju, ili glasovi koji dolaze iz određenog dijela tijela
d) trajne sumanutosti koje su potpuno nesukladne bolesnikovoj kulturi i intelektu (npr. religiozne i političke sumanutosti, sumanute misli o posjedovanju nadljudskih sposobnosti i moći)
e) ustrajne halucinacije različitog modaliteta, praćene sumanutim uvjerenjima bez adekvatne osjećajne pratnje ili ustrajne precijenjene ideje koje se pojavljuju svaki dan tijekom nekoliko tjedana, najmanje mjesec dana
f) rascjepi ili umetanje neskladnih riječi u tijek misli, inkoherentno mišljenje, nerazumljiv govor, stvaranje neologizama
g) katatono ponašanje - katatono uzbuđenje, stupor, katalepsija, negativizam, mutizam
h) negativni simptomi - apatija, siromaštvo govora, osjećajna zaravnjenost ili neodgovarajuće izražavanje afekta, obično praćeni socijalnim povlačenjem i smanjenjem socijalnog djelovanja
i) značajna ili trajna promjena određene kvalitete ličnosti koja se očituje u promjeni ponašanja, npr. gubitka interesa za ranije aktivnosti, gubitak motivacije i interesa, socijalno povlačenje

---

Karakteristični simptomi shizofrenije su: najmanje dva od sljedećih simptoma od kojih je svaki prisutan znatan dio vremena tijekom jednomjesečnog razdoblja (ili kraće ako je uspješno liječen):

- 1) sumanutosti
- 2) halucinacije
- 3) smušeni govor
- 4) jako smušeno ili katatono ponašanje
- 5) negativni simptomi tj. osjećajna zaravnjenost, alogija, avolicija

**Tablica 1.2.** DSM-5 dijagnostički kriteriji za shizofreniju

- 
- A. Socijalne radnje/smetnje: tijekom znatnog dijela vremena od početka poremećaja jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga za samoga sebe, znatno su ispod razine postizane prije početka bolesti
  - B. Trajanje: trajni znakovi poremećaja pojavljuju se barem šest mjeseci. To razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A (tj. simptome aktivnog stadija) i može uključivati razdoblja prodromalnih i rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih i rezidualnih razdoblja znakovi poremećaja mogu se očitovati samo negativnim simptomima ili s dva ili više simptoma koji su navedeni u Kriteriju A, ali u slabijem obliku.
  - C. Isključenje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja sa psihotičnim simptomima: jer ili se 1) velika depresivna ili manična epizoda ne pojavljuju istovremeno sa simptomima aktivnog stadija; ili 2) ako se epizoda simptoma poremećaja raspoloženja pojavljuje za vrijeme simptoma aktivnog stadija, njihovo ukupno trajanje kratko je u odnosu na trajanje psihotične epizode (aktivnog i rezidualnog stadija)
  - D. Isključenje psihoaktivnih tvari/općeg zdravstvenog stanja: Poremećaj ne nastaje zbog neposrednog fiziološkog učinka psihoaktivne tvari ili općeg zdravstvenog stanja.
  - E. Veza s pervazivnim razvojnim poremećajem: Ako postoji anamneza autističnog poremećaja ili drugog pervazivnog razvojnog poremećaja, dodatna dijagnoza shizofrenije daje se jedino ako su uočene sumanutosti ili halucinacije prisutne barem mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječene).
- 

Obzirom na podtipove, MKB-10 razlikuje paranoidni, hebefreni, katatoni, nediferencirani tip te shizofreniju simpleks dok u DSM-5 podtipovi shizofrenije (tj. paranoidna, katatona, nediferencirane i ostale vrste) su eliminirani zbog svoje ograničene dijagnostičke stabilnosti, niske pouzdanosti i slabe valjanosti. Različitost u kriterijima je ujedno i razlog što smo bolesnike regrutirali isključivo prema MKB-10 kriterijima (Begić, 2015; Jakovljević, 2011).

Što se tiče laboratorijskih pretraga, standardizirani oblik testiranja za postavljanje dijagnoze shizofrenije kao takav ne postoji, jer nema pravih validnih i specifičnih biljega shizofrenije, no uobičajeno se bolesniku/bolesnici radi kompletna krvna slika, analiza urina, hormoni štitnjače, jetrene transaminaze, EEK, EKG, CT ili MR te neuropsihologijsko testiranje. Strukturalne abnormalnosti koje se javljaju kod shizofrenih bolesnika uključuju povećanje ventrikularnog sustava i izražene kortikalne vijuge kao i smanjenje temporalnoga i

hipokampalnoga područja, povećanje bazalnih ganglija te opće smanjenje veličine mozga. Tehnike prikaza funkcija upućuju na to da neke osobe mogu imati abnormalan moždani protok krvi ili iskorištenje glukoze u određenim područjima mozga (npr. u prefrontalnom korteksu). Neuropsihološke procjene mogu utvrditi širok raspon kognitivnih smetnji (npr. poteškoće s pažnjom, apstraktnim mišljenjem i formiranjem apstraktnih pojmova). Neurofiziološki nalazi uključuju usporenje vremena reakcije, abnormalnosti u praćenju pogledom ili oštećenja u osjetilnim receptorima. Abnormalni laboratorijski nalazi mogu se zabilježiti ili kao komplikacija shizofrenije ili mogu biti posljedica njezinog liječenja. Ponekad bolesnici sa shizofrenijom piju goleme količine tekućine i razvijaju abnormalnosti u specifičnoj težini urina ili elektrolitskoj ravnoteži (Hotujac, 2006; Jakovljević, 2011; APA, 2013).

Ovakve pretrage mogu uz pravilnu dijagnostiku pokušati pomoći i u uspostavljanju diferencijalne dijagnoze (**Tablica 1.3.**) odnosno razlikovanju shizofrenije od drugih psihijatrijskih poremećaja, poput poremećaja raspoloženja, poremećaja osobnosti ili drugih kpsihotičnih poremećaja kao rezultata konzumacije psihoaktivnih tvari, epilepsija, tumora, cerebrovaskularnog infarkta i metaboličkih poremećaja.

**Tablica 1.3.** Diferencijalna dijagnoza shizofrenije

<b>somatska/organska stanja ili poremećaji</b>	<b>psihijatrijski poremećaji</b>
epilepsija (posebice temporalna)	shizofreniformni poremećaj
tumori SŽS-a	akutni i prolazni psihotični poremećaj
cerebrovaskularni infarkti	shizotipni poremećaj
Neurosifilis	shizoafektivni poremećaj
herpesni encefalitis	psihoze izazvane psihoaktivnim tvarima
Huntingtonova bolest	manična epizoda
Wilsonova bolest	psihotična depresija
sistemni eritematozni lupus	poremećaj osobnosti

### 1.1.3 Tijek shizofrenije i prognoza

Tijek shizofrenije može se podijeliti na premorbidnu fazu nakon koje slijedi prodromalna faza i akutna psihotična epizoda. Kao i kod drugih psihijatrijskih dijagnoza, rano otkrivanje i rani početak liječenja vodi i do bolje prognoze. Prema dobi, smatra se kako 4% shizofrenih psihoza počinje prije 15. godine života dok se 0,5 – 1% javlja čak prije 10. godine (Hotujac i sur., 2006). Srednja dob početka prve psihotične epizode shizofrenije su rane ili srednje dvadesete za muškarce i kasne dvadesete za žene. Početak može biti nagao ili podmukao, no većina osoba pokazuje neki od oblika prodromalnog stadija koji se očituju sporim i postupnim razvojem različitih znakova i simptoma (npr. socijalno povlačenje, gubitak zanimanja za školu ili posao, pogoršanje u održavanju higijene i vanjskoga izgleda, neuobičajeno ponašanje i provale srdžbe). Uzimajući u obzir dob i javljanje simptoma, primijećena je jasna povezanost između dobi i javljanja pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije. Pojava pozitivnih simptoma proporcionalno raste s dobi dok su negativni simptomi učestaliji u ranom djetinjstvu i kasnoj adolescenciji. Dob početka bolesti može imati i patofiziološko i prognostičko značenje (Jakovljević, 2011).

Iako je prognozu i rezultate liječenja različitih tipova shizofrenije teško predvidjeti, prema tipskoj klasifikaciji shizofrenije, paranoidni tip je sklon najblažem, a dezorganizirani tip najtežemu tijeku bolesti (Hotujac, 2006).

Čimbenici koji su povezani s boljim ishodom obuhvaćaju dobru premorbidnu prilagodbu, akutni početak bolesti kao i kasniji početak, ženski spol, precipitirajuće događaje, pridružene poremećaje raspoloženja, kratko trajanje simptoma aktivnoga stadija, dobro međuepizodno djelovanje, malo rezidualnih simptoma, nedostatak strukturnih moždanih nenormalnosti, normalno neurološko djelovanje, obiteljsku anamnezu poremećaja raspoloženja i nedostatak obiteljske anamneze shizofrenije (MKB-10, 1999; Hotujac i sur., 2006; Jakovljević, 2011).

#### **1.1.4 Epidemiologija shizofrenije**

Stopa prevalencije za shizofreniju iznosi od 0,6 do 17 na 1.000 ispitanika (Hotujac i sur., 2006). Rizik obolijevanja od shizofrenije iznosi od 0,3 do 3,7%. Bolest se najčešće javlja između 20. i 39. godine života, a kod muškaraca se javlja ranije nego kod žena. Češća je kod osoba nižeg socio-ekonomskog statusa, iako isto nije pravilo. Žene u odnosu na muškarce češće imaju izražene afektivne simptome, halucinacije i paranoju, a rjeđe negativne simptome (Hotujac i sur., 2006; Sadock i sur., 2014).

#### **1.1.5 Prevalencija shizofrenije**

Stopa prevalencije shizofrenije tijekom života obično se procjenjuje između 0.5 i 1%. Budući da je shizofrenija sklona kroničnome tijeku, stope incidencije znatno su niže od stopa prevalencije i procjenjuju se na otprilike 1 na 10,000 na godinu (APA, 2013). Socioekonomski podaci shizofrenih pacijenata i kontrolne skupine istraživani u studiji Rahmana i sur. (2009) pokazuju kako je većina pacijenata pismena (76,67%), razvedena (65%), pušači (66,67%) te siromašna (s mjesečnim prihodom od 115±91 US \$ ili manje). Ti podaci pokazuju kako je shizofrenija česta kod siromašnih, razvedenih osoba srednjih godina i teških pušača (Kebede i sur., 2003; Wasnik i sur., 2019).

#### **1.1.6 Psihoanalitička teorija shizofrenije**

Prema psihoanalitičkoj teoriji, poremećaj organizacije ega smatra se temeljnim razlogom nastanka shizofrenije. Obzirom da shizofreni bolesnik zbog povratka u fazu primarnog narcizma i dezintegracije ega, kako je vjerovao Freud, nije sposoban razviti odrasli ego, dolazi do njegovog neodgovarajućeg nošenja sa stvarnosti i poimanja stvarnosti (Jakovljević, 2011).

#### **1.1.7 Etiologija i patofiziološki mehanizmi**

Etiologija shizofrenije još uvijek nije jasna i poznata. Shizofrenija predstavlja skupinu različitih poremećaja, karakteriziranu različitim simptomima, stoga je razmatranje njezine

etiologije prilično složeno. Nedvojbenu povezanost i utjecaj na razvoj shizofrenije imaju genetski čimbenici. Naslijeđe je jedan od visokorizičnih čimbenika; rizik pojave bolesti kod djece jednog roditelja oboljelog od shizofrenije iznosi 9-16%, a kod djece s oba roditelja sa shizofrenijom taj rizik iznosi 40-68%. Od organskih uzroka jedan od glavnih rizičnih faktora je prenatalna, perinatalna ili postnatalna hipoksija. Premorbidne crte osobnosti su također važne i smatra se da je 50% djece i adolescenata koji su razvili shizofreniju pokazivalo znakove socijalnog povlačenja, izbjegavanja druženja s vršnjacima, sramežljivosti, introvertiranosti i anksioznosti. Rizični obiteljski čimbenici za razvoj shizofrenije su rana separacija i roditeljsko odbacivanje, pretjerana vezanost za majku te smrt roditelja ili razvod braka (Hotujac, 2006; Jakovljević, 2011).

Mnogi istraživači smatraju kako je shizofrenija neurorazvojni poremećaj nastao kao posljedica traume ili patološkog procesa koji je djelovao na mozak u razvoju. Osnovne hipoteze o uzrocima shizofrenije mogu se svrstati na neuromodulacijske, neuroimunološke, endokrine, izazvane virusima, genetičke, komplikacije prilikom trudnoće i porođaja te psihoanalitičke teorije (Hotujac, 2006; Stahl, 2013).

### **1.1.8 Neurobiološka podloga shizofrenije**

Među najstarijima hipotezama koja simptome u shizofreniji povezuje s disfunkcijom dopamina, serotonina i noradrenalina je monoaminska hipoteza shizofrenije. Godine 1967. Van Rossum postavlja dopaminergičku hipotezu shizofrenije koja pretpostavlja da je shizofrenija posljedica hiperaktivnosti dopaminergičkog sustava (Muller i Seeman, 1978). Najveću pozornost kod bolesnika sa shizofrenijom privukli su mezolimbčki i mezokortikalni dopaminski putevi. Pozitivni simptomi shizofrenije povezani su s prekomjernim oslobađanjem dopamina u mezolimbičkom dopaminergičkom putu (Muller i Seeman, 1978). Pozitronska emisijska tomografija (PET) dopaminergičkih receptora pokazala je povećanje broja D2 (DRD2) receptora u nukleusu kaudatusu bolesnika sa shizofrenijom koji nisu bili liječenim antipsihoticima (Saddock i sur., 2014). Dopaminergička hipoteza shizofrenije govori o mehanizmu djelovanja antipsihotičkih lijekova kao blokatora dopaminergičkih receptora, a klinički učinak im je jači što je veća sposobnost blokade (Stahl, 2013). S druge strane, uporaba amfetamina ili levodope, tvari koje znatno povećavaju aktivnost dopaminergičkog

sustava kod bolesnika sa shizofrenijom kao i zdravih osoba mogu izazvati pojavu simptoma shizofrenije. Povećana koncentracija dopamina pronađena je također i u amigdalama (Sadock i sur., 2014).

Suprotno tome, negativni i kognitivni simptomi povezuju se sa smanjenom aktivnošću dopamina u mezokortikalnom dopaminergičkom putu, osobito u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (Sadock i sur., 2014). Također se negativni i kognitivni simptomi povezuju sa smanjenom aktivnošću dopamina u ventromedijalnom prefrontalnom korteksu (Stahl, 2013).

Serotonergička hipoteza shizofrenije temelji se na zapažanju o halucinogenom utjecaju dietilamida lizergične kiseline (LSD-a), tvari koja je antagonist serotonergičkih 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptora (Laurelle i sur., 2005). Hiperfunkcija serotonergičkog sustava ima nedvojbeno važnu ulogu u nastanku negativnih i pozitivnih simptoma (Jakovljević, 2011). Stres pojačava serotonergičku aktivnost, ponajviše u prednjem i dorzolateralnom dijelu frontalnog režnja te cingularnom korteksu, što dovodi do disfunkcije u signalnim putevima glutamata, sinaptičke atrofije i gubitka sive moždane tvari (Stahl, 2013). Ovu teoriju podupire i činjenica da atipični antipsihotici, koji imaju antagonistički učinak na 5-HT<sub>2</sub> receptore, smanjuju pozitivne i negativne simptome te usporavaju progresiju bolesti. Pojačanu serotonergičku aktivnost u SŽS-u kod bolesnika sa shizofrenijom potvrđuju brojna neuroradiološka istraživanja (Eggers, 2013).

Noradrenalin također ima svoje mjesto u patofiziologiji shizofrenije, iako su dosadašnji rezultati istraživanja nedovoljno konzistentni (Leszczyńska-Rodziewicz i sur., 2002). Neurodegeneracija u području noradrenergičkog sustava nagrade povezuje se s anhedonijom koja je jedan od dominirajućih negativnih simptoma shizofrenije (Jakovljević, 2011; Sagud i sur., 2019b). S druge strane, pojačana aktivnost noradrenalina dovodi do pogoršanja pozitivnih simptoma shizofrenije, u prvom redu agitiranosti bolesnika (Leszczyńska-Rodziewicz i sur., 2002). Ovakav učinak imaju lijekovi koji pojačavaju aktivnost noradrenalina, dok antagonističko djelovanje na alfa i beta adrenergičke receptore doprinosi antipsihotičnom učinku antipsihotika (Langmead i sur., 2008).

Shizofrenija je također snažno povezana s poremećajem neurotransmisije posredovane glutamatom. Smatra se da je u podlozi shizofrenije hipofunkcija N-Metil-D-Aspartat (NMDA) receptora za glutamat koji su smješteni na GABA interneuronima u prefrontalnom

korteksu, koja nastaje uslijed abnormalnog neurorazvojnog formiranja tih receptora. Hipofunkcija NMDA receptora smanjuje otpuštanje GABA-e, koja ima inhibitorni učinak. Posljedično, izostaje fiziološka inhibicija kortikalnih piramidnih neurona koji pojačano izlučuju glutamat. Glutamatne izravne projekcije u ventralno tegmentalno područje dovode do pojačanog oslobađanja dopamina u mezolimbickom putu te nastanka pozitivnih simptoma (Stahl, 2013; Laurelle i sur., 2015). Također, prekomjerna aktivnost glutamata povezana je i s negativnim simptomima shizofrenije. Naime, putem neizravnih projekcija glutamat djeluje na piramidne interneurone u moždanom deblu te inhibira otpuštanje dopamina u mezokortikalnom putu. Postoji, dakle, povezanost glutamatne i dopaminergičke hipoteze shizofrenije (Stahl i sur., 2013; Laruelle i sur., 2005).

Kod nekih bolesnika sa shizofrenijom smanjen je broj GABA-ergičkih neurona u prefrontalnom korteksu, amigdalama i hipokampusu te se uloga GABA-e i dalje intenzivno istražuje (Enomoto i sur., 2011).

Uz te neurotransmitore i kolinergički sustav ima ulogu u razvoju shizofrenije, čija je pojačana aktivnost povezana s razvojem negativnih simptoma i pogoršanjem pozitivnih simptoma u bolesnika sa shizofrenijom (Stahl, 2013). Smatra se da muskarinski receptori imaju posebno važnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije (Langmead i sur., 2008). Muskarinski receptori moduliraju aktivnost kolinergičkih projekcija iz mezencefalona, koji inerviraju ventralno tegmentalno područje i substanciju nigru. Kognitivni deficit, koji nastaje progresijom shizofrenije, povezuje se upravo s disfunkcijom muskarinskih receptora (Scarr i sur., 2008). Postmortalne studije pokazale su smanjeni broj muskarinskih i nikotinskih receptora u nukleusu kaudatusu, putamenu, hipokampusu i prefrontalnom korteksu oboljelih od shizofrenije (Saddock i sur. 2008).

### **1.1.9 Genetička podloga shizofrenije**

Genetička istraživanja shizofrenije potvrđuju teoriju kako je za razvoj shizofrenije odgovorna i genetička podloga. Međutim, treba uzeti u obzir kako razni vanjski utjecaji, biološki i psihološki, mogu utjecati na ekspresiju gena i osobu učiniti podložnijom za kasniji razvoj ove bolesti. Trenutno se kromosomi 4., 6., 8., 15. i 22. povezuju s nastankom shizofrenije (Stahl, 2013). Veliku podršku genetičkoj hipotezi nastanka shizofrenije pružaju rezultati



istraživanja sa monozigotnim blizancima koji upućuju na najveću učestalost obolijevanja od shizofrenije od 40% do 50% kod monozigotnih blizanaca (Stahl, 2013). Kod dizigotnih blizanaca ta podudarnost iznosi oko 10% (Stahl, 2013).

Mnogobrojna dosadašnja istraživanja potencijalne genetičke podloge odgovorne za razvoj shizofrenije nisu dala jasne rezultate, odnosno nisu identificirala ili potvrdila pojedine gene i njihove rizične alele koji su bili predloženi u genetičkim studijama povezanosti, već su istaknuti različiti mogući genetički lokusi (Stahl, 2013). Novije studije koje koriste podatke iz konzorcija za istraživanje genoma u shizofreniji i meta analize, te kompjuterske analize podataka iz cjelogenomskih analiza povezanosti ili GWAS, su pokazale mnogobrojne rizične gene, setove gena, genetske varijante tih gena, genetske mreže te mnogobrojne signalne puteve koji su uključeni u razvoj shizofrenije (Lin i sur., 2016). Iako tih gena ima mnoštvo, njih 132 su transkripcijski aktivni i u mozgu i u imunološkom sustavu, obogaćeni unutar različitih staničnih puteva koji tada imaju specifične biološke uloge u razvoju mozga i razvoju shizofrenije (Lin i sur., 2016).

#### **1.1.10 Organska podloga shizofrenije**

Što se tiče rizične trudnoće i komplikacija prilikom porođaja, nije sasvim sigurno djeluju li nepoznati etiološki čimbenici na embrionalno-fetalni razvoj mozga povećavajući vulnerabilnost za razvoj ove bolesti ili do oštećenja mozga dolazi prilikom hipoksije u gestaciji ili porođaju (Brown i sur., 2002). Smatra se da su intrauterine infekcije različitim virusnim i bakterijskim agensima povezane s povećanim rizikom za shizofreniju (Stahl, 2013).

Epidemiološke studije provedene sedamdesetih godina prošlog stoljeća i kasnije pokazale su povezanost rođenja u kasnim zimskim i ranim proljetnim mjesecima s povećanjem incidencije shizofrenije (Brown i sur., 2002). Moguće obrazloženje je češće javljanje virusnih infekcija u majki tijekom trudnoće. Osim virusa influence, smatra se da infekcije rubeolom, herpes simpleks virusom i citomegalovirusom također povećavaju rizik za shizofreniju (Mednick i sur., 1988). Parazitarne infekcije su također uključene u razvoj shizofrenije pa se tako smatra da izloženost *Toxoplasmi Gondii* (toksoplazmozi) dovodi do shizofrenije ili do lošijeg odgovora na liječenje u shizofreniji (Vlatkovic i sur., 2017).

## 1.2 Agresivnost

### 1.2.1 Različita stanovišta agresivnog ponašanja

Agresivnost je ponašanje kojem je namjera otvoreno nauditi drugoj osobi, samom sebi ili uništavanje imovine. Ovisno o odnosu intenziteta reakcije i povoda za takvo ponašanje, postoji fiziološka i patološka agresivnost (Barry i sur., 2014; Moyer i sur., 1968).

Teškoće u definiciji agresivnosti leže u činjenici da se radi o vrlo kompleksom ponašanju. Upravo iz tog razloga trebaju se promatrati različita stanovišta agresivnosti, a to su:

- evolucijsko stanovište
- biološko stanovište
- psihodinamsko stanovište
- različiti oblici agresivnosti (važnost osobina ličnosti i stresogena)
- pitanje zajedničkog korijena hetero- i auto-agresivnog (suicidalnog) ponašanja

#### 1.2.1.1 Evolucijsko stanovište

S evolucijskog stanovišta agresivnost je odgovor na potencijalnu opasnost ili provokaciju, zajednička je za različite vrste i čini se da predstavlja urođenu osobinu. Dobro polazište za razumijevanje ljudske agresivnosti predstavlja Moyerova klasifikacija agresivnosti prema kojoj postoji osam osnovnih oblika manifestiranja agresivnosti. Kod svakog od ovih oblika postoji specifični podražaj iz okoline i specifični biološki supstrat u mozgu. Razlikuje se agresija grabežljivaca, agresija izazvana strahom, teritorijalna i instrumentalna agresija, zatim agresija među mužjacima, agresija vezana za spol i majčinstvo, te razdražujuća agresija. Smatra se da je kod ljudi najzastupljenija razdražujuća agresivnost, koja je najčešće potaknuta frustracijom zbog nemogućnosti ostvarivanja nekog zadovoljstva. Klasična razdražujuća agresija često je izraz patoloških stanja (Moyer i sur., 1968). U ljudi su se specifično razvila viša, kortikalna središta, koja imaju za funkciju suprimirati pojavu primitivnijih oblika agresivnosti (Coccaro i sur., 2002).

### **1.2.1.2 Biološko stanovište**

Etiologija agresivnog ponašanja proučava se više desetljeća. Nakon što je oko 1920. primijećeno da se kao posljedica cerebrovaskularnog inzulta može pojaviti agresivnost, započela su intenzivna istraživanja biološke osnove agresivnog ponašanja. Nakon toga su slijedila ispitivanja na životinjama koja su pomogla u razumijevanju ovog kompleksnog ponašanja koje ima kliničko, socijalno i forenzičko značenje (McEllistrem i sur., 2004)

Za razumijevanje neurobiološke osnove agresivnosti potrebno je razumijevanje odnosa kortikalnog inhibitornog mehanizma i primitivnijeg, limbičkog sustava, koji su ključni za pojavu i oblikovanje agresivnosti.

Smatra se da središta agresivnosti leže duboko u temporalnom režnju i limbičkom sustavu (i to osobito u amigdalama). Rezultati ukazuju da su ova područja povezana kako s izazivanjem, tako i s inhibicijom agresivnih reakcija. Funkcioniranje viših središta (prefrontalni korteks) djeluje na limbički sustav čovjeka, modulira (inhibira) njegovu aktivnost i time utječe na ponašanje. Do neprimjerenog agresivnog ponašanja doći će kada sustav kontrole prefrontalnog korteksa bude neučinkovit u oblikovanju podražaja, kao što je na primjer bijes. Nedostatak ravnoteže između prefrontalnog regulacijskog utjecaja tj., kočnica od vrha prema dolje (engl. „top - down” regulacija) i pretjerane osjetljivosti amigdala i drugih limbičkih regija tj. „poticanje odozdo prema gore” (engl. „bottom-up” signal), uvjetovati će drugačiju afektivnu procjenu, te neprimjerenu agresivnu reakciju. Važno je naglasiti utjecaj okoline (tj. specifičnog doživljaja podražaja uslijed kulturno-socijalnih čimbenika, te utjecaja psihoaktivnih tvari) i osobine ličnosti (tj. kognitivnog oštećenja ili senzornih nedostataka) (Siever, 2008).

Oštećenje prefrontalnog korteksa (osobito orbitalnog prefrontalnog i ventralnog medijalnog prefrontalnog korteksa) može dovesti do neprimjerenog, agresivnog ponašanja, odnosno oštećenje postnatalne lezije ovih područja može rezultirati antisocijalnim i agresivnim ponašanjem u odrasloj dobi (Coccaro i sur., 2000; Blair, 2004).

### **1.2.1.3 Psihodinamsko stanovište**

Agresivnost s psihodinamskog stanovišta je fenomen koji prati čovjeka od rođenja pa do smrti. Ana Freud je citirajući Solnita utvrdila kako „iskustvo zadovoljstva kod dojenčeta

razvija libido, dok masivno iskustvo nezadovoljstva promovira agresivnost.” Ovakva tvrdnja opravdava istraživanja dojenčadi koja boluju od teških bolesti i fizičke boli u prvim danima života, kako bi se utvrdilo promoviraju li i ova iskustva, koja su izvan odnosa majka-dijete, razvoj agresivnosti na račun libidnog razvoja. Uočeno je kako se u razvoju agresije primarni napad, koji je manifestacija dubokih nagonskih potreba, javlja od rođenja, za razliku od agresije kao obrane, koja je sekundarna i u životu se razvija mnogo kasnije. Postavlja se pitanje je li za iskazivanje agresije važan cilj, a to je u principu destrukcija žive ili nežive tvari, odnosno nanošenje boli i patnje. Istraživači smatraju da je u početku agresija sama sebi svrhom i nije važan cilj, odnosno destrukcija, nanošenje boli i slično, već je najvažnije iskazivanje nagona, odnosno uspostava odterećenja nagonске energije, slično kao i kod libida. Kasnije, kad se uključe i narcistički i sadistički elementi, onda i cilj postaje važan, čak i primaran (Klani, 2002).

#### **1.2.1.4 Različiti oblici agresivnosti**

Individualne razlike u temperamentu ljudi, osobito impulzivnosti, značajno utječu na agresivnost. Impulzivnost se definira kao akcija koja, kada se jednom započne, ne može se zaustaviti ili usporiti, iako posljedice tog čina mogu biti neželjene i štetne za tu osobu. Ove osobine su često rezultat interakcije bioloških i okolinskih čimbenika. Važno je naglasiti da je impulzivnost kao osobina ličnosti presudna za pojavu auto- i hetero-agresivnosti, neovisno o psihijatrijskoj dijagnostičkoj kategoriji (Birger i sur., 2003; Albers i sur., 2002).

Postoje različite podjele agresivnosti ovisno o cilju napada (samouništenje ili napad na druge), obliku agresivnosti (verbalna, psihička, posredna ili neposredna), uzroku agresivnosti, itd. Postoje dvije klasifikacije koje se najčešće spominju u literaturi: planirana i impulzivna ili reaktivna agresivnost.

Planirana i impulzivna agresivnost se razlikuju u svojoj manifestaciji, mehanizmu pojave i mogućnosti kontroliranja. Planirana agresivnost je ranije smišljeno ponašanje, usmjereno k jasnom cilju, a nije povezano s frustracijom ili nije odgovor na neposrednu prijetnju, kao što je to slučaj s impulzivnom agresivnosti. Kod planirane agresivnosti ne mora se naći pojačana aktivnost autonomnog sustava. Planirano agresivno ponašanje može biti predatorno (zbog vlastitog dobitka, npr. pljačka) ili patološko (zbog psihičke bolesti, uslijed deluzija ili

halucinacija). Impulzivna agresivnost je karakterizirana visokom razinom autonomne ekscitacije, a potaknuta je negativnim emocijama kao što su bijes i strah, osobito u stresnim okolnostima. Impulzivna agresivnost, naziva se još i reaktivnom, afektivnom ili hostilnom agresijom, predstavlja patologiju ako je agresivni odgovor pretjeran u odnosu na emocionalni podražaj. Ponekad je teško odrediti granicu između normalne agresivne reakcije na neku prijetnju i patološke reakcije. Predmet istraživanja različitih neurobioloških studija, upravo je ova impulzivna agresivnost (Siever, 2008; Volavka, 1999; Kalin, 1999).

Druga klasifikacija agresivnosti razlikuje tri vrste agresivnosti: obrambenu, ofanzivnu, i autodestruktivnu, pri čemu se ofanzivna dijeli na kompetitivnu i impulzivnu (Birger i sur., 2007; Kalin, 1999).

Budući da se teorije agresivnosti međusobno značajno razlikuju, a rezultati istraživanja dobiveni u okviru pojedinih teorija vrlo rijetko se mogu objasniti i u okvirima nekih drugih teoretskih polazišta, jedan dio autora predlaže da se agresivnosti nije jedinstveni fenomen. Polazeći od takvih stajališta, oni definiraju agresivnost kao više ili manje izraženu, relativno stabilnu tendenciju nekog pojedinca da u određenim (provocirajućim) situacijama reagira napadom ili prijetnjom i traženjem sukoba i borbe u najširem smislu riječi. Ovdje se agresivnost definira kao crta ličnosti, pri čemu se isključivo misli na impulzivnu agresivnost, dok instrumentalna (planirana) agresivnost ne može predstavljati jedinstvenu osobinu ličnosti. Agresivnost se prema njihovom mišljenju očituje na dvije razine - kao latentna težnja za agresijom i kao manifestno ponašanje. Latentna agresivnost uzrokovana je emocionalnim promjenama do kojih dolazi u organizmu nakon percipiranja neke provocirajuće situacije, te su za njeno nastajanje odgovorne prvenstveno promjene u autonomnom živčanom sustavu. Kako je čovjek sazrijevanjem i socijalizacijom usvojio i određeni relativno stabilan mehanizam inhibicije agresije, manifestna agresivnost, kao habitualna osobina nekog pojedinca, bit će određena s dvije karakteristike: naslijeđenom determiniranom latentnom agresivnošću i učenjem usvojenim mehanizmom inhibicije te agresivnosti. Agresivnost među crtama osobnosti predstavlja jednu od najvažnijih varijabli u kriminalitetu. Ona može biti uzrok kriminogenog ponašanja (kauzalna veza), no znatno više utječe na način na koji je neko kazneno djelo izvršeno (Coccaro i sur., 2002; Žužul, 1989; Žužul, 1986).

Klinički značaj agresivnog ponašanja vrlo je dobro poznat, ali mehanizmi koji su u podlozi takvog ponašanja još nisu razjašnjeni. Za sada je jasno da postoji složena interakcija između bioloških, genetičkih, prenatalnih i perinatalnih, te razvojnih čimbenika, odnosno utjecaja okoline (Siever 2008; Volavka, 1999).

### **1.2.2 Agresija i shizofrenija**

Shizofrenija se često povezuje s različitim oblicima agresivnosti. Složenost i neujednačenost rezultata istraživanja neuroendokrinološkog utjecaja na poremećaje ponašanja koji se javljaju unutar kliničke slike psihijatrijskih poremećaja proizlazi iz kompleksnosti neuroendokrinih sustava i mehanizama kao i složenosti psihijatrijskih poremećaja i promijenjenih ponašanja koja ih prate (Barry i sur., 2014; King, 2016).

Brojne studije su pokazale da je agresivnost češća u shizofreniji nego u općoj populaciji (Fazel i sur., 2009), a postoje podaci da je 5.2% teških djela nasilja počinjeno od strane osoba sa shizofrenijom (Fazel i Grann, 2006). Agresivnost je posljedica kompleksnog djelovanja kliničkih, bioloških i društvenih čimbenika koji kod bolesnika sa shizofrenijom još uvijek nisu dovoljno istraženi (Hodgins i sur., 2008). Podatci koji govore o udjelu shizofrenih osoba u ukupno izvršenim nasilnim djelima u populaciji nisu ujednačeni. Postoje pretpostavke da je u shizofreniji povećan rizik za agresivno ponašanje (Fazel i sur., 2009; Lindqvist i sur., 1990; Joyal i sur., 2007), ili da je rizik za agresivno ponašanje u shizofreniji jednak u usporedbi s osobama kod kojih nije postavljena niti jedna psihijatrijska dijagnoza (Appelbaum i sur., 2000; Monahan i sur., 1992; Olweus i sur., 1980; Sadock i sur., 2003). Često se navodi da nije prilično povezivati agresivnost s određenom psihijatrijskom dijagnozom jer se time stigmatiziraju bolesnici, nego s različitim čimbenicima rizika među kojima se ističu antisocijalne osobine ličnosti, klinička slika te zloraba psihoaktivnih tvari (Hodgins i sur., 2008; Asnis i sur., 1997; Nolan i sur., 1999). Postavlja se pitanje po kojim se to osobinama izdvajaju bolesnici sa shizofrenijom koji su bili agresivni ili počinili ubojstvo od ostalih shizofrenih bolesnika. Agresivnost i nasilje u shizofreniji mogu se objasniti psihopatološkim simptomima kao što su sumanute ideje ili halucinacije, komorbidna upotreba psihoaktivnih tvari, socijalno pogoršanje ili drugim kliničkim simptomima, no različiti neurobiološki mehanizmi također mogu imati ulogu u agresiji (Fazel i sur., 2009). Genske varijante

određenih gena koji kodiraju proteine uključene u neurobiološke sustave koji čine podlogu shizofrenije mogu biti rizični čimbenici za razvoj agresije u shizofreniji. Primjer povezanosti rizičnih alela i agresije su genske varijante enzima katehol O-metiltransferaze (COMT). Često se istražuje funkcionalni polimorfizam gena za COMT. To je polimorfizam Val158Met u kojem substitucija jedne baze G/A rezultira zamjenom aminokiseline valina (Val) za aminokiselinu metionin (Met). Varijante sa prisutnim Met alelom su povezane sa sniženom aktivnošću COMT enzima i povećanom aktivnošću dopamina, posebice u prefrontalnom korteksu. Smatra se da je Met alel povezan s agresivnim ponašanjem kod bolesnika kojima je dijagnosticirana shizofrenija ili shizoafektivni poremećaj (Lachman i sur., 1998; Strous i sur., 2003). Postoji i istraživanje koje pokazuje da ispitanici sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem koji su Met/Met homozigoti pokazuju veću razinu hostilnosti od Val/Val i Val/Met nosioca, a Met alel se povezuje sa većom tendencijom agresije (Volavka i sur., 2004). Šezdeset i četiri posto muških, ali ne i ženskih bolesnika, nosioca homozigotnog Met/Met genotipa bilo je nasilno (Lachman i sur., 1998). S druge strane, 80% bolesnika nosioca Val/Val genotipa nije bilo nasilno, upućujući na protektivni učinak Val alela (Lachman i sur., 1998). Ta je povezanost potvrđena u meta analizi koja je uključila 2370 osoba sa shizofrenijom i gdje je pokazano da je prisutnost jednog ili dva Met alela povećala nasilništvo za 50% u muških, ali ne i u ženskih bolesnika, što upućuje, osim prisustva Met alela i na značajan utjecaj spola u nasilnom ponašanju (Singh i sur., 2012).

COMT je jedan od ključnih enzima u razgradnji dopamina osobito u prefrontalnom korteksu gdje nema dovoljno dopaminergičkog transportera (Lachman i sur., 1998; Strous i sur., 2003) te se njegove genetske varijante često istražuju kao mogući rizični čimbenici za razvoj shizofrenije (Sagud i sur., 2010). Međutim, ti rezultati nisu jedoznačni i na velikom broju kontrolnih ispitanika i bolesnika sa shizofrenijom, koji su svi bili hrvatskog porijekla, nije utvrđena povezanosti između COMT Val158Met i shizofrenije (Nikolac i sur., 2013). S obzirom da je smanjenje dopaminergičke neurotransmisije u prefrontalnom korteksu vezano uz pojačanu strijatalnu dopaminergičku regulaciju, Met i Val varijante (s obzirom na polimorfizam COMT Val108/158Met), utječu na bihevioralno modeliranje ponašanja što ih čini dijelom odgovornim za razvoj agresivnog ponašanja kod shizofrenih bolesnika (Han i sur., 2004). S druge strane, predloženo je da je Met alel povezan s težim oblikom bolesti, jače izraženom agresijom ili shizofrenijom rezistentnom na liječenje (Herken i Erdal, 2001). Osim

genskih varijanti za COMT i drugi genetički i ostali čimbenici, kao što su obiteljski te rani ekološki, mogu imati ulogu u razvoju nasilja u bolesnika sa shizofrenijom (Fazel, 2009).

Neurobiološka podloga agresije uključuje promjene u funkcioniranju monoaminskih neurotransmitora (Siever, 2008). Tako je vezano uz serotoninergički sustav u likvoru agresivnih ispitanika uočena niža razina 5-hidroksiindolactone kiseline (5-HIAA), metabolita serotonina. Inverzna korelacija između 5-HIAA i agresije tumačena je kao hiposerotonergički mehanizam impulzivne agresije (Brown i sur., 1982). Daljnja istraživanja pokazala su smanjeni unos metabolita serotonina kod agresivnih ispitanika nasuprot neagresivnim ispitanicima (Brown i sur., 1989), a također je kod ispitanika s poremećajem osobnosti pokazan i antiagresivni terapijski učinak selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPUS-a) – fluoksetina (Coccaro i Kavoussi, 1997). Istraživanja upućuju da geni koji sudjeluju u regulaciji serotoninergičke i dopaminergičke neurotransmisije imaju ulogu u patofiziologiji agresije te je pronađena značajna povezanost između pojedinih polimorfizama 5-HT2A gena i agresivnosti (Rosell i Siever, 2015). Pojedine slikovne metode prikaza mozga, primjerice pozitronska emisijska tomografija, su kod agresivnih ispitanika u prefrontalnom dijelu velikog mozga pokazale smanjeni metabolički odgovor na serotoninergičke agoniste kao i smanjeno vezanje na serotoninergičke receptore, što upućuje na povezanost disfunkcije prefrontalne regije mozga s disfunkcijom serotoninergičkog sustava. Disfunkcija serotoninergičkog sustava je pronađena i u drugim regijama mozga koje mogu imati ulogu u nastanku agresivnog ponašanja, prednjem cingularnom girusu i amigdalama (Siever, 2008). Sklonost impulzivnom ponašanju osoba graničnog ili antisocijalnog poremećaja osobnosti temelji se na razlikama u regulaciji kognitivnih procesa i afektivnoj kontroli, što se vezuje uz ekscesivnu reaktivnost amigdala i odnos prema ventromedijalnom i dorzomedijalnom prefrontalnom korteksu te orbitofrontalnom korteksu, koje moduliraju određene komponente serotoninergičkog sustava (Marčinko, 2011). Ispitivanja aktivnosti monoaminoooksidaze A (MAO-A), enzima koji razgrađuje neurotransmitere, među kojima su i serotonin i dopamin, te na taj način kontrolira njihovu koncentraciju, pokazala su da MAO-A igra ulogu u impulzivnoj agresiji (Pivac i Ramsay, 2016). Ukoliko postoji deficit MAO-A dolazi do pada koncentracije deaminiranih kateholaminskih metabolita i porasta koncentracije O-metiliranih aminskih metabolita, što upućuje da je za metabolizam biogenih amina MAO-A važniji čimbenik od MAO-B (Lenders i sur., 1996). Sukladno tome, aktivnost MAO-B u trombocitima može biti značajno promijenjena kod agresivnih prema neagresivnim



psihijatrijskim bolesnicima (Nikolac Perkovic i sur., 2016). Osim navedenog, noradrenergički sustav utječe na agresiju na način da simpatički sustav osigurava funkcioniranje kardiovaskularnog sustava, kateholamini rastu pri stresu i prethodnom sukobu, a središnji noradrenergički sustav omogućuje izvedbu različitih tipova agresivnog ponašanja (Siever, 2008). Tako je poznato da se farmakološkom blokadom perifernih noradrenergičkih receptora, tj. smanjivanjem somatskih simptoma, može utjecati na strah, tjeskobu, pa i agresivno ponašanje (Siever, 2008). U modelima koji su uključili depleciju ili stimulaciju noradrenalina, dolazi do porasta agresivnosti, što se vezuje uz različite tipove agresivnog ponašanja (Haller i sur., 1998). Između ostalog, dopamin ima važnu ulogu u razvoju anksioznosti, agresije, nasilja, suicidalnog ponašanja i odgovoru na stres (Siever, 2008). Ulogu kateholamina u agresivnom ponašanju potvrdila su istraživanja koja su pokazala da pojačanje središnje dopaminergičke i noradrenergičke neurotransmisije dovodi do povećanja agresivnosti u animalnim modelima. Ovisnici o kokainu ili amfetaminu, tvari s učinkom na dopaminergičku transmisiju, razvijaju psihotična stanja uz agresivno ponašanje; dok se lijekovi vezani uz modulaciju noradrenergičkog sustava, kao što su  $\beta$ -blokatori, koriste za ublažavanje agresivnog ponašanja (Volavka i sur., 2004; Wise i Rompre, 1989).

S obzirom na potencijalni utjecaj hormona na pojavu agresivnog ponašanja, istraživanja su pokazala da je agresivnost povezana s viškom muškog spolnog hormona testosterona. Iako je koncentracija testosterona niža kod žena nego kod muškaraca, postoje studije koje su uočile pozitivan odnos između testosterona i agresije kod žena kao i kod muškaraca (Probst i sur., 2018). Kod žena se agresija povezuje s promijenjenim oslobađanjem i koncentracijama različitih spolnih hormona: postoji pozitivna korelacija između testosterona i/ili oksitocina i agresije, i pretpostavlja se da je niska koncentracija kortizola povezan s agresijom (Denson i sur., 2018). S druge strane, smatra se da su visoke koncentracije estradiola i progesterona povezane s niskom razinom agresije (Denson i sur., 2018). Moguće je da se interaktivni odnos između testosterona i kortizola te njihov utjecaj na agresiju moderira dostupnošću serotonina (Montoya i sur., 2012). Odnosno, smatra se da visoka koncentracija testosterona, niska koncentracija kortizola i niska koncentracija serotonina povećavaju rizik agresivnog ponašanja (Kuepper i sur., 2010).

Uz agresivno ponašanje se vezuje i hostilnost ili neprijateljstvo, te se tako i evaluira na skali pozitivnih i negativnih sindroma shizofrenije (PANSS) da se uključuju i čestice

„hostilnost/neprijateljstvo“. Ocjena „neprijateljstva“ procjenjuje verbalne i neverbalne izraze ljutnje. Stavka neprijateljstva se ocjenjuje na ljestvici od 1, što znači da nema neprijateljstva, do 7, što upućuje na ekstremno neprijateljstvo koje uključuje izraženi gnjev sa ekstremnom nekooperativnošću koja isključuje druge interakcije ili jednu ili više epizoda fizičkog napada na druge (Swanson i sur., 2006).

Podatci upućuju da su određeni simptomi shizofrenije u neposrednoj vezi s agresivnim ponašanjem te da pojedine specifične skupine ili „klasteri“ simptoma, tj. odnos pozitivnih i negativnih simptoma, mogu povećati ili smanjiti rizik od agresivnog ponašanja (Swanson i sur., 2005; Nolan i sur., 2005). Pozitivni simptomi (sumanutosti, halucinatorni doživljaji i dezorganizirano ponašanje) kao i impulzivnost, uzrok su agresivnog ponašanja u oko 20% slučajeva (Nolan i sur., 2005; Hodgins i sur., 2008). U pogledu utjecaja imperativnih halucinacija na različite oblike agresivnog ponašanja rezultati su različiti (Pompili sur., 2007; Cheung i sur., 1997). Među čimbenicima rizika za agresivno ponašanje navode se i neke demografske osobine kao što su spol, mlađa dob, niski socioekonomski status, nezaposlenost, rastava, život u gradu (Belli i sur., 2012; Sisek-Šprem i sur., 2012). Naglašava se i značenje ranijeg agresivnog ponašanja u akutno psihotičnom stanju (Amore i sur., 2008) te neprihvatanje terapije ili refrakternost na terapiju (Bobes i sur., 2009). Ideja da su suicidalnost i hetero-agresivno ponašanje manifestacija istog agresivnog impulsa, ali s razlikom prema kome je taj impuls usmjeren, podupiru neke studije i klinička ispitivanja (Horeh i sur., 1999). U njima se navodi da postoji visok stupanj preklapanja hetero- i auto-agresivnosti pa tako 86% bolesnika s homicidnim idejama ima i suicidalne ideje, odnosno 55% agresivnih bolesnika sa shizofrenijom refraktornih na terapiju ima suicidalne ideje (Belli i sur., 2012). Drugi autori smatraju da nema povezanosti između nasilnog ponašanja prema drugima i prema sebi (Birger i sur., 2004), iako bi se u osnovi oba ponašanja mogla temeljiti na pojačanoj impulzivnosti vezanoj uz poremećaj serotonergičkog sustava (Birger i sur., 2009; Bortolato i sur., 2013). Smatra se da pozitivni simptomi shizofrenije nemaju velikog utjecaja na suicidalnost, za negativne se pretpostavlja da djeluju protektivno (Swanson i sur., 2006), a podatci o utjecaju imperativnih halucinacija na suicidalnost su neujednačeni (Pompili i sur., 2007; Schwartz i sur., 2004). Također, kortikalna disfunkcija je moguća osnovna značajka s kojom koreliraju određena djela agresivnog ponašanja. Na primjer, pretpostavlja se da je oštećenje prefrontalnog kortikalnog područja povezano s pojačanom agresivnošću,

emocionalnim ispadima, dezorganizacijom i impulzivnim, rizičnim i agresivnim ponašanjem (Raine i sur., 1998).

U studiji Ahmeda i suradnika (2018), istraživana je povezanost kognitivnih deficita s agresivnošću u shizofrenih bolesnika. Sudionici su klasificirani na temelju njihove povijesti nasilnog ponašanja (Ahmed i sur., 2018). Deficiti radnog pamćenja, rasuđivanja, rješavanja problema i verbalno učenje bili su najvažniji za predviđanje statusa nasilnog počinitelja. Nasilni ispitanici pokazali su veće oštećenje u većini kognitivnih područja, posebno radne memorije i verbalnog učenja, a također i veću negativnu emocionalnost, uzbuđenje, uznemirenost i incidente verbalne i fizičke agresije (Ahmed i sur., 2018). Kognitivni deficiti povećavaju rizik impulzivne agresivnosti u shizofreniji zbog neučinkovite regulacije negativnih afektivnih stanja (Ahmed i sur., 2018).

Istraživana je uloga kortiko-limbičkih oštećenja u shizofreniji te je navedeno područje promatrano u okviru neuroanatomskog modela impulzivne agresije (Leclerc i sur., 2018). U skladu s ovim modelom, kod oboljelih od shizofrenije s prisutnim agresivnim ponašanjem mogući su strukturalni deficiti povezani s nemogućnošću donošenja odluka, poteškoćama u emocionalnoj kontroli i procjeni te obradi socijalnih informacija, posebno u orbitofrontalnom i ventrolateralnom prefrontalnom korteksu (Leclerc i sur., 2018). S obzirom na ključnu ulogu orbitofrontalnog i ventrolateralnog korteksa u kontroli i evaluaciji emocija, strukturalni deficiti mogu rezultirati neodgovarajućom uporabom socijalno relevantnih informacija i nepravilnim prepoznavanjem impulsa koji su potrebni za regulaciju (Leclerc i sur., 2018). Ipak, strukturalna oštećenja nisu specifična za agresivno ponašanje isključivo u shizofreniji (Leclerc i sur., 2018).

Utvrđeno je da većina ispitanika sa shizofrenijom ima duboke deficite u izvršnim funkcijama. Na deskriptivnoj razini, bolesnici sa shizofrenijom imaju poteškoće s odabirom relevantnih informacija iz svoje okoline i davanjem odgovarajućeg značenja tim informacijama (Weiss, 2012). Izvršno funkcioniranje odnosi se na niz neurokognitivnih aktivnosti koje su povezane sa prefrontalnim korteksom, kao što su planiranje, rješavanje problema te prebacivanje kognitivnog seta naizmjenično između dva ili više zadataka (Green, 1998).

Izvršne funkcije predstavljaju skup više koordiniranih aktivnosti. One omogućuju postavljanje ciljeva, stvaranje i mijenjanje mentalnih „modela“ akcije, organiziranje djelatnosti, selektivno

usmjeravanje pozornosti, kao i izbjegavanje impulsa i smetnji koje bi mogle omesti u ostvarenju cilja (Weiss, 2012). Literatura upućuje na značajnu povezanost između prefrontalnih deficita, oštećenja izvršnih funkcija mjerenih neuropsihološkim testiranjima, s antisocijalnim i agresivnim ponašanjem (Weiss, 2012).

Neke od studija su istražile vezu između izvođenja neuropsiholoških testova i nasilja u bolesnika sa shizofrenijom. Međutim, rezultati studija nisu dosljedni. Pojedine studije ne nalaze razliku između izvođenja neuropsiholoških testova u oboljelih od shizofrenije sa agresivnim ponašanjem i onih bez agresije (Lafayette, 2003; Silver, 2005). Za razliku od tih studija, nekoliko studija govori u prilog vrhunskim izvedbama (performansima) među nasilnim ispitanicima sa shizofrenijom u odnosu na one bez agresije (Weiss, 2012).

Na uzorku od 20 hospitaliziranih ispitanika s kroničnom shizofrenijom pronađeno je da nasilni ispitanici nadmašuju nenasilne ispitanike na nekoliko podskala Wechslerove ljestvice inteligencije (eng. Wechsler Adult Intelligence Scale Revised) (Roy i sur., 1987). To je pokazano na verbalnom kvocijentu inteligencije (IQ), testu znamenka/simbol (eng. Digit/symbol) i testu blok dizajna (eng. block design) (Roy i sur., 1987).

U studiji provedenoj na 31 ambulantno liječenom ispitaniku sa shizofrenijom pronađena je povezanost između poboljšane izvedbe na Winsconsin testu sortiranja kartica (eng. Wisconsin Card Sorting Test) te na Testu verbalne tečnosti (eng. Verbal fluency test) i broja hetero-agresivnih ispada. Ispitanici s nižom agresivnošću nisu postigli znatno bolje rezultate nego li ispitanici skloni agresiji (Lapierre et al., 1995).

U studiji u kojoj je uspoređeno 13 nasilnih i 13 nenasilnih ispitanika sa shizofrenijom te 13 zdravih ispitanika pokazalo se da nasilni ispitanici sa shizofrenijom pokazuju veću sposobnost na Testu stvaranja tragova (eng. Trail Making Test) te pokazuju brže vrijeme reagiranja na svim testovima koji uključuju mjerenje reakcija, ali i smanjenu inhibiciju na Go-NoGo testu (Rasmussen i sur., 1995).

Brojne studije govore u prilog povezanosti poremećaja u frontalnom korteksu i ograničenja u izvršnoj sposobnosti reguliranja agresivnog ponašanja (Weiss, 2012), a moguća je uključenost i temporalnog režnja u podložnost agresiji što je vidljivo kod ispitanika s tumorom temporalnog režnja ili drugim temporalnim lezijama (Tonkonogy, 1992).

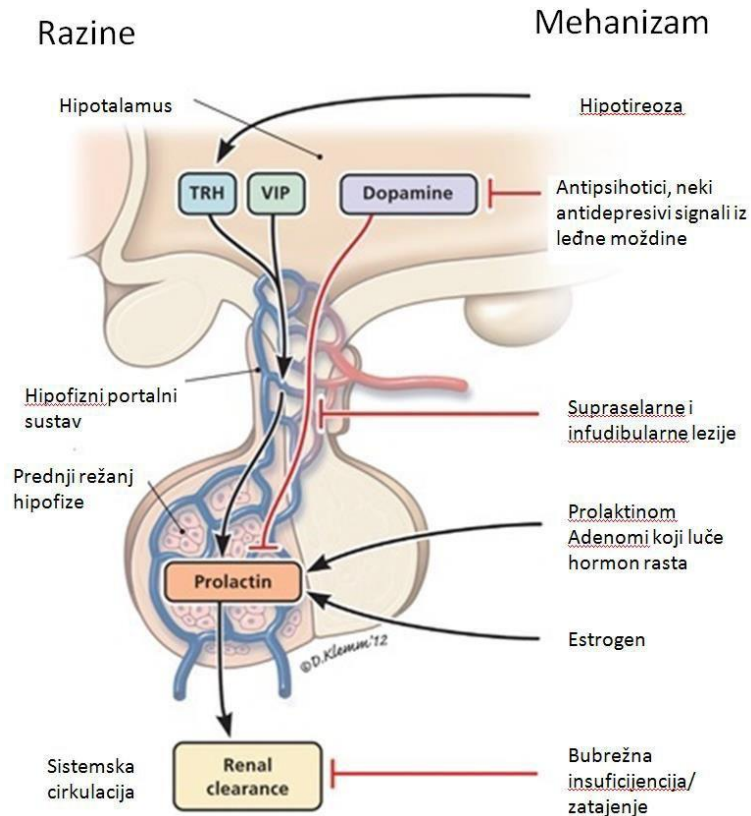
Naime, neuropsihološki deficiti mogu umanjiti broj opcija koje pojedinac percipira ili ima sposobnost reagiranja na njih (Weiss, 2012). Agresija kao odgovor može poslužiti kao adaptivni mehanizam na život i njegove borbe. Kada postoji kognitivna disfunkcija, agresija može prevladati te nadjačati izbjegavanje ili povlačenje. Deficiti uključujući neispravnu kontrolu inhibicije, impulzivnost, nemogućnost povezivanja prošlih spoznaja s trenutnim opasnim situacijama, nemogućnost spoznavanja budućih posljedica sadašnjih djela, te nedostatnu samokontrolu, mogu utjecati tako da prikriju društveno poželjan tijek akcija, što može rezultirati učestalijim manifestacijama agresivnog ponašanja. Iako društvo i okolina imaju veliki utjecaj na izražavanje agresije i nasilja, neuropsihološki integritet također pomaže da se uspostavi mogućnost ponašanja na socijalno prihvatljiv način. Studije koje istražuju povezanost između nasilja u shizofrenih bolesnika i neuropsihološkog funkcioniranja daju neusuglašene rezultate, s rezultatima boljih, sličnih i lošijih izvedbi u nasilnih bolesnika sa shizofrenijom. Jedan od razloga za ove nedosljednosti u rezultatima istraživanja može biti nemogućnost standardnih testova izvršne funkcije u otkrivanju orbitofrontalne ili ventromedijalne moždane disfunkcije relevantne za agresiju i kriminalno ponašanje (Weiss, 2012).

## 1.3 Prolaktin

### 1.3.1 Građa prolaktina

Prolaktin (PRL) je proteinski hormon prednjeg režnja hipofize koji se svrstava u skupinu somatomamotropnih hormona zajedno s hormonom rasta (HR) i humanim placentarnim laktogenom (HPL). Naime, hipofiza je žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem, smještena u području turskog sedla na bazi velikog mozga. Sastoji se od prednjeg režnja ili adenohipofize te stražnjeg režnja ili neurohipofize, između kojih se nalazi gotovo neprokrvljeno područje nazvano intermedijarni režanj kojeg gotovo da i nema kod ljudi. Adenohipofiza potječe od embrionalne invaginacije epitela ždrijela te su stanice zbog toga epitelnog izgleda, a neurohipofiza nastaje kao izdanak živčanog tkiva iz hipotalamusa. Adenohipofiza izlučuje hormon rasta, prolaktin, folikulostimulirajući i luteinizacijski hormon, tireotropin i adrenokortikotropin. Srednji režanj ili pars intermedia izlučuje melanocitni stimulirajući hormon, a neurohipofiza izlučuje oksitocin i antidiuretski hormon (Guyton i Hall, 2006). Hipofiza nadzire funkciju većine endokrinih žlijezda, a njeno lučenje nadzire hipotalamus, odnosno lučenje iz adenohipofize nadziru hipotalamični oslobađajući ili hipotalamični inhibicijski hormoni, koji zatim lokalnim krvotokom putuju drškom hipofize i u hipofizi stimuliraju ili inhibiraju specifične stanice koje izlučuju svoje hormone u cirkulaciju. Na razini hipotalamusa se integriraju brojni signali kako iz drugih dijelova SŽS-a i autonomnog živčanog sustava, tako i iz periferije, a na neurohormone iz hipotalamusa djeluju mehanizmom povratane sprege i hormoni perifernih žlijezda s unutarnjim lučenjem. Putem negativne povratne sprege na razini hipotalamusa i hipofize usklađuju se dolazni i odlazni signali i održava urednom endokrina funkcija osi hipotalamus - hipofiza - podređene žlijezde (Pelletier, 1991). Prolaktin se može sintetizirati i izvan hipofize u miometriju uterusa, timusu, slezeni, središnjem živčanom sustavu, epitelu mliječnih žljezd, limfocitima i fibroblastima kože (Freeman i sur., 2000).

Prolaktin luče laktotropne stanice adenohipofize na koje otpada 30% celularnosti adenohipofize. Prolaktin se sastoji od 199 aminokiselina, a molekularna masa mu iznosi 23 000 daltona. Mehanizmi i čimbenici koji djeluju na prolaktin su prikazani na **Slici 1.3.1**.



**Slika 1.3.1.** Mehanizmi koji djeluju na prolaktin

(Izvor:<http://www.aafp.org/afp/2012/0601/afp20120601p1073-f1.jpg>)

Preuzeto 8.4.2019. god.

U cirkulaciji, kao i u hipofizi, prolaktin može zauzeti više molekularnih oblika koji su posljedica glikolizacije, proteolitičkog cijepanja, fosforilacije, agregacije i deaminacije. Različitost molekularnih oblika daje im različitu biološku te imunoreaktivnu aktivnost. Stoga se razlikuju monomerni prolaktin čija molekularna masa iznosi 23 000 daltona, dimerni ili „veliki“ prolaktin s molekularnom masom koja se kreće između 50 000 i 60 000 daltona te makroprolaktini ili „veliki-veliki“ prolaktin čija molekularna masa teži preko 150 000 daltona. Makroprolaktinski agregati mogu biti sastavljeni od imunoglobulina G i prolaktina ili raznih prolaktinskih molekula. Oni nemaju značajnije biološke aktivnosti, ali su imunoreaktivni te se luče u slučajevima asimptomatske hiperprolaktinemije (Čvorišec i Čepelak, 2009; Vrhovac i sur., 2008).

### 1.3.2 Regulacija i otpuštanje prolaktina

Regulacija otpuštanja prolaktina može biti: autokrina, endokrina, jukstakrina te parakrina. Autokrini se posrednici sintetiziraju u laktotropnim stanicama, dok endokrini posrednici (koji potiču iz hipotalamusa i gonada) krvlju dopijevaju u laktotropne stanice. Jukstakrine interakcije proizlaze iz izvanstaničnog matirksa te okolnih stanica, dok se parakrini čimbenici proizvode iz ostalih stanica hipofize, a do laktotropnih stanica stižu difuzijom (Ben-Jonathan i sur., 2008).

Na otpuštanje prolaktina utječu interakcije inhibirajućih i oslobađajućih čimbenika iz hipotalamusa te stražnjeg dijela hipofize, a na to oslobađanje mogu djelovati mnogi autokrini i parakrini čimbenici iz adenohipofize. Kao glavni inhibirajući čimbenik ističe se dopamin iz hipotalamusa (PIF, prolaktin - inhibirajući čimbenik), stoga otpuštanje prolaktina uzrokuju svi čimbenici koji suprimiraju lučenje dopamina. Također je važno i sudjelovanje kalcitonina i endotelina koji djeluju izravno na laktotropne stanice (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Kapilare, hipofizne arterije i venule tvore hipotalamo - hipofizni portalni krvožilni sustav. Taj sustav prenosi neuropeptide (neurohormone iz hipotalamusa) u adenohipofizu gdje ili potiču ili koče otpuštanja hormona iz endokrinih stanica. Sekrecija prolaktina je pulzacijska, a najviše se odvija u fazi brzih pokreta očnih jabučica tijekom spavanja. Maksimalna serumska koncentracija prolaktina je u jutarnjim satima, dok tijekom dana opada tako da se minimalna koncentracija postiže predvečer (Mladenović, 2013).

U **Tablici 1.3.1.** prikazani su čimbenici koji mogu utjecati na oslobađanje i izlučivanje prolaktina. Može se uočiti da na renalni razmak mogu utjecati bubrežna insuficijencija/zatajenje. Razlog tomu leži u činjenici da se prolaktin najvećim dijelom odstranjuje upravo bubrežima. Stoga bubrežna insuficijencija i bubrežno zatajenje mogu imati ključnu ulogu u porastu serumske koncentracije prolaktina, a samim time i utjecati na konačnu dijagnozu i terapiju (Čvorišćec i Čepelak, 2009).



**Tablica 1.3.1.** Glavni stimulansi i inhibitori otpuštanja prolaktina

STIMULANSI	INHIBITORI
TRH, GnRH, IL-6, angiotenzin II, VIP (vazoaktivni intestinalni peptid), endogeni opiodi- $\beta$ -endorfin, enkefalini, Steroidi – estrogen - progesteron - testostosterone	Hormoni štitnjače Dopamin PIF (prolaktin-inhibirajući faktor)

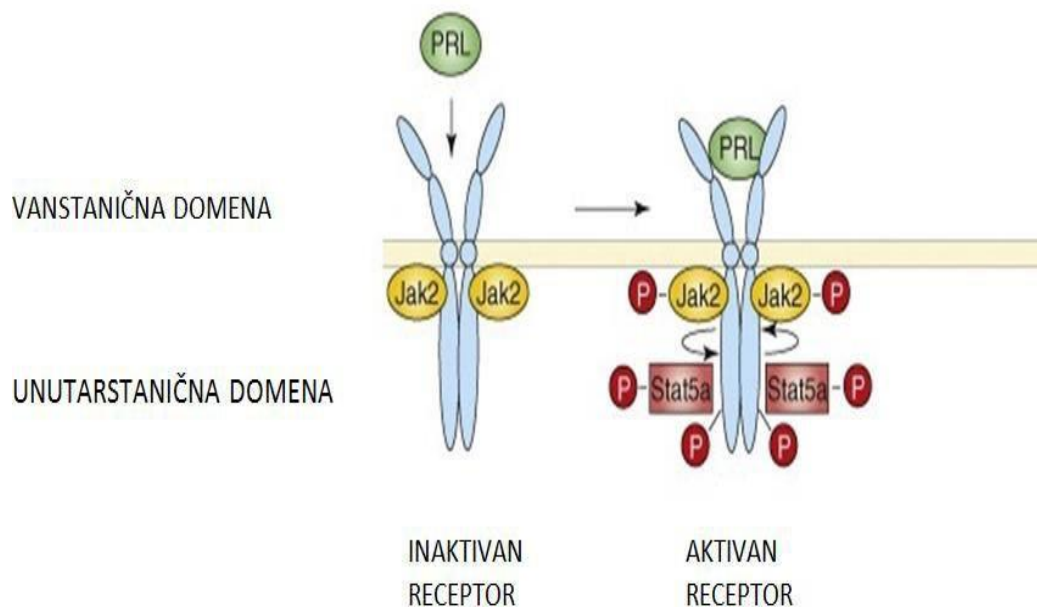
TRH - Tireotropin oslobađajući hormon, GnRH - Gonadotropin-oslobađajući hormom,  
VIP - Vezoaktivni intestinalni peptid, PIF - Prolaktin inhibirajući faktor

### 1.3.3 Prolaktinski receptor

Prolaktin svoje biološke funkcije izražava putem vezanja za specifične receptore ili prolaktinske receptore (PRLR). PRLR pripada obitelji citokinskih receptora, on je neenzimski, jednosmjerni, transmembranski receptor kojem su potrebne kinaze za proširivanje i prevođenje hormonalnog signala u transkripcijsku aktivaciju ciljanih gena. Humani prolaktinski signalni putevi uključuju Janus kinazni signalni put (JAK)/signalni put i aktivaciju transkripcije STAT signalnog puta (Brooks, 2012).

U mnogim tkivima PRLR sudjeluje u oslobađanju prolaktina autokrinom/parakrinom petljom. Mnoge funkcije prolaktina i njegovog receptorskog sustava sudjeluju u održavanju homeostaze u cijelom tijelu kako u normalnim fiziološkim stanjima tako i u specifičnim stanjima poput trudnoće, laktacije ili stresa (Brooks, 2012). Na staničnoj razini prolaktin ima sposobnost regulacije kritičnih staničnih odgovora, uključujući proliferaciju, diferencijaciju, preživljenje i migraciju stanica (Sala i sur., 2015).

Shematski prikaz prolaktinskog receptora prikazan je na **Slici 1.3.2.**



**Slika 1.3.2.** Prikaz prolaktinskog receptora

(Izvor:<http://www.cell.com/cms/attachment/603789/4778037/gr1.jpg>)

Preuzeto: 8.4.2019. god.

### 1.3.4 Lučenje prolaktina i njegova koncentracija kod muškarca i žene

Prolaktin se luči epizodno. Glavni fiziološki stimulans lučenja prolaktina jest dojenje, a njegova koncentracija raste i pri stresu. Njegova je koncentracija u cirkulaciji najviša tijekom spavanja odnosno noću te nedugo nakon buđenja. Razina prolaktina može se povisiti tijekom psihičkog i emocionalnog stresa te konzumiranjem raznih lijekova. Postoje određene razlike u koncentraciji prolaktina vezanih za spol, dob i indeks tjelesne mase (ITM). Koncentracija prolaktina je niža kod muškaraca nego kod žena. Neke studije su pokazale da zdravi muškarci ne pokazuju smanjenje sekrecije prolaktina nakon pedesete godine (nego čak povećanje od 18%) i ti nalazi upućuju da godine nisu uzrok smanjenoj produkciji prolaktina kod žena (Marinaki, 2015). Pri odvojenoj analizi žena u postmenopauzi i žena tijekom folikularne faze menstrualnog ciklusa odnosno u premenopauzi, uočeno je da su žene u postmenopauzi imale smanjenje sekrecije prolaktina za 40% prema ženama u tijeku folikularnog ciklusa (Roeifsema i sur., 2015). Razlog za smanjenu produkcije prolaktina kod žena je nedostatak

estrogena tijekom menopauze (Vrhovac i sur., 2008). Estrogen regulira prolaktinsku masu stanica te se time objašnjava hipotetski izvanredno smanjenje koncentracije prolaktina nakon menopauze (Roeifsema i sur., 2015).

#### **1.3.4.1 Prolaktin i neurotransmitori**

U regulaciji izlučivanja prolaktina dominantnu ulogu ima dopamin projekcijom iz hipotalamičkog nukleus arkuatusa, odnosno tuberinfudibularnom projekcijom što se smatra najvažnijim regulatornim putem povezanim s lučenjem prolaktina, a nešto manju ulogu ima i tuberohipofizni put. Dopamin se iz neurona oslobađa u perivaskularni prostor i u primarni kapilarni splet, koji se zatim oblikuje u portalne spletove i preko infundibuluma u adenohipofizi formira sekundarni kapilarni splet (Freeman i sur., 2000). Važno je istaknuti da dopamin u adenohipofizi djeluje kao prolaktostatin ili PIF, odnosno sprječava izlučivanje prolaktina. Navedeno se postiže vezanjem na D2 receptore koji se nalaze na staničnoj membrani prolaktinskih stanica ili laktotrofa (Fitzgerald i Dinan, 2008). Kada se dopamin iz kapilarnih spletova veže za njih dolazi do inhibicije transkripcije gena za prolaktin te posljedično prestanka njegove sinteze i oslobađanja. Također, hipotalamički dopaminergični neuroni koji osiguravaju dopamin u hipofizi regulirani su povratnom spregom posredovanom prolaktinom (Fitzgerald i Dinan, 2008).

Autoregulacija prolaktina vrši se jednim dijelom i preko sinteze dopamina uz pomoć tirozin-hidroksilaze (Kapur i Seeman, 2000). Razni drugi modulatori sekrecije prolaktina djeluju na razini hipotalamusa bilo dezinhibicijom dopamina (npr. serotonin, GABA, estrogeni i opiodi) ili njegovim pojačavanjem (Torner, 2016). Što je jača blokada dopamina, primjerice antipsihoticima sa visokim afinitetom za DRD2 receptore, to je izraženija dezinhibicija lučenja prolaktina, odnosno dolazi do porasta serumske koncentracije hormona, dok s druge strane bromokriptin kao dopaminski agonist ima suprotan učinak (Kapur i Seeman, 2000). Za razliku od dopamina, serotonin potiče lučenje prolaktina što se ostvaruje uz pomoć oksitocina i vazoaktivnog intestinalnog peptida, a moguće je da takvom stimulacijskom djelovanju serotonina na prolaktin doprinosi i inhibicija djelovanja dopamina putem GABA-ergičkih neurona (Emiliano i Fudge, 2004).

### 1.3.5 Uloga prolaktina u organizmu

Osim što je esencijalan za različite psihološke funkcije u ljudskom tijelu, prolaktin ne samo da je bitan za početak i održavanje laktacije, nego je bitan i u reprodukciji, rastu, razvoju, osmoregulaciji, u regulaciji imunološkog sustava, te u pravilnom funkcioniranju mozga i metabolizmu. Raznolikost funkcija koje prolaktin ima u ljudskom organizmu objašnjava se velikom rasprostranjenosti PRLR u različitim tkivima i stanicama, poput limfocita, endometrija, prostate i adipocita (Balbach i sur., 2013). Povišene koncentracije prolaktina smanjuju razine spolnih hormona - estrogena kod žena i testosterona kod muškaraca. Učinci blago povišenih koncentracija prolaktina varijabilni su kod žena te mogu uzrokovati značajno povećavanje ili smanjivanje koncentracija estrogena (Larsen i Grattan, 2012). Upravo zbog važne uloge prolaktina u regulaciji menstrualnog ciklusa kod žena, njegove povišene koncentracije (hiperprolaktinemija) mogu za posljedicu imati amenoreju, anovulaciju, dok kod muškaraca može izazvati hipogonadizam, smanjenu koncentraciju testosterona i erektilnu disfunkciju (Crosignani, 1999).

Prolaktin je važan za biosintezu progesterona koji je zajedno s estrogenom neophodan za implantaciju embrija, održavanje trudnoće i inhibiciju ovulacije. Prolaktin pojačava izlučivanje progesterona na dva načina: pojačavajući steroidogene učinke luteinizirajućeg hormona (LH) u granulozno-lutealnim stanicama i inhibirajući enzim koji inaktivira progesteron (Freeman i sur., 2000).

Prolaktin unutar normalnih referentnih raspona može djelovati kao slabi gonadotropin, ali istovremeno sprječava izlučivanje gonadotropin - oslobađajućeg hormona (GnRH) iako je taj mehanizam slabo poznat. Fiziološke koncentracije prolaktina kod muškaraca povećavaju luteinizirajuće hormonske receptore u Leydigovim stanicama, što rezultira izlučivanjem testosterona i dovodi do spermatogeneze (Marinaki, 2015).

Kao glavni stimulans lučenja prolaktina ističe se dojenje, dok njegova koncentracija može porasti i pri izloženosti stresu (Torner, 2016). Prolaktin ima glavnu ulogu u razvoju i diferencijaciji mliječnih žlijezda tijekom trudnoće zbog osiguranja produkcije mlijeka nakon porođaja, odnosno prolaktin ima učinak na rast i razvoj mliječne žlijezde (mamogeneza), sintezu mlijeka (laktogeneza), i održavanje izlučivanja mlijeka (galaktopoeza). U procesu

laktogeneze prolaktin stimulira unos aminokiselina, sintezu mlijeka, proteina kazeina i a-laktalbumina, unos glukoze i sintezu mliječne šećerne laktoze kao i mliječne masti (Freeman i sur., 2000).

Osim razvoja mliječnih žlijezda i izlučivanja mlijeka, ženske reprodukcije, homeostaze hipofize, tolerancije glukoze, prolaktin ima važnu ulogu i u kontroli metabolizma masti, ugljikohidrata, kalcija, vitamina D te steroidogeneze (Freeman i sur., 2000). Prolaktin može djelovati na osmoregulaciju zadržavanjem Na i K. Djelovanjem preko vlastitih receptora u nadbubrežnoj žlijezdi može djelomično utjecati i na funkciju nadbubrežne žlijezde te na elektrolite u serumu. Prolaktin utječe na metabolizam kalcija na način da povećava apsorpciju kalcija iz crijeva. Također, u jetri može utjecati na sintezu manjih količina inzulinu sličnog faktora rasta 1, tako da osim navedenih učinaka, djeluje mitogeno i proliferativno na hepatocite (Popović, 2003).

**Tablica 1.3.2.** Najčešće dijagnoze za izradu pretraga na prolaktin

ŽENE	MUŠKARCI
Izostanak menstruacije Amenoreja Oligomenoreja Neregularna menstruacija	Novotvorina mozga i SŽS-a
Diabetes mellitus	Kronični prostatitis
Hiperprolaktinemija	Muška neplodnost
Postmenopauza	Pretilost
Hormonalni poremećaj	
Poremećaj u radu metabolizma lipoproteina	

Prolaktin također stimulira proliferaciju oligodendrocitnih prekursorskih stanica. Ove se stanice diferenciraju u oligodendrocite, stanice odgovorne za stvaranje mijelinskih premaza na aksonima u središnjem živčanom sustavu (Gregg i sur., 2007). Djelovanje prolaktina na živčani sustav doprinosi promjenama koje se javljaju u ženskom mozgu tijekom trudnoće i rezultiraju slabljenjem aktivnosti osi hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda (HHN). Prolaktin regulira neurogenezu i u subventrikularnoj zoni i u hipokampusu (Fitzgerald i Dinan, 2008). Prolazi krvno-moždanu barijeru te doprinosi regulaciji odgovora na stres kroz

inhibiciju osi HHN. Osim toga, prolaktin modulira anksioznost i depresivno ponašanje, regulira neurogenezu kao i stvaranje novih neurona u subventrikularnoj zoni (SVZ) i hipokampusu. Koncentracije prolaktina i različiti čimbenici iz okoline mogu izazvati promjene u neurogenezi, što potencijalno može dovesti do utjecaja na emocionalno ponašanje. Prilagodbe mozga potaknute prolaktinom važne su za regulaciju emocionalnosti majke. Prolaktin također utječe na muški mozak tijekom odgovora na stres, ali takvi njegovi učinci su manje proučavani (Torner, 2016).

### 1.3.6. Hiperprolaktinemija

Relativno česta endokrina abnormalnost je visoka koncentracija prolaktina u krvi, odnosno hiperprolaktinemija. Čimbenici koji djeluju na sintezu i transport prolaktin-inhibicijskog čimbenika mogu uzrokovati porast koncentracije prolaktina, a do hiperprolaktinemije može dovesti i pojačana produkcija i smanjena razgradnja prolaktina. Hipotalamički dopamin glavni je inhibitor lučenja prolaktina (PIF). On se portalnim hipofiznim krvotokom prenosi do membrane laktotropnih stanica adenohipofize, gdje se veže za svoje specifične receptore kočeći na taj način lučenje prolaktina. Zato će do hiperprolaktinemije dovesti svi procesi koji smanjuju sintezu dopamina u hipotalamusu, onemogućuju njegov transport u hipofizu ili blokiraju njegovo vezanje za receptore (Koršić i sur., 2008). U **Tablici 1.3.3.** su navedeni najčešći uzroci hiperprolaktinemije.

**Tablica 1.3.3.** Uzroci hiperprolaktinemije

Uzroci hiperprolaktinemije	
<b>Fiziološki</b>	San, trudnoća, dojenje, stimulacija zida prsnog koša, novorođenče, stres
<b>Lijekovi</b>	Agonisti dopamina, antipsihotici, lijekovi koji snižavaju koncentraciju dopamina u hipotalamusu, oralni kontraceptivi, opijati, vezapamil, SIPUS-i, blokatori H2 receptora, hormoni
<b>Destruktivne lezije hipotalamusa</b>	Tumori, infiltrativne bolesti (sarkoidoza, histiocitoza X, tuberkuloza), iradijacija
<b>Bolesti hipofize</b>	Prolaktinomi Drugi sekretorni i nesekretorni tumori -“fenomen drška“ hipofize, infiltrativne bolesti, paraselarni tumori, aneurizme, ciste, Sindrom „empty sella“
<b>Primarna hipotireoza</b>	Druge bolesti: kronična insuficijencija bubrega, ciroza jetre, traume, kirurški zahvat, hipoglikemija, lezija stijenke prsnoga koša, Chairi-Frommelov sindrom – perzistentna postpartalna galaktoamenoreja, idiopatska ili funkcionalna hiperprolaktinemija nepoznata uzroka

Fiziološki hiperprolaktinemiju mogu uzrokovati trudnoća, dojenje, tjelovježba, psihički i fizički stres, stimulacija dojki i bradavica, seksualni odnos, kada tijekom orgazma kod muškaraca koncentracija dopamina pada, tako da se javlja skok prolaktina, što kod muškaraca dovodi do nagle pospanosti. Takva povećanja prolaktina su prolazna i obično ne prelaze dvostruku gornju granicu normalnih referentnih vrijednosti (Mladenović i sur., 2013). Najmanje 10% hiperprolaktinemija nastaje sekundarno kao posljedica makroprolaktinemije bez biološke aktivnosti, a većina bolesnika s makroprolaktinemijom je asimptomatska (Chen i Burt, 2017).

Patološki uzroci hiperprolaktinemije mogu biti prolaktinomi odnosno tumori koji nastaju iz stanica koje luče prolaktin u hipofizi. Većina prolaktinoma su mikroadenomi koji su 10 puta češći u žena nego u muškaraca. Mikroadenomi uzrokuju umjereno povišenje prolaktina koje može biti povezano sa simptomima hiperprolaktinemije, koji su dugo asimptomatski, obično ne rastu i nisu pod utjecajem terapije. Koncentracija prolaktina je proporcionalna veličini tumora (Ciccarelli i sur., 2005). Zatim, postoje makroadenomi koji uzrokuju izrazitu hiperprolaktinemiju, a mogu uzrokovati hipopituitarizam i gubitak vidnog polja ili očnu paralizu komprimiranjem optičke hijazme jezgre kranijalnog živca (Chen i Burt, 2017). Druge tvorbe hipotalamusa i hipofize također mogu uzrokovati hiperprolaktinemiju. Budući da

dopamin inhibira izlučivanje prolaktina, svaki tumor ili infiltrativna lezija koja komprimira hipofizni drzak može ublažiti djelovanje dopamina i uzrokovati hiperprolaktinemiju.

S obzirom da se prolaktin uglavnom uklanja preko bubrega, hiperprolaktinemiju može izazvati i oštećenje bubrega, zatim sindrom policističnih jajnika jer estrogeni povećavaju koncentraciju prolaktina, insuficijencija jetre i epileptični napadi. Budući da hormon koji oslobađa tireotropin stimulira sekreciju prolaktina, hipotiroidizam također može uzrokovati hiperprolaktinemiju (Chen i Burt, 2017; Ciccarelli i sur., 2005). Klinički značajna hiperprolaktinemija najčešće može rezultirati hipogonadizmom, seksualnom disfunkcijom, poremećajem menstrualnog ciklusa, neplodnošću, ginekomastijom, galaktorejom, uz rjeđu pojavnost hirzutizma, gojaznosti i promjene gustoće kostiju, ali u nekim slučajevima može ostati asimptomatska kroz dulji vremenski period (Klibanski, 2010).

#### 1.3.6.1 Utjecaj antipsihotika na koncentraciju prolaktina

Pojedini lijekovi poput antipsihotika mogu uzrokovati povećanje koncentracije prolaktina: to su uglavnom antipsihotici prve generacije (neuroleptici) koji imaju visoki afinitet za dopaminergičke D2 (DRD2) receptore. Antipsihotici druge i treće generacije imaju slabiji afinitet za DRD2 receptore, tako da hiperprolaktinemija rjeđe nastaje nakon njihove primjene. Najviši rizik za razvoj hiperprolaktinemije se pokazuje nakon liječenja amisulpridom, potom risperidonom, paliperidonom te nakon primjene antipsihotika prve generacije (sulpirid, flufenazin, haloperidol) (Bobes i sur., 2003). Leucht i suradnici ističu kako su paliperidon i risperidon povezani sa značajno većim porastom koncentracije prolaktina od svih drugih antipsihotika. Nakon njih slijedi haloperidol koji je povezan sa značajno većim porastom u odnosu na ostale antipsihotike, osim klorpromazina i sertindola. Klozapin i zotepin nisu se mogli uključiti u analizu, jer jedna izravna usporedba između njih (tj. jednog s drugim) nije bila povezana s bilo kojim drugim lijekom u mreži. Paliperidon i risperidon povećali su koncentraciju prolaktina za više od jedne standardne devijacije u usporedbi s placebom; aripiprazol je smanjio koncentraciju prolaktina (iako ne značajno) zbog njegovih djelomičnih dopaminergičkih agonističkih učinaka. Unatoč suradnji s proizvođačem, nisu bili dostupni korisni podaci o amisulpridu, ali je njegov visoki rizik povećanja koncentracije prolaktina dobro poznat (Leucht i sur., 2013).

U **Tablici 1.3.4.** su prikazani učinci antipsihotika na koncentracije prolaktina.



**Tablica 1.3.4.** Učinak antipsihotičnih lijekova na porast koncentracije prolaktina u usporedbi s placebom (preuzeto i modificirano prema Leucht i sur., 2013 te Haddad i Wieck, 2004).

Antipsihotik	Učinak na koncentraciju prolaktina
Aripiprazol	↔
Kvetiapin	↔
Asenapin	↔
Olanzapin	↑
Klorpromazin	↔
lloperidon	↔
Ziprasidon	↑
Lurasidon	↑
Sertindol	↑
Haloperidol	↑↑/↑↑↑
Risperidon	↑↑↑
Paliperidon	↑↑↑
Amisulprid	↑↑↑*
Klozapin	↔*

↔ - vrlo mali učinak, ↑ - lagani porast, ↑↑ - umjereni porast; ↑↑↑ - vrlo visok porast

Također je istražen odgovor prolaktina kod ispitanika sa shizofrenijom liječenih klozapinom, olanzapinom, risperidonom i haloperidolom, a nakon specifične probe sa sulpiridom koji djeluje na dopaminergičke receptore, kao i nakon probe s klomipraminom koji djeluje na serotoninergičke receptore (Potkonjak i sur., 2009). Utvrđeno je da su bolesnici liječeni haloperidolom imali još i povišenu bazalnu koncentraciju prolaktina. Ispitanici liječeni klozapinom i olanzapinom imali su koncentracije prolaktina unutar granica referentnih vrijednosti, dok je risperidon uzrokovao lagano povećanje koncentracije prolaktina (Potkonjak i sur., 2009).

Smatra se da koncentracija prolaktina u serumu nije povećana u bolesnika sa shizofrenijom koji trenutno ne uzimaju lijekove (Rao i sur., 1994). Nadalje, u više studija je opisana negativna povezanost između plazmatskog prolaktina i pozitivnih simptoma shizofrenije što može biti posljedica povećanog dopaminergičnog tona u ispitanika s paranoidnim

simptomima, a što je u skladu s dopaminergičkom hipotezom shizofrenije (Rao i sur., 1984; Segal i sur., 2007). S druge strane, pronađene je značajna pozitivna povezanost između koncentracije prolaktina i negativnih simptoma shizofrenije (Akhondzadeh i sur., 2006; Newcomer i sur., 1992). Nema jasnih dokaza da prolaktin utječe na psihotične simptome ili tijekom shizofrenije, ali se smatra da hormonska cikličnost utječe na simptome shizofrenije, emocije i ponašanje (Meaney i O'Keane, 2002).

Koncentracija prolaktina u serumu kod ispitanika sa shizofrenijom može se povećati 5-10 puta više nego kod zdravih kontrolnih ispitanika, a ovisi i o vremenu unutar bolesti kada se krv vadi za određivanje prolaktina, no kod ispitanika na dugotrajnoj antipsihotičnoj terapiji mogući je razvoj tolerancije na sekundarni učinak povećanja prolaktina, što se može manifestirati vraćanjem koncentracije prolaktina na normalnu vrijednost nastavkom liječenja (Marken i sur., 1992).

Hiperprolaktinemija uzrokovana antipsihoticima se tako manifestira različitim nuspojavama, primjerice, nedostatkom libida i erektilnom disfunkcijom u muškaraca, amenorejom i galaktorejom u žena, ubrzanjem osteoporoze u žena, povećanjem tjelesne težine i potencijalnim povećanjem rizika od nastanka karcinoma, osobito karcinoma dojke u žena, a postoji i sumnja da je hiperprolaktinemija povezana s metaboličkim poremećajima kod bolesnika sa shizofrenijom (Rajkumar, 2014). Pokazano je da antipsihotici koji uzrokuju izrazitije povećanje koncentracije prolaktina imaju i izraženije seksualne nuspojave (Bobes i sur., 2003). Mali broj studija upućuje na povezanost prolaktina i tardivne diskinezije posredstvom hipersenzitivnosti dopaminergičkih receptora ili disfunkcije GABA receptora, ali treba uzeti u obzir ispitivane varijable poput spola, trajanja bolesti, primijenjene farmakoterapije te relativno mali uzorak ispitanika (Monteleone i sur., 1988). Također, prolaktin se može koristiti za praćenje cirkadijalnog ritma s obzirom da pokazuje cirkadijalne varijacije te pojedine studije upućuju na jasne promjene u cirkadijalnom ritmu prolaktina u shizofreniji, osobito s obzirom na spavanje (Van Cauter i sur., 1991). Antipsihotici koji lako prelaze krvno-moždanu barijeru i pokazuju brzu disocijaciju od dopaminskog receptora nakon što se jednom vežu, ne rezultiraju trajnom hiperprolaktinemijom (Fitzgerald i Dinan, 2008).

### 1.3.7 Hipoprolaktinemija

Hipoprolaktinemija je smanjenje serumske koncentracije prolaktina. Rutinsko testiranje na deficit prolaktina trenutačno se ne provodi, jer je teško razlikovati niske od normalnih koncentracija prolaktina u serumu te ne postoji standardizirani test za rezerve prolaktina. Ipak, većina smjernica definira hipoprolaktinemiju kao smanjenje koncentracije prolaktina ispod 3 µg/L za žene odnosno 5 µg/L za muškarce. Znanstveni i klinički interes za promjene koncentracije prolaktina uglavnom je usmjeren na hiperprolaktinemiju i s njom pridruženi komorbiditet, te je radi toga dostupno puno manje literature koja se bavi bilo kojim aspektom deficita prolaktina (Mukherjee i sur., 2003). Većina bolesnika sa stečenom deficijencijom prolaktina imaju deficit i drugih pituitarnih hormona, dok je izolirani deficit prolaktina rijetkost. Postoje radovi koji deficit prolaktina prikazuju u kontekstu kongenitalnih (primjerice, mutacija homeobox gena Pit-1) ili stečenih bolesti hipofize te u vezi s nekim drugim bolestima. Hipoprolaktinemija se tako može javiti kao posljedica autoimunih bolesti, hipopituitarizma, deficijencije hormona rasta, hipotireoze, pretjerane dopaminergičke aktivnosti u tuberoinfundibularnom putu te kao posljedica lijekova koji aktiviraju DRD2 receptore (bromokriptin, pergolid, amfetamini) (Schwartzler i sur., 1997). Jedina poznata klinička manifestacija nedostatka prolaktina je nemogućnost laktacije nakon porođaja, za koju trenutačno nema dostupnog liječenja. Hipoprolaktinemija se povezuje i sa disfunkcijom jajnika u žena te metaboličkim sindromom, erektilnom disfunkcijom, preuranjenom ejakulacijom, oligozoospermijom, astenospermijom i hipoandrogenizmom u muškaraca (Corona i sur., 2009).

### 1.3.8 Agresija i prolaktin

Osim različitih hormona (testosterona, oksitocina, kortizola, estradiola i progesterona) koji su povezani s raznim oblicima agresije (Denson i sur., 2018), nije utvrđena povezanost između koncentracije prolaktina i agresije u žena s bulimijom (Cotrufo i sur., 2000). Kod shizofrenih ispitanica nisu pronađene značajne razlike u koncentraciji prolaktina između bolesnica sa shizofrenijom i zdravih kontrolnih ispitanica hrvatskog porijekla (Muck-Seler i sur., 2004). I inače se smatra da koncentracija prolaktina nije povišena kod neliječenih bolesnika sa shizofrenijom u odnosu na kontrolnu zdravu skupinu ispitanika (Meaney i O'Keane, 2002). U

studiji na hrvatskim bolesnicama, koncentracija prolaktina u plazmi nije bila pod utjecajem dijagnoze (shizofrenije ili depresije) ili pod utjecajem menstrualnog statusa ispitanica (Muck-Seler i sur., 2004). Mađutim, pronađena je značajna pozitivna korelacija između koncentracije prolaktina i trombocitnog serotonina kod zdravih žena, koja se izgubila kod shizofrenih ili depresivnih bolesnica (Muck-Seler i sur., 2004). Autori su zaključili da takvi nalazi kod neliječenih bolesnica sa shizofrenijom upućuju na poremećen odnos između serotonergičkog i endokrinog sustava u shizofreniji (Muck-Seler i sur., 2004).

Kod istraživanja promjene koncentracije prolaktina u agresiji, valja paziti na zbunjujuće čimbenike koji mogu značajno utjecati na koncentraciju prolaktina, stoga povišenu ili sniženu koncentraciju prolaktina mogu uzrokovati različiti čimbenici kao npr. inhibitori dopamina, hipotireoza, adenomi hipofize, karcinom dojke, hipofunkcija štitnjače, shizofrenija, paranoidna stanja i druge psihoze (Folnegović, 2010; Wasnik i sur., 2019; Sharif i sur., 2018). Psihološki stres, tjeskoba i neprijateljstvo koji su posljedica patološke hiperprolaktinemije, zabilježeni su kod nepsihotičnih žena neovisno o hipoestrogenizmu (Meaney i O'Keane, 2002). Utvrđeno je da je hipotalamus uključen u kontrolu agresivnosti kod ljudi (Siegel i Victoroff, 2009). Stoga je moguće da je prolaktin povezan s agresivnošću, no to još nije istraženo. Zna se da je koncentracija prolaktina povišena u žena prema onoj u muškaraca, a čimbenici kao što su trudnoća, primarni hipertireoidizam, lijekovi, tumor hipofize, stres, tjeskoba i bol također mogu uzrokovati povišene koncentracije prolaktina (Mah i Webster, 2002).

Istraživanja o povezanosti koncentracije prolaktina i agresije ili hostilnosti nisu ujednačena, naime kod pojedinaca bez mentalnih poremećaja u kojih je koncentracija prolaktina povišena ne bilježi se agresija ili hostilnost (Barry i sur., 2014). Istraživanja koja procjenjuju prolaktin i emocije vezane uz agresiju uglavnom su usmjerena na neprijateljstvo, a ne na ljutnju ili agresiju, iako je moguće da akutne razine stanja ljutnje mogu povećati koncentraciju prolaktina, a kronični stresor, kao što je bolest, može dovesti do kroničnog povećanja koncentracije prolaktina (Miller i sur., 1996). Međutim, tome ne govore u prilog istraživanja koja pokazuju da shizofrenija nije povezana s povećanom koncentracijom prolaktina (Muck-Seler i sur., 2004; Meaney i O'Keane, 2002). U studijama o povezanosti prolaktina i hostilnosti uočeno je da žene s visokim koncentracijama prolaktina tj. koncentracijom prolaktina iznad gornje granice referentne vrijednosti iskazuju više neprijateljstva od žena kod

kojih je koncentracija prolaktina normalna tj. u granicama referentnih vrijednosti, no navedeno dijelom ovisi i o izloženosti stresu (Barry i sur., 2015; Fava i sur., 1988). Također, umjereno neprijateljstvo se češće uočava kod hiperprolaktinemičnih žena nego kod žena s normalnom koncentracijom prolaktina (Reavley i sur. 1997).

Primjena bromokriptina kod hiperprolaktinemičkih žena dovela je do značajnog i progresivnog smanjenja neprijateljstva, depresije i anksioznosti uz smanjenje koncentracija prolaktina (Kellner i sur., 1984). Budući da dopamin inhibira oslobađanje prolaktina u hipofizi, lijekovi koji utječu na hipotalamički, dopaminski sustav ili na hipofizne dopaminergičke receptore utječu i na koncentraciju prolaktina (Fitzgerald i Dinan, 2008; Mah i Webster, 2002). Tako su antagonisti dopaminergičkih receptora povezani s povećanom koncentracijom prolaktina, iako njihov učinak može biti slab (Baggaley, 2008; Fitzgerald i Dinan, 2008). Nadalje, stimulacija dopaminergičkih receptora tipa 2 (DRD2) također je povezana s povećanom agresivnošću kod sisavaca (Ferrari i sur., 2003). Slično tome, agresivnost kod ljudi uspješno je liječena antagonistima dopaminergičkih receptora (Nelson i Trainor 2007). U studiji Reavley i suradnika utvrđeno je da su anksioznost i hostilnost povezane s povećanom koncentracijom prolaktina (Reavley i sur., 1997). Istražujući povezanost prolaktina sa profilom kliničke slike u shizofreniji uočena je slaba negativna korelacija između serumskog prolaktina i hostilnosti (Otani i sur., 1996). Zabilježena je povezanost odgovora prolaktina na specifičnu serotonergičku probu d-fenfluramin, na malom broju bolesnika sa shizofrenijom te s afektivnim simptomima depresije, anksioznosti i krivnje (Abel i sur., 1996). U studiji koja je uključila 439 bolesnika, od kojih je 118 imalo postavljenu dijagnozu psihoze, Pompili i suradnici otkrili su neznatno smanjene koncentracije prolaktina u bolesnica koje su pokušale samoubojstvo u odnosu na one koje nisu imale suicidalnih pokušaja (Pompili i sur., 2012). I prolaktin i tiroidni hormoni mogu biti uključeni u složeni kompenzacijski mehanizam za ispravljanje smanjenog serotoninergičkog funkcioniranja koje pak može biti pokazatelj povećanja rizika samoubojstva u bolesnika sa shizofrenijom (Correa i sur., 2002).

U shizofrenih bolesnika istražen je prolaktinski odgovor nakon dopaminergičkih proba sa sulpiridom kao i serotoninergičkih proba s klomipraminom u grupama liječenim klopazinom, olanzapinom, risperidonom i haloperidolom (Potkonjak i sur., 2009).

## 1.4 Štitna žlijezda (TSH, T3, T4)

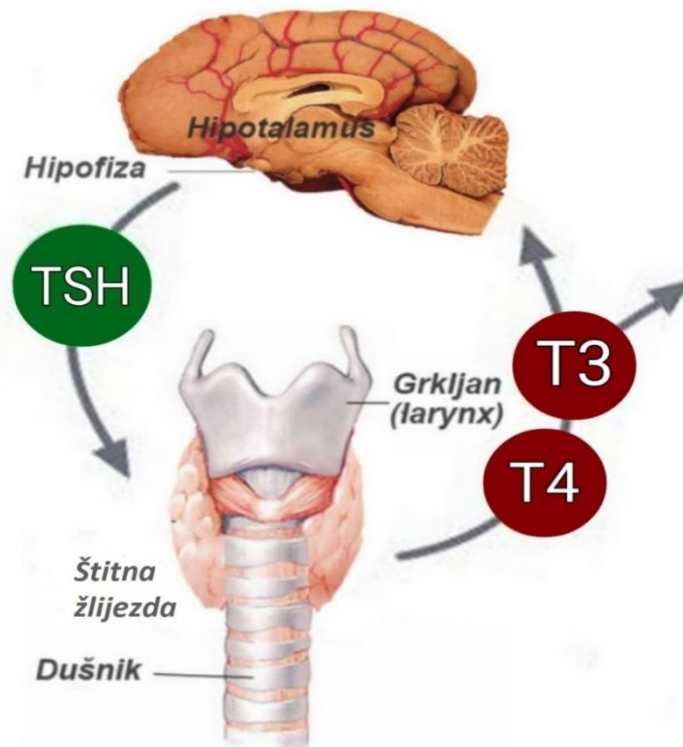
### 1.4.1 Građa štitne žlijezde

Štitnjača ili tireoidea je endokrina žlijezda smještena u prednjoj trećini vrata, ispred dušnika, a između krikoidne hrskavice i suprasternalnog usjeka. Normalna štitnjača je težine od 12 do 20 grama (što ovisi o njezinom funkcionalnom stanju, spolu osobe, hormonskom statusu te veličini osobe), a sastoji se od desnog i lijevog režnja te središnjeg suženog dijela koji ih povezuje, a nalazi se neposredno ispred dušnika u visini druge do treće trahealne hrskavice. Na oba režnja se razlikuje medijalna, lateralna i stražnja površina. Medijalne površine oblikuju žlijeb u koji se smještaju jednjak i dušnik, lateralna površina je prekrivena infrahioidnim mišićima, a uz stražnju površinu režnjeva nalaze se četiri doštitne (paratiroidne) žlijezde koje proizvode paratiroidni hormon, zatim povratni laringealni živac te žilno-živčani snop vrata. Paratiroidne žlijezde luče parathormon (PTH) koji regulira koncentraciju kalcija u krvi. Štitnjača prima arterijsku krv od gornje i donje tiroidne arterije koje su ogranci vanjske karotidne arterije i potključne arterije, a krv od štitnjače otječe dvama venskim sustavima. Vene se skupljaju u gornje, srednje i donje tiroidne vene koje se ulijevaju u facijalnu venu ili unutrašnju jugularnu venu. Štitnjača je isprepletana limfnim putovima i brojnim živčanim vlaknima (izravan živčani utjecaj na hormonsku sekreciju žlijezde). Štitnjača je inervirana simpatičkim i parasimpatičkim živcima koje donose povratni i gornji laringelani živac (Vrhovac i sur., 2008). Tkivo štitnjače izgrađeno je od folikula koje grade žljezdane stanice zvane tireociti. Tireociti proizvode hormone i koloid unutar kojeg se nalazi tireoglobulin - bjelančevina na koju su vezani hormoni štitnjače. Svaki folikul okružuje mreža krvnih i limfnih kapilara koja se nalazi unutar vezivnih tračaka. Posebna vrsta stanica u štitnjači su parafolikularne ili C-stanice koje luče hormon kalcitonin, čiji je glavni učinak regulacija razine kalcija u krvi tj. njegovo snižavanje, a raspoređene su diljem štitnjače. Iako kalcitonin ima malu ulogu u homeostazi kalcija u ljudi, C stanice su važne zbog njihove uključenosti u medularni karcinom štitnjače (Vrhovac i sur., 2008; Guyton i Hall, 2006).

### 1.4.2 Aktivnost štitne žlijezde i funkcija hormona

Aktivnost štitnjače kontroliraju hipotalamus, hipofiza i sama štitnjača, a u stanjima bolesti i imunološki sustav. Lučenje T4 i T3 je kontrolirano izlučivanjem TSH iz adenohipofize koji je pod nadzorom hipotalamusa putem hormona koji oslobađa tireotropin (TRH). Supraoptičke i supraventrikularne jezgre hipotalamusa luče TRH, koji portalnim krvotokom dolazi u tireotropne stanice adenohipofize. Tamo se veže na receptore za TRH i potiče stvaranje i izlučivanje TSH. TRH izravno potiče adenohipofizu na povećano lučenje TSH u stanjima nedostatka T3 i T4 u serumu i neuronima, na podražaj kateholamina putem alfa adrenergičkih receptora i na podražaj arginin-vazopresina. Izlučivanje TSH-a kontrolira se stimulacijskim učinkom TRH, hormona koji oslobađa TSH te putem koncentracije hormona štitnjače koji djeluju supresivno na hipotalamičkoj i hipofiznoj razini. Lučenje TSH potiču i smanjena količina T3 i T4 u serumu i tireotropnim stanicama, smanjena aktivnost enzima dejodinaze tipa II te estrogeni povećavajući broj receptora za TRH. T3 iz krvi kao i onaj nastao lokalno smanjuju lučenje TSH, a njegovo lučenje smanjuju i somatostatin, dopamin, bromergokriptin te glukokortikoidi (Larsen i sur., 1981; Vrhovac i sur., 2008). Grafički prikaz rada štitne žlijezde je prikazan na **Slici 1.4.1**.

### Grafički prikaz rada štitne žlijezde



**Slika 1.4.1.** Os hipotalamus - hipofiza - štitna žlijezda

Učinci tireotropina na štitnjaču su slijedeći: povećana proteoliza tireoglobulina pohranjenog u folikulima (hormoni štitnjače se otpuštaju u krv, a količina folikularne tvari se smanjuje), povećani rad jodidne crpke, povećano jodiranje tirozina i stvaranje hormona štitnjače, povećanje volumena i sekrecijske djelatnosti stanica štitnjače, povećanje broja stanica u štitnjači. Ukratko, TSH povećava sve poznate sekrecijske djelatnosti žljezdanih stanica štitnjače (Guyton i Hall, 2006).

Uzbuđenje i tjeskoba, stanja pri kojima je simpatički sustav snažno podražen, djeluju tako da se lučenje TSH akutno smanji (Vrhovac i sur., 2008). Smatra se da tom stanju pridonosi i povećani intenzitet metabolizma i stvaranje topline u tijelu, što ima suprotan učinak od fiziološkog djelovanja na centar za nadzor temperature kada osoba nije pod stresom (Vrhovac i sur., 2008).



Regulacija i nadzor lučenja hormona štitnjače bitni su za održavanje stalne koncentracije tih hormona u krvi. Regulacija se odvija mehanizmom povratne sprege, tako da hipofiza registrira manju količinu T3 i T4 hormona u krvi koji proizvedu i izluče u krvotok više TSH-a koji će pojačano stimulirati štitnjaču na lučenje T3 i T4 hormona, i obrnuto, pri povećanju koncentracije T3 i T4 hormona štitnjače u tjelesnim tekućinama, smanjuje se lučenje TSH i adenohipofize. Stoga je analiza TSH osjetljivi parametar koji najranije pokazuje disfunkciju osi hipotalamus – hipofiza - štitna žlijezda (Vrhovac i sur., 2008).

TSH se veže na receptor za TSH smješten na tireocitima čija aktivacija potiče  $\alpha$ -podjedinicu stimulatornog G proteina, a zatim i adenilciklazu i nastanak cAMP-a. Većina učinaka nastaje zbog aktivacije sustava cikličnog adenzin-monofosfata u stanici. TSH istovremeno aktivira i fosfolipazu C i fosfatidilinozitolski put (Clevenger i sur., 2001), i nakon toga se T4 i T3 odvoje od tireoglobulina i otpuštaju kao slobodni hormoni. Oko tri četvrtine jodiranog tirozina u tireoglobulinskoj molekuli nikada neće postati hormoni štitnjače već će ostati u molekuli kao monojodtirozin i dijodtirozin. Tijekom razgradnje tireoglobulina, pri čemu se otpuštaju T3 i T4, oslobađaju se iz tireoglobulinske molekule i ti jodirani tirozini, no oni se ne izlučuju u krv već enzim dejodinaza otcjepljuje njihove molekule joda. Taj jod se ponovno u štitnjači može upotrijebiti za stvaranje dodatnih količina hormona. Od ukupne količine hormona otpuštenih iz štitnjače 93% čini T4, a 7% T3. Međutim oko polovice T4 se sporo dejodira pa nastaju dodatne količine T3. Stoga je hormon koji dopijeva u tkiva i u njima se iskorištava uglavnom T3 i to u količini od 35 mikrograma na dan. U krvi izlučeni hormoni štitnjače vežu se na proteinske nosače, globulin koji veže T4 (TBG, eng. thyroxinbinding globulin), transtiretin (TTR) i albumine. T4 se najčvršće veže, pa mu je poluvrijeme života u krvi sedam dana, a za T3 je poluvrijeme života jedan dan. Najčešće se određuju ukupni hormoni štitnjače, ali biološku aktivnost imaju samo slobodni hormoni FT3 i FT4, na koje se odnosi samo mala količina ukupnog T3 (0.3%) i T4 (0.02%). Albumini vežu hormone štitnjače slabim afinitetom pa ih zato brzo i otpuštaju (Brent, 2012; Sargis, 2018).

### **1.4.3 TSH, T3 i T4 - učinci na ljudski organizam**

TSH izlučuje hipofiza, a zadatak mu je pobuditi štitnjaču na stvaranje i lučenje hormona. TSH se izlučuje ovisno o cirkadijalnom ritmu. Njegovo vrijeme poluživota u krvi je samo 54 minute. Razgradnja se odvija uglavnom u bubrezima, ali i u jetri, štitnjači te drugim

organima. Hipofizno izlučivanje TSH je centralni regulacijski mehanizam koji potiče oslobađanje hormona štitnjače. Njegovo određivanje se koristi kao početni dijagnostički test u procjeni funkcije štitnjače. Čak i vrlo male promjene u koncentracijama slobodnih hormona štitnjače izazivaju velike promjene u koncentraciji TSH u suprotnom smjeru, tako da vrlo mali porast koncentracije T4 ili T3 može biti dovoljan da potiskuje izlučivanje TSH, iako koncentracije T4 i T3 mogu biti unutar normalnog raspona. Stoga je TSH vrlo osjetljiv i specifičan parametar za utvrđivanje funkcije štitnjače te je naročito pogodan za ranu dijagnostiku ili isključivanje poremećaja u središnjem regulacijskom krugu između hipotalamusa, hipofize i štitnjače (Brent, 2012; Vrhovac i sur., 2008).

Vežanjem s hormonima štitnjače receptori se aktiviraju i započinju proces transkripcije pri čemu se stvaraju nove vrste staničnih bjelančevina. Hormoni štitnjače povećavaju metaboličku aktivnost gotovo svih tkiva u tijelu. Ukoliko se luči velika količina hormona, bazalni metabolizam se može povećati i 60-100% iznad normalne vrijednosti. Hormoni štitnjače povećavaju broj i aktivnost mitohondrija, a time i stvaranje ATP-a uz opskrbu energije za stanične funkcije. Povećavaju aktivni prijenos iona kroz stanične membrane. U tom procesu se troši energija i povećava stvaranje topline u tijelu te je to mehanizam kojim hormoni štitnjače povećavaju intenzitet metabolizma u tijelu, a poticanjem natrijske crpke i stvaranje topline. Hormoni štitnjače potiču funkciju svih tkiva i organa. Potiču rast i razvoj mozga za vrijeme fetalnog života i u prvih nekoliko godina nakon rođenja. Pospješuju metabolizam ugljikohidrata (ubrzavaju ulazak glukoze u stanice, pospješuju glikolizu i glukoneogenezu, povećavaju absorpciju ugljikohidrata iz probavnog sustava te uzrokuju pojačano lučenje inzulina) i pospješuju metabolizam masti (iz masnog tkiva se brzo metaboliziraju lipidi pa se masne zalihe u tijelu smanjuju više nego većina drugih tkivnih sastojaka). Povišena koncentracija hormona štitnjače smanjuje koncentraciju kolesterola, fosfolipida i triglicerida u plazmi, a povećava koncentraciju slobodnih masnih kiselina, u obrnutom slučaju će doći do odlaganja masti u jetru. Povećanje koncentracije kolesterola pri dugotrajnoj hipotireozu povezano je s teškom aterosklerozom. Povećava se potreba za vitaminima. Pojačano stvaranje hormona štitnjače smanjuje tjelesnu masu i obrnuto, međutim ti se učinci ne očituju uvijek jer hormoni štitnjače povećavaju apetit, a to može nadvladati promjene intenziteta metabolizma (Harrison-Principi, 2009; Brent, 2012)

Djelovanje na živčani sustav: hormoni štitnjače su neophodni za razvoj i sazrijevanje mozga, a važni su i za funkcioniranje razvijenog mozga, imaju važnu ulogu u neurorazvoju, posebno u neurogenezi, mijelinaciji, proliferaciji dendrita i stvaranju sinapsi. Različiti čimbenici kao što su dostupnost joda, poremećaji štitnjače te disfunkcija i mutacije proteina vezanih uz štitnjaču utječu na učinke hormona štitnjače u mozgu (Williams, 2008). Cirkulirajući hormoni štitnjače, prohormon tiroksin (T4) i aktivni metabolit 3,5,3'-trijodotironin (T3) su lipofilne molekule koji se mogu detektirati na proteinima plazme ili cerebrospinalne tekućine (CSF). Ove molekule vrše svoju funkciju uglavnom preko tiroidnih receptora koji vežu T3 s visokim afinitetom, djelujući kao transkripcijski čimbenici koji posredstvom liganda reguliraju ekspresiju T3-osjetljivih gena. Hormoni štitnjače ključni su za normalan razvoj i sazrijevanje SŽS-a te za pravilno funkcioniranje mozga odraslih (Bernal, 2005). Promjene u koncentracijama hormona štitnjače mogu uzrokovati psihijatrijske poremećaje, a imaju utjecaj i na liječenje (Bunevicius i sur., 2010; Santos i sur., 2012). Receptori hormona štitnjače lokalizirani su na limbičkim strukturama koje sudjeluju u regulaciji raspoloženja. Kod oboljelih od shizofrenije prikazana je visoka prevalencija disfunkcije štitnjače (Radhakrishnan i sur., 2013). Hormoni štitnjače važni su za modulaciju dopaminergičkih, serotonergičkih, glutamatergičnih i GABAergičnih puteva i neurotransmisije (Cleare i sur., 1995; Crocker i sur., 1986; Bauer i sur., 2002; Vrhovac i sur., 2008).

Učinak na spavanje: kako hormoni štitnjače iscrpljuju mišiće i SŽS, osoba s hipertireozom obično osjeća trajan umor, ali ipak loše spava jer hormoni štitnjače povećavaju podražljivost sinapsi. Obilježje hipotireoze je pospanost, pa oboljeli spavaju i do 14 sati na dan (Kessler i sur., 2011).

Spolna funkcija: manjak hormona štitnjače smanjuje libido kod muškaraca, a veliki suvišak katkad uzrokuje impotenciju. U žena, manjak hormona štitnjače često uzrokuje menoragiju i polimenoreju. No, u nekih žena, manjak hormona štitnjače može uzrokovati neredovite menstruacije ili čak amenoreju. U žena i muškaraca s hipotireozom libido je uvelike smanjen. U žena s hipertireozom česta je oligomenoreja, a katkad i amenoreja (Guyton i Hall, 2006; Jameson, 2013).

### 1.4.3.1 Štitna žlijezda i neurotransmitori

Pokazalo se da hormoni štitnjače reguliraju razine dopaminergičkih receptora i aktivnost tirozin hidroksilaze (Santos i sur., 2012). Predloženo je da dopamin može utjecati inhibicijski na izlučivanja TSH s obzirom da liječenje blokatorima dopamina dovodi do povećanja koncentracije TSH ili do subkliničke hipotireoze, a hipotireoza može dovesti do povećane osjetljivosti dopaminergičkih receptora (Crocker i sur., 1986). Prema istraživanju Rao i suradnika kod oboljelih od shizofrenije u akutnoj fazi analiziran je međudnos koncentracija dopamina, prolaktina, TSH i T4 u serumu te je evidentirano da je koncentracija dopamina u serumu povišena kod shizofrenih bolesnika, dok su koncentracije ostalih parametara smanjene (Rao i sur., 1984). Pretpostavljeno je da povećana dopaminergična aktivnost utječe na funkciju sekrecije hipofize, a smanjena beta-adrenergička aktivnost je posljedica smanjene koncentracije TSH u serumu te su  $\alpha$ 1- i  $\beta$ -adrenergički receptori uključeni u održavanje aktivnosti dejodinaze (Kundu i sur., 2009).

Dosadašnja istraživanja upućuju na utjecaj statusa štitnjače na serotonergički sustav u mozgu odraslih (Bauer i sur., 2002). U istraživanju Strawn i suradnika izmjerena je koncentracije 5-HIAA i homovanilične kiseline (HVA), glavnih metabolita serotonina i dopamina, u cerebrospinalnoj tekućini kao i koncentracije različitih hormona štitnjače u plazmi (Strawn i sur., 2004). Koncentracija 5-HIAA značajno je negativno povezana s koncentracijom TSH i ukupnim T3 u plazmi, dok je HVA značajno negativno korelirala s koncentracijom TSH, ukupnim T3 i slobodnim T3 (Strawn i sur., 2004). Navedeni rezultati su pokazatelji interakcije između serotonina i dopamina s hormonima štitnjače. Pokazani su podaci o povećanoj koncentraciji TSH, smanjenoj koncentraciji trombocitnog serotonina i sniženoj koncentraciji T4 u hipotireoidnih bolesnika (Stipcevic i sur., 2009) te negativnoj korelaciji između TSH i koncentracija 5-HIAA u CSF-u kod bolesnika s unipolarnom depresijom (Cleare i sur., 1995; Gold i sur., 1977). Nadalje, studije na životinjama koje su bile inducirane hipotireoidnim stanjem pokazale su da se provođenje serotonina povećava u moždanom deblu i da su njegove razine, kao i one iz njegovih prekursora, smanjene u korteksu (Ito i sur., 1977).

U dostupnom istraživanju proučavana je uloga T3 u regulaciji unosa glutamata u okviru SŽS-a te je uočeno da T3 vjerojatno regulira ekstracelularne razine glutamata moduliranjem prijenosnika astrocitnog glutamata te posljedično sudjelovanjem u neurorazvoju i

neuroprotekciji (Mendes-de-Aguiar i sur., 2008). Također, kod mužjaka štakora tretiranih agonistima i antagonistima glutamatnog receptora (Arufe i sur., 2002), primjena agonista povećava koncentraciju TSH, dok antagonisti smanjuju TSH i serumske koncentracije hormona štitnjače, upućujući na ulogu endogenih ekscitatornih aminokiselina u regulaciji izlučivanja hormona štitnjače (Mannisto i sur., 1983).

Učinak hormona štitnjače na GABAergički sustav može se dešavati na više razina, uključujući enzime koji sudjeluju u sintezi i metabolizmu GABA i glutamata te oslobađanju i ponovnom unosu GABA-e i putem različitih GABA receptora (Wiens i sur., 2006). Utvrđene su povišene razine glutamata i GABA-e kod hipotireoidnih životinja u skladu s povećanjem aktivnosti glutamat dekarboksilaze (Chapa i sur., 1995). Studije upućuju na pozitivnu povezanost između koncentracije hormona štitnjače i GABAergične funkcije u mozgu u razvoju. Hormoni štitnjače također utječu na otpuštanje i ponovni unos GABA-e, a s druge strane, GABA može utjecati na funkciju hormona štitnjače, odnosno može inhibirati TSH-stimulirano oslobađanje hormona iz štitnjače i utjecati na izlučivanje TSH iz hipofize (Martin i sur., 1996).

#### **1.4.4 Hipertireoza**

Hipertireoza označava hiperfunkciju štitnjače, a tireotoksikoza je bolest koja nastaje zbog povećanja koncentracije hormona štitnjače u organizmu (Vrhovac i sur., 2008). Obilježena je povećanom koncentracijom slobodnih hormona štitnjače u serumu. Povišenje koncentracije T3 veće je od povišenja koncentracije T4 što se objašnjava pojačanim stvaranjem navedenog hormona u štitnjači i povećanom pretvorbom T4 u T3 na periferiji. Mogu se pronaći i povišene koncentracije T3 uz normalne koncentraciju T4. Kako je u hipertireozu povećana aktivnost štitnjače, povećano je i nakupljanje joda u njoj, što se može prikazati mjerenjem nakupljanja radioaktivnog izotopa J-131 (Vrhovac i sur., 2008).

Hipertireoza zahvaća 1-2% žena, a u muškaraca je i do 10 puta rjeđa. Najčešći uzrok hipertireoze je autoimuna bolest štitnjače (Basedowljeva bolest, rjeđe Hashimotova bolest) te bolesti TSH receptora (toksična multinodozna guša, toksični adenom, iznimno difuzna autonomija, preosjetljivost na korionski gonadotropin). Višak hormona štitnjače u krvi je posljedica razaranja tkiva (subakutni tireoiditis, Hashimotova bolest, radijacijski tireoiditis, tihi

tireoiditis, amiodaron, infarkt adenoma). Vrlo rijetko tireotoksikozu uzrokuju metastaze folikularnog karcinoma štitnjače, struma ovarija, mola hidatidoza, koriokarcinom, tumor hipofize koji luči TSH te primarna rezistencija na hormone štitnjače (Vrhovac i sur, 2008).

Kod većine oboljelih od hipertireoze štitnjača se poveća dva do tri puta uz izrazitu hiperplaziju stanica štitnjače i povećanja njihove sekrecije. Koncentracija TSH u plazmi je smanjena sve do vrijednosti ispod detekcije. U krvi gotovo svih bolesnika mogu se naći imunoglobulinska protutijela koja se vežu s istim membranskim receptorima s kojima se veže i TSH te tako potiču trajnu aktivaciju sustava cAMP-a u stanici, zbog čega se razvije hipertireoza. Basedowljeva bolest (Gravesova bolest ili autoimunosna hipertireoza) najčešći je oblik hipertireoze, a u manifestaciji bolesti uz genetsku podlogu sudjeluje i niz okolišnih čimbenika (infekcije, obilje joda, stres, toksini, pušenje, niska porođajna težina, estrogen). Izazvana je antitijelima koji stimuliraju štitnjaču vežući se na receptore za TSH na tireocitima – TSH-SAt. Ta su antitijela prisutna u 97% bolesnika. Istodobno se pojavljuju i antitijela TSBAAt koja blokiraju vezanje TSH na receptore. Interakcija destruktivnih procesa te odnos stimulirajućih i blokirajućih antitijela na TSH-receptore određuju tijek i prognozu bolesti. Koncentracija TSH u krvi je niska. Basedowljeva bolest može biti eutireotična, hiper- ili hipotireotična. Glavne karakteristike su infiltracijska oftalmopatija (egzoftalmus) i infiltracijska dermatopatija (pretibijalni edem) te difuzna struma (Vrhovac, 2008).

Oftalmopatija je zasebna bolest koja nastaje zbog imunološke atake na preadipocitne fibroblaste u orbiti koji dijele zajednički antigen sa štitnjačom, TSH receptor. Hipertireoza u Hashimotovom tireoiditisu posljedica je destruktivnih imunoloških procesa. Toksični adenom je tumor koji autonomno luči hormone štitnjače. U multinodoznoj guši s vremenom nastaju područja autonomije. Pojavu pospješuje dodavanje joda u dotad jodom oskudnom području (jod-Basedow). Višak joda može izazvati hipertireozu u osjetljivih osoba koje imaju eutireotični toksični adenom, multinodoznu gušu ili autoimunosnu bolest štitnjače. Uzrok obiteljske hipertireoze u trudnoći je mutacija TSH receptora koji je preosjetljiv na hCG. U subaktnom i tihom tireoiditisu hipertireoza je posljedica razaranja tireocita (Vrhovac i sur, 2008).

Obilježja tireoroksikoze očituju se povećanom funkcijom različitih sustava ili nastaju zbog nesposobnosti pojedinih sustava da podmire pojačane potrebe za energijom. Glavna

posljedica je povećana potrošnja energije. Povećava se unos hrane, potrošnja kisika i stvaranje topline. Povećana je crijevna apsorpcija glukoze te stvaranje glukoze iz glikogena, laktata, glicerola i aminokiselina. Smanjuju se zalihe glikogena u jetri, povećava se iskorištavanje glukoze u mišićnom i masnom tkivu. Pojačana je sinteza i razgradnja bjelancevina. Povećava se količina slobodnih masnih kiselina u krvi, povećana je sinteza kolesterola i triglicerida, a kako se povećava i njihova potrošnja, snizuje im se koncentracija u plazmi. S obzirom da hormoni štitnjače povećavaju broj beta adrenergičkih receptora pojačan je tonus simpatikusa te tako nastaju poremećaji kardiovaskularnog sustava (frekvencija, udarni i minutni volumen su povećani, a periferni otpor je smanjen). Blago povišenje sistoličkog i sniženje dijastoličkog tlaka nastaju zbog dilatacije perifernih krvnih žila. Koža je topla i vlažna s toplim i znojnim dlanovima. Bolesnici se žale na nervozu, nemir, razdražljivost, nesanicu i teško podnošenje napora, a mogu se javiti i psihotična stanja (manija), u starijih osoba dolazi do znakova demencije, apatije, depresije. Simptomi mogu biti i nepodnošenje vrućine, pojačano znojenje, umjeren ili znatan gubitak tjelesne mase. U 50% bolesnika prisutne su promjene na očima. Prisutna je bol i nelagoda u području vrata. Zbog ubrzana krvotoka, na štitnjači se mogu čuti vaskularni šumovi. Česti su neuromuskularni simptomi odnosno tremor, mišićna slabost i miopatija. Može uzrokovati poremećaj menstrualnog ciklusa u žena, ginekomastiju u muškaraca te smanjenje libida. Jetra može biti povećana, slezena i limfni čvorovi također. U većine bolesnika s hipertireozom očne se jabučice izboče (egzoftalmus), izbuljenost očiju nastaje zbog edematoznog bubrenja retroorbitalnog tkiva i degenerativnih promjena u vanjskim očnim mišićima. U krvi se mogu naći imunoglobulini koji reagiraju s očnim mišićima. Nadalje, koncentracije tih imunoglobulina obično su najveće u bolesnika u kojih je velika koncentracija TSH. Dakle sama hipertireoza nastaje moguće zbog autoimunskog procesa. Egzoftalmus se obično znatno smanji tijekom liječenja hipertireoze (Vrhovac, 2008; Gayton, 2006).

Tireotoksična kriza je danas rijetka, a obilježena je naglim nastupom teških simptoma poput vrućice, malaksalosti, naglog gubitka mišićne mase, izrazitog nemira s naglim promjenama raspoloženja, mučnine, povraćanja, proljeva, uz uvećanu jetru i slezenu (Vrhovac i sur., 2008; Gayton, 2006).

Za dijagnosticiranje hipertireoze određuje se vrijednost TSH i slobodnog T4. Kod tireotoksikoze lučenje TSH iz adenohipofize toliko je potisnuto velikim količinama

cirkulirajućeg T4 i T3 da gotovo i nema plazmatskog TSH. Ako su vrijednosti TSH snižene treba odrediti vrijednost slobodnog T4 u plazmi. Ako koncentracija slobodnog T4 nije povišena kod bolesnika sa sniženom koncentracijom TSH potrebno je učiniti određivanje koncentracije slobodnog T3. Kod razvijene hipertireoze povišeni su ukupni i slobodni T3 i T4, uz sniženi TSH. Često su povišeni jetreni enzimi i kalcij. Ultrazvuk štitnjače i citološka punkcija mogu uputiti na osnovnu bolest, ali ne i na funkcionalno stanje (Gayton, 2006).

Liječenje hipertireoze može biti medikamentno, radiojodom ili operativno. Od medikamena se koriste tireostatici, metimazol i propiltiouracil, koji se primjenjuju u sklopu pripreme za operativni zahvat ili kao dugotrajno liječenje, a djelovanje se ostvaruje blokiranjem tireoidne peroksidaze, čime se ometa sinteza hormona štitnjače. Dodatno se još mogu primjenjivati beta-blokatori radi kontrole srčanog ritma te sedativi. Operativnim zahvatom se odstranjuje tkivo štitnjače, ali tek nakon što je bolesnik lijekovima uveden u eutireozu i terapija radioaktivnim jodom-131 (radiojodna terapija) (Guyton i Hall, 2006; Jameson, 2013; Vrhovac i sur., 2008).

#### **1.4.5 Hipotireoza**

Hipotireoza je poremećaj hipometabolizma koji nastaje zbog smanjene funkcije štitnjače ili izostanka učinka hormona štitnjače u stanicama. To je najčešći poremećaj funkcije štitnjače koji zahvaća češće žene 5-10% od 40-60 godine, a muškarce deset puta rjeđe. Prevalencija subkliničke hipotireoze iznosi čak 5-20% u starijih žena (Biondi i Cooper, 2008). S obzirom na vrijeme nastanka, hipotireoza može biti kongenitalna ili stečena tijekom života, s obzirom na endokrinu disfunkciju može biti primarna, sekundarna ili tercijarna, a s obzirom na kliničku sliku može biti izražena, blaga ili subklinička. Najčešća je primarna hipotireoza, a uzrokuje je bolest štitnjače, javlja se u 95% slučajeva. Primarna hipotireoza obilježena je visokom koncentracijom TSH i sniženom koncentracijom slobodnog T4 u serumu. Najčešći uzrok primarne hipotireoze je kronična autoimuna upala štitnjače (Hashimotov tireoiditis). Usljed kronične upale dolazi do destrukcije tkiva štitnjače i poremećaja funkcije. Klinička slika i tijek bolesti ovise o međusobnim odnosima stimulirajućih, destruktivnih i blokirajućih mehanizama (Vrhovac i sur., 2008; Gayton, 2006). Premda se i protutijela na tireoglobulin mogu pronaći u 90% bolesnika s kroničnim autoimunim tireoiditisom, nije dokazana korelacija između njihove koncentracije u serumu i aktivnosti bolesti.



Drugi najčešći uzroci primarne hipotireoze su liječenje Gravesove hipertireoze radioaktivnim jodom-131, a može nastati i nakon totalne tireoidektomije ili parcijalne resekcije štitnjače, vanjskog zračenja područja glave i vrata te nakon preboljelog subakutnog de Quervainovog tireoiditisa kada zbog granulomatozne upale dolazi do trajne destrukcije tkiva štitnjače. Hipotireozu mogu uzrokovati i lijekovi koji sprečavaju sintezu hormona štitnjače, a to su najčešće tireostatici. Od drugih lijekova koji mogu uzrokovati hipotireozu poznati su amiodaron, litij i interferon. Nedovoljan unos joda u organizam može uzrokovati hipotireozu zbog nedostatke sinteze hormona štitnjače. Izrazito rijetki uzroci hipotireoze su infiltrativne bolesti štitnjače kao što je npr. amiloidoza. Uzroci prolazne hipotireoze su tihi, postpartalni i subakutni tireoiditis. Postpartalni tireoiditis, koji se javlja u 5-10% žena u prvoj godini nakon poroda, također je autoimuna bolest. Subklinička hipotireoza je početni stadij hipotireoze kada još nema simptoma i znakova bolesti, a poremećaj se može otkriti laboratorijski. Smanjena stimulacija štitnjače putem TSH je vrlo rijedak uzrok hipotireoze, koji može biti uzrokovan poremećajem u hipofizi (sekundarna hipotireoza) ili hipotalamusu (tercijarna hipotireoza). Sekundarna hipotireoza nastaje zbog smanjenog lučenja TSH iz hipofize, a sama štitnjača je normalna. Davanje TRH ne pomaže. Poremećaji u hipotalamusu uzrokuju poremećaj lučenja TRH. Davanje TRH povećava lučenje TSH i hormona štitnjače. Sekundarna i tercijarna hipotireoza nazivaju se središnjom hipotireozom, a zajedničko obilježje im je niska ili nedovoljno povišena koncentracija TSH u serumu u odnosu na sniženu koncentraciju slobodnog T4. Uzroci mogu biti tumori hipofize, Sheehanov sindrom ili tumori hipotalamusa. Prirodna (konatalna) hipotireoza je najčešće uzrokovana poremećajima razvoja štitnjače kada se štitnjače nedovoljno razvije ili se uopće ne razvije. U područjima gdje još uvijek postoji nedostatak joda, zbog manjka joda potrebnog za stvaranje hormona štitnjače nastaje hipotireoza te je u tim područjima česta pojava kretinizma (Gayton, 2006; Vrhovac i sur., 2008).

Klinički slika hipotireoze posljedica je smanjenog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima. Težina bolesti varira od subkliničke hipotireoze do miksedeemske kome. Većina hipotireoza je subklinička te su simptomi nekarakteristični i blagi. Ipak, zbog nedostatka hormona štitnjače usporavaju se svi metabolički procesi u tijelu. Kod uznapredovale bolesti najčešći simptomi su usporenost, pospanost, bezvoljnost, slabost, osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipaciju, hrapav glas, suha, blijeda i hladna koža, otok

kapaka, poremećaji menstrualnog ciklusa, bolovi u zglobovima i trnci u rukama i nogama. Kosa pojačano ispada, a nokti su krhki i deformirani. Puls je usporen. Oslabljeno je pamćenje i koncentracija, moguća je depresija, delirij i psihoza. Misli i govor su usporeni, smanjena je pažnja uz prisutnu apatiju. Neki bolesnici mogu imati gušu. Bolesnici u hipotireozu često imaju povišen krvni tlak, a u laboratorijskim nalazima hiperlipidemiju, anemiju i povišene vrijednosti kreatinfosfokinaze. U hipotireozu dolazi do bradikardije, izljeva u pleuru i perikard, kardiomegalije, hipertenzije, a postoji i vjerojatnost srčanog infarkta. U respiratornom sustavu najizraženiji simptomi su slabost i osjećaj nedostatka zraka. Hipotireozu karakteriziraju visoka vrijednost TSH te snižene vrijednosti T4, slobodnog T4, T3 i slobodnog T3, a u subkliničkoj hipotireozu postoji samo blago povišena koncentracija TSH. Prvi test za otkrivanje hipotireoze je određivanje TSH u serumu. Da bi se dijagnosticirala klinički manifestna ili subklinička hipotireoza, potrebno je odrediti T4 (ukupni tiroksin) ili slobodni T4. Ultrazvučni pregled štitne žlijezde ukazuje na heteroehogenu i/ili hipoehogenu strumu koja se najčešće vidi u kroničnom tireoiditisu. Punkcija štitnjače je važna u dijagnostici limfocitne infiltracije u kroničnom Hashimotovom tireoiditisu, a scintigrafija štitnjače je nezaobilazna pretraga kod detekcije postoperativno preostalog tkiva ( Gayton, 2006; Vrhovac i sur., 2008; Gamulin i sur., 2005; Solter, 2007).

#### **1.4.6 Tumačenje vrijednosti TSH**

Koncentracije TSH mijenjaju se tijekom dana do otprilike 50% srednje vrijednosti, s time da novija istraživanja upućuju i na 40% varijacija na uzorcima koji su bili uzimani serijski u isto doba dana. Vrijednosti su najniže u kasnim poslijepodnevnim satima, a najviše u vrijeme sna. S obzirom na to, varijacije u koncentraciji TSH unutar normalnog raspona od 40-50% ne odražavaju nužno promjenu funkcijskog statusa štitnjače. Izlučivanje TSH izuzetno je osjetljivo na jako mala sniženja i povišenja koncentracije slobodnog T4 u serumu, tako da se u hipo- i hiper-tireodizmu puno ranije otkriju abnormalne vrijednosti TSH nego slobodnog T4. Prema NHANES III (eng. National Health and Nutrition Survey) kriterijima, u zdravoj populaciji gornja granica normalnog raspona vrijednosti TSH u serumu jest 4.5 mIU/L (Hollowell i sur., 2002). Referentna populacija, preuzeta iz zdrave populacije, sastavljena od onih žena koje nisu bile trudne, ili ispitanica koje nisu imale laboratorijske dokaze hipo- ili hiper-tireoze, onih koje nisu uzimale estrogene, androgene ili litij, imala je gornje vrijednosti TSH 4.12 mIU/L. Tjelesna težina, antitireoidna protutijela i razina joda u mokraći nisu imali

značajnog utjecaja na ove raspone. Međutim, postoje upozorenja od Nacionalne akademije kliničkih biokemičara da 95% pojedinaca bez ikakvih dokaza o bolesti štitnjače imaju koncentraciju TSH u serumu ispod 2.5 mIU/L te su predložili da se gornja granica referentnog intervala koncentracije TSH u serumu smanji na 2.5 mIU/L (Caron i sur., 1986). Iako se kod većine bolesnika s koncentracijom TSH unutar ovih vrijednosti neće razviti hipotireoza, bolesnici s autoimunim bolestima štitnjače imaju mnogo veću vjerojatnost razvitka hipotireoze, subkliničke ili kliničke. U pojedinaca bez seroloških dokaza autoimune bolesti štitnjače, vrijednosti TSH iznad 3,0 mIU/L sve češće nalazimo u starijih osoba. Oni stariji od 80 godina imaju 23,9% prevalenciju TSH vrijednosti između 2.5 i 4.5 mIU/L, a 12% prevalenciju koncentracije TSH iznad 4.5 mIU/L. Kod teško oboljelih često se nalaze patološki testovi funkcije štitnjače uz odsutnost poremećaja štitnjače. To stanje se naziva netireoidna bolest štitnjače. Najčešće se opaža u bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivnog liječenja. Često se nalaze snižene vrijednosti hormona štitnjače. TSH u akutno oboljelih može biti suprimiran, a u fazi oporavka blago povišen. Zbog ovih je razloga specifičnost određivanja TSH u hospitaliziranih bolesnika manja, osobito ako uzimaju glukokortikoide ili dopamin jer oba lijeka inhibiraju lučenje TSH (Vanderpump i sur., 1995). U teško oboljelih preporučuje se istodobno određivanje T4 i TSH radi otkrivanja poremećaja funkcije štitnjače jer metode procjene slobodnog T4 nisu pouzdane u tim okolnostima. Ako su vrijednosti T4 i TSH usklađene, tada se radi o poremećaju funkcije štitnjače, ali ako nisu, tada se najvjerojatnije radi o netireoidnoj bolesti štitnjače. Nalaz povišenih protutijela na tireoidnu peroksidazu (TPO) i tireoglobulin (TGA) je čest u bolesnika s Hashimotovim ili atrofičnim tireoiditisom. Ona su obično povišena prije nego što se uoči poremećaj funkcije štitnjače. Više od 4% bolesnika s blago povišenim TSH i pozitivnim protutijelima prijeđe godišnje u hipotireozu. Od bolesnika s blago povišenim TSH oko 2,5% godišnje prijeđe u hipotireozu (Kusić i sur., 2009).

#### **1.4.7 Hormoni štitne žlijezde i shizofrenija**

Poremećaj rada štitne žlijezde, uključujući hipotireoidizam i hipertireoidizam, može biti popraćen različitim psihijatrijskim manifestacijama, od depresije i tjeskobe do psihoze (Snabboon i sur., 2009). Nekoliko je studija otkrilo visoku prevalenciju poremećaja funkcije štitnjače u bolesnika sa shizofrenijom (Radhakrishnan i sur., 2013; Sim i sur., 2002). Kod kroničnih shizofrenih bolesnika često je pronađena snižena vrijednost slobodnog T4 te je

moгуće da je kod ovih bolesnica subklinički hipotireoidizam posljedica liječenja antipsihoticima bez obzira o kojim antipsihoticima je riječ. Ta je promjena bila povezana sa negativnim simptomima na skali PANSS (Telo i sur., 2016).

Postoje izvješća i o povezanosti autoimunih poremećaja štitnjače sa shizofrenim spektrom (Eaton i sur., 2006; Radhakrishnan i sur., 2013). Pojedini bolesnici oboljeli od shizofrenije imaju prolazno povišenje serumskih koncentracija T4 sa ili bez sniženja serumskih koncentracija TSH. Povišenje T4, slobodnog T4, T3 i slobodnog T3 uobičajeno je u ranoj fazi hospitalizacije kod psihijatrijskih bolesnika, a koncentracije hormona štitnjače povezane su s težinom psihijatrijske simptomatologije. Povišene koncentracije T4 tumačene su kao posljedica stresa kod shizofrenih bolesnika koji su prvi put primljeni u bolnicu. TSH je viši u ranoj fazi akutne faze bolesti i nije kontroliran pred povišenim razinama hormona štitnjače, što razlikuje ovaj fenomen od uobičajene hipertireoze (Akibinu i sur., 2012; Roca i sur., 1990). Baumgartner i suradnici izvijestili su o povišenim koncentracijama T4 s normalnim razinama T3 i TSH u bolesnika sa shizofrenijom (Baumgartner i sur., 2000). Nije pronađena povezanost između razine tiroidnih hormona i kliničkih podtipova shizofrenije (Cheng i sur., 2012), ali je pronađena pozitivna korelacija između koncentracije TSH i ljestvice negativnih simptoma PANSS-a (Shrivastava, 2014). Uočene su značajno povišene koncentracije TSH u bolesnika sa shizofrenijom s pozitivnim, negativnim i kognitivnim simptomima u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (Rao i sur., 2014). Kada su uspoređene koncentracije TSH kod oboljelih od shizofrenije s pozitivnim i negativnim simptomima, smanjenje koncentracije TSH kod bolesnika s pozitivnim simptomima bilo je značajnije (Rao i sur., 2014). Ovi nalazi upućuju da je subklinički hipotireoidizam opažen kod kroničnih shizofrenih bolesnika povezan s liječenjem neurolepticima (Telo i sur., 2016). Prikazi slučajeva pokazali su da pojedinci s hipertireozom mogu manifestirati psihotični poremećaj, dok hipotireoidni pojedinci mogu imati depresivne simptome slične negativnim simptomima koji se javljaju kod bolesnika sa shizofrenijom (Santos i sur., 2012). Istražene su promjene koncentracije hormona štitnjače u bolesnika sa shizofrenijom kao i povezanost između skale PANSS i hormona štitnjače te je dobiveno značajno smanjenje koncentracije slobodnog T4 u bolesnika sa shizofrenijom u usporedbi sa zdravim kontrolnom skupinom, ali nije utvrđena značajna razlika u koncentracijama TSH među skupinama (Kelly i sur. 2005). Ti su nalazi potvrda o povezanosti subkliničkog hipotireoidizma i liječenja neurolepticima (Kelly i sur. 2005).

#### 1.4.8 Utjecaj antipsihotika na koncentraciju hormona štitnjače

Antipsihotici mogu utjecati na metabolizam hormona štitnjače (Baumgartner i sur., 2000). U literaturi su prikazani učinci antipsihotika na aktivnost dejodinaza, kao i na N-glukuronidaciju hormona štitnjače, a posljedično i na koncentraciju hormona štitnjače. Naime, antipsihotik haloperidol može pojačati tip 2 dejodinaze, dok klozapin smanjuje tip 2, ali povećava aktivnost tip 3 dejodinaze u nekoliko područja mozga (Eravci i sur., 2000). Klozapin sadrži piperazin i podliježe N-glukuronidaciji. S obzirom da je enzim UDP-glukuronozil transferaza odgovoran za glukuronidaciju hormona štitnjače i određenih psihotropnih lijekova, kompetitivni mehanizam može dovesti do promjena koncentracija hormona štitnjače. Disfunkcija štitnjače je česta pojava kod shizofrenih bolesnika koji primaju antipsihotike (Kelly i sur., 2005). Smatra se da postoji veća zastupljenost dijagnoze hipotireoze u shizofreniji, te se može pretpostaviti da su vrijednosti TSH povišene u oboljelih od shizofrenije prema kontrolnim skupinama (Sharif i sur., 2018). Pokazane su povećane koncentracije prolaktina i slobodnog T4 u bolesnika sa shizofrenijom, u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Međutim, suicidalne ideje (tj. agresivnost upućena prema sebi) bile su povezane s povećanom koncentracijom slobodnog T4, ali ne s koncentracijom prolaktina (Jancy Jose i sur., 2015). Ispitivanja na životinjama pokazala su da je liječenje antipsihoticima poput klozapina i haloperidola povezano s promjenama u ekspresiji nuklearnih receptora i gena uključenih u funkciju tiroidnih hormona (Radhakrishnan i sur., 2013). Mnogi antipsihotici blokiraju dopaminergički prijenos i rezultiraju povišenim koncentracijama TSH (Santos i sur., 2012). Zaključeno je da povećana dopaminergička aktivnost utječe na funkcije sekrecije hipofize i može dovesti do smanjenja koncentracije TSH (Rao i sur., 1984). Subklinički hipotireoidizam može biti prisutan u bolesnika sa shizofrenijom koji nisu liječeni, a liječenje antipsihoticima može povećati bazalne koncentracije TSH, no nije pronađena razlika između liječenih i neliječenih shizofrenih bolesnika (Rao i sur., 1984). Veće bazalne koncentracije TSH mogu biti povezane s lošijim odgovorom na liječenje shizofrenije, dok su koncentracije T4 pokazale pozitivnu korelaciju s težinom bolesti i stupnjem kliničkog odgovora na antipsihotike (Baumgartner i sur., 2000).

#### 1.4.9 Agresija i hormoni štitne žlijezde

Istraživana je povezanost između agresivnog ponašanja i hormona štitnjače u oboljelih od shizofrenije te su uspoređivane vrijednosti T3, T4 i TSH između ispitivane i kontrolne skupine (Jinyun i sur., 2001). U ispitivanoj skupini je pronađena značajno viša koncentracija TSH nego u kontrolnoj skupini uz zabilježenu povezanost između koncentracije T4 i agresivnog ponašanja te koncentracije T3 i anksiozno depresivnih simptoma. Navedeno upućuje na moguću povezanost hormona štitnjače i agresivnosti u shizofrenih bolesnika (Jinyun i sur., 2001).

Učestalost počinjenja zločina kod osoba s visokom serumskom koncentracijom T3 je 3,8 puta veća od one kod osoba s normalnim serumskim koncentracijom T3 (Alm i sur., 1996), a koncentracije T4 su bile značajno povišene kod ispitanika koji pokazuju antisocijalno ponašanje (Mazur, 1995). Ispitivana je povezanost između agresivnosti i koncentracije tireoidnih hormona u serumu kod ispitanika sa dijagnosticiranim antisocijalnim poremećajem ličnosti (Evrensel i sur., 2016). Utvrđeno je da je srednja vrijednost koncentracije slobodnog T3 u kriminalnoj skupini ispitanika sa antisocijalnim poremećajem ličnosti značajno viša od one u ne-kriminalnoj skupini ispitanika (Evrensel i sur., 2016). Naime, ispitanici s višim koncentracijama slobodnog T3 imali su i veći broj bodova na ljestvici agresivnosti. Međutim, nije pronađena značajna korelacija između koncentracije tireoidnih hormona i agresivnosti (Evrensel i sur., 2016).

## **2. HIPOTEZE I CILJEVI**

## 2.1 Hipoteze rada

Hipoteza ove studije jest da će kod agresivnih ženskih shizofrenih bolesnica koncentracija prolaktina biti viša od koncentracije prolaktina u skupini shizofrenih bolesnica koje nisu agresivne. Očekuje se da će stupanj agresivnosti korelirati s koncentracijom prolaktina.

Sekundarna hipoteza ovog rada jest da će bolesnice s povećanim vrijednostima TSH i sniženim vrijednostima T3 i T4, te bolesnice s politerapijom i sa somatskim bolestima imati povišene vrijednosti prolaktina u odnosu na bolesnice koje nemaju povećane vrijednosti TSH i snižene vrijednosti T3 i T4, te na bolesnice koje ne primaju politerapiju ili imaju somatske bolesti.



## **2.2 Ciljevi rada**

### **2.2.1 Opći cilj**

Istražiti ulogu prolaktina u agresivnom ponašanju u shizofreniji.

### **2.2.2 Specifični ciljevi**

- 1) usporediti koncentraciju prolaktina kod agresivnih i neagresivnih shizofrenih bolesnika;
- 2) odrediti povezanost koncentracije prolaktina sa stupnjem agresije;
- 3) odrediti koliko različiti prediktivni čimbenici (TSH, T3, T4, različiti lijekovi, tjelesne bolesti) mogu utjecati na pojavu agresivnosti.

## **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1 Dizajn i mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Klinici za psihijatriju Vrapče, na Zavodu za psihotične poremećaje ženski, Zavodu za dijagnostiku i intenzivno liječenje, te u laboratoriju Poliklinike „Bonifarm”. Istraživanje je prospektivno, a dijelom i retrospektivno jer su se uzimali podaci iz povijesti bolesti vezani za početak bolesti, broj hospitalizacija, predhospitalno vrijeme, hereditet te ranije ponašanje ispitanika u smislu agresivnosti.

## 3.2 Ispitanici i metodologija

### 3.2.1 Ispitanici

U istraživanje su uključene ženske ispitanice sa shizofrenijom (dijagnoza F20), kojima je dijagnoza postavljena prema kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti, deseta revizija (MKB-10) tijekom ranijih liječenja (ili se radilo o prvom liječenju, tijekom kojega su se manifestirali patognomonični (tipični) shizofreni simptomi. Evidentirali su se podtipovi shizofrenije i to paranoidna (F 20.0) i rezidualna (F 20.5) kao najčešće, te ostali podtipovi. U ispitivanje je uključeno 120 ispitanica, koje su u Klinici za psihijatriju Vrapče hospitalizirane od 1. ožujka 2017. god. do 1. ožujka 2019. god.

Zbog mogućeg utjecaja dobi na vrijednosti prolaktina, u ispitivanje su uključene ispitanice od 18 do 45 godina života. U ispitivanje nisu bile uključene ispitanice s prethodnim hormonalnim poremećajima, drugim somatskim bolestima ili ispitanice koje su dojile.

Ispitanice su podijeljene u dvije skupine, po 60 ispitanica u svakoj skupini. U prvoj skupini indikacija za hospitalizaciju bila je agresivnost bez obzira na to je li agresivnost bila usmjerena prema drugima ili prema sebi (pa se manifestirala kao suicidalno ponašanje). U drugoj skupini, koja je ujedno bila i kontrolna skupina bolesnica sa shizofrenijom, indikacija za hospitalizaciju bilo je shizofrenija i to pogoršanje bolesti, ali bez agresivnosti, ili potreba promjene terapije, ili neki drugi uzrok. Klinički dio istraživanja uključivao je psihijatrijski intervju i evaluaciju pomoću psihijatrijskih skala (skala za procjenu agresivnosti ili OAS, PANSS skala i PANSS proširena podskala za procjenu agresivnosti) s ispitanicama unutar 48 sati od dolaska u bolnicu te procjenu agresivnosti koja se manifestirala u vidu hetero-agresivnosti ili auto-agresivnosti.

Svim ispitanicima objašnjena je svrha i cilj istraživanja te su potpisale informirani pristanak. Za provođenje ovog ispitivanja Etičko povjerenstvo Psihijatrijske bolnice Vrapče dalo je svoju suglasnost.

Svakoj ispitanici je zbog tajnosti podataka pridružen identifikacijski broj.

### 3.2.2 Primijenjene skale

**I. OAS** ocjenska ljestvica (engl. Overt Aggression Scale) omogućava objektivno i prospektivno praćenje i stupnjevanje agresivnosti. OAS dijeli agresivnost u četiri podgrupe:

- 1) verbalna agresivnost
- 2) fizička agresivnost prema predmetima;
- 3) fizička agresivnost prema sebi (samoozljeđivanje)
- 4) fizička agresivnost prema drugim osobama

OAS skala određuje intenzitet svakog od mogućih oblika agresivnosti sa po od 1 do 6 bodova (0=nema, 6=teške ozljede osobe). Zbog intenziteta svih oblika agresivnog ponašanja predstavlja ukupnu agresivnost (King, 2016).

**II. Skala za procjenu prisutnosti i intenziteta simptoma shizofrenije: Skala pozitivnih i negativnih sindroma u shizofreniji ili PANSS** (engl. Positive and Negative Syndrome Scale)

PANSS skalom se ocjenjuje postojanje i intenzitet:

- **sedam pozitivnih (P) simptoma:** deluzije, dezorganizacija, halucinacije, uzbuđenje, grandioznost, sumnjičavost, hostilnost.
- **sedam negativnih (N) simptoma:** zaravnjen afekt, emocionalno i socijalno povlačenje, slabi odgovor, nemogućnost apstraktnog mišljenja, nedostatak fluentnosti, stereotipno mišljenje.
- **šesnaest općih (G) psihopatoloških simptoma:** somatizacije, anksioznost, osjećaj krivnje, napetost, manirizam, depresivnost, motorna usporenost, nesuradljivost, neobične misli, dezorijentacija, otežana pažnja, nedostatak uvida, impulzivnost, zaokupljenost, aktivno socijalno izbjegavanje.

Svaki se simptom ocjenjuje s bodovima od 1 do 7, gdje 1 označava nepostojanje simptoma, a 7 bodova su maksimalno izraženi simptomi.

Mogu se promatrati pojedini simptomi (impulzivnost, agitacija, hostilnost, depresivnost) koji mogu biti značajni za pojavu agresivnog ponašanja, zatim zbroj svih pozitivnih (P), odnosno svih negativnih (N) simptoma ili ukupan rezultat skale (Kay i sur., 1987).

**III. Podskala za agresivnost na skali PANSS**, koja uključuje dopunske čestice za profil rizične agresivnosti (čestice bijes, ljutnja, teškoće u odgađanju zadovoljenja i afektivna labilnost) (Kay i sur., 1987). Svaki se simptom ocjenjuje s bodovima od 1 do 7, gdje 1 označava nepostojanje simptoma, a 7 bodova su maksimalno izraženi simptomi (Kay i sur., 1987).

### 3.2.3 Podaci iz povijesti bolesti

Uvidom u povijest bolesti svake ispitanice dobiveni su podaci o aktualnom i prethodnim liječenjima u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče. Relevantni su bili podaci o dobi, indikaciji za hospitalizaciju, ranijoj hetero-agresivnosti i ranijim pokušajima suicida, suicidalnosti i agresivnosti u obitelji, terapiji i trajanju bolesti. Evidentirani su tzv. „zaštitni i rizični“ čimbenici kao što su život u obitelji (koja može imati pozitivan i negativan utjecaj), udomiteljskoj obitelji te podatci o stručnoj spremi, zaposlenju, bračnom stanju, djeci i prethodnim stresnim događajima. Objedinjavanjem podataka koje daje ispitanik s podacima iz povijesti bolesti, dobiven je objektivniji uvid u različite aspekte bolesti i funkcioniranje bolesnika.

Vezano za ispitanice koje su i ranije pokazale agresivnost, osim evidentiranja različitih stupnjeva agresivnosti (primjenom OAS skale), posebno je izdvojena i prethodna izuzetna fizička agresivnost.

Posebna pažnja je usmjerena evidentiranju nasljednih osobina (hereditet) u pogledu postojanja:

- psihijatrijske bolesti u užoj (roditelji, braća) ili široj obitelji (bake, djedovi, stričevi, tete, bratići).
- suicidalno ponašanje u obitelji (užoj i široj), ovisno je li suicid izvršen ili pokušan.

- agresivno ponašanje u obitelji, gdje su u obzir uzimani samo članovi uže obitelji, a promatran je stupanj agresivnosti (verbalna, fizička prema predmetima, ili prema osobama). Uvidom u povijest bolesti i zadnju hospitalizaciju, od 60 agresivnih ispitanica njih 18 je barem jednom pokušalo suicid, dok je kod ostalih zabilježena heteroagresivnost bilo prema drugim osobama ili predmetima.

Osim toga, praćen je utjecaj zbunjujućih varijabli (eng. confounders): dob, pušenje, suicidalno ponašanje. To se u radu kontroliralo pomoću multivarijantne statističke metode.

Kod svih bolesnica određena je tjelesna težina (u kg) i tjelesna visina (u m<sup>2</sup>), a prema tome izračunat indeks tjelesne mase (ITM). ITM se izračunava iz omjera težine i kvadrata visine, a izražava se u kg/m<sup>2</sup>. Normalne vrijednosti su od 18.5 do 24.9, vrijednosti ITM-a ispod 18.5 odgovaraju pothranjenom stanju, dok vrijednosti ITM-a iznad 25 odgovaraju prekomjernoj težini, a vrijednosti iznad 31 pretilosti (Coodin, 2001).

### **3.2.4 Određivanje koncentracije hormona u serumu**

Unutar 48 sati od dolaska u bolnicu, radi određivanja koncentracije hormona u krvi, svim ispitanicima je iz kubitalne vene izvađeno 5 ml krvi. Na temelju podataka iz literature optimalno vrijeme za vađenje hormona je ujutro nakon noćnog gladovanja. Budući da mnogi lijekovi potiču oslobađanje prolaktina i drugih hormona štitnjače, od velike su važnosti anamneza i povijesti bolesti ispitanica. Svi hormoni su određeni metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA), pomoću analizatora Cobas e411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka), uz korištenje originalnog reagensa tvrtke Roche Diagnostics. Za navedene pretrage upotrijebljen je serum. Prije vađenja krvi, prema preporuci za vađenje krvi, bolesnice su mirovale 20-tak minuta. Korištene su epruvete bez antikoagulansa od 6 mL tvrtke Becton, Dickinson and Company (BD Vacutainer®, Franklin Lakes, NJ, USA) u koje je izvađena krv. Epruvete s uzorcima krvi se ostave 30 minuta da se koaguliraju, a nakon toga se centrifugiraju 10 minuta na 3500 g/min. Nakon tog postupka uzorci seruma su alikvotirani i zamrznuti do analiziranja. Uzorci seruma za određivanje koncentracije hormona bili su pohranjeni na -20 °C do izvođenja analiza unutar perioda od 6 mjeseci.

Stabilnost seruma za navedene pretrage je 6 mjeseci na -20°C (**Tablica 1.3.1**).

**Tablica 1.3.1.** Stabilnost uzoraka za prolaktin i hormone štitne žlijezde

STABILNOST UZORAKA		
	2-8 °C	-20°C
<b>TSH</b>	7 dana	1 mjesec
<b>T3</b>	7 dana	1 mjesec
<b>T4</b>	7 dana	1 mjesec
<b>Prolaktin</b>	14 dana	6 mjeseci

### 3.2.5 Određivanje koncentracije prolaktina, TSH, ukupnog T3 i ukupnog T4 elektrokemiluminiscencijom (ECLIA)

Koncentracije prolaktina, TSH, ukupnog T3 i ukupnog T4 su određene elektrokemiluminiscentnom metodom (ECLIA, engl. *electrochemiluminescence immunoassay*) na analizatoru Cobas e411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka) korištenjem originalnih reagensa tvrtke Roche Diagnostics.

ECLIA je inačica kemiluminiscentnih postupaka, gdje se primjenom napona oslobađa svjetlost iz reakcijskog produkta. U elektrokemiluminiscentnim postupcima se na površini elektrode stvaraju visoko reaktivni spojevi rutenija iz stabilnih prekursora. Reakcija se odvija u tri stupnja. Prva dva stupnja reakcije su specifična za svaki ispitivani antigen jer se koriste specifična monoklonska protutijela.

#### **Prolaktin**

U prvoj inkubaciji reagiraju monoklonsko protutijelo specifično za prolaktin na koje je vezan biotin i ispitivani antigen iz uzorka formirajući prvi kompleks. U drugoj inkubaciji se dodaje monoklonsko protutijelo specifično za prolaktin obilježeno rutenijem i mikročestice obložene streptavidinom dajući "sendvič" imunokompleks. Slijedi povezivanje prethodno nastalog kompleksa uz kruti nosač međudjelovanjem straptavidina i biotina.



### **TSH, ukupni T3 i ukupni T4**

U prvoj inkubaciji reagiraju monoklonsko protutijelo specifično za TSH, T3 ili T4 na koje je vezan biotin, ispitivani antigen iz uzorka i monoklonsko protutijelo specifično za TSH, T3 ili T4 obilježeno rutenijem dajući "sendvič" imunokompleks. Vezani T3 i T4 se otpuštaju iz kompleksa s transportnim proteinom dodatkom 8-anilin-1-naftalen sulfonske kiseline sadržane u originalnom reagensu. U drugoj inkubaciji se dodaju mikročestice obložene streptavidinom te slijedi povezivanje prethodno nastalog kompleksa uz kruti nosač međudjelovanjem streptavidina i biotina.

U posljednjem stupnju reakcijska smjesa dospijeva u mjernu komoricu gdje se mikročestice magnetski vežu na površinu platinske elektrode gdje započinje elektrokemiluminiscentna reakcija. Nevezane supstance se uklanjaju otopinom za ispiranje prije početka reakcije. U reakciji sudjeluju dva aktivna spoja, kompleks rutenija i tripropilamin (TPA). Primjenom napona stvara se električno polje i TPA se oksidira otpuštajući elektrone na površini elektrode. Zatim TPA otpušta  $H^+$  i prelazi u TPA-radikal koji je odgovoran za redukciju prethodno oksidiranog kompleksa rutenija. Tako pobuđeni kompleks rutenija je nestabilan i prelaskom u osnovno stanje emitira svjetlo (620 nm) čiji intenzitet mjeri fotomultiplikator. TPA se u reakciji troši pa mora biti primijenjen u suvišku za razliku od kompleksa rutenija koji se kontinuirano regenerira.

Koncentracije ispitivanih parametara prolaktina, TSH, ukupnog T3 i ukupnog T4 se očitavaju iz pripadajućih kalibracijskih krivulja.

### 3.3 Veličina uzorka i analiza statističke snage istraživanja

Analiza veličine učinka, dovoljnog broja uzoraka i snage statističkog testa prije istraživanja (a priori) utvrđena je pomoću G\*power 3.1.6. testa.

Prema power analizi ( $\alpha = 0.05$ ; snaga testa  $(1 - \beta) = 0.8$  i umjereni učinak ( $\omega = 0.30$ ); d.f. = 3), ukupni broj uzoraka treba biti minimalno 90. U istraživanje je uključeno 120 ispitanica. Tom je analizom pokazano da su uzorci dovoljno veliki i da je statistička snaga testa dostatna da se pronađu statistički značajne razlike ako postoje između te dvije skupine.

### 3.4 Statistička analiza podataka

Statistička obrada podataka napravljena je u programu Sigma Stat 3,5 (Jandell Scientific Corp., SAD). Kolmogorov-Smirnov test korišten je kako bi se ispitala normalnost distribucije istraživanih varijabli. Svi demografski, psihometrijski i klinički podaci su prikazani kao srednje vrijednosti i odgovarajuće standardne devijacije s obzirom da su gotovo sve varijable bile normalno distribuirane. Sukladno tome, u analizama su korišteni parametrijski testovi: Student-t test za analizu dviju neovisnih skupina, analiza varijance (ANOVA) s post-hoc Tukeyevim testom za usporedbu više od dvije neovisne skupine, Pearsonov test korelacije kod utvrđivanja povezanosti dviju kontinuiranih numeričkih varijabli (ovisnosti broja bodova na psihometrijskim skalama sa koncentracijom prolaktina, TSH, T3 i T4). Kod testiranja distribucije kategoričkih varijabli unutar 2 ili više skupina korišten je  $\chi^2$  test. Analiza kovarijance (ANCOVA) i višestruka linearna regresija korištene su kako bi se ispitaio utjecaj više od jedne neovisne varijable na numeričku zavisnu varijablu, te binarna logistička regresija na kategoričku zavisnu varijablu. Jednostavni i višestruki regresijski modeli te njihovi standardizirani reziduali korišteni su i kako bi se kontroliralo utjecaj kovarijanti ili zbunjujućih varijabli poput dobi, trajanja bolesti, terapije, pušenja i slično na ispitivanu varijablu. Svi testovi su bili dvosmjerni pri čemu se razina značajnosti  $p < 0,05$  smatrala statistički značajnom.

## 4. REZULTATI

## 4.1 Demografski podaci

Istraživanje je uključivalo 120 ispitanica između 21 i 45 godina starosti oboljelih od shizofrenije podijeljenih na agresivne i neagresivne ispitanice prema psihičkom statusu iz prijemnog zapisnika. Sve su ispitanice procijenjene pomoću skale PANSS (ljestvice pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije) i podskala na skali PANSS (pozitivnih, negativnih, općih psihopatoloških simptoma i posebne ljestvice za agresiju). Agresivne ispitanice su dodatno testirane OAS ljestvicom za agresiju te PANSS proširenom ljestvicom za agresiju (PANSS-AG).

**Tablica 4.1.** Demografski i klinički podaci ispitanica sa shizofrenijom podijeljenih na agresivne i neagresivne ispitanice

Ispitanice podijeljene prema agresiji			
	Neagresivne (N=60)	Agresivne (N=60)	Statistika
<b>Demografski podaci</b>			
Dob/godine	37± 8	35± 7	t=1,383; p=0,169
Početak bolesti/godine	9± 6	8± 6	t=0,183; p=0,855
Duljina trajanja bolesti/godine	28± 6	28± 7	t=1,094; p=0,276
Duljina trajanja hospitalizacije / dani	24± 8	28± 10	t=2,287; <b>p=0,024</b>
Doza antipsihotika*/mg/dan	180,9±115,5	343,8±154,7	t=6,536; <b>p&lt;0.0001</b>
<b>Psihometrijski podaci</b>			
Ukupni PANSS	94 ± 9	103 ± 11	t=4,905; <b>p&lt;0.0001</b>
PANSS-POZ	24 ± 3	27 ± 4	t=4,648; <b>p&lt;0.0001</b>
PANSS-NEG	19± 5	22± 5	t=3,225; <b>p=0,002</b>
PANSS-GEN	51 ± 4	54± 5	t=3,629; <b>p=0,0004</b>
PANSS-AG	3 ± 0	10 ± 5	-
OAS	-	12± 6	-
<b>Klinički podaci</b>			
Prolaktin/ng/ml	33,4± 26,7	98,6± 61,1	t=7,574; <b>p&lt;0.0001</b>
TSH/mIU/l	1,79 ± 1,46	1,82 ± 1,32	t=0,112; p=0,911
T3/pmol/l	1,4± 0,3	1,5± 0,4	t=1,024; p=0,308
T4/nmol/l	95,2± 18,9	100,9± 22,3	t=1,494; p=0,137

Svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD). \*Doze antipsihotika su prikazane u ekvivalentima klorpromazina; OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS –

ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS; TSH - tireoidni stimulirajući hormon; T3 - trijodtironin; T4 – tiroksin; Statistika: statistička obrada podataka između dvije skupine je učinjena pomoću Student t-testa.

Demografski i klinički podaci svih ispitanica prikazani su u **Tablici 4.1.** kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD). Normalnost distribucije numeričkih varijabli potvrđena je Kolmogorov-Smirnov testom. S obzirom da je većina podataka bila normalno distribuirana, u analizama su korištene parametrijske inačice statističkih testova. Za analizu razlika između agresivnih i neagresivnih ispitanica korišten je Student t-test pri čemu se p vrijednost  $< 0,05$  smatrala statistički značajnom. Iz **Tablice 4.1.** može se uočiti da je dob ispitanica između dviju skupina bila otprilike podjednaka ( $t=1,383$ ;  $p=0,169$ ), kao i vrijeme početka bolesti ( $t=0,183$ ;  $p=0,855$ ) te da se duljina bolesti nije razlikovala između agresivnih i neagresivnih ispitanica ( $t=1,094$ ;  $p=0,276$ ). Međutim, agresivne ispitanice su u prosjeku bile dulje vremena hospitalizirane ( $t=2,287$ ;  $p=0,024$ ) te su primale značajno veću dozu antipsihotika ( $t=6,533$ ;  $p<0.0001$ ).

**Tablica 4.1.** također pokazuje brojčane usporedne vrijednosti za koncentracije prolaktina, TSH, T3 i T4 između agresivnih i neagresivnih ispitanica. Rezultati su pokazali da je koncentracija prolaktina značajno viša ( $t=7,547$ ;  $p<0.0001$ ) u agresivnih prema neagresivnim ispitanicama, dok koncentracije hormona štitne žlijezde (TSH, T3 i T4) nisu značajno promijenjene kod ispitanica sa shizofrenijom podijeljenih na agresivne i neagresivne.

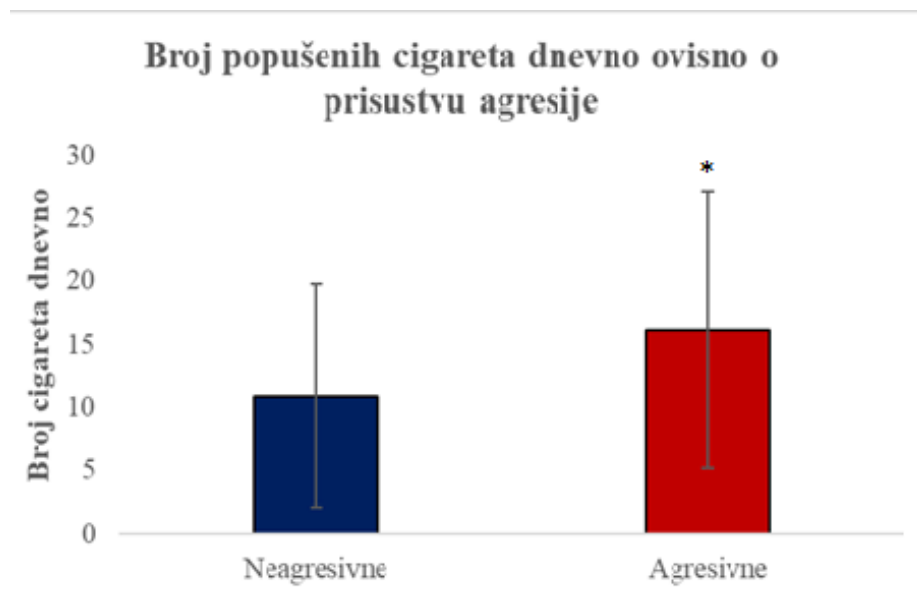
Usporedba (pomoću Student t-testa) ispitanica s obzirom na broj bodova na skali za agresiju pokazuje da su agresivne ispitanice imale značajno veći broj bodova na ukupnoj skali PANSS ( $t=4,860$ ;  $p<0.0001$ ), kao i na pozitivnoj ( $t=4,375$ ;  $p<0.0001$ ), negativnoj ( $t=3,225$ ;  $p=0,002$ ) i općoj psihopatološkoj podljestvici ( $t=3,959$ ;  $p<0.0004$ ) skale PANSS (**Tablica 4.1**) prema neagresivnim ispitanicama. Težina simptoma agresije kod agresivnih ispitanica procijenjena je ukupnim brojem bodova na ljestvici OAS te bodovima na dodatnoj PANSS proširenoj ljestvici za agresivnost (PANSS-AG), sastavljenoj od 3 čestice.

Neagresivne ispitanice imale su minimalni broj bodova na obje ljestvice, i to ukupno 0 na ljestvici OAS, te ukupno 3 (što znači da nema simptoma agresije) na PANSS-AG. Stoga se podaci vezani za agresiju kod neagresivnih ispitanica nisu uzimali u obzir u daljnjim analizama.

Uspoređena je i povezanost bodova na skalama PANSS-AG i OAS za agresivnost, pri čemu je uočena umjereno do jaka korelacija dviju (PANSS-AG i OAS) ljestvica ( $r=0,534$ ;  $p<0.0001$ ; Pearsonov koeficijent korelacije). Ti su rezultati potvrda da je korištena PANSS-AG podskala također korisna za procjenu agresije te da se može uz OAS skalu koristiti za procjenu agresivnih simptoma u shizofreniji.

## 4.2 Agresija i pušenje

U skupini ispitanica s agresijom bilo je 42 (70,0%) osobe koje puše cigarete, slično kao i kod neagresivnih ispitanica gdje ih je bilo 40 (66,7%). Dakle, zastupljenost ispitanica koje su pušile cigarete bila je slična između agresivnih i neagresivnih ispitanica. Zastupljenost ovisnosti o nikotinu bila je karakteristično visoka u obje skupine ispitanica sa shizofrenijom neovisno o prisutnosti agresije, što je provjereno  $\chi^2$ testom. Ta se zastupljenost nije razlikovala između agresivnih i neagresivnih ispitanica ( $\chi^2=0,154$ ;  $p=0,422$ ;  $\chi^2$ test).



**Slika 4.1.** Razlike u dnevnoj konzumaciji cigareta između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom; svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD). \* $p=0,020$  prema broju popušanih cigareta kod neagresivnih bolesnika, Student t-test.

Iako se zastupljenost ovisnika o nikotinu nije razlikovala između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom, broj popušanih cigareta po danu bio je značajno veći kod skupine agresivnih prema neagresivnim ispitanicima ( $t=2,380$ ;  $p=0,020$ ; Student t-test; **Slika 4.1**).



**Tablica 4.2.** Povezanost broja konzumiranih cigareta po danu s težinom pozitivnih, negativnih i općih simptoma shizofrenije te agresije kod agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
<b>PANSS</b>	r=0,084; p=608	r=0,486; <b>p=0,001</b>
<b>PANSS-POZ</b>	r=0,088; p=0,588	r=0,263; p=0,092
<b>PANSS-NEG</b>	r=0,108; p=0,508	r=0,396; <b>p=0,009</b>
<b>PANSS-GEN</b>	r=0,013; p=0,937	r=0,449; <b>p=0,003</b>
<b>PANSS-AG</b>	-	r=0,032; p=0,838
<b>OAS</b>	-	r=-0,088; p=0,580

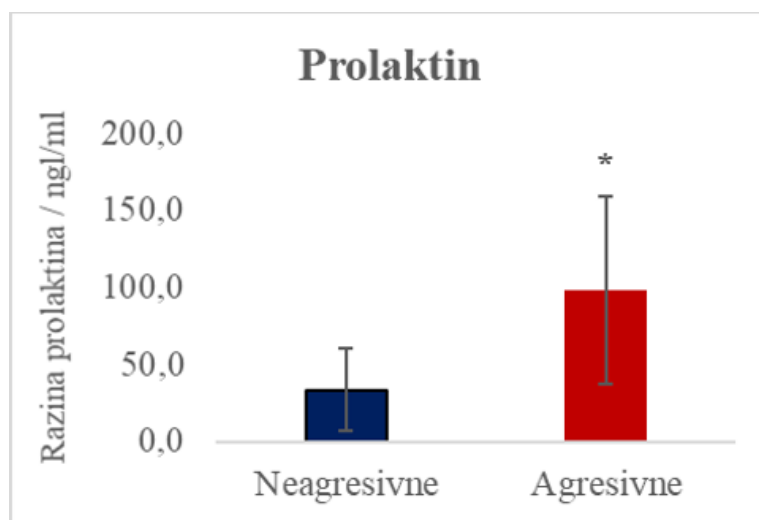
OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS; r - Pearsonov koeficijent korelacije.

Kako je većina demografskih podataka bila značajno različita između agresivnih i neagresivnih ispitanica, u daljnjim analizama ove su dvije skupine promatrane zasebno.

Osim toga, broj popušanih cigareta po danu bio je u pozitivnoj korelaciji s ukupnim bodovima na skali PANSS (r=0,486; p=0,001), bodovima na negativnoj (r=0,396; p=0,009) i općoj psihopatološkoj PANSS podljestvici (r=0,449; p=0,003), ali samo u skupini agresivnih ispitanica. Ti rezultati upućuju na zaključak da ispitanice s težim simptomima, mjereno sa brojem bodova na skali PANSS puše značajno više cigareta na dan. Kod ispitanica bez agresije nijedna psihometrijska skala nije bila značajno povezana s brojem cigareta (**Tablica 4.2**).

### 4.3 Agresija i prolaktin

Koncentracija prolaktina u serumu pacijentica određena je metodom elektrokemiluminiscencije te izražena u nanogramima po mililitru seruma (ng/ml) pri čemu se referentne vrijednosti prolaktina kod žena kreću od 2 do 30 ng/ml, izuzev u trudnoći. S obzirom da je u ispitivanom uzorku bolesnica sa shizofrenijom, liječenih antipsihoticima, raspon koncentracija prolaktina bio od 4,5 do 285,5 ng/ml, ispitanice su također bile podijeljene na one koje imaju povišeni prolaktin (>30 ng/ml), te na one koje imaju koncentraciju prolaktina u referentnom rasponu.



**Slika 4.2.** Razlike u koncentraciji prolaktina između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom; svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD). \* $p < 0.0001$  prema koncentraciji prolaktina kod neagresivnih ispitanica, Student t-test.

Student t-testom uspoređene su i razlike u koncentracijama prolaktina između agresivnih i neagresivnih ispitanica (**Slika 4.2**). Rezultati su pokazali da se koncentracije prolaktina značajno razlikovale između agresivnih i neagresivnih ispitanica ( $t=7,569$ ;  $p < 0.0001$ ; Student-t test), pri čemu su agresivne ispitanice imale značajno povećane koncentracije prolaktina u serumu prema neagresivnim ispitanicama. Ta je vrijednost prolaktina kod agresivnih ispitanica bila za 195% (skoro duplo) viša od vrijednosti prolaktina u skupini neagresivnih bolesnica sa shizofrenijom.

Kako bi utvrdili je li koncentracija prolaktina značajno povišena radi prisustva agresije ili se možda radi o utjecaju lijekova koji mogu povisiti koncentraciju prolaktina (risperidon, haloperidol, paliperidon i amisulprid), dodatno je napravljena analiza prolaktina (Mann Whitney U test) u kojoj su uspoređene agresivne i neagresivne bolesnice koje su bile liječene, ili koje nisu bile liječene risperidonom, haloperidolom, paliperidonom i amisulpridom. Između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom koje nisu primale antipsihotičnu terapiju koja povećava koncentraciju prolaktina, agresivne su ispitanice imale značajno višu koncentraciju prolaktina od neagresivnih ispitanica ( $U=154,0$ ;  $p<0,001$ ). To se potvrdilo i kod ispitanica sa shizofrenijom podijeljenih na agresivne i neagresivne, a koje su primale samo antipsihotike koji značajno povećavaju koncentraciju prolaktina, jer su agresivne prema neagresivnim ispitanicama imale značajno povišenu koncentraciju prolaktina ( $U=199,0$ ;  $p=0,017$ ). Te su analize potvrdile da je koncentracija prolaktina kod agresivnih ispitanica povišena radi agresije, a ne lijekova koji mogu povećati koncentraciju prolaktina.

Dodatno je provjerena međusobna ovisnost prolaktina i doze antipsihotika izražene u ekvivalentima klorpromazina u našem uzorku. Nakon što je linearnom regresijom potvrđena visoka međusobna povezanost dviju varijabli ( $R^2=0,318$ ;  $F=54,923$ ;  $b=0,564$ ;  $p<0,0001$ ), pri čemu porast doze antipsihotika ima vrlo velik učinak na povećanje razine prolaktina u našem uzorku ( $\eta^2=0,733$ ), u daljnjoj obradi korišteni su standardizirani reziduali dobiveni iz navedenog regresijskog modela kao korekcija koncentracije prolaktina ovisno o primljenoj dozi antipsihotika.

Višestruka linearna regresija korištena je kako bi se ispitaio utjecaj ostalih kovarijanti (dobi, pušenja i težine simptoma shizofrenije (mjerena brojem bodova na ljestvici PANSS)) kod neagresivnih ispitanica, pri čemu je korigirana koncentracija prolaktina postavljena kao zavisna varijabla, pušenje kao kategorički čimbenik, a ostale varijable kao kontinuirani prediktori. Kod agresivnih ispitanica, mjera agresivnosti mjerena brojem bodova na skali OAS uvrštena je kao dodatna kontinuirana varijabla (**Tablica 4.3**).

**Tablica 4.3.** Povezanost koncentracije prolaktina s dobi, pušenjem i težinom simptoma shizofrenije (brojem bodova na skali PANSS) te agresije (brojem bodova na skali OAS) kod agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
<b>Dob</b>	$\beta=-0,264$ ; $t=-2,050$ ; $p=0,045$	$\beta=-0,022$ ; $t=-0,244$ ; $p=0,808$
<b>Pušenje</b>	$\beta=-0,049$ ; $t=-0,378$ ; $p=0,707$	$\beta=-0,163$ ; $t=-1,722$ ; $p=0,091$
<b>PANSS</b>	$\beta=0,030$ ; $t=0,230$ ; $p=0,819$	$\beta=-0,147$ ; $t=-1,555$ ; $p=0,126$
<b>OAS</b>	-	$\beta=0,775$ ; $t=-8,345$ ; <b><math>p&lt;0.0001</math></b>
<b>Model</b>	* $R^2=0,024$ ; $F=1,475$ ; $p=0,231$	* $R^2=0,528$ ; $F=17,475$ ; <b><math>p&lt;0.0001</math></b>

\* $R^2$  -korigirani  $R^2$ ; OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; Statistička obrada je učinjena višestrukom linearnom regresijom.

Iz **Tablice 4.3.** je vidljivo da u skupini neagresivnih ispitanica, koncentracija prolaktina korigirana za dozu antipsihotika nije ovisila o pušenju niti o ukupnom broju bodova na ljestvici PANSS. Iako sam model nije imao značajnu prediktivnu vrijednost za koncentraciju prolaktina ( $p=0,231$ ), dob je pokazala moguću značajnu (marginalnu) povezanost s koncentracijom prolaktina ( $p=0,045$ ). U skupini agresivnih ispitanica, regresijski model u koji je uvrštena dob, pušenje, težina simptoma shizofrenije mjerena brojem bodova na ljestvici PANSS te težina agresivnosti mjerena brojem bodova na ljestvici OAS značajno je ovisio o koncentraciji prolaktina ( $p<0.0001$ ), pri čemu je težina agresivnih simptoma (broj bodova na ljestvici OAS) najviše doprinijela značajnosti modela ( $p<0.0001$ ), dok dob, pušenje i ukupni broj bodova na ljestvici PANSS nisu značajno utjecali na koncentraciju prolaktina (**Tablica 4.3.**).

Pearsonovim testom korelacije dodatno je ispitana ovisnost dobi i koncentracije prolaktina kod neagresivnih, ali i agresivnih ispitanica. Kod neagresivnih ispitanica potvrđena je značajna iako marginalna negativna korelacija dobi i koncentracije prolaktina ( $r=-0,265$ ;  $p=0,041$ ), dok se ta značajna korelacija gubi kod agresivnih ispitanica ( $r=0,019$ ;  $p=0,884$ ).

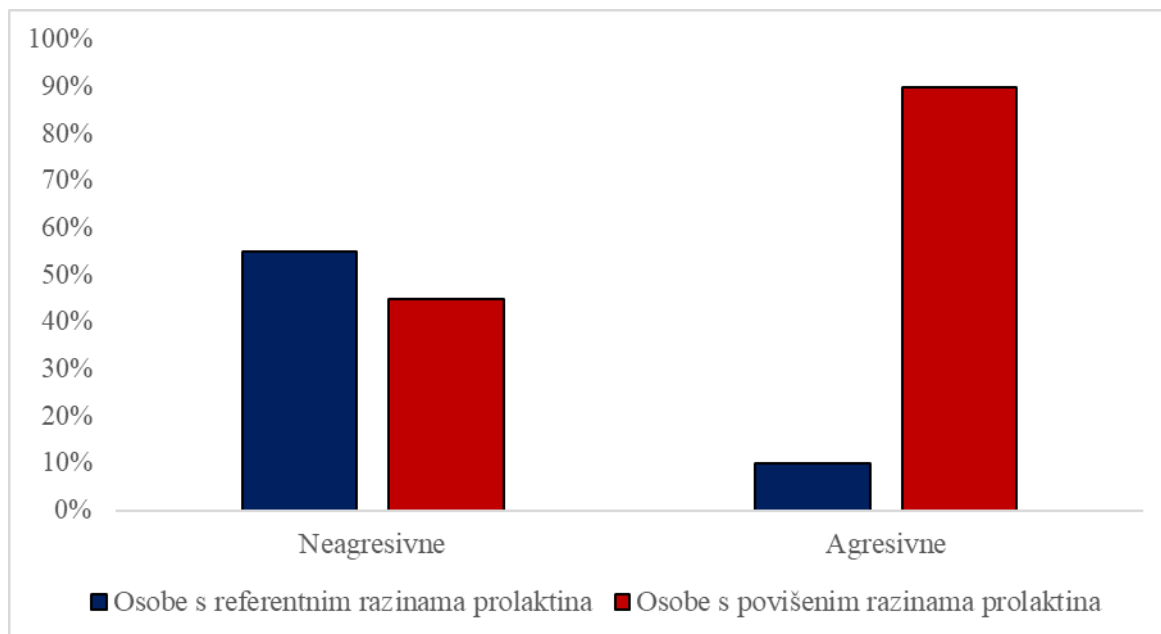
**Tablica 4.4.** Povezanost korigirane koncentracije prolaktina sa pozitivnim, negativnim i općim simptomima shizofrenije, kao i s težinom agresije kod ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
<b>PANSS-UK</b>	r=0,017; p=0,897	r=-0,012; p=0,930
<b>PANSS-POZ</b>	r=-0,013; p=0,924	r=-0,123; p=0,350
<b>PANSS-NEG</b>	r=0,108; p=0,412	r=0,089; p=0,498
<b>PANSS-GEN</b>	r=-0,079; p=0,547	r=-0,033; p=0,804
<b>PANSS-AG</b>	-	r=0,464; <b>p&lt;0.0001</b>
<b>OAS</b>	-	r=0,710; <b>p&lt;0.0001</b>

OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS-UK – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS; r - Pearsonov koeficijent korelacije

Nadalje, koncentracija prolaktina uspoređena je sa svim bodovima na PANSS podskalama u obje grupe ispitanica, kao i s bodovima na ljestvicama za mjerenje jačine agresivnih simptoma (PANSS-AG i OAS) u podgrupi agresivnih ispitanica (**Tablica 4.4.**).

Potvrđeno je da ukupni broj bodova na skali PANSS nije povezan s koncentracijom prolaktina, kao što i koncentracija prolaktina nije značajno povezana s bodovima na pozitivnoj, negativnoj i općoj psihopatološkoj podljestvici skale PANSS niti kod agresivnih niti kod neagresivnih ispitanica. Međutim, broj bodova na podljestvici PANSS-AG za agresivnost, kao i broj bodova na skali OAS, značajno je korelirao s koncentracijom prolaktina, pri čemu je viša koncentracija prolaktina, korigirana za dozu antipsihotika, odgovarala većem broju bodova na obje ljestvice (**Tablica 4.4.**). Ti su rezultati potvrdili da je u ovoj studiji povišena koncentracija prolaktina povezana s agresijom u ispitanica sa shizofrenijom.



**Slika 4.3.** Raspodjela ispitanica s normalnim i povišenim koncentracijama prolaktina ( u % ) u serumu kod agresivnih i neagresivnih ispitanica; svi su rezultati prikazani kao postotci koncentracije prolaktina.

Od ukupno 120 ispitivanih žena, samo njih 39 (32%) je imalo koncentraciju prolaktina u serumu koja je odgovarala referentnim intervalima, dok je njih 81 (68%) imalo koncentraciju prolaktina veću od 30 ng/ml (**Slika 4.3**). Od toga je kod agresivnih ispitanica njih 54 (90%) bilo s povišenom koncentracijom prolaktina, dok ih je samo 6 (10%) imalo koncentracije prolaktina uobičajene za žene. Kod neagresivnih ispitanica, zastupljenije su bile one s normalnim vrijednostima prolaktina kojih je bilo 33 (55%), dok je 27 (45%) neagresivnih ispitanica imalo povišene koncentracije prolaktina (**Slika 4.3**).

Iako su razlike u zastupljenosti između skupina na prvi pogled očigledne, kako bi se utvrdilo postoji li značajna razlika, uzevši u obzir i primane doze antipsihotika, korišten je hijerarhijski model binarne logističke regresije, pri čemu je zavisna binarna kategorička varijabla bila povećana koncentracija prolaktina (DA/NE) u serumu.

**Tablica 4.5.** Hijerarhijski model binarne logističke regresije koji pokazuje ovisnost povišenih koncentracija prolaktina (DA/NE) o dozi antipsihotika i prisustvu agresije.

	<b>Blok 1</b>	<b>Blok 2</b>
<b>Ekvivalent klorpromazina</b>	1,004 (1,001-1,003)	1,000 (0,997-1,003)
<b>Agresivnost (DA/NE)</b>	-	10,989 (3,536-34,156)
<b>Model</b>	$\chi^2=8,243$ ; $df=1$ ; <b>p=0,004</b>	$\chi^2=29,753$ ; $df=2$ ; <b>p&lt;0.0001</b>

Rezultati su prikazani kao omjer izgleda (OR, eng. *odds ratio*) i 95% interval pouzdanosti (CI, eng. *confidence interval*) za svaku varijablu. Statistika: korišten je hijerarhijski model binarne logističke regresije.

U prvom bloku logističke regresije uključena je ekvivalentna doza klorpromazina kao kontinuirana kovarijanta, dok je u drugom bloku uključeno prisustvo agresije kao nezavisna binarna varijabla (**Tablica 4.5.**). Iz regresijskog modela je vidljivo da više doze lijekova značajno utječu na vjerojatnost povišene koncentracije prolaktina ( $\chi^2=8,243$ ;  $p=0,004$ ), međutim dodavanjem prisustva agresije kao dodatne kategoričke varijable značajno se povećava prediktivna moć modela ( $\chi^2=29,753$ ;  $p<0.0001$ ). Iz tih rezultata (**Tablica 4.5**) se može zaključiti da agresija značajno utječe na povećanje koncentracije prolaktina.

Agresivne ispitanice sa shizofrenijom imaju 11 puta veću vjerojatnost da će imati i koncentraciju prolaktina višu od referentnih vrijednosti na visokoj razini statističke značajnosti, čak i kad se ti rezultati kontroliraju za primljene doze terapije antipsihoticima.

Analiza kovarijance (ANCOVA) korištena je kako bi se istražile razlike u težini simptoma shizofrenije te stupnjevima agresije mjerene brojem bodova na skalama PANSS-AG i OAS između ispitanica s normalnim i povišenim prolaktinom podijeljenih prema prisustvu agresije na agresivne i neagresivne ispitanice sa shizofrenijom. Svi su rezultati istovremeno kontrolirani za primljenu dozu antipsihotika koja je postavljena kao kontinuirana kovarijaba (**Tablica 4.6** i **Tablica 4.7**). Podatci su prikazani posebno za neagresivne (**Tablica 4.6**) i posebno za agresivne (**Tablica 4.7**) ispitanice.

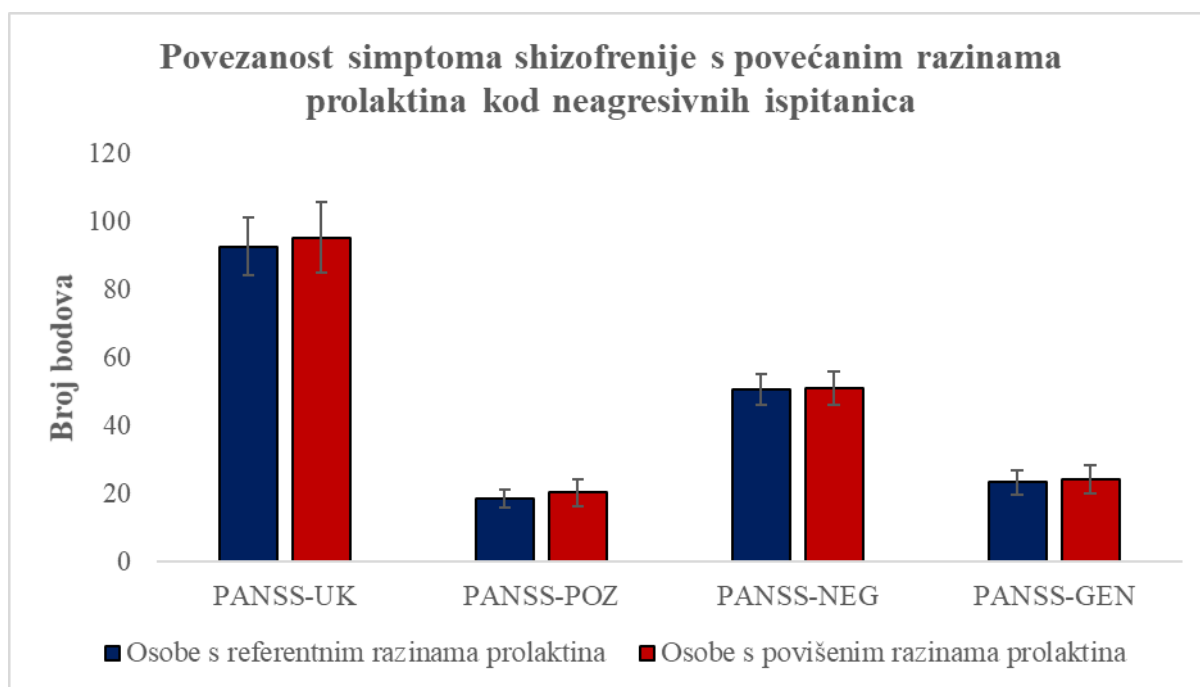
**Tablica 4.6.** Razlike u težini simptoma shizofrenije kod neagresivnih ispitanica između onih s normalnom i povišenom razinom prolaktina uzimajući u obzir i primljene doze lijekova

	<b>Ekvivalent klorpromazina</b>	<b>Povišen prolaktin (DA/NE)</b>	<b>Model</b>
<b>PANSS-UK</b>	F=5,648; <b>p=0,021</b>	F=1,599; p=0,211	*R <sup>2</sup> =0,078; F=3,498; <b>p=0,037</b>
<b>PANSS-POZ</b>	F=2,327; p=0,133	F=1,264; p=0,266	*R <sup>2</sup> =0,024; F=1,723; p=0,188
<b>PANSS-NEG</b>	F=3,075; p=0,085	F=2,406; p=0,126	*R <sup>2</sup> =0,052; F=2,626; p=0,081
<b>PANSS-GEN</b>	F=4,969; p=0,030	F=0,045; p=0,834	*R <sup>2</sup> =0,048; F=2,491; p=0,092

\*R<sup>2</sup>- korigirani R<sup>2</sup>, PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-UK – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS.

Kod neagresivnih ispitanica (**Tablica 4.6**) ukupni broj bodova na skali PANSS, kao ni bodovi na podskalama pozitivnih, negativnih i općih simptoma shizofrenije nisu bili značajno različiti kod žena s normalnom i povišenom razinom prolaktina (**Slika 4.4**). Analiza kovarijance (ANCOVA) je pokazala da nema razlike u težini simptoma shizofrenije te stupnjevima agresije mjerene bodovima na skalama PANSS-AG i OAS između ispitanica s normalnim i povišenim prolaktinom kod neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom, kada se rezultati korigiraju za primljenu dozu antipsihotika. Jedini značajni učinak detektiran je između doze antipsihotika i ukupnog broja bodova na skali PANSS kod neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom (p=0,021).





**Slika 4.4.** Moguće razlike u težini simptoma shizofrenije mjerene ljestvicom PANSS kod neagresivnih ispitanica između onih s normalnom i onih s povišenom razinom prolaktina; Svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD); PANSS-UK - ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS.

Nije bilo značajne povezanosti između simptoma shizofrenije mjerenim brojem bodova na skali PANSS i njezinim podskalama i koncentracijom prolaktina kod ispitanica s normalnom i povišenim vrijednostima prolaktina u skupini neagresivnih ispitanica (**Slika 4.4**).

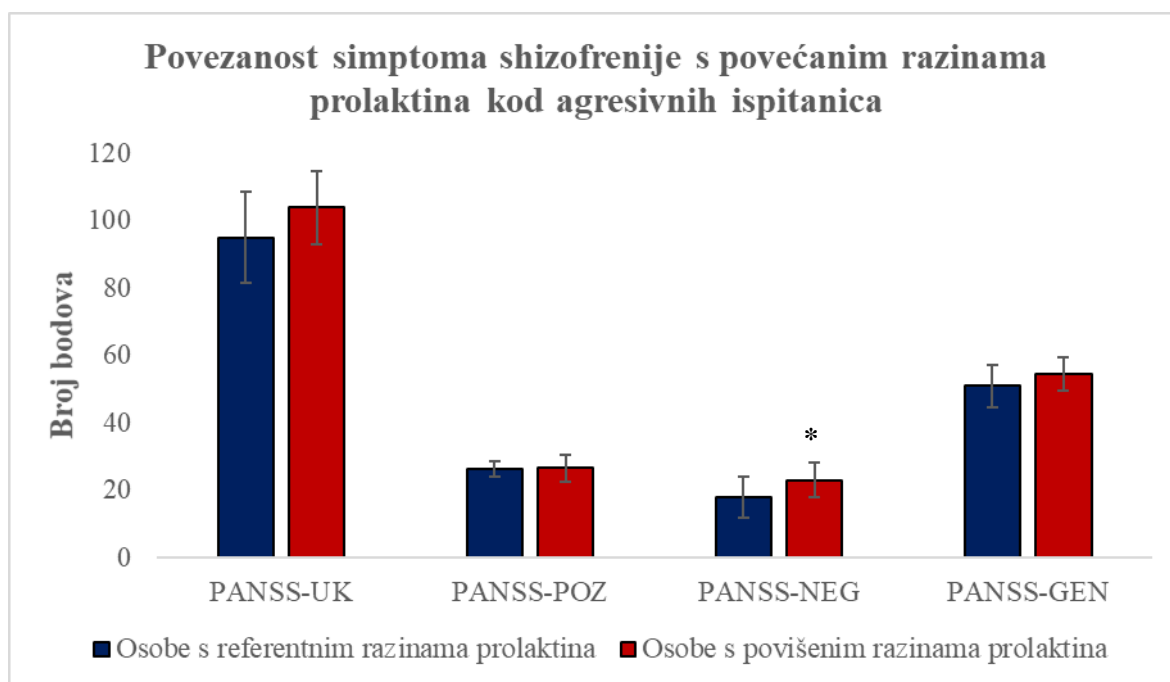
Kod agresivnih ispitanica (**Tablica 4.7.**) ukupni broj bodova na skali PANSS, kao ni bodovi na podskalama pozitivnih i općih psihopatoloških simptoma shizofrenije nisu bili značajno različiti kod žena s normalnom i povišenom razinom prolaktina. Broj bodova na podljestvici PANSS za agresivnost također nije bio značajno različit između ispitanica s normalnom i povišenom razinom prolaktina kada se uzme u obzir korekcija za dozu antipsihotika (**Tablica 4.7**).

**Tablica 4.7.** Razlike u težini simptoma shizofrenije i agresije kod agresivnih ispitanica između onih s normalnom i povišenom razinom prolaktina uzimajući u obzir i primljene doze lijekova

	Ekvivalent klorpromazina	Povišen prolaktin (DA/NE)	Model
<b>PANSS-UK</b>	F=7,664; p=0,001	F=3,374; p=0,071	*R <sup>2</sup> =0,184; F=7,664; p=0,001
<b>PANSS-POZ</b>	F=2,111; p=0,152	F=0,001; p=0,982	*R <sup>2</sup> =0,002; F=1,061; p=0,353
<b>PANSS-NEG</b>	F=7,547; <b>p=0,008</b>	F=4,843; <b>p=0,032</b>	*R <sup>2</sup> =0,158; F=6,549; <b>p=0,003</b>
<b>PANSS-GEN</b>	F=9,799; p=0,003	F=2,399; p=0,127	*R <sup>2</sup> =0,154; F=6,386; p=0,003
<b>PANSS-AG</b>	F=13,274; p=0,001	F=1,547; p=0,219	*R <sup>2</sup> =0,185; F=7,684; p=0,001
<b>OAS</b>	F=20,179; <b>p=3,5E-5</b>	F=9,157; <b>p=0,004</b>	*R <sup>2</sup> =0,329; F=15,466; <b>p&lt;0.0001</b>

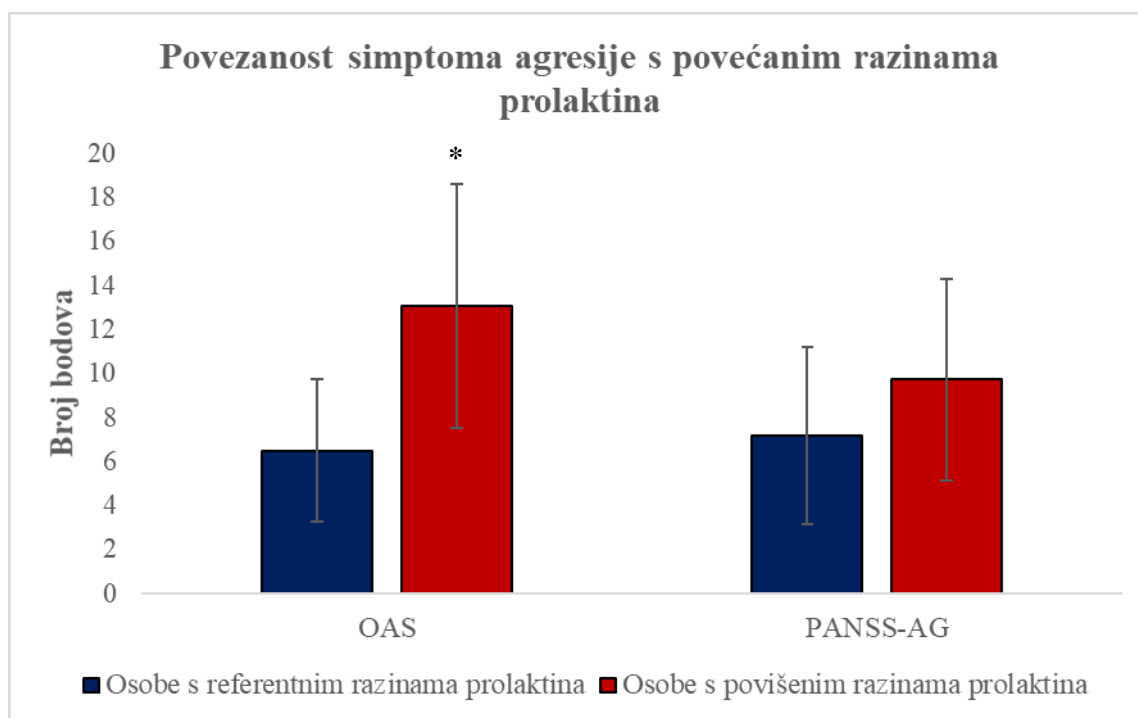
\*R<sup>2</sup>- korigirani R<sup>2</sup>, OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS.

Međutim, kod agresivnih ispitanica (**Tablica 4.7.**) je broj bodova na PANSS podljestvici negativnih simptoma (**Slika 4.5**) te broj bodova na ljestvici OAS (**Slika 4.6**) koja mjeri agresivne simptome bio značajno povećan kod žena s povišenom koncentracijom prolaktina, prema agresivnim ispitanicama sa normalnim vrijednostima prolaktina.



**Slika 4.5.** Razlike u težini simptoma shizofrenije mjerene ljestvicom PANSS kod agresivnih ispitanica između ispitanica s normalnom i onih s povišenom koncentracijom prolaktina; Svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD); PANSS-UK – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS; \*  $p=0,032$ ; ANCOVA.

Kod agresivnih ispitanica (**Slika 4.5**) značajna ( $p=0.032$ ; ANCOVA) je povezanost utvrđena između većeg broja negativnih simptoma (tj. broja bodova na PANSS podljestvici negativnih simptoma) s povišenom koncentracijom prolaktina prema agresivnim ispitanicima sa normalnim vrijednostima prolaktina.



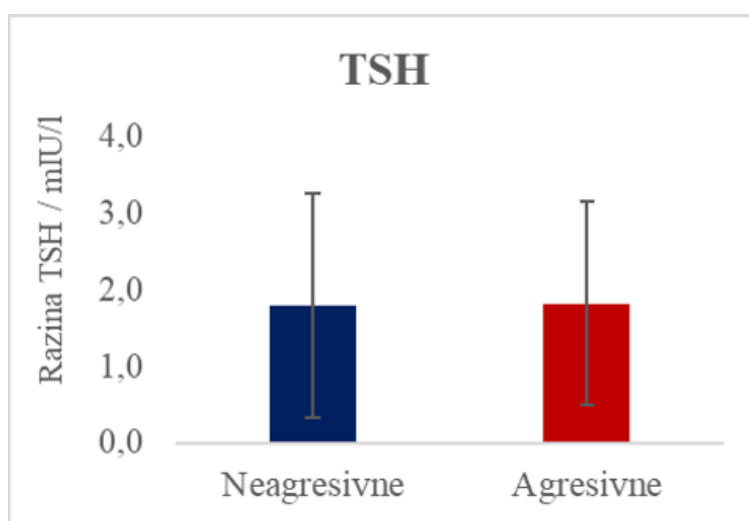
**Slika 4.6.** Razlike u težini simptoma agresije mjerene ljestvicom otvorene agresivnosti (OAS) kod agresivnih ispitanica između onih s normalnom i povišenom koncentracijom prolaktina; svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD); OAS- ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; \* $p=0,004$ ; ANCOVA.

U agresivnih ispitanica sa shizofrenijom (**Slika 4.6**), povezanost simptoma agresije s povećanom koncentracijom prolaktina utvrđena je kod ispitanica s većim brojem agresivnih simptoma mjerenih brojem bodova na ljestvici OAS ( $p=0,004$ ; ANCOVA). Naime, ispitanice sa značajno većim brojem agresivnih simptoma bile su i one s povišenom koncentracijom prolaktina, prema agresivnim ispitanicama sa normalnim vrijednostima prolaktina (**Slika 4.6**).

Budući da se agresija usmjerena prema sebi očituje u suicidalnom ponašanju, istražena je moguća povezanost koncentracije prolaktina i suicidalnog ponašanja. U skupini agresivnih ispitanica, 18 (30%) od njih 60 pokazalo je suicidalno ponašanje ili je pokušalo suicid, dok su skupini neagresivnih nijedna ispitanica nije bila suicidalna. Uspoređene su koncentracije serumskog prolaktina između suicidalnih i nesuicidalnih ispitanica s agresijom, te nisu pronađene značajne razlike između ovih dviju grupa ( $t=0,695$ ;  $p=0,490$ ). Ti su rezultati pokazali da suicidalno ponašanje nije povezano s povišenom koncentracijom prolaktina.

## 4.4 Agresija i tireoidni stimulirajući hormon (TSH)

Koncentracija TSH u serumu pacijentica određena je metodom elektrokemiluminiscencije te izražena u miliinternacionalnim jedinicama po litri (mIU/l) pri čemu se referentnim intervalom smatraju vrijednosti između 0,5 i 4,0 mIU/l. U ispitivanom uzorku raspon koncentracija TSH bio je od 0,15 – 8,49 mIU/l.



**Slika 4.7.** Koncentracija TSH između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom; svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD).

Nisu utvrđene značajne razlike u koncentraciji TSH ( $t=-0,112$ ;  $p=0,911$ ; Student t-test), između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom (**Slika 4.7**). Koncentracija TSH nije se značajno razlikovala između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom.

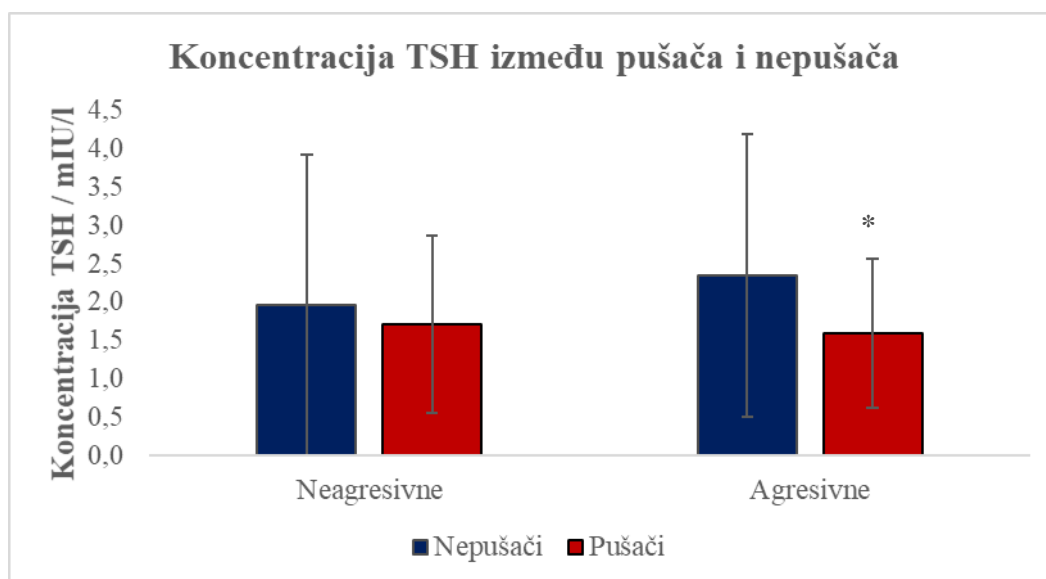
Višestrukom linearnom regresijom istražen je utjecaj doze antipsihotika izražene u ekvivalentnim dozama klorpromazina, te dobi, pušenja i težine simptoma shizofrenije (mjerene brojem bodova na ljestvici PANSS) na koncentraciju TSH u serumu agresivnih i neagresivnih ispitanica (**Tablica 4.8**).

**Tablica 4.8.** Povezanost koncentracije TSH s dozom antipsihotika, te s dobi, pušenjem i težinom simptoma shizofrenije (bodovi na skali PANSS) te agresije (bodovina skali OAS) kod agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
<b>Ekvivalent klorpromazina</b>	$\beta=-0,066$ ; $t=-0,452$ ; $p=0,653$	$\beta=-0,018$ ; $t=-0,117$ ; $p=0,907$
<b>Dob</b>	$\beta=-0,040$ ; $t=-0,287$ ; $p=0,775$	$\beta=-0,209$ ; $t=-1,639$ ; $p=0,107$
<b>Pušenje</b>	$\beta=-0,067$ ; $t=-0,495$ ; $p=0,622$	$\beta=-0,335$ ; $t=-2,525$ ; $p=0,015$
<b>PANSS</b>	$\beta=-0,037$ ; $t=-0,261$ ; $p=0,795$	$\beta=0,023$ ; $t=-0,169$ ; $p=0,867$
<b>OAS</b>	-	$\beta=0,253$ ; $t=1,763$ ; $p=0,084$
<b>Model</b>	* $R^2=0,016$ ; $F=0,218$ ; $p=0,927$	* $R^2=0,089$ ; $F=2,154$ ; $p=0,073$

\* $R^2$  - korigirani  $R^2$ ; OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije

Doza antipsihotika izražena u ekvivalentnim dozama klorpromazina, dob, pušenja i težina simptoma shizofrenije (mjerena brojem bodova na ljestvici PANSS) u ovom modelu nije statistički značajno utjecala na koncentraciju TSH u skupini agresivnih ili u skupini neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom (**Tablica 4.8**).



**Slika 4.8.** Razlike u koncentraciji TSH između pušačica i nepušačica kod ispitanica sa shizofrenijom podijeljenih na agresivne i neagresivne ispitanice; svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD); \* $p=0,004$ ; Student t-test.

Unatoč tome što sam model nije imao značajnog utjecaja na TSH, pušenje se pokazalo potencijalno značajnom varijablom u skupini agresivnih ispitanica ( $p=0,015$ ; višestruka linearna regresija). Stoga je koncentracija TSH dodatno ispitana između ispitanica pušača i nepušača i to Student t-testom (**Slika 4.8**) te je izračunata korelacija između koncentracije TSH i broja popušanih cigareta dnevno pomoću Pearsonovog testa korelacije.

Kako je i očekivano, kod neagresivnih ispitanica (**Slika 4.8**) nije bilo značajne razlike između ispitanica koje puše cigarete i ispitanica koje nisu ovisnice o nikotinu ( $t=0,590$ ;  $p=0,558$ ; Student t-test). Također, koncentracija TSH nije značajno korelirala s brojem popušanih cigareta po danu ( $r=-0,143$ ;  $p=0,377$ ; Pearsonov test korelacije), iako je postojao trend smanjivanja koncentracije TSH s povećanjem broja cigareta. Međutim, kod agresivnih ispitanica (**Slika 4.8**), bolesnice koje su pušile cigarete imale su značajno nižu koncentraciju TSH prema agresivnim bolesnicama nepušačicama ( $t=2,060$ ;  $p=0,004$ ; Student t-test). Osim toga, utvrđeno je da su se vrijednosti TSH značajno smanjivale s povećanjem broja konzumiranih cigareta dnevno ( $r=-0,324$ ;  $p=0,036$ ; Pearsonov test korelacije).

**Tablica 4.9.** Povezanost koncentracije TSH sa pozitivnim, negativnim i općim psihopatološkim simptomima shizofrenije, kao i s težinom agresije kod ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
PANSS-UK	r=-0,065; p=0,626	r=-0,017; p=0,895
PANSS-POZ	r=-0,170; p=0,198	r=0,059; p=0,655
PANSS-NEG	r=0,027; p=0,841	r=-0,026; p=0,843
PANSS-GEN	r=-0,042; p=0,754	r=-0,061; p=0,644
PANSS-AG	-	r=0,226; p=0,082
OAS	-	r=0,179; p=0,172

OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju; PANSS-GEN - zbroj općih simptoma PANSS-a; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma PANSS-a; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma PANSS-a; r - Pearsonov koeficijent korelacije.

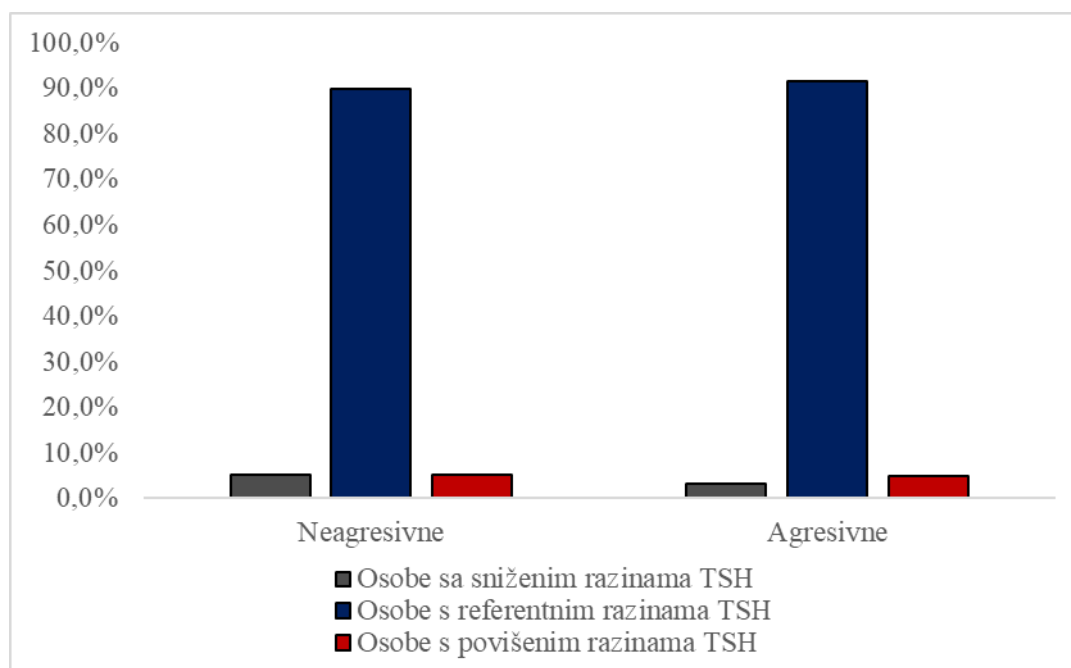
Koncentracija TSH nije bila značajno povezana s pozitivnim, negativnim i općim psihopatološkim simptomima shizofrenije (mjenim brojem bodova na skali PANSS i njezinim podskalama), kao niti s težinom agresije (određenom brojem bodova na skali OAS) kod agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom (**Tablica 4.9.**). Dakle, jače izraženi simptomi agresije nisu bili značajno povezani s koncentracijom TSH (**Tablica 4.9.**).

U obje grupe bolesnika, ovisnost težine simptoma na ljestvici PANSS i podljestvicama pozitivnih, negativnih i općih psihopatoloških simptoma shizofrenije, te agresivnih simptoma procijenjenih brojem bodova na skalama OAS i brojem bodova na podskalom PANSS-AG za agresiju istražena je Pearsonovim testom korelacije. Broj bodova na svim podskalama PANSS i broj bodova na skali OAS, kao ni ukupni broj bodova, nije značajno korelirao s koncentracijom TSH u serumu agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom.

U našem ukupnom uzorku 90,8% ispitanica imale su koncentraciju TSH u granicama normalnih referentnih vrijednosti, 4,2% ispitanica je imalo sniženu koncentraciju TSH, 5,0% ispitanica je pokazalo povišenu koncentraciju TSH, dok za jednu ispitanicu nije bilo podataka.



Kada su ispitanice podijeljene prema gresivnom ponašanju na agresivne i neagresivne i prema vrijednostima TSH na one sa sa sniženim, normalnim i povišenim koncentracijom TSH, pronađenoje da su u skupini neagresivnih ispitanica 3 (5,1%) ispitanice imale sniženi TSH u krvi, 3 (5,1%) ispitanice su imale povišeni TSH, dok su preostale 53 (89,9%) ispitanice imale normalne vrijednosti TSH (**Slika 4.9**).



**Slika 4.9.** Raspodjela ispitanica sa sniženim, normalnim i povišenim koncentracijom TSH u serumu agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom; rezultati su prikazani kao postotci koncentracije TSH.

Kod skupine agresivnih ispitanica podijeljenih na one sa sniženim, normalnim i povišenim koncentracijom TSH, pronađena je slična raspodjela: 2 (3,3%) su ispitanice imale sniženi TSH, 3 (5%) ispitanice povišeni TSH, a ostalih 55 ispitanica (91,7%) imale su vrijednosti TSH unutar referentnih intervala (**Slika 4.9**). Zastupljenost pojedinih skupina nije se značajno razlikovala između agresivnih i neagresivnih ispitanica ( $\chi^2=0,229$ ;  $df=2$ ;  $p=0,892$ ; **Slika 4.9**).

Analiza varijance (ANOVA) korištena je kako bi se istražile razlike u težini simptoma shizofrenije mjerene brojem bodova na skalama PANSS te stupnjevima agresije mjerene brojem bodova na skalama PANSS-AG i brojem bodova na skali OAS između ispitanica sa

sniženim, normalnim i povišenim TSH podijeljenih prema prisustvu ili odsustvu agresije (Tablica 4.10).

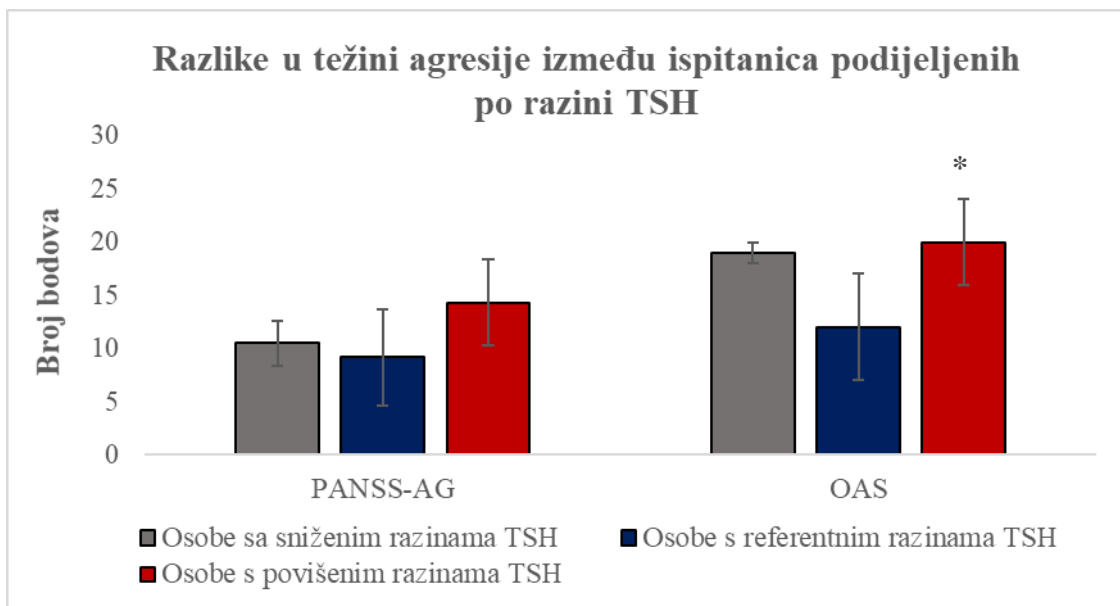
**Tablica 4.10.** Razlike u težini simptoma shizofrenije i agresije prikazane kao srednja vrijednost±SD između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom sa sniženom, normalnom i povišenom koncentracijom TSH

	Neagresivne				Agresivne			
	↓TSH	↔TSH	↑TSH	Statistika*	↓TSH	↔TSH	↑TSH	Statistika*
<b>PANSS-UK</b>	87±8	94±10	90±9	F=1,037; p=0,361	107±21	103±11	100±5	F=0,223; p=0,800
<b>PANSS-POZ</b>	21±3	24±3	22±3	F=1,142; p=0,326	24±2	27±4	27±1	F=0,650; p=0,526
<b>PANSS-NEG</b>	18±4	20±5	19±3	F=0,180; p=0,835	27±8	22±5	20±5	F=0,797; p=0,456
<b>PANSS-GEN</b>	48±3	51±4	50±6	F=1,077; p=0,348	57±11	54±5	53±1	F=0,316; p=0,730
<b>PANSS-AG</b>				-	11±2	9±5	14±4	F=1,955; p=0,151
<b>OAS</b>				-	19±1	12±5	20±4	F=4,626; <b>p=0,014</b>

↓TSH– ispitanice sa sniženom razinom TSH; ↔TSH- ispitanice sa normalnom razinom TSH; ↑TSH - ispitanice sa povišenom razinom TSH; OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS; rezultati su prikazani kao srednja vrijednost±SD; \*p=0.014; ANOVA.

Nisu pronađene značajne (ANOVA) razlike u simptomima shizofrenije, mjerene brojem bodova na skalama PANSS te stupnjevima agresije mjerene brojem bodova na skali PANSS-AG između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom sa sniženom, normalnom i povišenom koncentracijom TSH (Tablica 4.10). Dakle, ukupan broj bodova na skali PANSS,

te na PANSS podskalama nije se značajno razlikovao između skupina sa sniženim, referentnim i povišenim vrijednostima koncentracije TSH niti kod agresivnih niti kod neagresivnih ispitanica (**Tablica 4.10**). Međutim, pronađena je značajna povezanost između agresije određene brojem bodova na ljestvici OAS između skupina sa sniženim, referentnim i povišenim vrijednostima koncentracije TSH kod agresivnih ispitanica ( $p=0,014$ ; ANOVA), **Tablica 4.10**.



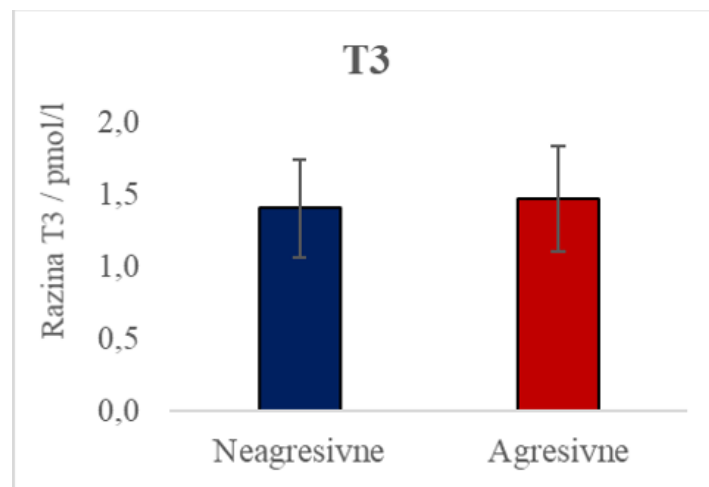
**Slika 4.10.** Razlike u težini agresije između ispitanica sa sniženom, normalnom i povišenom koncentracijom TSH u serumu kod agresivnih ispitanica sa shizofrenijom; svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD); OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; \*  $p=0.042$ ; Tukeyev test nakona ANOVA-e.

Na **Slici 4.10.** je prikazano da se kod agresivnih ispitanica, broj bodova na PANSS-AG ljestvici nije značajno razlikovao između skupina ( $p=0,151$ ; ANOVA). Međutim, značajno se razlikovao broj bodova ostvaren na ljestvici OAS (koja mjeri agresivne simptome) između ispitanica sa sniženom, normalnom i povišenom koncentracijom TSH u serumu ( $p=0,014$ ; ANOVA). Post-hoc Tukeyevim testom utvrđeno da je su ispitanice s povišenom koncentracijom TSH imale značajno ( $p=0,042$ ) veće simptome agresije od onih s normalnom koncentracijom TSH (**Slika 4.10**).

Kako bi odredili moguću povezanost između auto-agresivnog ili suicidalnog ponašanja i koncentracije TSH, uspoređena je koncentracija TSH između suicidalnih i nesuicidalnih ispitanica sa shizofrenijom. Unutar neagresivne skupine ispitanica nije bilo suicidalnih ispitanica. Koncentracije TSH nisu se značajno razlikovale između suicidalnih (N=18) i nesuicidalnih (N=42) agresivnih ispitanica ( $t=1,280$ ;  $p=0,206$ ; Student t-test). Ti su podatci pokazali da se koncentracija TSH ne razlikuje između suicidalnih i nesuicidalnih ispitanica sa shizofrenijom.

## 4.5 Agresija i trijodtironin (T3)

Koncentracija T3 u krvi ispitanica određena je metodom elektrokemiluminiscencije, izražena je u pikomolima po litri seruma (pmol/l), pri čemu se fiziološkim intervalom smatraju vrijednosti između 2,9 i 4,9 pmol/l. U ispitivanom uzorku raspon koncentracija T3 kretao se od 1,7 do 2,7 pmol/l te su ispitanice dodatno podijeljene na one koje su imale sniženi T3 te one koje su imale vrijednosti T3 u referentnim intervalima.



**Slika 4.11.** Koncentracija TSH između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom; svi su rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD).

Nije bilo značajnih razlika u koncentraciji T3 ( $t=-1,024$ ;  $p=0,308$ ; Student t-test) između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom (**Slika 4.11**). Koncentracija T3 nije bila povezana sa agresijom u shizofreniji.

Iako nisu utvrđene značajne razlike u koncentraciji T3 između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom, pokušali smo utvrditi mogući utjecaj različitih zbunjujućih varijabli na koncentraciju T3. Radi toga je višestrukom linearnom regresijom ispitan utjecaj doze antipsihotika izražene u ekvivalentnim dozama klorpromazina, dobi, pušenja i težine simptoma shizofrenije (određene brojem bodova na skalama PANSS i OAS) na koncentraciju T3 u serumu agresivnih i neagresivnih ispitanica (**Tablica 4.11**).

**Tablica 4.11.** Povezanost koncentracije T3 s dozom antipsihotika, dobi, pušenja i težinom simptoma shizofrenije (broj bodova na skali PANSS) te agresije (broj bodova na skali OAS) kod agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
<b>Ekvivalent klorpromazina</b>	b=0,046; t=0,321; p=0,749	b=0,067; t=0,397; p=0,693
<b>Dob</b>	b=0,161; t=1,169; p=0,247	b=0,096; t=0,702; p=0,485
<b>Pušenje</b>	b=0,026; t=0,193; p=0,847	b=-0,115; t=-0,807; p=0,423
<b>PANSS</b>	b=-0,104; t=-0,740; p=0,463	b=-0,008; t=-0,056; p=0,956
<b>OAS</b>		b=-0,142; t=-0,925; p=0,359
<b>Model</b>	*R <sup>2</sup> =0,039; F=0,549; p=0,700	*R <sup>2</sup> =0,044; F=0,779; p=0,495

\*R<sup>2</sup> -korigirani R<sup>2</sup>; OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije

Višestruka linearna regresija je potvrdila da doza antipsihotika izražena u ekvivalentnim dozama klorpromazina, dob, pušenje i težina simptoma shizofrenije (mjerena ukupnim brojem bodova na ljestvicama PANSS i OAS) nije statistički značajno utjecala na koncentraciju T3 kod agresivnih i neagresivnih ispitanica (**Tablica 4.11**).

Ovisnost težine simptoma shizofrenije (ukupni broj bodova na skali PANSS te podskalama pozitivnih, negativnih i općih psihopatoloških simptoma) kao i težina agresije (procijenjena prema skalama OAS i PANSS-AG) s koncentracijom T3, dodatno je ispitana Pearsonovim testom korelacije (**Tablica 4.12**).

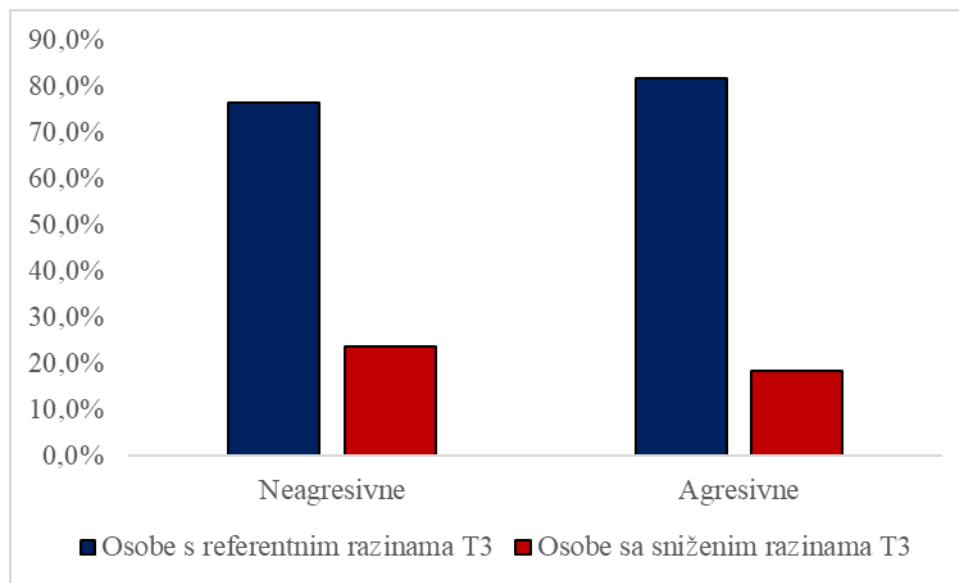
**Tablica 4.12.** Povezanost koncentracije T3 sa pozitivnim, negativnim i općim simptomima shizofrenije, kao i s težinom agresije kod ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
PANSS-UK	$r=-0,083$ ; $p=0,532$	$r=-0,030$ ; $p=0,760$
PANSS-POZ	$r=-0,036$ ; $p=0,789$	$r=0,188$ ; $p=0,151$
PANSS-NEG	$r=-0,049$ ; $p=0,714$	$r=-0,114$ ; $p=0,387$
PANSS-GEN	$r=-0,109$ ; $p=0,412$	$r=-0,119$ ; $p=0,366$
PANSS-AG	-	$r=-0,087$ ; $p=0,510$
OAS	-	$r=-0,130$ ; $p=0,323$

OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS.; r - Pearsonov koeficijent korelacije.

Međutim, rezultati Pearsonovog koeficijenta korelacije su potvrdili zaključke nastale evaluacijom rezultata pomoću višestruke linearne regresije: koncentracija T3 nije značajno ovisila o težini simptoma shizofrenije niti agresije niti kod jedne skupine ispitanica sa shizofrenijom (**Tablica 4.12**).

U istraživanoj skupini, niti jedna ispitanica nije imala povišene vrijednosti T3, dok ih je ukupno 21% imalo koncentraciju T3 ispod referentnih intervala. Unutar ispitanica sa sniženim vrijednostima T3, 14 (23,7%) ispitanica je pripadalo u skupinu neagresivnih shizofrenih ispitanica, dok je 11 (18,3%) ispitanica bilo agresivnih. Ispitanice s referentnim vrijednostima T3 bilo je 45 (76,3%) u skupini neagresivnih, te 49 (81,7%) kod agresivnih ispitanica (**Slika 4.12**).



**Slika 4.12.** Raspodjela ispitanica sa sniženim i normalnim vrijednostima T3 u serumu agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom; svi su rezultati prikazani kao postotci koncentracije T3.

Distribucija ispitanica sa sniženim T3 nije se značajno razlikovala između grupa ispitanica podijeljenih po agresiji ( $\chi^2=0,522$ ;  $df=2$ ;  $p=0,470$ ), **Slika 4.12.**

Moguće razlike u težini simptoma shizofrenije i agresije između ispitanica sa sniženim i normalnim koncentracijama T3 ispitane su Student t-testom kod agresivnih i neagresivnih ispitanica (**Tablica 4.13**).



**Tablica 4.13.** Razlike u težini simptoma shizofrenije i agresije prikazane kao srednja vrijednost $\pm$ SD između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom sa sniženom i normalnom koncentracijom T3

	Neagresivne			Agresivne		
	↓T3	↔T3	Statistika*	↓T3	↔T3	Statistika*
PANSS-UK	94 $\pm$ 11	93 $\pm$ 9	t=-0,306; p=0,761	102 $\pm$ 11	103 $\pm$ 11	t=0,244; p=0,808
PANSS-POZ	23 $\pm$ 3	24 $\pm$ 3	t=0,928; p=0,358	26 $\pm$ 3	27 $\pm$ 4	t=0,649; p=0,519
PANSS-NEG	20 $\pm$ 5	19 $\pm$ 5	t=-0,726; p=0,471	22 $\pm$ 6	22 $\pm$ 5	t=0,175; p=0,862
PANSS-GEN	51 $\pm$ 4	50 $\pm$ 4	t=-0,684; p=0,497	54 $\pm$ 5	54 $\pm$ 5	t=-0,155; p=0,878
PANSS-AG			-	8 $\pm$ 3	10 $\pm$ 5	t=1,113; p=0,270
OAS			-	14 $\pm$ 6	12 $\pm$ 6	t=-0,844; p=0,402

\*Student t-test

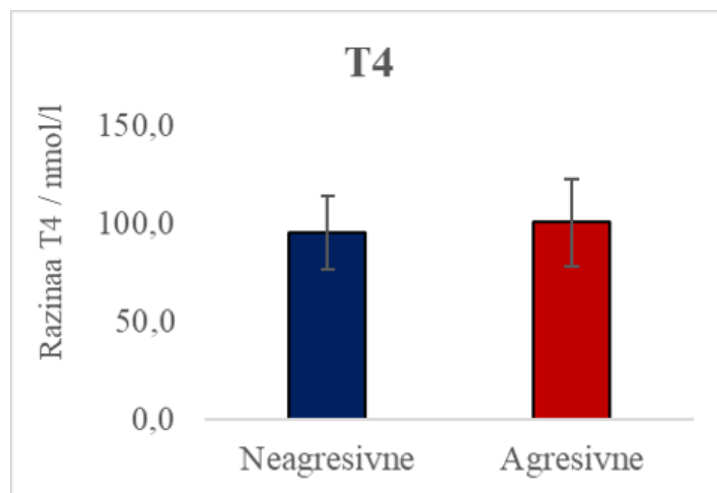
↓T3– ispitanice sa sniženom razinom T3; ↔T3 - ispitanice s referentnom razinom T3; OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS; rezultati su prikazani kao srednja vrijednost $\pm$ SD.

Broj bodova niti na jednoj od ispitivanih ljestvica nije se značajno razlikovao između osoba sa sniženim i normalnim koncentracijama T3 (**Tablica 4.13**). Nije bilo značajnih razlika u težini simptoma shizofrenije (određenih brojem bodova na ljestvicama PANSS i PANSS podljestvicama te na ljestvici OAS) i agresije između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom koje su bile podijeljene na one sa sniženom, normalnom i povišenom razinom T3 (**Tablica 4.13**).

Kako bi provjerali razlikuje li se koncentracija T3 između suicidalnih i nesuicidalnih ispitanica, usporedili smo koncentracije T3 unutar skupine agresivnih ispitanica od kojih je od 60, njih 18 (30%) pokazalo suicidalno ponašanje. Kod neagresivnih ispitanica nije bilo ispitanica sa suicidalnim ponašanjem. Nisu pronađene značajne razike u koncentraciji T3 između suicidalnih i nesuicidalnih ispitanica unutar skupine agresivnih ispitanica (t=0,747; p=0,458; Student t-test).

## 4.6 Agresija i tiroksin (T4)

Koncentracija T4 u serumu ispitanica određena je metodom elektrokemiluminiscencije te izražena u nanomolima po litri (nmol/l) pri čemu se referentnim intervalom smatraju vrijednosti između 58 i 161 nmol/l. U ispitivanom uzorku raspon koncentracija T4 bio je od 42-153 nmol/l. Ispitanice su dodatno podijeljene na one koje su imale sniženi T4 i one koje su imale vrijednost T4 u uobičajenim intervalima.



**Slika 4.13.** Koncentracija T4 u serumu kod agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom; rezultati su prikazani srednja vrijednost $\pm$ SD.

Utvrđeno je da ne postoje značajne razlike u koncentraciji T4 ( $t=-1,494$ ;  $p=0,137$ , Student t-test) između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom (**Slika 4.13**). Ti su rezultati uputili da koncentracija T4 nije povezana s agresijom u ispitanica sa shizofrenijom.

**Tablica 4.14.** Povezanost koncentracije T4 s dozom antipsihotika, dobi, pušenjem i težinom simptoma shizofrenije (PANSS) te agresije (OAS) kod agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
<b>Ekvivalent klorpromazina</b>	$\beta = -0,126$ ; $t = -1,005$ ; $p = 0,319$	$\beta = -0,233$ ; $t = -1,465$ ; $p = 0,149$
<b>Dob</b>	$\beta = 0,497$ ; $t = 4,199$ ; <b><math>p &lt; 0,0001</math></b>	$\beta = 0,235$ ; $t = 1,820$ ; $p = 0,074$
<b>Pušenje</b>	$\beta = -0,066$ ; $t = -0,568$ ; $p = 0,572$	$\beta = 0,207$ ; $t = 1,534$ ; $p = 0,131$
<b>PANSS</b>	$\beta = 0,255$ ; $t = 2,111$ ; <b><math>p = 0,039</math></b>	$\beta = 0,170$ ; $t = 1,212$ ; $p = 0,231$
<b>OAS</b>	-	$\beta = -0,128$ ; $t = -0,880$ ; $p = 0,383$
<b>Model</b>	* $R^2 = 0,233$ ; $F = 5,408$ ; <b><math>p = 0,001</math></b>	* $R^2 = 0,061$ ; $F = 1,763$ ; $p = 0,136$

\* $R^2$  -korigirani  $R^2$ ; OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije

Višestrukom linearnom regresijom (**Tablica 4.14**) istražen je utjecaj demografskih podataka (terapijska doza antipsihotika, dob, pušenje, ukupni broj bodova na skali PANSS i stupanj agresije prema skali OAS) na koncentraciju T4 u krvi agresivnih i neagresivnih ispitanica. Iz **Tablice 4.14.** je vidljivo da su kod neagresivnih ispitanica, dob ( $p < 0,0001$ ) i težina simptoma shizofrenije ( $p = 0,039$ ) imali statistički značajni utjecaj na koncentraciju T4, i time je i model bio značajan. S druge strane, terapijska doza antipsihotika, dob, pušenje, ukupni broj bodova na skali PANSS i stupanj agresije prema skali OAS nisu bili značajno povezani s koncentracijom T4 u agresivnih ispitanica (**Tablica 4.14**).

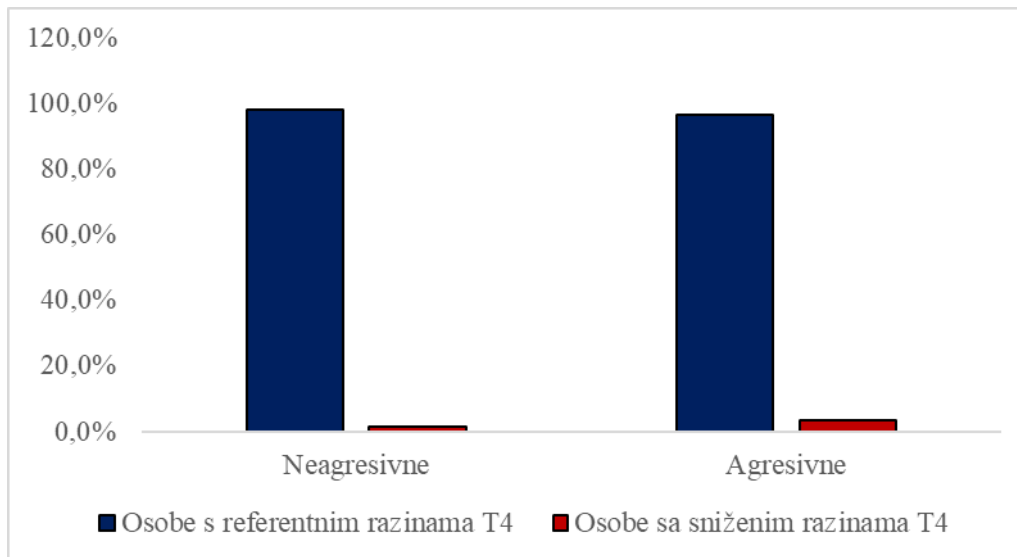
**Tablica 4.15.** Povezanost koncentracije T4 sa pozitivnim, negativnim i općim simptomima shizofrenije, kao i s težinom agresije kod ispitanica sa shizofrenijom

	Neagresivne	Agresivne
PANSS-UK	r=0,225; p=0,087	r=0,105; p=0,425
PANSS-POZ	r=0,128; p=0,334	r=0,094; p=0,475
PANSS-NEG	r=0,151; p=0,253	r=0,072; p=0,583
PANSS-GEN	r=0,231; p=0,078	r=0,069; p=0,598
PANSS-AG	-	r=-0,286; <b>p=0,027</b>
OAS	-	r=-0,158; p=0,227

OAS – ljestvica otvorene agresivnosti; PANSS – ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije; PANSS-AG - proširena ljestvica za agresiju na skali PANSS; PANSS-GEN - zbroj općih psihopatoloških simptoma na skali PANSS; PANSS-NEG - zbroj negativnih simptoma na skali PANSS; PANSS-POZ - zbroj pozitivnih simptoma na skali PANSS; r - Pearsonov koeficijent korelacije

Pearsonovim testom korelacije (**Tablica 4.15**) dodatno je istražen utjecaj dobi te ukupnog broja bodova na PANSS ljestvici skupa s težinom agresije prema skali OAS kod obje skupine ispitanica s koncentracijom T4. Kako je i bilo očekivano, dob je značajno pozitivno korelirala s vrijednostima T4 samo kod skupine neagresivnih ispitanica ( $r=0,472$ ;  $p<0,0001$ ), ali ne i kod agresivnih ispitanica ( $r=0,178$ ;  $p=0,173$ ). Ukupni broj bodova na skali PANSS te bodovi na podskalama pozitivnih, negativnih i općih psihopatoloških simptoma nisu značajno korelirali s vrijednostima T4 niti u jednoj skupini ispitanica. Međutim, vrijednosti T4 značajno su se smanjivale s povećanjem težine agresije procijenjenoj prema broju bodova na skali PANSS-AG ( $r=-0,286$ ;  $p=0,027$ ). S druge strane, nije bilo sniženja koncentracije T4 s povećanjem agresije prema broju bodova na skali OAS ( $r=-0,158$ ;  $p=0,227$ ), **Tablica 4.15**.

U istraživanoj skupini, nije bilo ispitanica s povišenom koncentracijom T4, dok ih je svega 2,5% imalo sniženu koncentraciju T4. **Slika 4.14** prikazuje raspodjela ispitanica sa sniženim i normalnim vrijednostima T4 u ispitanica sa shizofrenijom podijeljenim na agresivne i neagresivne.



**Slika 4.14.** Raspodjela ispitanica sa sniženim i normalnim vrijednostima T4 u serumu ispitanica sa shizofrenijom ovisno o prisustvu agresivnih simptoma; rezultati su prikazani kao postotci T4.

U skupini neagresivnih ispitanica, 1 (1,7%) je osoba imala sniženu koncentraciju T4, dok su ostale (98,3%) imale koncentraciju T4 u referentnim intervalima, slično kao i kod agresivnih ispitanica kod kojih su 2 ispitanice imale sniženu koncentraciju T4 (3,3%), a ostale ispitanice su imale normalne vrijednosti T4 (96,7%). Ta se raspodjela nije značajno razlikovala između tih skupina ( $\chi^2=0,325$ ;  $df=2$ ;  $p=0,569$ ), **Slika 4.14.**

S obzirom na iznimno mali broj ispitanica sa sniženom koncentracijom T4, statističke analize ovisne o podjeli na snižene i referentne vrijednosti T4 u agresiji nisu provedene.

Kako bi se provjerilo agresivno ponašanje usmjereno prema sebi, uspoređena je i koncentracija T4 kod suicidalnih i nesuicidalnih ispitanica. Naime, unutar agresivnih ispitanica, 18 (30%) je pokazalo suicidalno ponašanje dok 42 ispitanice nisu pokazivale znakove suicidalnog ponašanja. Unutar skupine neagresivnih ispitanica nije bilo suicidalnog ponašanja. Suicidalno ponašanje nije bilo povezano s koncentracijom T4 jer se koncentracija T4 nije razlikovala između suicidalnih i nesuicidalnih agresivnih ispitanica sa shizofrenijom ( $t=0,579$ ;  $p=0,565$ , Student t-test).

## 5. RASPRAVA

Rezultati ove studije su potvrdili primarnu hipotezu da je koncentracija prolaktina povezana s agresijom u shizofrenji. Naime, agresivne bolesnice sa shizofrenijom imale su značajno višu koncentraciju prolaktina prema neagresivnim bolesnicama sa shizofrenijom. Iako je koncentracija prolaktina bila pod značajnim utjecajem primljene antipsihotičke terapije, a veća koncentracija prolaktina bila je povezana s primljenim višim dozama antipsihotika, agresivnost je značajno utjecala na koncentraciju prolaktina i bolesnice s jače izraženom agresijom su imale značajno više koncentracije prolaktina, bez obzira na to jesu li ili nisu bile liječene onim antipsihoticima koji inače značajno povećavaju koncentraciju prolaktina. Utvrdili smo da agresivne ispitanice sa shizofrenijom imaju 11 puta veću vjerojatnost da će imati i povišenu koncentraciju prolaktina. Ti su rezultati uputili na zaključak da je koncentracija prolaktina značajno povezana s agresijom u shizofreniji. Prema našim saznanjima ovo je prva studija koja je pokazala značajnu povezanost između broja bodova za agresiju i povišene koncentracije prolaktina u shizofrenih bolesnica. U dostupnoj literaturi nije pronađena studija koja bi uspoređivala vrijednosti prolaktina s ljestvicama kojima se mjeri agresivnost kod shizofrenih ispitanica.

Sekundarni cilj ovog rada je bio istražiti moguću povezanost koncentracija T3, T4 i TSH s agresijom. Između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom, nije bilo razlika u koncentraciji T3, T4 i TSH u serumu, što upućuje da ti hormoni nisu značajno povezani s agresijom u shizofreniji. Dobiveni rezultati nisu potvrdili našu sekundarnu hipotezu.

## 5.1 Povezanost prolaktina s agresijom u shizofreniji

Prolaktin je hormon koji je najmanje istraživan u agresiji. Naša je studija pokazala da je koncentracija prolaktina značajno povišena kod agresivnih u odnosu na neagresivne bolesnice sa shizofrenijom. Iako malobrojne, dostupne studije upućuju na poveznicu između vrijednosti prolaktina i agresivnosti u zdravih žena (bez psihijatrijske dijagnoze) čiji mehanizam do danas nije do kraja razjašnjen (Barry i sur., 2014; Kellner i sur., 1985; Coccaro i sur., 1997). Iako u našoj studiji koncentracija prolaktina kod bolesnica sa shizofrenijom nije bila uspoređena s koncentracijom prolaktina u zdravih osoba, čak je 68% bolesnica sa shizofrenijom imalo povišene vrijednosti prolaktina u usporedbi s referentnim vrijednostima, koje se nalaze kod zdravih ispitanica. To se slaže s podatkom kako je u muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom, koncentracija prolaktina bila značajno povišena prema onoj u zdravih osoba (Wasnik i sur., 2019). Sukladno našim nalazima, koncentracija prolaktina bila je značajno povišena u ženskih bolesnica sa shizofrenijom u odnosu na kontrolne ispitanice (Garcia-Rizo i sur., 2012; Riecher-Rossler i sur., 2013). S druge strane, naš i citirani nalazi odudaraju od nekih drugih literaturnih (Muck-Seler i sur., 2004; Meaney i O'Keane, 2002; Kuruvilla i sur., 1993) koji pokazuju da se koncentracija prolaktina ne razlikuje između shizofrenih bolesnika i zdravih kontrolnih ispitanika. Moguće objašnjenje tim razlikama može biti da je slična koncentracija prolaktina u tim studijama pronađena kod neliječenih shizofrenih bolesnika prema zdravim ispitanicima, dok su u našoj studiji shizofrene bolesnice bile pod terapijom antipsihoticima, koji značajno povećavaju koncentraciju prolaktina (Rajkumar, 2014). Nedavno je pregledno opisan komplicirani odnos prolaktina i shizofrenije, gdje su istaknuti različiti zbunjujući čimbenici koji mogu utjecati na koncentraciju prolaktina u shizofreniji (Rajkumar, 2014). Osim tih podataka, postoje i stariji nalazi koji govore u prilog sniženoj koncentraciji prolaktina u shizofreniji (Warner i sur., 2001; Rao i sur., 1984). Neujednačeni rezultati iz literature mogu se pripisati različitim zbunjujućim varijablama kao što su vrste i doze antipsihotika, dob i spol ispitanika, trajanje bolesti i duljina hospitalizacije (Rajkumar, 2014). U našoj je studiji u grupi neagresivnih ispitanica bilo više onih s normalnim vrijednostima prolaktina (55%), dok je kod agresivnih ispitanica bilo značajno više onih s povišenim vrijednostima prolaktina (90%). Dakle ti podatci ustvari upućuju na zaključak da se povišena koncentracija prolaktina pronalazi u agresivnim, ali ne i u neagresivnim bolesnicama sa shizofrenijom. Dodatno je potvrđeno da prisustvo agresije utječe na



koncentraciju prolaktina, jer su naši podaci pokazali da su i agresivne bolesnice koje su primale samo antipsihotike koji značajno povećavaju koncentraciju prolaktina, kao što su risperidon, haloperidol, paliperidon i amisulprid (Leucht i sur., 2013; Haddad i Wieck, 2004), kao i agresivne shizofrene bolesnice koje nisu primale te antipsihotike, imale značajno višu koncentraciju prolaktina od odgovarajućih neagresivnih bolesnica. Na taj način smo potvrdili hipotezu da je agresija u shizofreniji povezana s povišenim vrijednostima prolaktina, bez obzira na antipsihotičnu terapiju. Ti podaci upućuju na važnost i potrebu daljnjeg istraživanja utjecaja prolaktina na agresivnost, što može doprinijeti ne samo boljem razumijevanju agresivnosti, nego i prevenciji iste te uspješnijem liječenju agresije u shizofreniji. Iz rezultata ove studije proizlazi da agresivne shizofrene ispitanice imaju jedanaest puta veću vjerojatnost da će imati i povišene vrijednosti prolaktina prema neagresivnim bolesnicama sa shizofrenijom. Međutim, istraživanja o toj tematici nisu jednoznačna (Rajkumar, 2014). Smatra se da je povećana koncentracija prolaktina u shizofreniji povezana sa simptomima shizofrenije, emocijama i ponašanjem (Meaney i O'Keane, 2002). U skladu s tim nalazima, pronađena je povišena koncentracija prolaktina u shizofrenih bolesnika sa pozitivnim simptomima (Prasad, 1986). Ti su nalazi usklađeni s našima jer su pozitivni simptomi povezani s izrazitom agresijom. Međutim, postoji i pozitivna korelacija između koncentracije prolaktina i negativnih simptoma shizofrenije (Newcomer i sur., 1992; Akhondzadeh i sur., 2006). Također postoje nalazi o negativnoj korelaciji koncentracije prolaktina i nekoherentnog govora i ukupnih pozitivnih simptoma u shizofreniji (Johnstone i sur., 1977), ili snižene koncentracije prolaktina povezane sa sumanutostima kod muških shizofrenih bolesnika (Rinieris i sur., 1985). Također, postoje podaci i o nedostatku bilo kakve korelacije između koncentracije prolaktina i broja bodova na skali PANSS, kratke psihijatrijske ocjenske ljestvice ili BPRS tj. domena psihopatologije (Wasnik i sur., 2019). Interpretacija rezultata o povezanosti prolaktina sa simptomima ili domenama shizofrenije se komplicira radi neujednačenosti instrumenata za određivanje simptoma i dimenzija u shizofreniji, uključenih muških i ženskih bolesnika, te njihovog stausa obzirom na antipsihotičnu terapiju (Rajkumar, 2014). Kod ispitanica bez mentalnih poremećaja nije zabilježena značajna agresija ili hostilnost pri povišenim koncentracijama prolaktina (Barry i sur., 2014). Dakle, taj nalaz upućuje da je agresija u mentalnim poremećajima kao što je shizofrenija vjerojatno povezana s povećanom koncentracijom prolaktina.

Istražena je povezanost prolaktina i emocija kod psihički bolesnih ispitanika (ne specificirajući određenu dijagnozu), gdje je pokazano da su kod osoba sa povišenim koncentracijama prolaktina emocije uglavnom usmjerene na neprijateljstvo, a ne na ljutnju ili agresiju (Miller i sur., 1996). U tom je istraživanju pokazano da je moguće da akutna stanja ljutnje mogu povećati koncentraciju prolaktina, a kronični stresor, kao što je bolest, može dovesti do kroničnog povećanja koncentraciju prolaktina (Miller i sur., 1996). Taj se nalaz ne slaže s drugim nalazom iz literature (Muck-Seler i sur., 2004) gdje je pokazano da koncentracija prolaktina nije bila pod utjecajem dijagnoze, jer se koncentracija prolaktina nije razlikovala između zdravih žena, neliječenih bolesnica sa shizofrenijom ili neliječenih bolesnica s depresijom. U našem je istraživanju pokazano da su visoke vrijednosti prolaktina bile povezane s bodovima na PANSS podskali za agresiju koja je uključila čestice neprijateljstvo, bijes, ljutnju, teškoće u odgađanju zadovoljenja i afektivnu labilnost. U više je studija o povezanosti koncentracije prolaktina i hostilnosti uočeno da žene bez mentalnih poremećaja s povišenim koncentracijama prolaktina tj. koncentracijom prolaktina iznad gornje granice referentnih vrijednosti, iskazuju više neprijateljstva od žena kod kojih je koncentracija prolaktina normalna tj. u granicama referentnih vrijednosti (Barry i sur., 2015; Fava i sur., 1988; Reavley i sur. 1997). Međutim te su studije okupile žene s hiperprolaktinemijom koje su bile u stresu, bile su anksiozne ili su iskazivale hostilnost radi somatskih poremećaja i nisu uključile bolesnice sa shizofrenijom kao u našoj studiji. Budući da se u našoj studiji agresija evaluirala pomoću simptoma neprijateljstva i ljutnje putem proširene PANSS ljestvice za agresiju, te putem ljestvice OAS za agresiju, ti su nalazi dijelom potvrđeni i u našoj studiji, no ti nalazi uvelike ovise o dozi antipsihotika koje su bolesnice primale (naša studija) te o izloženosti stresu (Barry i sur., 2015; Fava i sur., 1988; Reavley i sur., 1997). Istražujući povezanost koncentracije prolaktina sa profilom kliničke slike u shizofreniji uočena je vrlo slaba negativna korelacija između rezultata serumskog prolaktina i hostilnosti (Otani i sur., 1996). Dobiveni nalaz nije u skladu s rezultatima naše studije. U navedenoj studiji uključeni su japanski muški i ženski ispitanici sa shizofrenijom koji nisu primali antipsihotike u zadnjih mjesec dana i nisu primali depo preparate antipsihotika. U našoj studiji sve su bolesnice primale antipsihotičku terapiju, i sve su ispitanice bile bijele rase, pa te razlike mogu objasniti dobivene razlike. Međutim, autori ističu kako ovakav rezultat može biti slučajan jer nije pronađena korelacija između koncentracije prolaktina i simptoma shizofrenije evaluirane pomoću BPRS skale, odnosno pet klastera: pozitivnih, ekscitiranih, negativnih, kognitivnih ili anksiozno-depresivnih simptoma i

zaključuju kako koncentracija prolaktina ne odražava psihopatološke promjene u shizofreniji (Otani i sur., 1996).

U studiji koja je uključila 439 bolesnika, od kojih je 118 imalo postavljenu dijagnozu psihoze, dobivene su neznatno snižene koncentracije prolaktina u bolesnicima koje su pokušale samoubojstvo u odnosu na bolesnice koje nisu imale suicidalnih pokušaja (Pompili i sur., 2012). Taj se nalaz ne slaže s nalazom iz naše studije jer se koncentracija prolaktina nije značajno razlikovala između suicidalnih i nesuicidalnih ženskih agresivnih bolesnica. Međutim, za razliku od naše studije, spomenuta je studija (Pompili i sur., 2012) istražila koncentraciju prolaktina prema suicidalnim pokušajima kod muških i ženskih bolesnika koji su bolovali od depresije, bipolarnog afektivnog poremećaja i psihoza (shizofrenije, shizoafektivnog poremećaja i nespecificirane psihoze), te razlike u dijagnostičkim kriterijima i uključenju oba spola mogu objasniti dobivene razlike. Pokazano je da postoji smanjeni odgovor prolaktina na fenfluraminsku probu u shizofrenih bolesnika koji su pokušali suicid (Corrêa i sur., 2002). Zabilježena je i povezanost prolaktinskog odgovora na fenfluramin i afektivnih simptoma, kao što su depresija, anksioznost i krivnja (Abel i sur., 1996). Ti su simptomi depresije, krivnje i anksioznosti bili značajno korelirani s povišenim vrijednostima prolaktina u bolesnika sa shizofrenijom koji nisu primali terapiju (Abel i sur., 1996). Naši nalazi, koji pokazuju da su skoro sve agresivne shizofrene bolesnice imale značajno povišenu koncentraciju prolaktina prema neagresivnim bolesnicama, a od njih 60 u agresivnoj skupini je 18 bolesnica (30%) pokušalo tijekom života izvršiti suicid, mogli bi biti usklađeni s tim nalazom (Abel i sur., 1996) jer je auto-agresivno ponašanje povezano s osjećajem depresije i krivnje (Pompili i sur., 2007).

U našoj studiji agresivne shizofrene ispitanice s povišenom koncentracijom prolaktina su imale i veći broj bodova na PANSS podljestvici negativnih simptoma te na ljestvici OAS. Takav nalaz potvrđuju Leucht i suradnici koji su naglasili poveznicu između negativnih shizofrenih simptoma i agresije kod istih bolesnika (Leucht i sur., 2009). Broj bodova na podljestvici PANSS za agresivnost, kao i na skali OAS, značajno je korelirao s koncentracijom prolaktina, pri čemu je viša koncentracija prolaktina, korigirana za dozu antipsihotika, odgovarala većem broju bodova na obje ljestvice u našoj studiji.

Agresivnost i nasilje u shizofreniji mogu se objasniti psihopatološkim simptomima kao što su sumanute ideje ili halucinacije i to se detektira povećanim brojem bodova na PANSS pozitivnoj podskali koja mjeri uz ostale simptome i halucinacije i sumanutosti. Agresija je povezana i s komorbidnom upotrebom psihoaktivnih tvari, socijalnim pogoršanjem ili drugim kliničkim simptomima, no različiti obiteljski (genetski ili rani okolišni) čimbenici rizika imaju važnu ulogu u etiologiji nasilnih prijestupa među bolesnicima sa shizofrenijom i treba ih uzeti u obzir u procjeni rizika od nasilja (Fazel i sur., 2009). Među simptomima shizofrenije na skali PANSS, čestice hostilnost i neprijateljstvo se povezuju uz fizičku agresiju (Swanson i sur., 2006).

Podaci upućuju da su određeni simptomi shizofrenije u neposrednoj vezi s agresivnim ponašanjem, te da pojedine specifične skupine simptoma i njihov odnos (odnosno odnos pozitivnih i negativnih simptoma) mogu povećati ili smanjiti rizik od agresivnog ponašanja (Swanson i sur., 2005; Nolan i sur., 2005). Pozitivni simptomi (sumanutosti, halucinatorni doživljaji i dezorganizirano ponašanje) kao i impulzivnost, uzrok su agresivnog ponašanja u oko 20% slučajeva (Nolan i sur., 2005; Hodgins i sur., 2008).

Naglašava se i značenje ranijeg agresivnog ponašanja u akutno psihotičnom stanju (Amore i sur., 2008), neprihvatanje terapije ili refrakternost na terapiju (Bobes i sur., 2009) u razvoju agresije. Pretpostavlja se da su suicidalnost i hetero-agresivno ponašanje manifestacija istog agresivnog impulsa, ali s razlikom prema kome je taj impuls usmjeren (Horesh i sur., 1999). Navodi se da postoji visok stupanj preklapanja hetero i auto-agresivnosti pa tako 86% bolesnika s homicidnim idejama ima i suicidalne ideje, odnosno 55% agresivnih bolesnika sa shizofrenijom refrakternih na terapiju ima suicidalne ideje (Belli i sur., 2012). S druge strane, smatra se da nema povezanosti između nasilnog ponašanja prema drugima i prema sebi (Birger i sur., 2004), iako bi osnova oba ponašanja mogla biti pojačana impulzivnost za koju može biti krivac i serotoninski sustav, budući da testosteron modulira aktivnost serotonergičkih receptora na način koji izravno utječe na agresiju, strah i anksioznost (Birger i sur., 2009). Smatra se (Swanson i sur., 2006) da su "pozitivni" psihotični simptomi, kao što su ideje progona, povećali rizik agresivnog ponašanja, dok su "negativni" psihotični simptomi, poput socijalnog povlačenja, smanjili rizik agresivnog ponašanja. Manje nasilje (verbalna agresivnost) bilo je uglavnom povezano sa zlouporabom droga i narušenim međuljudskim i društvenim čimbenicima, dok je ozbiljno nasilje (fizička agresivnost) bilo

povezano s psihotičnim i depresivnim simptomima, problemima ponašanja u djetinjstvu i viktimizacijom (Swanson i sur., 2006).

Klinička slika ispitanica evaluirana je pomoću broja bodova na skali PANSS te PANSS podskalama (podskale za pozitivne, negativne i opće psihopatološke simptome PANSS-a) kod agresivnih i neagresivnih ispitanica (Ray i sur., 1987). Kod agresivnih ispitanica primijenjene su i proširene čestice PANSS-a za agresivnost i skala OAS. U literaturi se s obzirom na vrijednosti ukupnog broja bodova na PANSS skali težina kliničke slike shizofrenije dijeli na četiri stupnja (Leucht i sur., 2005). Bolesnici s vrijednostima ukupnog broja bodova na skali PANSS između 58 i 75 smatraju se „blago bolesnima“, oni s brojem bodova između 75 i 95 „umjereno bolesnima“, iznad 95 odgovaraju „značajno bolesnima“, a oni s bodovima iznad 116 „jako bolesnima“ (Leucht i sur., 2005). U našoj studiji je vidljivo da su srednje ukupne vrijednosti broja bodova na skali PANSS kod agresivnih ispitanica bile 101, a kod neagresivnih ispitanica 96, što govori o izrazito teškoj kliničkoj slici u obje skupine. Ovakav je nalaz u skladu s podacima u literaturi o povezanosti agresivnog ponašanja s težinom kliničke slike, odnosno vrijednostima bodova na skali PANSS i agresije (Amore i sur., 2008).

Naši su rezultati potvrdili rezultate (Rajkumar, 2014) da porast doze antipsihotika ima značajan učinak na povećanje koncentracije prolaktina, stoga su sve vrijednosti prolaktina u radu korigirane s obzirom na doze antipsihotika, koje su bile preračunate u ekvivalentne dnevne doze klorpromazina (Leucht i sur., 2013).

Uglavnom se u dosadašnjim istraživanjima agresija u psihijatriji povezivala s povišenim vrijednostima testosterona (Glazer i sur., 1998; Rasanen i sur., 1999; Alias, 2000; Tripodianakis i sur., 2007), dijagnozama PTSP-a (Ferrada i sur., 1998; Thompson i sur., 2000; Harned i sur., 2012), te depresijom (Furr i sur., 2001; Wetzel i sur., 1980; Davis i sur., 2003; Halfors i sur., 2004) i shizofrenijom (Serper, 2011; Soyka, 2011). Utvrđeno je da je povećana koncentracija testosterona povezana sa povećanom suicidalnošću i hetero-agresivnošću kod shizofrenih ispitanika (Rasanen i sur., 1999). Budući da u našoj studiji nismo odredili testosteron i nismo uključili zdrave kontrolne ispitanice kod kojih nije postavljena dijagnoza shizofrenije, ne možemo uspoređivati rezultate o agresivnosti. Pokazano je da je agresivnost češća u shizofreniji nego u općoj populaciji (Fazel i sur., 2009), a postoje podaci da je 5,2% teških djela nasilja počinjeno od strane osoba sa shizofrenijom (Fazel i Grann, 2006). Dio

autora smatra da su oboljeli od shizofrenije skloniji hetero-agresivnom ponašanju (Fazel i sur., 2009; Lindqvist i sur., 1990; Joyal i sur., 2007), no postoje i mišljenja da je rizik za heteroagresivno ponašanje jednak onom u osoba kod kojih nije postavljena niti jedna psihijatrijska dijagnoza (Appelbaum i sur., 2000; Monahan i sur., 1992). Također su u navedenim studijama dijagnoze shizofrenije povezane s većim stupnjem agresije nego u općoj populaciji (Glazer i sur., 1998, Rasanen i sur., 1999).

Naši su zbirni rezultati potvrdili da je koncentracija prolaktina značajno povezana s iskazanom agresivnošću u ženskih bolesnica sa shizofrenijom. Nadalje, naši su rezultati također isključili mogućnost da su povišene vrijednosti prolaktina kod agresivnih bolesnica sa shizofrenijom posljedica liječenja antipsihoticima (risperidon, haloperidol, paliperidon i amisulprid) koji povećavaju koncentraciju prolaktina.

## 5.2 Povezanost TSH s agresijom u shizofreniji

U našem istraživanju koncentracija TSH nije se razlikovala između agresivnih i neagresivnih ispitanica sa shizofrenijom ili između suicidalnih i nesuicidalnih bolesnica. Bolesnice sa shizofrenijom, njih 90,8% su imale koncentraciju TSH u granicama normalnih referentnih vrijednosti, a samo ih je 4,2% imalo sniženu koncentraciju, a 5% bolesnica povišenu koncentraciju TSH. Ta se zastupljenost snižene ili povišene koncentracije TSH ponovila kada su bolesnice podijeljene prema agresiji jer je u neagresivnih bolesnica njih 5,1% imalo sniženu koncentraciju TSH u krvi, a 5,1% bolesnica povišenu koncentraciju TSH, dok je kod agresivnih utvrđeno u 3,3% bolesnica snižena koncentracija TSH i u 5% bolesnica povećana koncentracija TSH. Ti su nalazi pokazali da su i neagresivne (90%) i agresivne (92%) bolesnice imale slične, normalne vrijednosti TSH, unutar referentnih vrijednosti.

Taj je nalaz sukladan drugim nalazima (Telo i sur., 2016; Wasniak i sur., 2019), ali se ne slaže s velikom studijom koja je uključila preko 80000 ispitanika i u kojoj je postotak ispitanika sa shizofrenijom unutar hipotiroidnih ispitanika bio značajno viši nego u kontrolnih ispitanika (Sharif i sur., 2018). Dakle ta je studija potvrdila značajnu povezanost shizofrenije i hipotireoidizma. Razlike se mogu potražiti u činjenici da je ta studija usporedila ispitanike s hipotireoidizmom i kontrolne ispitanike, i pokazala veću prisutnost shizofrenije među ispitanicima s hipotireoidizmom nego kontrolnim ispitanicima, dok su navedene studije uspoređivale koncentraciju TSH unutar (naša studija) i između shizofrenih i zdravih ispitanika (Telo i sur., 2016; Wasniak i sur., 2019).

Također je u našoj studiji uočeno da doza antipsihotika, dob ispitanica i broj ukupnih bodova na skali PANSS nisu značajno utjecali na TSH kod agresivnih i neagresivnih shizofrenih ispitanica. Međutim, pušenje cigareta je pokazalo značajni utjecaj na koncentraciju TSH samo kod agresivnih, ali ne i neagresivnih ispitanica. Naime, bolesnice koje su pušile cigarete su imale nižu koncentraciju TSH, koja se značajno smanjivala s brojem popušanih cigareta dnevno. U velikom četverogodišnjem istraživanju koje su provodili Jinyun i suradnici (2001), istraživana je povezanost između agresivnog ponašanja i hormona štitne žlijezde u oboljelih od shizofrenije te su uspoređivane vrijednosti T3, T4 i TSH između ispitanice i kontrolne skupine. Skupina koja je bolovala od shizofrenije imala je značajno višu koncentraciju TSH

nego zdrava kontrolna skupina. Treba istaknuti da je ta studija okupila muške shizofrene ispitanike žute rase (Jinyun i sur., 2001), dok je naša studija uključila samo ženske shizofrene bolesnice bijele rase.

Višestrukom linearnom regresijom ispitan je utjecaj doze antipsihotika izražene u ekvivalentima klorpromazina, te dobi, pušenja i težine simptoma shizofrenije (PANSS) na koncentraciju TSH u serumu agresivnih i neagresivnih ispitanica. Niti jedna od ispitivanih varijabli u ovom modelu nije značajno utjecala na koncentraciju TSH u agresivnih ili neagresivnih bolesnica sa shizofrenijom. Također, suicidalno ponašanje nije utjecalo na koncentraciju TSH u agresivnih bolesnica sa shizofrenijom.

Skupno su naši nalazi potvrdili da se na ovom uzorku ne nalazi značajna povezanost između agresije i hormona TSH.



### 5.3 Povezanost T3 s agresijom u shizofreniji

U našoj studiji koncentracije T3 u serumu bile su slične između agresivnih i neagresivnih ispitanica, a vrijednosti su se slagale s referentnim vrijednostima za T3. U skladu s našim nalazima, nedostatak značajne korelacije između slobodnog T3 i broja bodova na skali PANSS i podskalama za pozitivne, negativne i opće psihopatološke simptome pronađen je u muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom koji su primali antipsihotičnu terapiju (Telo i sur., 2016). S tim podacima su usklađeni i nalazi koji pokazuju da kod muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom koji nisu primali nikakvu terapiju nije bilo razlike u koncentraciji T3 između različitih podtipova (paranoidne, nediferencirane i nespecifične) shizofrenije (Wasnik i sur., 2019).

Oscilacije u vrijednostima hormona štitne žlijezde pa tako i T3 su česte kod ispitanika s psihijatrijskim poremećajima (Telo i sur., 2016). Još uvijek nije do kraja jasno jesu li takve oscilacije hormona posljedica ili možda jedan od uzroka nastanka brojnih psihičkih poremećaja, budući je poznato da os hipotalamus - hipofiza - štitna žlijezda ima veliku ulogu kako u komorbiditetima tako i u liječenju psihičkih poremećaja (Santos i sur., 2012; Rao i sur., 1990; Zoeller i sur., 2004; Bernal i sur., 2007). Tako su najveće abnormalnosti navedenih hormona povezane sa disocijalnim poremećajima i općenito afektivnim poremećajima, dok su u shizofrenom spektru poremećaja u većini studija vrijednosti tiroidnih hormona u granicama referentnih vrijednosti (Radhakrishnan i sur., 2013; Santos i sur., 2012). Međutim, postoje i studije koje opisuju porast koncentracije T4 u shizofreniji (Baumgartner i sur., 2000; Rao i sur., 2005; Roca i sur., 1990), koje doprinose različitosti podataka o povezanosti T3 i agresivnosti u shizofreniji. Također, utvrđena je povezanost između koncentracije T3 i anksiozno depresivnih simptoma kod muških shizofrenih ispitanika žute rase (Jinyun i sur., 2001). Kako u našoj studiji nisu evaluirani depresivni i anksiozni simptomi, ne možemo uspoređivati te podatke.

U opisu pojedinačnog slučaja (Seddigh i sur., 2015) pronađeno je smanjenje simptoma kod bolesnika s klopazin refrakternom paranoidnom shizofrenijom uz normalnu funkciju štitnjače nakon primjene levotiroksina uz klopazin te je utvrđeno da su se simptomi psihoze vratili nakon što je levotiroksin prekinut (Seddigh i sur., 2015). Hipotireoza i smanjena koncentracija

T3 je pronađena u 33-36% bolesnika s kroničnom shizofrenijom (Sim i sur., 2002). Također, halucinacije i sumanutosti su se povukle nakon dodatka levotiroksina uz klopazin, a socijalno funkcioniranje se značajno popravilo (Seddigh i sur., 2015). Taj je pojedinačni slučaj pokazao da uz normalnu funkciju štitnjače (koncentracije T3, T4 i TSH su bile unutar granica normalnih referentnih vrijednosti), dodatak levotiroksina uz klopazin je značajno poboljšao simptome shizofrenije u jedne osobe (Seddigh i sur., 2015). Kod shizofrenih bolesnika koji primaju terapiju antipsihoticima dolazi do disfunkcije i disbalansa štitne žlijezde u 40% slučajeva (Kelly i sur., 2005). Naši rezultati, koji ne pokazuju disbalans u hormonima štitne žlijezde kod shizofrenih bolesnika, i kod kojih je samo 25 od 120 ispitanica imalo hormone štitne žlijezde izvan granica referentnih vrijednosti, ne slažu se s tim nalazom. Kako bi objasnili te nalaze, u našoj studiji istražen je utjecaj doze antipsihotika izražene u ekvivalentima klorpromazina, dobi ispitanica, pušenja cigareta, težine simptoma shizofrenije pomoću PANSS skala, utjecaj suicidalnog ponašanja i težine simptoma kod agresivnih shizofrenih ispitanica (OAS) na koncentraciju T3 u serumu agresivnih i neagresivnih ispitanica. Niti jedna od mogućih zbunjujućih varijabli u ovom modelu nije značajno utjecala na koncentraciju T3 kod agresivnih ili neagresivnih bolesnika. U agresivnoj skupini, niti jedna pacijentica nije imala povišene vrijednosti T3, dok ih je ukupno 21% imalo koncentraciju T3 ispod referentnih intervala. Od toga je 23,7% bolesnika imalo sniženu koncentraciju T3 u skupini neagresivnih, a 18,3% bolesnika je imalo sniženu koncentraciju T3 u skupini agresivnih. Ispitanica s referentnim vrijednostima T3 bilo je 76,3% u skupini neagresivnih, te 81,7% u skupini agresivnih, pokazujući sličnu raspodjelu. Distribucija ispitanica sa sniženim T3 nije se značajno razlikovala između skupina bolesnika podijeljenih po agresiji. Nasuprot tom nalazu, kod shizofrenih bolesnika sa devijantnim seksualnim ponašanjem pokazano je da je koncentracija T3 bila značajno snižena prema bolesnicima bez devijantnog ponašanja (Smirnova i Zorenko, 1993). Dobivene razlike u rezultatima koncentracije T3 kod agresivnih (naša studija) i devijantnih (Smirnova i Zorenko, 1993) bolesnika sa shizofrenijom se mogu objasniti razlikama u agresivnom odnosno seksualno devijantnom ponašanju. S druge strane, koncentracija T3 bila je povišena u izrazito agresivnom, kriminalnom ponašanju (Evrnsel i sur., 2016). Naime, u studiji koju su proveli Evrnsel i suradnici (2016), uspoređena je povezanost vrijednosti T3 s antisocijalnim poremećajem ličnosti i kriminalnim ponašanjem. Muški ispitanici su podijeljeni u kriminalnu (96 ispitanika) i nekriminalnu (97 ispitanika) skupinu. Rezultati te studije su pokazali da su vrijednosti T3 veće u kriminalnoj skupini u odnosu na nekriminalnu skupinu ispitanika s antisocijalnim poremećajem ličnosti, dok su

vrijednosti T4 i TSH bile izjednačene između kriminalne i nekriminalne skupine ispitanika s antisocijalnim poremećajem ličnosti. Koncentracija T3 je bila također niža u skupini muškaraca s antisocijalnim poremećajem ličnosti prema kontrolnim zdravim muškarcima (Evrnsel i sur., 2016). Razlike prema našim nalazima mogu se objasniti različitim spolom ispitanika i različitom dijagnostičkom kategorijom ispitanika (antisocijalni poremećaj ličnosti prema shizofreniji).

U našoj studiji ovisnost težine simptoma shizofrenije (ukupni broj bodova na skali PANSS te podskalama pozitivnih, negativnih i općih psihopatoloških simptoma) kao i težina agresije (procijenjena prema broju bodova na skalama OAS i PANSS-AG) s koncentracijom T3, dodatno je ispitana Pearsonovim testom korelacije. Nadalje, istražena je moguća povezanost suicidalnog ponašanja s koncentracijom T3 u agresivnih bolesnika. Međutim, rezultati su potvrdili zaključke nastale iz višestruke linearne regresije da koncentracija T3 nije značajno ovisila o težini simptoma shizofrenije ni agresije niti kod jedne skupine ispitanika sa shizofrenijom što je u skladu s najnovijim istraživanjima (Telo i sur., 2016; Wasniak i sur., 2019). Dodatno, suicidalno ponašanje nije bilo povezano s promjenama ukoncentraciji T3 u našoj studiji.

Svi su naši rezultati uputili na zaključak da koncentracija hormona T3 nije značajno povezana s agresivnim ponašanjem u bolesnika sa shizofrenijom.

## 5.4 Povezanost T4 s agresijom u shizofreniji

U našoj studiji pronađeno je da se koncentracija T4 ne razlikuje između agresivnih i neagresivnih bolesnika sa shizofrenijom. Taj je nalaz sukladan s nedostatkom korelacije između slobodnog T4 i broja bodova na skali PANSS i podskalama za pozitivne, negativne i opće psihopatološke simptome u muških i ženskih liječenih bolesnika sa shizofrenijom (Telo i sur., 2016) ili nalazu o nedostatku razlike u koncentraciji T4 između različitih podtipova (paranoidne, nediferencirane i nespecifične) shizofrenije (Wasnik i sur., 2019).

Međutim, kod neagresivnih bolesnika, dob je značajno pozitivno korelirala s koncentracijom T4. Kod neagresivnih bolesnika broj bodova na skali PANSS i PANSS podskalama nije značajno utjecao na koncentraciju T4. S druge strane, kod agresivnih bolesnika, koncentracija T4 značajno se smanjila s povećanjem težine agresije procijenjene prema PANSS podskali za agresivnost, ali nije utvrđena povezanost između koncentracije T4 i broja bodova na skali OAS za agresiju. Osim tih varijabli istražen je utjecaj doze antipsihotika izražene u ekvivalentima klorpromazina, dobi ispitanica, suicidalnog ponašanja i pušenja cigareta, na koncentraciju T4 u serumu agresivnih i neagresivnih ispitanica. Niti jedna od ispitivanih varijabli nije pokazala značajan utjecaj na koncentraciju T4. Naši su nalazi usklađeni s drugima koji pokazuju da je koncentracija T4 bila slična između shizofrenih bolesnika sa ili bez devijantnog seksualnog ponašanja (Smirnova i Zorenko, 1993).

Koncentracije hormona T4 uglavnom prate promjene koncentracija T3 u shizofreniji. U većini studija se ta dva hormona štitne žlijezde promatraju zajedno te se zajedno i opisuju (Seddigh i sur., 2015; Saleem i sur., 2015; Santos i sur., 2012; Rao i sur., 1990; Zoeller i sur., 2004; Bernal i sur., 2007). Koncentracija T4 bila je viša u muškim osoba s antisocijalnim poremećajem ličnosti prema muškim kontrolnim ispitanicima (Evrnsel i sur., 2016), ali se nije razlikovala između skupine s antisocijalnim poremećajem ličnosti sa ili bez kriminalnog ponašanja (Evrnsel i sur., 2016). Pronađena je povezanost između koncentracije T4 i agresivnog ponašanja kod muških shizofrenih ispitanika žute rase (Jinyun i sur., 2001). Razlike se mogu objasniti razlikama u dijagnozama, spolu i rasi. U našoj je studiji utvrđeno da je kod neagresivnih ispitanica samo jedna osoba imala sniženu koncentraciju T4, a kod agresivnih bolesnika su dvije osobe imale sniženu koncentraciju T4. Skoro sve ostale

neagresivne bolesnice sa shizofrenijom (njih 98,3%), a također i agresivne bolesnice sa shizofrenijom (njih 96,7%) su pokazale da im je izmjerena koncentracija T4 u referentnim intervalima. Taj se nalaz ne slaže sa sniženom koncentracijom slobodnog T4 u bolesnika sa shizofrenijom koji su primali antipsihotike u odnosu na kontrolne ispitanike (Telo i sur., 2016).

Poznata je poveznica između disfunkcije štitnjače i shizofrenije karakterizirana simptomima koji su slični kod hipotireoidizma i shizofrenije (sumnutosti, halucinacije, opsesivne misli), ali i simptomima depresije i smanjene motivacije (Roco i sur., 1990; Saleem i sur., 2015). Naime, disfunkcija štitnjače povezana je u prvom redu s depresijom, a u manjoj mjeri i s psihozom (pozitivni simptomi shizofrenije) (Roca i sur., 1990). Telo i suradnici (2016) su utvrdili da je kod kroničnih shizofrenih bolesnica često pronađena snižena vrijednost slobodnog T4 te je moguće da je kod ovih bolesnica subklinički hipotireoidizam posljedica liječenja antipsihoticima bez obzira na to koje antipsihotike one koriste. Ta je promjena bila povezana sa negativnim simptomima na skali PANSS. Budući da u našoj studiji koncentracija T4 nije bila snižena niti povezana s negativnim bodovima na skali PANSS, naši rezultati nisu sukladni navedenim. U velikom preglednom radu Santosa i suradnika (2012) opisano je kako su vrijednosti hormona štitne žlijezde pa tako i vrijednosti T4 kod shizofrenih pacijenata uglavnom u rasponu referentnih vrijednosti, ali da unatoč normalnim vrijednostima hormona T3 i T4 treba u potpunosti dijagnostički „obraditi“ štitnu žlijezdu. Nadalje, ističu kako nema sumnje da hormoni štitnjače imaju važnu ulogu u regulaciji raspoloženja, spoznaje i ponašanja. Kao rezultat toga, osobe s disfunkcijom štitnjače često doživljavaju širok raspon neuropsihijatrijskih simptoma. Raspon fizičkih i psihijatrijskih prezentacija i njihove potencijalne suptilne manifestacije čine hipotiroidizam dijagnozom koju nije lako otkriti. Promjene u ponašanju mogu nastati u odsutnosti klasičnih fizičkih znakova i simptoma poremećaja. Zbog toga je važno zapamtiti da mnogi pacijenti s psihijatrijskim poremećajima mogu imati promjene u osi hipotalamus - hipofiza - štitnjača. Takva disfunkcija može biti uzrok pojavljivanja pritužbi, nesuradljivosti bolesnika i čimbenik koji komplicira liječenje osnovne bolesti ili može biti posljedica liječenja. Budući da psihijatrijske tegobe mogu biti jedna od najranijih manifestacija hipotiroidizma, često se pogrešno dijagnosticiraju kao funkcionalni psihijatrijski poremećaji, a ne kao psihijatrijski poremećaj zbog disfunkcije štitnjače. Ova konfuzija dovodi do odgođenog liječenja i velike vjerojatnosti povećanja morbiditeta. Učestalost ili mogućnost pogrešne dijagnoze upućuju na važnost pretrage

štitnjače i potrebu za praćenjem hormona štitnjače kod psihijatrijskih bolesnika (Santos i sur., 2012). Upravo zato su u našoj studiji i praćeni svi hormoni štitnjače. Međutim, na ovom uzorku od 120 ispitanica njih samo tri su imale vrijednosti T4 ispod donje referentne granice. Podatci iz literature upozoravaju na važnost daljnje obrade štitne žlijezde i to ne samo kod sniženih ili povišenih vrijednosti T3, T4 i TSH nego kod svih pacijenata kojima je dijagnosticirana neka od psihijatrijskih bolesti uključujući i shizofreniju (Santos i sur., 2012).

Postoji veza između disfunkcije štitnjače i shizofrenije koju karakterizira snažna obiteljska anamneza bolesti štitnjače u bolesnika sa shizofrenijom i interakcija između osi hipotalamus – hipofiza - štitnjača te dopaminergičkog, serotoninškog, glutamatergičkog i GABA sustava zajedno s proupalnim odgovorom (Saleem i sur., 2015). Smatra se da je T4 povezan sa receptorima na koje se vežu različiti antipsihotici kao i sa težinom simptoma kod shizofrenih bolesnika (Saleem i sur., 2012). To nije potvrđeno u našoj studiji u kojoj je višestrukom linearnom regresijom istražen utjecaj demografskih podataka (terapijska doza antipsihotika, dob, pušenje, ukupni broj bodova na skali PANSS i stupanj agresije prema skali OAS) na koncentraciju T4 u krvi agresivnih i neagresivnih ispitanica.

Zaključeno je da nijedna od istraživanih varijabli, kao niti suicidalno ponašanje, nije bilo značajno povezano s koncentracijom T4 u agresivnih bolesnika.

## 5.5. Povezanost pušenja s agresijom u shizofreniji

Analizom dobivenih podataka istakla se visoka (oko 70% u obje skupine) zastupljenost ispitanica koje su razvile ovisnost o nikotinu odnosno su redovito pušile cigarete u obje skupine. Taj je nalaz usklađen s visokim postotkom ovisnosti o nikotinu u bolesnika sa shizofrenijom (Nedic Erjavec i sur., 2017; Sagud i sur., 2019). Ta se zastupljenost nije značajno razlikovala između agresivne i neagresivne skupine ispitanica. Međutim, broj popušanih cigareta po danu bio je značajno veći kod agresivnih prema neagresivnim ispitanicama. Navedeni podaci se podudaraju s drugim studijama, naime pokazano je da pacijenti sa shizofrenijom imaju izrazito visoku prevalenciju pušenja (Sagud i sur., 2019), gotovo 90%, u usporedbi sa samo 33% u općoj populaciji i 45-70% u bolesnika s drugim psihijatrijskim dijagnozama (James i sur., 1996). Također, u studiji Beratis i suradnika, od ispitivanih 406 shizofrenih pacijenata njih 68% je pušača (Beratis i sur., 2001).

Pokazali smo da je broj popušanih cigareta po danu bio u pozitivnoj i značajnoj korelaciji s ukupnim bodovima na skali PANSS, i bodovima na negativnoj i općoj psihopatološkoj PANSS podljestvici u skupini agresivnih ispitanica. Ti rezultati upućuju na zaključak da bolesnice s težim simptomima mjeranim s bodovima na skali PANSS puše značajno veći broj cigareta na dan. Kod neagresivnih shizofrenih bolesnica broj cigareta nije bio povezan sa brojem bodova na skali PANSS, i podskalama PANSS. Taj nalaz nije usaglašen s prijašnjim podacima koji pokazuju da muški i ženski nepušači sa shizofrenijom, sakupljeni iz istog centra, imaju veći broj bodova na skali PANSS-ukupnih simptoma i podskali PANSS općih psihopatoloških simptoma od pušača sa shizofrenijom (Nedic Erjavec i sur., 2017). Razlog razlikama se može objasniti uključenjem oba spola ispitanika, činjenicom da u toj studiji nije određena agresivnost i manjim ukupnim brojem bodova na skali PANSS (dakle slabije izraženim simptomima shizofrenije) u citiranoj studiji (Nedi Erjavec i sur., 2017) prema ispitanicama u našoj studiji. Bolesnice koje dulje boluju od shizofrenije u prosjeku više puše od pacijentica kojima je shizofrenija dijagnosticirana kasnije tj. imaju kraći tijek trajanja bolesti (Mahtab i sur., 2011).

Pušenje i ovisnost o nikotinu se u shizofreniji objašnjava kompliciranom neurobiološkom podlogom, težinom oštećenja u shizofreniji, ali i sa mišljenjem bolesnika, koje nije potvrđeno

u studijama temeljenim na čvrstim dokazima, da neke simptome, posebno kognitivne, umanjuju pomoću pušenja cigareta (Sagud i sur., 2019). Međutim, pušenje izaziva brojne štetne učinke na cijeli organizam pa je potrebno svakako ohrabrivati prestanak pušenja u bolesnika sa shizofrenijom (Sagud i sur., 2019).



## 5.6 Snage i slabosti studije

Snaga ove studije je u činjenici da je za ovo istraživanje sakupljeno i analizirano 120 ispitanica sparenih po spolu i dijagnozi, bijele rase i hrvatskog porijekla, da su dijagnostički postupci realizirani u istom centru i da je svim ispitanicama sa shizofrenijom određena koncentracija prolaktina, T3, T4 i TSH, te simptomi shizofrenije (pomoću skale PANSS i podskala PANSS) te simptomi agresije pomoću podskale PANSS za agresiju, dok je kod agresivnih bolesnika također primijenjena i skala OAS.

Slabost ove studije jest u činjenici da u istraživanje nije uključena zdrava skupina ispitanica bez shizofrenije, kao dodatna kontrolna skupina, te da nisu uključene i ispitanice koje ne primaju antipsihotičnu terapiju, jer su sve uključene bolesnice sa shizofrenijom primale antipsihotičku terapiju koja značajno utječe na koncentraciju prolaktina. Upravo stoga su sve bolesnice podijeljene na one koje su bile liječene risperidonom, haloperidolom, paliperidonom i amisulpridom, i na one koje nisu bile liječene tim antipsihoticima. Pri podjeli prema prisustvu agresije je opetovano pokazano da su agresivne ispitanice imale značajno višu koncentraciju prolaktina prema neagresivnim bolesnicama, i taj se nalaz potvrdio u obje skupine, u onoj skupini koje su primale samo antipsihotike koji povećavaju koncentraciju prolaktina kao i u drugoj skupini, koja nije primala te antipsihotike. Dodatno su korištene statističke analize (višestruka linearna regresija) koje su uključile zbunjujuće varijable, i posebice antipsihotičnu terapiju, i u svim analizama je koncentracija prolaktina korigirana za ekvivalente doze klorpromazina.

U zaključku, još uvijek nema validirane i relevantne konzistentne neurobiološke teorije koja bi u potpunosti objasnila agresivno i neprijateljsko ponašanje u shizofreniji (Soyka, 2011). Međutim, smatra se da su promjene u hormonskom sustavu te u funkcioniranju dopaminergičkog i serotonergičkog sustava, uz prisutnost rizičnih alela različitih gena koji kodiraju proteine povezane s tim neurotransmitorima i hormonima, njihovim receptorima i signalnim putevima, uključenim u razvoj i funkcioniranje mozga te upalni procesi (Lin i sur., 2016) kao i neuroanatomske promjene u regijama prefrontalnog i frontalnog korteksa odgovorne za razvoj agresije u bolesnika sa shizofrenijom (Soyka, 2011). Ovo je istraživanje doprinijelo novim saznanjima o povezanosti agresije i prolaktina jer je nedvojbeno pokazalo

da je čak i u liječenih bolesnica sa shizofrenijom koncentracija prolaktina bila značajno i izrazito povećana kod agresivnih u odnosu na neagresivne bolesnice i ti su rezultati ostali značajni nakon korekcija za primljene doze antipsihotika ili za antipsihotike koji značajno utječu na koncentraciju prolaktina. Ovo je istraživanje također nedvojbeno pokazalo da se koncentracije T3, T4 i TSH ne razlikuje između agresivnih i neagresivnih bolesnica sa shizofrenijom.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Agresivne bolesnice sa shizofrenijom imale su značajno povišenu koncentraciju prolaktina prema koncentraciji prolaktina u neagresivnih shizofrenih bolesnica.
2. Nije bilo značajnih razlika u koncentraciji T3, T4 i TSH između agresivnih i neagresivnih bolesnica sa shizofrenijom
3. Postojala je značajna korelacija između broja bodova na skalama OAS i PANSS-podljestvica za agresiju. Taj je nalaz potvrdio da su obje ljestvice korisne za evaluaciju agresije.
4. Dob, vrijeme početka i duljina bolesti nisu se razlikovale između agresivnih i neagresivnih bolesnica
5. Zastupljenost ispitanica koje su bile ovisnice o nikotinu (pušači cigareta) bila je visoka (70%) u skupini agresivnih i neagresivnih bolesnica i nije se značajno razlikovala između skupina.
6. Broj popušanih cigareta po danu bio je značajno viši kod agresivnih prema neagresivnim bolesnicama.
7. Broj popušanih cigareta po danu bio je značajno i pozitivno koreliran s brojem bodova na skali PANSS, te na podljestvicama za negativne i opće psihopatološke simptome kod agresivnih bolesnica. Kod neagresivnih bolesnica nije bilo korelacije između broja popušanih cigareta i broja bodova na skali i podskalama PANSS.
8. Vrijednosti prolaktina više od referentnih vrijednosti imalo je 68% ispitanica. Kod agresivnih shizofrenih ispitanica utvrđeno je značajno više bolesnica s povišenim vrijednostima prolaktina (90%), dok je kod neagresivnih shizofrenih ispitanica bilo više bolesnica s normalnim vrijednostima prolaktina (55%).
9. Agresivne ispitanice imale su 11 puta veću vjerojatnost da će imati i povišenu koncentraciju prolaktina korigiranu prema primljenim dozama antipsihotika.
10. Povišene vrijednosti prolaktina bile su značajno povezane s agresijom a ne s antipsihoticima koji utječu na koncentraciju prolaktina (risperidon, haloperidol, paliperidon i amisulprid).
11. Kod agresivnih bolesnica sa shizofrenijom, broj bodova koji mjere agresiju (na skalama OAS i PANSS-podljestvice za agresiju) bio je značajno koreliran s koncentracijom prolaktina.
12. Pronađena je značajna korelacija između doze antipsihotika i koncentracije prolaktina jer su više doze antipsihotika bile povezane s višom koncentracijom prolaktina, stoga su vrijednosti prolaktina korigirane prema dozama antipsihotika.

13. Suicidalno ponašanje nije bilo povezano s koncentracijama prolaktina, T3, T4 i TSH kod agresivnih bolesnica, dok neagresivne bolesnice sa shizofrenijom nisu pokazale prethodno suicidalno ponašanje
14. Na koncentraciju TSH nisu utjecale doze antipsihotika, dob, pušenje ili težina simptoma shizofrenije (tj. bodovi na skalama PANSS) u agresivnih i neagresivnih ispitanica, međutim ispitanice s povišenom koncentracijom TSH imale su značajno veće simptome agresije.
15. Koncentracija T3 nije bila pod utjecajem doze antipsihotika, dobi, pušenja ili težine simptoma shizofrenije ili agresije u agresivnih i neagresivnih ispitanica.
16. Koncentracija T4 bila je značajno snižena samo kod agresivnih ispitanica koje su imale veći stupanj agresije. Međutim, to je utvrđeno samo pomoću PANSS proširene skale za agresiju, no ta korelacija nije pronađena između koncentracije T4 i skale OAS.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

Abel KM, O'Keane V, Murray RM. Enhancement of the prolactin response to d-fenfluramine in drug-naïve schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1996;168(1):57-60.

Ahmed AO, Richardson J, Buckner A, Romanoff S, Feder M, Oragunye N, i sur. Do cognitive deficits predict negative emotionality and aggression in schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2018;259:350-7.

Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, Nejatisafa AA, Kashani L, Abbasi SH. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;84:405-410.

Akiibinu MO, Ogundahunsi OA, Ogunyemi EO. Inter-relationship of plasma markers of oxidative stress and thyroid hormones in schizophrenics. *BMC Res Notes*. 2012;5:169.

Albers HE, Human K, Meisel RL. Hormonal basis of social conflict and communication. U: Pfaff D. *Hormones, Brain and Behavior*. Academic Press; 2002. str. 393-433.

Alias AG. Schizotypy and leadership: a contrasting model for deficit symptoms, and a possible therapeutic role for sex hormones. *Med Hypotheses*. 2000;54(4):537-52.

Alm PO, Klinteberg B, Humble K, Leppert J, Sorensen S, Tegelman R, i sur. Criminality and psychopathy as related to thyroid activity in former juvenile delinquents. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94:112-7.

American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. izdanje. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.

Amore M, Menchetti M, Tonti C, Scarlatti F, Lundgren E, Esposito W, i sur. Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients: clinical study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;62(3):247-55.

Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162:441-9.

Appelbaum P, Robbins P, Monahan J. Violence and delusions: Data from the MacArthur Violence Risk Assessment Study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:566-72.

Arufe MC, Durán R, Perez-Vences D, Alfonso M. Endogenous excitatory amino acid neurotransmission regulates thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone secretion in conscious freely moving male rats. *Endocrine*. 2002;17(3):193-7.

Asnis GM, Kaplan ML, Hundorfean G, Saeed W. Violence and homicidal behaviors in psychiatric disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1997;20(2):405-25.

Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(3):201-9.

Balbach L, Wallaschofski H, Volzke H, Nauck M, Dorr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as riskfactor of metablic syndorme or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord*. 2013;13:12.

Baron JA, Bulbrook RD, Wang DY, Kwa HG. Cigarette smoking and prolactin in women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6545):482-483.

Barry JA, Moran E, Parekh HS, Morewood T, Thomas M, Hardiman PJ. Prolactin and aggression in women with fertility problems. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(7):605-10.

Barry JA, Moran E, Thomas M, Hardiman PJ. Prolactin and hostility in hospitalised patients and healthy women: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(5):499-507.

Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry*. 2002;7(2)140-56.



Baumgartner A, Pietzcker A, Gaebel W. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2000;44:233-43.

Begić D. Psihopatologija. 3. nepromijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.

Belli H, Ural C. The association between schizophrenia and violent or homicidal behaviour: the prevention and treatment of violent behaviour in these patients. *West Indian Med J.* 2012;61:538-43.

Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev.* 2008;29(1):1-41.

Beratis S, Katrivanou A, Gourzis P. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2001;42(5):393-402.

Bergovec M, Papa B. Osnovni simptomi i znakovi bolesti. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina.* 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 81-141.

Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm.* 2005;71:95-122.

Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):249-59.

Bernstein MH, Colby SM, Cinnamon Bidwell L, Kahler CW, Leventhal AM. Hostility and cigarette use: a comparison between smokers and nonsmokers in a matched sample of adolescents. *Nicotine Tob Res.* 2014;16(8):1085–93.

Bhasin S, Cunningham G, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, i sur. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1995-2010.

Birger M, Swartz M, Cohen D, Alesh Y, Grishpan C, Kotler M. Aggression: The testosterone-serotonin link. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(9):653-8.

Blair RJR. The neurobiology of aggression. U: Charney DS, Nestler E. *The neurobiology of Mental Illness.* 2. izdanje. Oxford: Oxford University Press; 2004. str. 1076-85.

Bobes J, Fillat O, Arango C. Violence among schizophrenia out patients compliant with medication: prevalence and associated factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(3):218-25.

Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, Hern Ndez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, i sur. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther.* 2003;29(2):125-47.

Bortolato M, Pivac N, Muck-Seler D, Nikolac Perkovic M, Pessia M, Giovanni GD. The role of serotonin at the interface between aggression and suicide. *Neuroscience.* 2013;236:160-185.

Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035-43.

Brooks CL. Molecular mechanisms of prolactin and its receptor. *Endocr Rev.* 2012;33(4):504-525.

Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, i sur. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry.* 1982;139(6):741-6.

Brown C, Cromwell RL, Filion D, Dunn W, Tollefson N. Sensory processing in schizophrenia: missing and avoiding information. *Schizophr Res.* 2002;55(1-2):187-95.

Brown CS, Kent TA, Bryant SG, Gevedon RM, Campbell JL, Felthous AR, i sur. Blood platelet uptake of serotonin in episodic aggression. *Psychiatry Res.* 1989;27(1):5–12.

Brown A, Susser E. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(1):51-57.

Bunevicius R, Prange AJ Jr. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23:363-8.

Chapa F, Künnecke B, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Cerdán S. Adult-onset hypothyroidism and the cerebral metabolism of (1,2-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>) acetate as detected by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance. *Endocrinology.* 1995;136(1):296-305.

Chen AX, Burt MG. Hyperprolactinaemia. *Aust Prescr.* 2017;40(6):220–4.

Chen J, Song J, Yuan P, Tian Q, Ji Y, Ren-Patterson i sur. Orientation and cellular distribution of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in cortical neurons. *J Biol Chem.* 2011;286:34752-60.

Cheng M, Wen S, Zhong Z. Analysis of thyroid hormone changes and related factors in first-episode schizophrenia patients. *Chin J Health Lab Tech.* 2012;30(3):112-116

Cheung P, Schweitzer I, Crowley K, Tuckwell V. Violence in schizophrenia: role of hallucinations and delusions. *Schizophr Res.* 1997;26(2-3):181-90.

Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8:3-6.

Cleare AJ, McGregor A, O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(6):713-9.

Clevenger CV, Kline JB. Prolactin receptor signal transduction. *Lupus.* 2001;10(10):706-18.

Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(12):1081–8.

Coccaro E, Siever L. Pathophysiology and treatment of aggression. *Psychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. 2002;119:1709-23.

Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2001;46(6):549-55.

Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, i sur. Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*. 2009;6(5),1457-66.

Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, i sur. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl*. 2011;34(3):217-24.

Corrêa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Trémeau F, Staner L, i sur. Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;56(1-2):75-85.

Correia Santos N, Costa P, Ruano D, Macedo A, Soares MJ, Valente J, i sur. Revisiting thyroid hormones in schizophrenia. *J Thyroid Res*. 2012;2012:569147.

Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:675-84.

Cotrufo P, Monteleone P, d'Istria M, Fuschino A, Serino I, Maj M. Aggressive behavioral characteristics and endogenous hormones in women with bulimia nervosa. *Neuropsychobiology*. 2000;42,58–61.

Crocker AD, Overstreet DH, Crocker JM. Hypothyroidism leads to increased dopamine receptor sensitivity and concentration. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;24(6):1593-7.

Crosignani PG. Management of hyperprolactinemia in infertility. *J Reprod Med.* 1999;44(12Suppl):1116-20.

Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 350-351.

Dabbs JM Jr. Age and seasonal variation in serum testosterone concentration among men. *Chronobiol Int.* 1990;7(3):245-9.

Denson TF, O'Dean SM, Blake KR, Beames JR. Aggression in women: behavior, brain and hormones. *Front. Behav. Neurosci.* 2018;12:81.

Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:192-208.

Denson TF, O'dean SM, Blake KR, Beames JR. Aggression In Women: Behavior, Brain And Hormones. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:81.

Desai D, Zahedpour Anaraki S, Reddy N, Epstein E, Tabatabaie V. Thyroid storm presenting as psychosis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018;6:2324709618777014.

Doyle L. Myxoedema: Some early reports and contributions by british authors, 1873–1898. *J Royal Soc Med.* 1991;84(2):103-6.

Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, i sur. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):521-8.

Eggers A. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses.* 2013;80(6):791-4.

Elbogen EB, Johnson SC. The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:152-61.

Emiliano AB, Fudge JL. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(5):833-46.

Enomoto T, Tse M, Floresco S. Reducing prefrontal gamma-aminobutyric acid activity induces cognitive, behavioral and dopaminergic abnormalities that resemble schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;69(5):432-41.

Eravci M, Pinna G, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of pharmacological and nonpharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain. *Endocrinology*. 2000;141(3):1027-40.

Evrensel A, Ünsalver BÖ, Özşahin A. The relationship between aggression and serum thyroid hormone level in individuals diagnosed with antisocial personality disorder. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016;53(2):120-125.

Fava M, Serafini E, De Besi L, Adami A, Mastrogiacomo I. Hyperprolactinemia and psychological distress in women undergoing chronic hemodialysis. *Psychother Psychosom*. 1998;49(1):6-9.

Fazel S, Grann M. The population impact of severe mental illness on violent crime. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1397-403.

Fazel S, Grann M, Carlström E, Lichtenstein P, Långström N. Risk factors for violent crime in Schizophrenia: a national cohort study of 13,806 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(3):362-9.

Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and metaanalysis. *PloS Med*. 2009;6(8):e1000120.

Ferrada-Noli M, Asberg M, Ormstad K, Lundin T, Sundbom E. Suicidal behavior after severe trauma. Part 1: PTSD diagnoses, psychiatric comorbidity, and assessments of suicidal behavior. *J Trauma Stress*. 1998;11(1):103-12.

Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 Suppl):12-19.

Folnegović Šmalc V. MKB-10 - Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja - klinički opisi i dijagnostičke smjernice. Deseta Revizija. Zagreb: Medicinska Naklada; 1999.

Folnegović-Šmalc V. Shizofrenija i srodni poremećaji. U: Ivančević Ž, i sur. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Shizofrenija. 2. izdanje. Split: Placebo; 2010. str. 1721-31.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiological Reviews*. 2000;80(4):1523–631.

Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Parellada E, Bernardo M, i sur. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia Res*. 2012;134:16–19.

Glazer WM, Dickson RA. Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 3:8-14.

Gold PW, Goodwin FK, Wehr T, Rebar R. Pituitary thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in affective illness: relationship to spinal fluid amine metabolites. *Am J Psychiatry*. 1977;134(9):1028-31.

Goldner E, Hsu L, Waraich P, Somers J. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: A systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2002;47:833-43.

Gray PB, McHale TS, Carré JM. A review of human male field studies of hormones and behavioral reproductive effort. *Horm Behav*. 2017;91:52-67.

Green DR. Apoptotic pathways: The roads to ruin. *Cell*. 1998;94:695–698.

Gregg C, Shikar V, Larsen P, Mak G, Chojnacki A, Yong VW, i sur. White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *J Neurosci*. 2007;27(8):1812–23.

Grgičević D, Golubić-Ćepulić B. Krvni pripravci. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 345-351.

Guyton AC, Hall JE. Endokrinologija i reprodukcija. U: Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. XI. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 931-942.

Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-314.

Haller J, Makara G, Kruk MR. Catecholaminergic Involvement in the Control of Aggression: Hormones, the Peripheral Sympathetic, and Central Noradrenergic Systems. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998;22(1):85-97.

Han DH, Park DB, Na C, Kee BS, Lee YS. Association of aggressive behavior in Korean male sch patients with polymorphism in the serotonin transporter promoter and COMT genes. *Psychiatry Res*. 2004;129:29-37.

Harned MS, Korslund KE, Foa EB, Linehan MM. Treating PTSD in suicidal and self-injuring women with borderline personality disorder: development and preliminary evaluation of a Dialectical Behavior Therapy Prolonged Exposure Protocol. *Behav Res Ther*. 2012;50(6):381-6.

Heinrich TW, Grahm G. Hypothyroidism presenting as psychosis: myxedema madness revisited. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003;5(6):260–266.



Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet.* 2001;11:105-9.

Hodgins S. Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363(1503):2505-18.

Horesh N, Gothelf D, Ofek H, Weizman T, Apter A. Impulsivity as a correlate of suicidal behaviour in adolescent psychiatric inpatients. *Crisis.* 1999;20(1):8-14.

Hotujac Lj. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2006.

Huang E, Hettige NC, Zai G, Tomasi J, Huang J, Zai CC, i sur. BDNF Val66Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(3):269-76.

Ito JM, Valcana T, Timiras PS. Effect of hypo- and hyperthyroidism on regional monoamine metabolism in the adult rat brain. *Neuroendocrinology.* 1977;24(1):55-64.

Iversen T, Steen NE, Birkeland KI, Mørch RH, Reponen EJ, Anderssen JF. Antipsychotic drug use and thyroid function in patients with severe mental disorders. *Schizophr Bull.* 2018;44(Suppl 1):S205–S206.

Jakovljević M. Shizofrenija u teoriji i praksi I: Etiopatogeneza i klinička slika. Zagreb: Pro Mente; 2011.

Jameson JL. Harrison's endocrinology. 3. Izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2013. str. 16-127.

Jinyun M, Bin X, Zhanpei Z. The relation between impulsive aggression and thyroid hormone in schizophrenics. *J Clin Psychol Med.* 2001;436:56-78

Johnstone EC, Crow TJ, Mashiter K. Anterior pituitary hormone secretion in chronic schizophrenia: an approach to neurohumoral mechanism. *Psychol Med.* 1977;7:223-8.

Jose J, Nandeesh H, Kattimani S, Meiyappan K, Sarkar S, Sivasankar D. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. *Clin Chim Acta.* 2015;444:78-80.

Joyal CC, Dubreucq JL, Gendron C, Millaud F. Major mental disorders and violence: a critical update. *Curr Psychiatry Rev.* 2007;3:33-50.

Kalin N. Primate models to understand human aggression. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 15:29-32.

Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci.* 2000;25(2):161-6.

Karlović D, Peitl V, Silić A. *Shizofrenije*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2019.

Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(3):295-300.

Kay SR, Fiszbein A, Opfer LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.

Kebede D, Alem T, Shibre A, Negash N, Beyero T. The sociodemographic correlates of schizophrenia in Butajira rural Ethiopia. *Schizophr Res.* 2003;69:133-41.

Kellner R, Buckman MT, Fava M, Fava GA, Mastrogiacomo I. Prolactin, aggression and hostility: a discussion of recent studies. *Psychiatr Dev.* 1984;2(2):131-8.

Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):80-4.

Kessler L, Nedeltcheva A, Imperial J, Penev PD. Changes in Serum TSH and Free T4 during Human Sleep Restriction. *Sleep*. 2010;33(8):1115-8.

King A. Neurobiology: Rise of resilience. *Nature*. 2016;531(7592):18-19.

Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362:1219–26.

Koršić M, Reiner Ž. Endokrini sustav, bolesti metabolizma i bolesti skeleta. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1189-1208.

Kovač Z, Vrbanec D, Gamulin S. Endokrinopatije. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. *Patofiziologija*. VI. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 328-349.

Krakowski MI, Czobor P. Psychosocial Risk Factors Associated With Suicide Attempts and Violence Among Psychiatric Inpatients. *Psychiatr Serv*. 2004;55(12):1414-9.

Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, i sur. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-639.

Kuepper Y, Alexander N, Osinsky R, Mueller E, Schmitz A, Netter P, i sur. Aggression—interactions of serotonin and testosterone in healthy men and women. *Behav Brain Res*. 2010;206,93–100.

Kundu S, Biswas A, Roy S, De J, Pramanik M, Ray AK. Thyroid hormone homeostasis in brain: possible involvement of adrenergic phenomenon in adult rat. *Neuroendocrinology*. 2009;89(2):140-51.

Kuruvilla A, Srikrishna G, Peedicayil J, Kuruvilla K, Kanagasabapathy AS. A study on serum prolactin levels in schizophrenia: correlation with positive and negative symptoms. *Int Clin Psychopharmacology*. 1993;8:177–9.

Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association Between Catechol O-Methyltransferase Genotype and Violence in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155:835–837.

Lafayette JM, Frankle WG, Pollock A, Dyer K, Goff DC. Clinical characteristics, cognitive functioning, and criminal histories of outpatients with Schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003;54(12):1635–40.

Lamberts SW, Visser TJ, Wilson JH. The influence of caloric restriction on serum prolactin. *Int J Obes*. 1979;3(1):75-81.

Langlois MC, Beaudry G, Zekki H, Rouillard C, Lévesque D. Impact of antipsychotic drug administration on the expression of nuclear receptors in the neocortex and striatum of the rat brain. *Neuroscience*. 2001;106(1):117-28.

Langmead C, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):232-43.

Larsen CM, Grattan DR. Prolactin, neurogenesis, and maternal behaviors. *Brain Behav Immun*. 2012;26(2):201–9.

Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 1981;2(1):87-102.

Laruelle M, Frankle W, Narendran R, Kegeles L, Abi-Dargham A. Mechanism of action of antipsychotic drugs: From dopamine D2 receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clin Ther*. 2005;27 Suppl A:16-24.

Leamy M, Bird V, Le Boutillier C, Williams J, Slade M. Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. *Br J Psychiatry*. 2011;199:445-52.

Leclerc MP, Regenbogen C, Hamilton RH, Habel U. Some neuroanatomical insights to impulsive aggression in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;201:27-34.

Lenders JW, Eisenhofer G, Abeling NG, Berger W, Murphy DL, Konings CH, i sur. Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes. *J Clin Invest.* 1996;97:1010-19.

Lester D. Suicide as an aggressive act. *J Gen Psychol.* 1968;79:83-6.

Leszczyńska-Rodziewicz A, Czerski P, Kapelski P, Godlewski S, Dmitrzak-Węglarz M, Rybakowski J, i sur. A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: Lack of association. *Neuropsychobiology.* 2002;45(4):182-5.

Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(Suppl 1):8-14.

Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res.* 2005;79(2-3):231-8.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, i sur. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951-62.

Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119:7-14.

Lin CE. One patient with Sjogren's syndrome presenting schizophrenia-like symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:661-3.

Lin JR, Cai Y, Zhang Q, Zhang W, Nogales-Cadenas R, Zhang ZD. Integrated post-GWAS analysis sheds new light on the disease mechanisms of schizophrenia. *Genetics.* 2016;204(4):1587-1600.

Lindqvist P, Allebeck P. Schizophrenia and crime. A longitudinal follow-up of 644 schizophrenics in Stockholm. *Br J Psychiatry*. 1990;157:345-50.

Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res*. 1992;8(2):93-102.

Luchins DJ, Robertson AG, Meltzer HY. Serum prolactin, psychopathology, and ventricular size in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1984;12:149-53.

Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):365-74.

Männistö PT, Mattila J, Tuominen RK, Vesalainen S. Effects of some putative amino acid neurotransmitters on the stimulated TSH secretion in male rats. *Horm Res*. 1983;17(1):19-26.

Marčinko D. Poremećaji osobnosti i suicidalno ponašanje. U: Marčinko D i sur. *Suicidologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str.113-115.

Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinaemia. *Clin Pharm*. 1992;11:851-6.

Marinaki M. The role of prolactin in men. *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;5:1.

Martin JV, Williams DB, Fitzgerald RM, Im HK, Vonvoigtlander PF. Thyroid hormonal modulation of the binding and activity of the GABA<sub>A</sub> receptor complex of brain. *Neuroscience*. 1996;73(3):705-13.

Mazur A. Biosocial models of deviant behavior among male army veterans. *Biol Psychol*. 1995;41:271-293.

McEllistrem JE. Affective and predatory violence: A bimodal classification system of human aggression and violence. *Aggression and Violent Behavior*. 2004;10(1):1-30.

McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MA, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD, i sur. Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. *J Psychopharmacol.* 2015;29:892-7.

McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, Gobjila C, Jauhar S, i sur. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137:39-46.

Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sci.* 2002;71:979-992.

Mednick S. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(2):189-92.

Miller TQ, Smith TW, Turner CW, Guijarro ML, Hallet AJ. A metaanalytic review of research on hostility and physical health. *Psychol Bull.* 1996;119:322-48.

Mladenović V, Petrović J, Bujanja D, Đokić I, Đukić S, Veselinović M, i sur. Hiperprolaktinemija: dijagnoza i principi lečenja. *Med Čas.* 2013;47:130-6.

Monahan J. Mental disorder and violent behaviour. *Am Psychologist.* 1992;47:511-21.

Monteleone P, Maj M, Ariano MG, Iovino M, Fiorenza L, Steardo L. Prolactin response to sodium valproate in schizophrenics with and without tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl).* 1988;96(2):223-6.

Montoya ER, Terburg D, Bos PA, Van Honk J. Testosterone, cortisol and serotonin as key regulators of social aggression: a review and theoretical perspective. *Motiv. Emot.* 2012;36,65–73.

Moyer EK. Kinds of aggression and their physiological basis. *Communications in Behavioral Biology.* 1968;2(2):65-87.

Muck-Seler D, Pivac N, Mustapić M, Crnčević Ž, Jakovljević M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Res.* 2004;127,217-226.

Mukherjee A, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clinical Endocrinology.* 2003;59(6):743–748.

Muller P, Seeman P. Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: Time-course and specificity. *Psychopharmacology.* 1978;60(1):1-11.

Nagaraj AK, Pai NB, Rao S. A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine, and olanzapine. *Ind J Psychiatry.* 2009;51(4):265-71.

Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(5 Suppl 1):S7-14.

Nedic Erjavec G, Uzun S, Nikolac Perkovic M, Kozumplik O, Svob Strac D, Mimica N, i sur., Cortisol in Schizophrenia: No Association with Tobacco Smoking, Clinical Symptoms or Antipsychotic Medication. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017; 77: 228–235.

Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmari B, Harsanyi J. i sur. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2017;389:1103-13.

Newcomer JW, Riney SJ, Vinogradov S, Csernansky JG. Plasma prolactin and homovanillic acid as markers for psychopathology and abnormal movements during maintenance haloperidol treatment in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1992;41:191-202.

Nicolac M, Sagud M, Nedic G, Nenadic S, Vliglin K, Mihaljevic Peles A, Uzun S, i sur. The lack of association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and



smoking in schizophrenia and alcohol dependence. Letter to the Editor. *Psychiatry Res* 2013;205:179-180.

Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O i sur. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;69:131-146.

Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome LL, i sur. Aggression and psychopathology in treatment-resistant inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychiatr Res*. 2005;39:109-15.

Nolan KA, Volavka J, Mohr P, Czobor P. Psychopathy and violent behavior among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatr Serv*. 1999;50:787-92.

Obermeier M, Mayr A, Schennach-Wolff R, Seemüller F, Möller H-J, Riedel M. Should the PANSS Be Rescaled? *Schizophr Bull*. 2010;36:455–60.

Otani K, Kondo T, Ishida M, Tanaka O, Yasui N, Suzuki A, i sur. Plasma prolactin concentration and psychopathology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996;20(8):1369-74.

Pelletier G. Anatomy of the hypothalamic-pituitary axis. *Methods Achiev Exp Pathol*. 1991;14:1-22.

Petrikis P, Tigas S, Tzallas AT, Archimandriti DT, Skapinakis P, Mavreas V. Prolactin levels in drug-naïve patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20(3):165-9.

Pierre K, Rao RT, Hartmanshenn C, Androulakis IP. Modeling the influence of seasonal differences in the hpa axis on synchronization of the circadian clock and cell cycle. *Endocrinology*. 2018;159(4):1808-26.

Pivac N, Ramsay RR. Editorial: MAO and aggression. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016; 69: 79-80.

Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, i sur. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann Gen Psychiatry*. 2007;6:10.

Pompili M, Gibiino S, Innamorati M, Serafini G, Del Casale A, De Risio L, i sur. Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):389-94.

Popović V. Prolaktin i prolaktinomi. *Kompendijum iz endokrinologije*. Beograd: Medicinski fakultet; 2003.

Potkonjak J, Karlovic D, Bukovec T, Baricevic T. Prolactin response in patients with schizophrenia treated with haloperidol, clozapine, risperidone and olanzapine. *Biochem Medica*. 2009;19(1):73-80.

Prasad AD. Concentration of prolactin in the plasma of schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova* 1986;86:1400-1.

Probst F, Golle J, Lory V, Lobmaier JS. Reactive aggression tracks within-participant changes in women's salivary testosterone. *Aggress Behav*. 2018;44(4):362-71.

Radhakrishnan R, Calvin S, Singh JK, Thomas B, Srinivasan K. Thyroid dysfunction in major psychiatric disorders in a hospital based sample. *Indian J Med Res*. 2013;138:888-93.

Raine A, Liu JH. Biological predispositions to violence and their implications for biosocial treatment and prevention. *Psychol Crime Law*. 1998;4(2):107-25.

Rajkumar RP. Prolactin and psychopathology in schizophrenia: a literature review and reappraisal. *Schizophr Res Treatment*. 2014; 2014:175360.

Rao ML, Gross G, Huber G. Altered interrelationship of dopamine, prolactin, thyrotropin and thyroid hormone in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1984;234(1):8-12.

Rao YR, Pongiya UD, Khan MR, Chinnasamy P. Psychopathological endocrine imbalance in schizophrenia patients with positive, negative and cognitive symptoms. *World J Pharm Pharmaceut Sci.* 2014;3:1043-52.

Rao ML, Strebel B, Halaris A, Gross G, Braunig P, Huber G, i sur. Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1995;57:21-39.

Räsänen S, Veijola J, Hakko H, Joukamaa M, Isohanni M. Gender differences in incidence and age at onset of DSM-III-R schizophrenia. Preliminary results of the Northern Finland 1966 birth cohort study. *Schizophr Res.* 1999;37(2):197-8.

Reavley A, Fisher AD, Owen D, Creed FH, Davis JR. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(3):343-8.

Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, i sur. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first episode psychosis. *Psychological Medicine.* 2013;43:2571–82.

Rinieris P, Markianos M, Hatzimanolis J, Stefanis C. A psychoendocrine study in male paranoid schizophrenics with delusional ideas of homosexual content. *Acta Psychiatr Scand.* 1985;72:309–14.

Roca RP, Blackman MR, Ackerley MB, Harman SM, Gregerman RI. Thyroid hormone elevations during acute psychiatric illness: relationship to severity and distinction from hyperthyroidism. *Endocr Res.* 1990;16(4):415-47.

Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, Veldhuis JD. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS One*. 2012;7(2):e31305.

Rofes L, Bueno A, Valero J, Labad A. Retrospective study of prodromal symptoms in schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31(1):35-9.

Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr*. 2015;20(3):254-79.

Sabbe T, Detraux J, De Hert M. Prolactin, antipsychotics and breast cancer: is there a connection? *Tijdschr Psychiatr*. 2016;58(9):6416-19.

Sackmann-Sala L, Guidotti JE, Goffin V. Minireview: prolactin regulation of adult stem cells. *Mol Endocrinol*. 2015;29(5):667-81.

Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11. izdanje. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.

Sagud M, Muck-Seler D, Mihaljević-Peš A, Vuksan-Čusa B, Jakovljević M, Pivac N. Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia. *Psychiatria Danubina*. 2010(2);22:270-4.

Sagud M, Mihaljević-Peš A, Pivac N. Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(5):402-408.

Sagud M, Simunovic Filipic I, Jaksic N, Simunic L, Jezernik D, Tudor L, i sur. Anhedonia in schizophrenia: mini-review. *Psychiatr Danub*. 2019;31(Suppl 2):143-147.

Saleem S, Arooj M, Basit A, Parveen G, Rasool R, Ahmad S, i sur. Inter-Relationship of Thyroid Disorders and Schizophrenia: An Extended Review. *Pakistan J Mol Med*. 2015;1(1-2):49-62.

Santos NC, Costa P, Ruano D, Macedo A. Revisiting thyroid hormones in schizophrenia. *J Thyroid Res*. 2012;569147.

Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, Ruchała M. Influence of cigarette smoking on thyroid gland-an update. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):54-62.

Scarr E, Dean B. Muscarinic receptors: do they have a role in the pathology and treatment of schizophrenia? *J Neurochem.* 2008;107(5):1188-95.

Schwartz RC, Smith SD. Suicidality and psychosis: the predictive potential of symptomatology and insight into illness. *J Psychiatr Res.* 2004;38:185-91.

Schwärzler P, Untergasser G, Hermann M, Dirnhofer S, Abendstein B, Berger P. Prolactin gene expression and prolactin protein in premenopausal and postmenopausal human ovaries. *Fertil. Steril.* 1997;68(4):696–701.

Seddigh R, Azarnik S, Keshavarz-Akhlaghi AA. Levothyroxine Augmentation in Clozapine Resistant Schizophrenia: A Case Report and Review. *Case Rep Psychiatry.* 2015;2015:678040.

Segal M, Avital A, Berstein S, Derevenski A, Sandbank S, Weizman A. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(2):378-82.

Serper MR. Aggression in schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 2011;37:897-898.

Sharif K, Tiosano S, Watad A, Comaneshter D, Cohen A.D, Shoenfeld Y, i sur. The link between schizophrenia and hypothyroidism: a population-based study. *Immunol Res.* 2018;66(6):663-7.

Siever JL. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry.* 2008;165(4):429-42.

Silver H, Goodman C, Knoll G, Isakov V, Modai I. Schizophrenia patients with a history of severe violence differ from nonviolent schizophrenia patients in perception of emotions but not cognitive function. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):300–8.

Sim K, Chong SA, Chan YH, Lum WM. Thyroid dysfunction in chronic schizophrenia within a state psychiatric hospital. *Ann Acad Med Singapore*. 2002;31(5):641-4.

Sinai C, Hirvikoski T, Nordström AL, Nordström P, Nilsonne Å, Wilczek A, i sur. Thyroid hormones and adult interpersonal violence among women with borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2015;227(2-3):253-7.

Singh JP, Volavka J, Czobor P, Van Dorn RA. A Meta-Analysis of the Val158Met COMT Polymorphism and Violent Behavior in Schizophrenia. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43423.

Sisek-Šprem M, Barić V, Herceg M, Jukić V, Milošević M, Petrović Z. Demografske osobine heteroagresivnih i suicidalnih bolesnika oboljelih od shizofrenije. *Soc Psihijat*. 2012;40:213-20.

Smirnova LK, Zorenko TI. Thyroid functional activity in schizophrenic patients with aggressive sexual behavior. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1993;93(4):68-70.

Snabboon T, Khemkha A, Chaiyaumporn C, Lalitanantpong D, Sridama V. Psychosis as the first presentation of hyperthyroidism. *Intern Emerg Med*. 2009;4(4):359-60.

Soyka M. Neurobiology of aggression and violence. *Schizophr Bull*. 2011;37:913-20.

Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. 4. izdanje. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.

Strawn JR, Ekhaton NN, D'Souza BB, Geraciotti TD Jr. Pituitary-thyroid state correlates with central dopaminergic and serotonergic activity in healthy humans. *Neuropsychobiology*. 2004;49(2):84-7.

Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Elbogen EB, Wagner HR, Rosenheck RA, i sur. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):490-9.

Telo S, Bilgic S, Karabulut N. Thyroid Hormone Levels in Chronic Schizophrenic Patients: Association with Psychopathology. *West Indian Med J*. 2016;65(2):312-15.

Tonkonogy JM, Geller JL. Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4:45–50.

Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:25.

Tripodianakis J, Markianos M, Rouvali O, Istikoglou C. Gonadal axis hormones in psychiatric male patients after a suicide attempt. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(3):135-9.

Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M, Hubain P, L'Hermite-Balériaux M, Leclercq R, i sur. Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(4):348-56.

Victoroff J. Aggression, science, and the law: new insights from neuroscience. *Int J Law Psychiatry*. 2009;32(4):189-272.

Vlatkovic S, Sagud M, Svob Strac D, Sviben M, Zivkovic M, Vilibic M, i sur. Increased prevalence of *Toxoplasma gondii* seropositivity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;193:480-1.

Volavka J. The neurobiology of violence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(3):307-14.

Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and aggression –the role of COMT and MAO polymorphism. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1036:393-8.

Warner MD, Walker AM, D'Souza DC, Lee D, Nasser D, Peabody CA. Lower prolactin bioactivity in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2001;102:249-254.

Wasnik V, Khes CRJ, Munda S, Bijali S. Serum prolactin level and its correlation with psychopathology in drug free/drug naïve schizophrenia a case control study. *Asian J Psychiatr.* 2019;39:1-5.

Weiss EM. Neuroimaging and neurocognitive correlates of aggression and violence in schizophrenia. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:158646.

Wiens SC, Trudeau VL. Thyroid hormone and gamma-aminobutyric acid (GABA) interactions in neuroendocrine systems. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2006;144(3):332-44.

Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):784-94.

Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. *Ann Rev Psychology.* 1989;40:191-225.

Yousefi MK, Folsom TD, Fatemi SH. A Review of Varenicline's Efficacy and Tolerability in Smoking Cessation Studies in Subjects with Schizophrenia. *J Addict Res Ther.* 2011;S4(1):3045.

Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol.* 2004;16(10):809-18.

Žužul, M. Pregled teorija agresivnosti. *Penološke teme.* 1986;1(3-4),123-144.

Žužul M. Agresivno ponašanje. *Psihologijska analiza.* CKD: Zagreb. 1989;154-162



## **8. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU**

Dosadašnja istraživanja upućuju na povezanost agresivnosti i spolnih hormona, no prolaktin je najmanje istražen u agresiji. Shizofrenija se često povezuje s različitim oblicima agresivnosti, usmjerenima prema drugima ili prema sebi. Cilj studije bio je istražiti povezanost agresije s koncentracijom prolaktina, T3, T4 i TSH u bolesnika sa shizofrenijom.

U studiji je uključeno ukupno 120 ispitanica sa dijagnozom shizofrenije (prema DSM-5 kriterijima), koje su temeljem različitih ljestvica (Skale za procjenu agresivnosti /OAS/ te Skale pozitivnih i negativnih sindroma shizofrenije /PANSS/ i PANSS podskale za agresiju) bile podijeljene na agresivne (ispitanice kod kojih je registriran bilo koji oblik agresivnosti) i neagresivne bolesnice sa shizofrenijom. Prolaktin, T3, T4 i TSH su bili određeni u uzorcima krvi pomoću ECLIA metode.

Rezultati su pokazali da je koncentracija prolaktina značajno povezana s agresijom i da je viša koncentracija prolaktina pronađena u agresivnih prema neagresivnim ispitanicama. Kod agresivnih bolesnika 90% je imalo povišene vrijednosti prolaktina, dok je kod neagresivnih ispitanica bilo više onih s normalnim vrijednostima prolaktina, njih 55%. Ti su rezultati ostali značajni nakon korekcije za primljene doze antipsihotika, preračunate u ekvivalentne dnevne doze klorpromazina, koje značajno povećavaju koncentraciju prolaktina. Agresivne ispitanice imale su 11 puta veću vjerojatnost da će imati i povišene vrijednosti prolaktina.

Upotrijebljene ljestvice za mjerenje agresije: OAS i proširena PANSS podskala za agresivnost bile su u značajnoj korelaciji, upućujući da ti klinički instrumenti dobro odražavaju agresivnost.

Koncentracije T3, T4 i TSH te dob ispitanica, vrijeme početka bolesti i duljina shizofrenije nisu se razlikovale između agresivne i neagresivne skupine ispitanica.

Zastupljenost ovisnosti o nikotinu u obje skupine bila je visoka (oko 70%) i nije se značajno razlikovala između agresivne i neagresivne skupine ispitanica, ali je broj popušanih cigareta po danu bio značajno veći kod agresivnih prema neagresivnim ispitanicama.

Ovo je istraživanje potvrdilo hipotezu da je koncentracija prolaktina čak i u liječenih shizofrenih bolesnika izrazito pozitivno povezana sa stupnjem agresivnosti. Ovo istraživanje može ponuditi lako dostupne biomarkere agresivnosti u shizofreniji. Bolje razumijevanje agresivnosti i njene poveznice s prolaktinom može pomoći u boljem liječenju agresije u shizofreniji i suzbijanju agresivnosti.

## 9. SUMMARY

Previous studies suggest the association between aggression and sexual hormones; however, prolactin is the least investigated hormone in aggression. Schizophrenia is frequently associated with different forms of aggression, pointed towards others or toward him/her-self. The aim of the study was to evaluate the association between aggression and concentration of prolactin, T3, T4 and TSH in female patients with schizophrenia.

Study included a total of 120 patients with diagnosis of schizophrenia (according to DSM-5 criteria), who were, based on different scales (scale for assessment of aggression /OAS/ and Positive and Negative Syndrome Scale /PANSS/ and PANSS subscale for aggression) subdivided into aggressive (those with any form of registered aggression) and non-aggressive patients with schizophrenia. Prolactin, T3, T4 and TSH were determined in blood samples using ECLIA method.

Results have revealed that prolactin concentration was significantly positively associated with aggression and that higher prolactin concentration was detected in aggressive compared to non-aggressive patients. Within aggressive patients, 90% had higher prolactin values, while in non-aggressive patients more (55%) patients had normal prolactin values. These results remained significant after correction for received dose of antipsychotic medication calculated as equivalent chlorpromazine doses, that significantly increase prolactin concentration. Aggressive patients had 11 times higher risk to have elevated prolactin values.

Used scales for evaluation of aggression: OAS and PANSS subscale for aggression were significantly correlated, indicating that these clinical instruments reflect aggression very well. The concentrations of T3, T4 and TSH, as well as age of patients, time of onset and duration of schizophrenia did not differ between aggressive and non-aggressive patients.

Representation of the nicotine dependence in both groups was high (around 70%) and did not differ between aggressive and non-aggressive patients, but the number of cigarettes smoked per day was significantly higher in aggressive than in non-aggressive patients.

This investigation confirmed the hypothesis that prolactin concentration is even in treated schizophrenic female patients strongly, positively associated with degree of aggression. This study might offer easy available biomarkers of aggression in schizophrenia. Better understanding of aggression and its association with prolactin might help in better treatment of aggression in schizophrenia and prevention of aggression.

## **10. POPIS KRATICA**

<b>AG</b>	<b>agresivne</b>
<b>AP</b>	<b>doza antipsihotika</b>
<b>BO</b>	<b>bolest</b>
<b>CLIA</b>	<b>kemiluminiscencija</b>
<b>DSM V</b>	<b>Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, 5. revizija</b>
<b>ECLIA</b>	<b>elektrokemiluminiscencija</b>
<b>G14</b>	<b>PANSS podskala općih psihopatoloških simptoma 14, impulzivnost</b>
<b>HHN</b>	<b>os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda</b>
<b>HHT</b>	<b>os hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda</b>
<b>ITM</b>	<b>indeks tjelesne mase</b>
<b>MKB-10</b>	<b>Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija</b>
<b>NEAG</b>	<b>neagresivne</b>
<b>OAS</b>	<b>Skala za agresiju, eng. Overt Agression Scale</b>
<b>PANSS</b>	<b>Skala pozitivnih i negativnih sindroma</b>
<b>PANSS-AG</b>	<b>PANSS podskala za agresiju</b>
<b>PANSS-NEG</b>	<b>PANSS podskala za negativne simptome</b>
<b>PANSS-POZ</b>	<b>PANSS podskala za pozitivne simptome</b>
<b>PANSS-UK</b>	<b>PANSS skala ukupnih bodova</b>
<b>PET</b>	<b>pozitronska emisijska tomografija</b>
<b>PRL</b>	<b>prolaktin</b>
<b>T</b>	<b>testosteron</b>
<b>T3</b>	<b>tiroksin</b>
<b>T4</b>	<b>trijodtironin</b>
<b>TH</b>	<b>terapija</b>
<b>TRH</b>	<b>hormon koji oslobađa tireotropin</b>
<b>TSH</b>	<b>tireoidni stimulirajući hormon</b>

## 11. ŽIVOTOPIS

Krešimir Puljić, dr. med., spec. psihijatar, rođen je 14. lipnja 1983. godine u Stocu (BiH). Završio je Osnovnu školu u Stocu, te Klasičnu gimnaziju „Don Frane Bulić“ u Splitu. Upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru 2002. godine, a diplomirao na istom 2009. godine. U sklopu studentske razmjene četvrti semestar fakulteta je odslušao na Medicinskom fakultetu u Padovi (Universita di Padova). Obavezni liječnički pripravnički staž u trajanju od jedne godine završio je u Kliničkom bolničkom centru „Sestre Milosrdnice“ u Zagrebu. Nakon položenog državnog ispita radio je godinu i osam mjeseci kao liječnik u Centru hitne medicinske pomoći Doma zdravlja Mostar. Godine 2010. položio je tečaj naprednog održavanja života (engl. advanced life support, ALS). Godine 2012. započinje specijalizaciju iz Psihijatrije na Klinici za psihijatriju Vrapče, a nakon položenog specijalističkog ispita u svibnju 2018. godine radi kao odjelni psihijatar na Zavodu za psihotične poremećaje-ženski, Klinike za psihijatriju Vrapče. 2014.godine upisuje Sveučilišni poslijediplomski interdisciplinarni doktorski studij „Molekularne bioznanosti“ na Sveučilištu Josip Juraj Strossmayer u Osijeku u suradnji sa Institutom Ruđer Bošković u Zagrebu i Sveučilištem u Dubrovniku. Od studenog 2018. godine je u procesu edukacije za stalnog sudskog vještaka iz područja psihijatrije. Autor je i koautor više postera i stručnih publikacija te je sudjelovao na raznim znanstvenim i stručnim skupovima. Član je Hrvatskog psihijatrijskog društva, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora te Hrvatskog psihijatrijskog forenzičkog društva, a od 2013. godine obnaša dužnost tajnika Hrvatskog psihijatrijskog forenzičkog društva. Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom uz odlično znanje programskog paketa Microsoft Office. Posjeduje vozačku dozvolu B kategorije.