

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

Jasminka Bektić Hodžić

**UTJECAJ OLANZAPINA I RISPERIDONA NA
TROMBOCITNE I METABOLIČKE POKAZATELJE U
ISPITANIKAMA OBOLJELIH OD SHIZOFRENIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Osijek, 2022.

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

Jasminka Bektić Hodžić

**UTJECAJ OLANZAPINA I RISPERIDONA NA
TROMBOCITNE I METABOLIČKE POKAZATELJE U
ISPITANIKA OBOLJELIH OD SHIZOFRENIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

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

Osijek, 2022.

Doktorska disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju Vrapče i Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković, pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Nele Pivac, znanstvene savjetnice u trajnom zvanju i redovite profesorice u naslovnom zvanju Sveučilišta u Osijeku i izv. prof. prim. dr. sc. Olivera Kozumplik, znanstvenog savjetnika u trajnom zvanju i izvanrednog profesora Edukacijsko-Rehabilitacijskog Fakulteta u Zagrebu u naslovnom zvanju, u sklopu Sveučilišnog poslijediplomskog interdisciplinarnog doktorskog studija Molekularne bioznanosti u Osijeku.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Doktorska disertacija

Sveučilište u Dubrovniku

Institut Ruđer Bošković

Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij Molekularne bioznanosti

Znanstveno područje: Interdisciplinarno područje znanosti

Znanstvena polja: Biologija, Temeljne medicinske znanosti

UTJECAJ OLANZAPINA I RISPERIDONA NA TROMBOCITNE I METABOLIČKE POKAZATELJE U ISPITANIKAMA OBOLJELIH OD SHIZOFRENIJE

Jasminka Bektić Hodžić

Disertacija je izrađena u: Klinici za psihijatriju Vrapče, Bolnička cesta 32, 10 000 Zagreb i Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju, Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu

Mentori: prof. dr.sc. Nela Pivac, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju i izv. prof. prim. dr. sc. Oliver Kozumplik, znanstveni savjetnik u trajnom zvanju

Kratki sažetak doktorske disertacije: Shizofrenija je psihijatrijski poremećaj koji se primarno liječi antipsihoticima. Istražen je utjecaj olanzapina i risperidona te drugih tipičnih i atipičnih antipsihotika na trombocitne i metaboličke pokazatelje u bolesnika sa shizofrenijom. Studija je uključila 564 ispitanika. Liječenje tipičnim antipsihoticima ili risperidonom izazvalo je porast aktivnosti trombocitne monoamino oksidaze tipa B (MAO-B) u bolesnika sa shizofrenijom. Nije utvrđen značajan učinak antipsihotika na koncentraciju trombocitnog serotonina, kolesterola, triglicerida i HDL-a kod ispitanika sa shizofrenijom. Liječenje olanzapinom je značajno povisilo koncentraciju LDL-a kod ispitanika pušača oboljelih od shizofrenije. Rezultati su pokazali da aktivnost MAO-B u ženskih bolesnika te koncentracija LDL-a u svih bolesnika odražavaju promjene nakon terapije s tipičnim antipsihoticima, risperidonom ili olanzapinom.

Broj stranica: 159

Broj slika: 23

Broj tablica: 23

Broj literaturnih navoda: 359

Jezik izvornika: Hrvatski

Ključne riječi: shizofrenija, antipsihotici, trombociti, monoamino oksidaza, serotonin, kolesterol, trigliceridi, HDL, LDL, klinički simptomi

Datum obrane:

Stručno povjerenstvo za obranu:

1. Izv. prof. prim. dr. sc. Suzana Uzun, znanstveni savjetnik u trajnom zvanju (predsjednik Povjerenstva)
2. Izv. prof. dr. sc. Marina Šagud (član Povjerenstva)
3. Doc. dr. sc. Gordana Nedić Erjavec, znanstveni suradnik (član Povjerenstva)
4. (zamjena)

Disertacija je pohranjena 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

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

PhD thesis

University of Dubrovnik

Ruđer Bošković Institute

University Postgraduate Interdisciplinary Doctoral Study of Molecular Biosciences

Scientific Area: Interdisciplinary area of sciences

Scientific Fields: Biology, Basic Medical Sciences

THE INFLUENCE OF OLANZAPINE AND RISPERIDONE ON PLATELET AND METABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Jasminka Bektić Hodžić

Thesis performed at: University Psychiatric Hospital Vrapče, Bolnička cesta 32, 10 000 Zagreb and Laboratory for Molecular Neuropsychiatry, Division of Molecular Medicine, Ruđer Bošković Institute, Zagreb

Supervisors: Professor Nela Pivac, PhD, senior scientist, permanent position, and Associate Professor Oliver Kozumplik, senior scientist in permanent position

Short abstract: Schizophrenia is a psychiatric disorder that is primarily treated with antipsychotics. The influence of olanzapine, risperidone, and other atypical and typical antipsychotics on platelet and metabolic markers in patients with schizophrenia was investigated. The study included 564 participants. Treatment with typical antipsychotics or risperidone increased platelet monoamine oxidase type B (MAO-B) activity in female patients with schizophrenia. No significant effect of antipsychotics on concentrations of platelet serotonin, cholesterol, triglycerides and HDL in patients with schizophrenia was determined. Treatment with olanzapine significantly increased LDL concentration in smokers with schizophrenia. The results have shown that platelet MAO-B activity in female schizophrenic patients and LDL concentration in all patients reveal changes after the treatment with typical antipsychotics, risperidone or olanzapine.

Number of pages: 159

Number of figures: 23

Number of tables: 23

Number of references: 359

Original in: Croatian

Key words: schizophrenia, antipsychotics, platelets, monoamine oxidase, serotonin, cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, clinical symptoms

Date of the thesis defense:

Reviewers:

1. Associate Professor Suzana Uzun, PhD, senior scientist, permanent position (President of the review committee)

2. Associate Professor Marina Šagud, MD, PhD (reviewer)

3. Assistant Professor Gordana Nedić Erjavec, PhD, research associate (reviewer)

4. (substitute)

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

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojim mentorima prof.dr.sc. Neli Pivac i prof.prim.dr.sc. Oliveru Kozumplik na pomoći, kolegijalnosti, savjetima, strpljenju i vremenu koje su mi posvetili prilikom izrade ove radnje.

Hvala pokojnom prof.dr.sc. Vladi Jukić i prof.dr.sc. Petrani Brečić na podršci koju su mi pružili tijekom dosadašnjeg školovanja.

Hvala prof.prim.dr.sc. Suzani Uzun na podršci i posvećenom vremenu.

Hvala mojim kolegicama i kolegama što su me bodrili, cijelo vrijeme.

Hvala svim članovima tima Laboratorija za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković na pomoći u sakupljanju uzoraka, održavanju baza podataka i određivanju biokemijskih metoda (aktivnosti monoaminooksidaze i koncentracije serotonina u trombocitima).

Hvala svim članovima tima Specijalističkog biokemijsko-hematološkog laboratorija u Klinici za psihijatriju Vrapče na pomoći u sakupljanju uzoraka, održavanju baze podataka i određivanju metaboličkih parametara (kolesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a).

Posebno zahvaljujem svom suprugu i bliskim prijateljima, koji su svjedoci svih trenutaka nastajanja ove radnje. Hvala Vam za ljubav, strpljenje, razumijevanje i bezuvjetnu podršku.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. SHIZOFRENIJA.....	2
1.2. POVIJESNI PREGLED KONCEPTA SHIZOFRENIJE	2
1.3. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA SHIZOFRENIJE	3
1.3.1. Patofiziološki mehanizmi.....	4
1.3.2. Dopamin u shizofreniji	4
1.3.3. Dopaminergička hipoteza shizofrenije	5
1.3.4. Serotonin u shizofreniji	6
1.3.5. Serotonergička hipoteza shizofrenije.....	7
1.3.6. Glutamatergička hipoteza shizofrenije	7
1.4. SIMPTOMI SHIZOFRENIJE.....	8
1.5. RAZVOJNE FAZE SHIZOFRENIJE	10
1.6. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI SHIZOFRENIJE	10
1.7. PROGNOZA.....	13
1.8. LIJEČENJE SHIZOFRENIJE	14
1.8.1. Nefarmakološke metode liječenja	14
1.8.2. Farmakoterapija.....	15
1.8.2.1. Tipični antipsihotici	17
1.8.2.2. Atipični antipsihotici.....	17
1.8.3.2. Parkinsonizam	20
1.8.3.4. Akatizija.....	21
1.8.3.5. Tardivna diskinezija.....	21
1.8.3.6. Maligni neuroleptični sindrom.....	21
1.8.3.7. Sedacija	21
1.8.3.8. Endokrinološke nuspojave	22
1.8.3.9. Seksualne nuspojave.....	22
1.8.3.10. Kardiovaskularne nuspojave	22
1.8.3.11. Metaboličke nuspojave	23
1.8.3.12. Porast tjelesne težine.....	23
1.8.3.13. <i>Diabetes mellitus</i> tip II	24
1.8.3.14. Promjene u metabolizmu lipida.....	24
1.8.3.15. Metabolički sindrom i shizofrenija.....	24
1.9. BIOMARKERI U SHIZOFRENIJI.....	26
1.9.1. Trombocitni pokazatelji u shizofreniji.....	26

1.9.3. Trombocitni serotonin i antipsihotici.....	28
1.9.4. Trombocitna monoaminooksidaza (MAO-B) u shizofreniji.....	28
1.9.5. Trombocitna MAO-B i antipsihotici.....	29
1.9.6. Metabolički pokazatelji u shizofreniji	30
2. HIPOTEZA I CILJEVI	32
2.1. HIPOTEZA RADA	33
2.2. CILJEVI RADA	33
3. ISPITANICI I METODE.....	34
3.1. ISPITANICI.....	35
3.2. MJERNI INSTRUMENTI	36
3.2.1. Skala pozitivnih i negativnih sindroma (PANSS).....	36
3.3. UZORKOVANJE	37
3.3.1. Obrada uzoraka krvi.....	38
3.4. ODREĐIVANJE METABOLIČKIH PARAMETARA	38
3.4.1. Određivanje ukupnog kolesterola.....	39
3.4.2. Određivanje triglicerida	39
3.4.3. Određivanje HDL kolesterola	40
3.4.4. Određivanje LDL kolesterola	41
3.5. ODREĐIVANJE TROMBOCITNIH POKAZATELJA	41
3.5.1. Određivanje aktivnosti MAO-B u trombocitima	42
3.5.2. Određivanje koncentracije serotonina (5-HT-a) u trombocitima	43
3.5.3. Određivanje koncentracije proteina u trombocitima	43
3.6. STATISTIČKA ANALIZA	45
4. REZULTATI	46
4.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKI PODATCI.....	47
4.2. AKTIVNOST TROMBOCITNE MONOAMINOOKSIDAZE TIPA B.....	54
4.3. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA	57
4.4. KONCENTRACIJA KOLESTEROLA.....	58
4.5. KONCENTRACIJA LIPOPROTEINA VELIKE GUSTOĆE	60
4.6. KONCENTRACIJA LIPOPROTEINA MALE GUSTOĆE	62
4.7. KONCENTRACIJA TRIGLICERIDA	63
5. RASPRAVA	66
5.1. AKTIVNOST MAO-B U TROMBOCITIMA	67
5.2. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA	74
5.3. KONCENTRACIJA KOLESTEROLA.....	78

5.4. KONCENTRACIJA HDL-a.....	81
5.5. KONCENTRACIJA LDL-a.....	83
5.6. KONCENTRACIJA TRIGLICERIDA	85
5.7. UTJECAJ OLANZAPINA I RISPERIDONA NA KLINIČKE SIMPTOME.....	88
5.8. SNAGA I OGRANIČENJE STUDIJE	91
6. ZAKLJUČCI.....	93
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	96
9. SUMMARY	122
10. PRILOZI	125
10.1. POPIS KRATICA I OZNAKA	126
10.2. DODATNA TABLICA	128
11. ŽIVOTOPIS	158

1. UVOD

1. UVOD

1.1. SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je, uz mentalne poremećaje uzrokovane alkoholom, vodeći uzrok hospitalizacija vezanih uz mentalne poremećaje u Hrvatskoj. Prema broju dana provedenih na bolničkom liječenju na prvom je mjestu s udjelom od 30 % (HZJZ, 2018). Prema podacima Američke psihijatrijske udruge (APA) shizofrenija spada među 20 vodećih uzroka invaliditeta u svijetu (APA, 2013).

Shizofrenija je psihijatrijski poremećaj kroničnog rekurentnog tijeka često praćena rezistencijom bolesnika na terapiju (Owen i sur., 2016). Najčešće je dijagnosticirana između 20. i 25. godine života, u dobi kada većina osoba kreće u samostalan život, ulazi u partnerske odnose i zapošljava se (Walker i sur., 2004). Upravo zato, negativne posljedice koje ova bolest nosi sa sobom imaju dugoročan utjecaj na život oboljelih (Walker i sur., 2004). Nezaposlenost osoba oboljelih od shizofrenije vrlo je visoka i iznosi 80 do 90 % (Kooyman i sur., 2007; Marwaha i Johnson, 2004). U odnosu na opću populaciju, očekivano trajanje života osoba oboljelih od shizofrenije kraće je za 10 do 20 godina (Owen i sur., 2016; Stahl, 2017). Ishodi bolesti ne moraju biti negativni koliko se općenito vjeruje, no, ipak, više od 50 % bolesnika oboljelih od shizofrenije imaju intermitentne, ali dugogodišnje psihičke smetnje vezane uz bolest, a njih oko 20 % ima kronične simptome i smetnje uzrokovane bolešću (Barbato, 1998).

1.2. POVIJESNI PREGLED KONCEPTA SHIZOFRENIJE

Iako se mnogi duševni poremećaji, kao što su melankolija ili manija, spominju još od antičkog doba, koncept shizofrenije relativno je novijeg porijekla. Europski psihijatri počeli su u 19. stoljeću istraživati etiologiju, klasifikaciju i prognozu različitih oblika psihoza (Walker i sur., 2004). Opisujući bolesnika koji je u mladosti počeo intelektualno propadati, uz prisutne halucinacije i sumanute misli, francuski psihijatar Benedict Morel tu je bolest nazvao *démence précoce*. U Njemačkoj je Karl Ludvig Kahlbaum opisao katatonu psihozu, dok je Ewald Hecker opisao hebefrenu psihozu. Emil Kraepelin te je poremećaje, različite simptomatologije, zbog sličnosti u dobi pojavljivanja i prognozi klasificirao u jedan entitet pod nazivom demencija prekoks (*lat. dementia praecox*), (Jablensky, 2010; Walker i sur., 2004).

Pojam shizofrenija je prvi puta spomenuo Eugen Bleuler 1911. godine te je predložio promjenu naziva *dementia praecox* u termin „skupina shizofrenija“ (Jablensky, 2010). Bleuler je uveo temeljnu razliku između dvije skupine simptoma shizofrenije, osnovne (primarne) i akcesorne (sekundarne), a njegova

klasifikacija se reflektirala u suvremeni pogled na shizofreniju kao heterogenu skupinu poremećaja, različite etiologije, ali slične kliničke slike (Walker i sur., 2004).

Promjene u dijagnostičkom konceptu shizofrenije predložio je Kurt Schneider, koji je simptome shizofrenije podijelio na simptome prvog i simptome drugog reda (Walker i sur., 2004). Schneiderovi opisi simptoma su detaljniji i vjerodostojniji, te su kao takvi uključeni u dijagnostičke kriterije klasifikacija duševnih poremećaja (Bürgy, 2011). Od 1970. godine „produktivni“, odnosno „deficitarni“ simptomi, poznati još od Krepelina zamijenjeni su terminima „pozitivni“ i „negativni“ simptomi (Jablensky, 2010).

1.3. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA SHIZOFRENIJE

Shizofrenija se susreće kod osoba svih društvenih slojeva i obrazovanja, te u različitim kulturama diljem svijeta (Mowry i Nancarrow, 2001). Uočena je razlika u životnoj dobi javljanja, te je vršna dob pojavnosti kod muškaraca od 18. do 25. godine života, dok je kod žena od 25. do 35. godine života (Bray i sur., 2010; Sadock i Sadock, 2003). Rizik obolijevanja od shizofrenije približno je oko 0,7 %, odnosno varira od 0,3 do 2,0 % (Saha i sur., 2005). Iako je prevladavalo mišljenje kako nema spolnih razlika u učestalosti shizofrenije, novija istraživanja pokazuju kako je incidencija shizofrenije veća u muškaraca nego u žena i iznosi 1,4:1 (Aleman i sur., 2003; Becker i Kilian, 2006; McGrath i sur., 2008). Opće je prihvaćeno da različiti fenotipovi bolesti proizlaze iz više čimbenika, uključujući genetsku osjetljivost i utjecaje okoline (Patel i sur., 2014; Wong i Van Tol, 2003).

Znanstveni podatci upućuju da genetski čimbenici imaju značajnu ulogu u nastanku shizofrenije, odnosno da je shizofrenija genetski predisponirana, te je rizik za pojavu bolesti povećan unutar obitelji i krvnih srodnika (Crismon i sur., 2014; Mihaljević-Peleš i Šagud, 2010; Mowry i Nancarrow, 2001; Patel i sur., 2014). Bliže srodstvo s članom obitelji koji boluje od shizofrenije povećava rizik za obolijevanje (Metsänen i sur., 2005; Mihaljević-Peleš i Šagud, 2010), što je prikazano u Tablici 1.1.

Adoptivne studije pokazuju kako djeca, koja su od rođenja bila odvojena od svog biološkog roditelja koji boluje od shizofrenije, imaju istu vjerojatnost da obole kao i djeca koja su odrastala uz svog bolesnog roditelja (Beck i sur., 2009; Jentsch i Roth, 1999). Na razvoj predispozicije za shizofreniju mogu utjecati i različiti čimbenici iz okoline, kao i socijalni čimbenici (Levretsky, 2008). Istraživanja pokazuju da osobe rođene u zimskim mjesecima i u rano proljeće imaju 5 do 15 % veću vjerojatnost da obole od shizofrenije (Bradbury i Miller, 1985; Davies i sur., 2003). Rizik za obolijevanje od shizofrenije veći je kod osoba koje žive u urbanim sredinama nego u ruralnim područjima (Marcelis i sur., 1998; March i sur., 2008). Novorođenčad čiji očevi imaju više od 55 godina imaju veći rizik

obolijevanja od shizofrenije (Torrey i sur., 2009). Opstetričke komplikacije, kao što su prijevremeni porod ili prenatalna oštećenja mozga rizični su čimbenici za razvoj shizofrenije (McDonald i Murray, 2000; Piper i sur., 2012), zatim hipoksija i niska porođajna težina (Lau i sur., 2013), te prenatalne infekcije, kao što su toksoplazmoza (Mortensen i sur., 2007; Sagud i sur., 2018; Vlatkovic i sur., 2018), rubeola ili infekcija virusom influence (Fukuda, 2014; Piper i sur., 2012).

Tablica 1.1. Rizik za obolijevanje od shizofrenije unutar obitelji i krvnih srodnika (prema Mihaljević-Peleš i Šagud, 2010).

Srodstvo	Rizik (%) obolijevanja od shizofrenije
Jednoajčani blizanci	50,0
Djeca oba bolesna roditelja	46,3
Dvojajčani blizanci	17,0
Brat/sestra jednog oboljelog roditelja	16,7
Djeca jednog oboljelog roditelja	12,8
Brat ili sestra	10,1
Unuci	3,7
Rođaci drugog stupnja	2,8
Opća populacija	1,0

1.3.1. Patofiziološki mehanizmi

Unatoč brojnim istraživanjima koja traju duže od jednog stoljeća, etiologija i patofiziologija shizofrenije još uvijek nisu u potpunosti razjašnjene (Patel i sur., 2014; Wong i Van Tol, 2003). Neurobiološka podloga shizofrenije uključuje prvenstveno poremećeno funkcioniranje dopamina, glutamata, ali i serotonina i abnormalne dopaminsko-serotoninske interakcije (Stahl, 2000).

1.3.2. Dopamin u shizofreniji

Dopamin je neurotransmitor i neuromodulator koji osim u središnjem živčanom sustavu (SŽS) djeluje i na periferiji (Ayano, 2016; Seeman, 2010). U SŽS-u sudjeluje u nadzoru emocija, apetita, kognicije, motoričke aktivnosti i endokrine regulacije. Na periferiji djeluje kao modulator otpuštanja i drugih kateholamina, kardiovaskularnih funkcija, lučenja hormona, vaskularnog tonusa, bubrežne funkcije i pokretljivosti gastrointestinalnog trakta (Missale i sur., 1998). Nepravilnosti u funkciji dopaminergičkog sustava povezane su s različitim neurološkim i psihijatrijskim bolestima i poremećajima, kao što su poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (*engl. Attention-deficit/hyperactivity disorder* - ADHD), Parkinsonova bolest, depresija, shizofrenija i ovisničko ponašanje (Arias-Carrión i sur., 2004).

Istraživanja u kojima se koristila pozitronska emisijska tomografija (PET) pokazala su povećanu supkortikalnu dopaminergičku aktivnost kod bolesnika oboljelih od shizofrenije (Kapur i Mamo, 2003; Lau i sur., 2013; Laruelle i sur., 1996; Lindström i sur., 1999; Lyon i sur., 2011; Wong i Van Tol, 2003; Živkovic, 2017).

Mnogi simptomi shizofrenije povezuju se s poremećenom funkcijom dopaminergičkih (osobito dopaminergičkih receptora tipa 2 ili D2 receptora) (Lau i sur., 2013; Owen i sur., 2016; Patel i sur., 2014; Stahl, 2018). Negativni simptomi i kognitivni deficit kod bolesnika oboljelih od shizofrenije pripisuju se hipofunkciji dopamina u prefrontalnom korteksu (Davis i sur., 1991; Lau i sur., 2013; Stahl, 2008; Stahl, 2017), dok se pozitivni simptomi povezuju s pojačanom aktivnosti dopamina u mezolimbickom putu (Davis i sur., 1991; Stahl, 2017). Niske razine dopamina u nigrostrijatalnom putu povezane su uz motoričke simptome, dok je manjak ili blokada dopamina u tuberoinfundibularnom putu povezan s povećanjem razine prolaktina (Patel i sur., 2014; Stahl, 2018).

1.3.3. Dopaminergička hipoteza shizofrenije

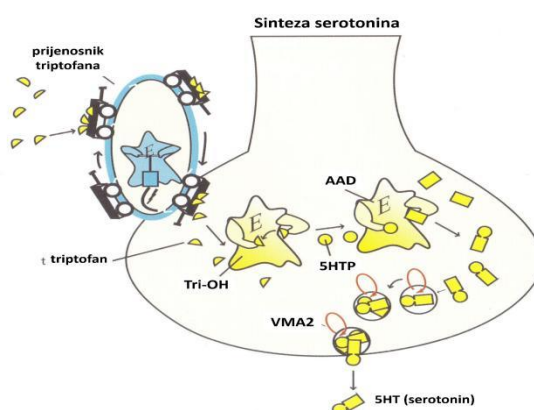
Dopaminergička hipoteza shizofrenije jedna je od najznačajnijih teorija koja objašnjava nastanak shizofrenije i jedna je od najdugovječnijih teorija u psihijatriji (Yang i Tsai, 2017). Temelji se na zapažanju da lijekovi koji djeluju antagonistički na dopaminergičke D2 receptore smanjuju psihotične simptome (Lau i sur., 2013; Stahl, 2017), odnosno da stimulansi SŽS-a (na primjer amfetamin), mogu povećati oslobađanje dopamina i tako uzrokovati psihotične simptome (Howes i Kapur, 2009; Jakovljević, 2011). Ranije se smatralo da pozitivne simptome shizofrenije uzrokuje povećana aktivnost mezolimbickog puta, no, novija istraživanja sklonija su hipotezi da je disregulacija dopamina u mezokortikalnim projekcijama dopaminergičkih neurona u moždanoj kori uzrok tih simptoma. Time se potaknula revizija dotadašnje dopaminergičke hipoteze (Michealraj i sur., 2014).

Iako je dopaminergička hipoteza predložena 1960. godine, kada je utvrđeno da prvi antipsihotik (klorpromazin) uspješno liječi pozitivne simptome shizofrenije, razvoj novih antipsihotika i dalje slijedi ovu hipotezu, prema kojoj bolesnici oboljeli od shizofrenije imaju povećanu dopaminergičku aktivnost koja se može normalizirati antagonistima dopamina, osobito antagonistima dopaminergičkih D2 receptora (Yang i Tsai, 2017).

1.3.4. Serotonin u shizofreniji

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je monoaminski neurotransmiter s važnim ulogama u SŽS-u, ali i na periferiji, prvenstveno u gastrointestinalnom sustavu i trombocitima (Stahl, 2013). Sudjeluje u regulaciji raspoloženja, apetita, učenja, pamćenja, seksualnih funkcija, kontrakciji mišića i spavanja (Ciranna, 2006; Flachaire i sur., 1990; Olivier, 2015). Sintetizira se u SŽS-u i enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog sustava (Muck Seler i Pivac, 2011). 5-HT nastaje iz perkusora aminokiseline triptofana nakon što je ovaj unesen u serotonergički neuron djelovanjem triptofanske prijenosne pumpe. Prenesen u neuron, triptofan se djelovanjem enzima triptofan hidroksilaze (Tri-OH) pretvara u 5-hidroksitriptofan (5HTP), koji se djelovanjem dekarboksilaze aromatskih aminokiselina (AAD) pretvara se u 5-HT. Tada 5-HT preko vezikularnog monoaminskog prijenosnika (VMAP2) ulazi u vezikule, i tamo ostaje dok ga ne oslobodi živčani impuls (Stahl, 2017). Sinteza 5-HT-a prikazana je na Slici 1.1.

Iako se enzim monoamonooksidaza tipa B (MAO-B) nalazi u samim serotonergičkim neuronima, budući da ima slabu afinitet za 5-HT, veći dio 5-HT-a razgrađuje enzim monoaminooksidaza tipa A (MAO-A), koja se nalazi izvan serotonergičkih neurona (Frazer i Hensler, 1994; Fuller, 1986; Stahl, 2017). Serotonergički neuron ima presinaptički proteinski transporter nazvan serotoninski transporter (SERT) koji prekida djelovanje 5-HT-a vraćajući ga iz sinapse natrag u presinaptičke živčane završetke. Tamo se 5-HT ponovo skladišti u sinaptičkim mjehurićima za sljedeću upotrebu prilikom neurotransmisije (Stahl, 2017).



Slika 1.1. Sinteza serotonina (Stahl, 2017)

Poremećaji serotonergičkog sustava povezani su s etiologijom različitih psihijatrijskih poremećaja, kao što su poremećaji raspoloženja, poremećaji prehrane, anksiozni poremećaj, opsesivno kompulzivni

poremećaj, ADHD, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), depresija i shizofrenija (Fukuda, 2014; Muck Seler i Pivac, 2011). Poremećena funkcija kortikalnih serotonergičkih receptora i njihova aktivacija u prefrontalnom korteksu ima ulogu u nastanku pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (Fukuda, 2014). Serotonergički receptori, poput 5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT6 i 5HT7, koji su uključeni u mehanizam djelovanja različitih atipičnih antipsihotika, pokazali su značajnu ulogu u farmakološkom liječenju shizofrenije (Meltzer i Massey, 2011).

1.3.5. Serotonergička hipoteza shizofrenije

Serotonergička hipoteza je uz dopaminergičku hipotezu jedna od najstarijih teorija o nastanku shizofrenije (Jakovljević, 2011; Osmond i Smythies, 1952) i temelji se na istraživanjima interakcija između dietilamida lizergične kiseline (LSD) i serotonergičkih 5-HT2A/2C receptora (Aghajanian i Marek, 2000; Jakovljević, 2011). Atipični antipsihotici, koji ublažavaju pozitivne i negativne simptome shizofrenije i usporavaju progresiju bolesti, imaju antagonistički učinak na serotonergičke 5-HT2 receptore. Ovaj podatak ide u prilog serotonergičke hipoteze o nastanku shizofrenije (Eggers, 2013).

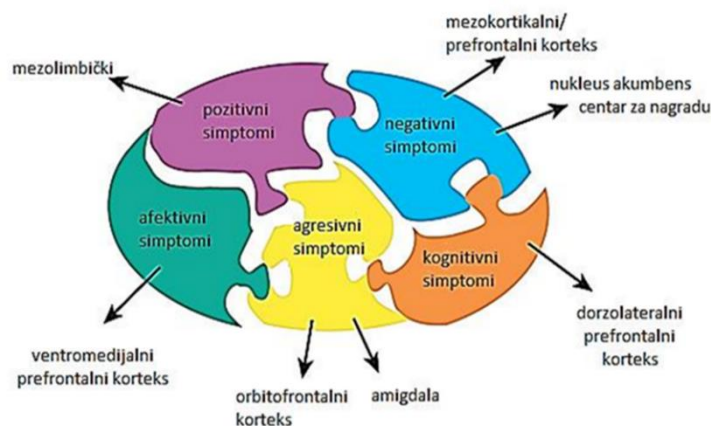
1.3.6. Glutamatergička hipoteza shizofrenije

Glutamat je prisutan u oko 40 % sinapsi i jedan je od glavnih neurotransmitora u mozgu sisavaca (Tsai i Coyle, 2002). Poremećaji glutamatnog sustava povezuju se s brojnim neurodegenerativnim i psihijatrijskim bolestima (Schmidt i Reith, 2005). U shizofreniji se poremećaj ovog sustava povezuje s negativnim simptomima i kognitivnim deficitom (Kodama i Watanabe, 2017). Teoriju da smanjen broj i ekspresija glutamatnih receptora u temporalnom režnju pridonosi razvoju bolesti podupiru i *post mortem* istraživanja (Harrison i sur., 1991; Harrison, 2000).

Glutamatergička hipoteza novija je teorija nastanka shizofrenije i povezuje se s disfunkcijom glutamatnog sustava (Javitt, 2007). Temelji se na zapažanjima da antagonisti NMDA (N-metil-D-aspartat) kao što su fenciklidin i ketamin izazivaju simptome slične onima koji su prisutni u akutnoj fazi shizofrenije (Javitt, 2007; Stahl, 2017). Ova hipoteza potvrđena je genetskim studijama u kojima je pronađena povezanost između gena koji utječu na glutamatergičku transmisiju putem NMDA receptora i shizofrenije. Postmortalno je kod bolesnika pronađen smanjen broj NMDA receptora u frontalnom (Sokolov, 1998) i temporalnom korteksu (Humphries i sur., 1996).

1.4. SIMPTOMI SHIZOFRENIJE

Simptomi shizofrenije mogu se svrstati u pozitivne, negativne, agresivne, afektivne i kognitivne (Begić, 2016; Owen i sur., 2016; Stahl, 2017) i mogu se povezati s različitim regijama u mozgu (Slika 1.2).



Slika 1.2. Lokalizacija skupine simptoma shizofrenije (Stahl, 2017)

Pozitivni simptomi shizofrenije dijele se u dvije skupine: pozitivni psihotični simptomi (deluzije i halucinacije) i pozitivni simptomi smetenosti ili dezorganiziranosti (formalni poremećaji mišljenja i dezorganizirano ponašanje) (Begić, 2016). Osim navedenih, u pozitivne simptome shizofrenije spadaju još katatonija i agitacija (Stahl, 2017) (Tablica 1.2).

Tablica 1.2. Pozitivni simptomi shizofrenije (prema Stahl, 2017)

Sumanutosti
Halucinacije
Distorzija ili pretjerivanje u govoru i komunikaciji
Dezorganizirani govor
Dezorganizirano ponašanje
Katatonija
Agitacija

Negativni simptomi se najčešće pojavljuju već u prodromalnoj fazi bolesti, prije pojave prve akutne epizode, iako se mogu pojaviti bilo kada tijekom bolesti i mogu biti kombinirani s pozitivnim simptomima (Correl i Schooler, 2020). Negativni simptomi uočeni su kod 90 % bolesnika s prvom epizodom bolesti, dok kod 35 do 70 % bolesnika perzistiraju i nakon liječenja (Azorin i sur., 2014; Makinen i sur., 2008; Van der Heiden i sur., 2016). Razlikuju se primarni i sekundarni negativni simptomi shizofrenije. Primarni simptomi su povezani s lošijim premorbidnim funkcioniranjem i

oštećenjem spoznajnog i intelektualnog funkcioniranja. Sekundarni negativni simptomi javljaju se kao posljedica pozitivnih simptoma shizofrenije, psihofarmakoterapije, depresije ili kao posljedica nedostatka socijalne potpore i senzorne deprivacije (Coorel i Schooler, 2020; Jakovljević, 2011). Negativni simptomi shizofrenije prikazani su u Tablici 1.3.

Tablica 1.3. Negativni simptomi shizofrenije (prema Stahl, 2017)

Zaravnjen afekt
Emocionalno povlačenje
Osiromašen kontakt
Socijalna povučenost
Pasivnost
Teškoće apstraktnog mišljenja
Alogija
Nedostatak spontanosti
Stereotipno razmišljanje
Anhedonija
Oštećena pažnja

Agresivni simptomi shizofrenije često se mogu preklapati s pozitivnim simptomima (Ostojić, 2012). Kod bolesnika oboljelih od shizofrenije najčešći agresivni simptomi su: hostilnost, verbalna i fizička agresija, autoagresivno i heteroagresivno ponašanje, destruktivno ponašanje, seksualno nepredvidivo reagiranje i impulzivnost (Ostojić, 2012). Važno je naglasiti da nisu svi bolesnici koji boluju od shizofrenije agresivni i da slika koja se često prikazuje u javnosti (osobito u filmskoj industriji), koja opisuje bolesnika kao opasnog za okolinu, značajno utječe na predrasude i stigmatizaciju osoba oboljelih od ovog kompleksnog poremećaja.

Depresivni simptomi često su prisutni kod bolesnika oboljelih od shizofrenije i mogu biti povezani s: većim brojem psihotičnih epizoda, zlouporabom psihoaktivnih tvari, nižom kvalitetom života i suicidom (Gregory i sur., 2017). Prepoznavanje depresivnih simptoma i depresije u bolesnika oboljelih od shizofrenije može predstavljati izazov jer se ovi simptomi mogu previdjeti zbog prisutnosti negativnih simptoma. Istraživanja pokazuju da su liječnici više fokusirani na psihotične simptome bolesti, dok bolesnicima depresivni simptomi predstavljaju veliki teret i značajno utječu na njihovu kvalitetu života (Van Rooijen i sur., 2017).

Kognitivni deficiti zabilježeni su kao temeljne komponente shizofrenije još od najranijeg opisa shizofrenije od strane E. Krepelina (Tripathi i sur., 2018), često se preklapaju s negativnim simptomima (Caqueo-Urizar i sur., 2015) i mogu biti prisutni prije pojave pozitivnih simptoma (Sagud i sur., 2009). Najčešći kognitivni simptomi shizofrenije su: nemogućnost zadržavanja pažnje, oslabljena

koncentracija, rastresenost, te oštećenje pamćenja, učenja, apstraktnog mišljenja i opće inteligencije (Begić, 2016).

1.5. RAZVOJNE FAZE SHIZOFRENIJE

U razvojnim fazama shizofrenije najčešće se spominju četiri faze: premorbidna, prodromalna, akutna (psihotična) i rezidualna faza (Begić, 2016).

Premorbidna faza bolesti predstavlja razdoblje u kojem još uvijek nema znakova bolesti, ali osoba pokazuje znakove povlačenja i socijalne izolacije, anksioznost, nesigurnost i preosjetljivost (Begić, 2016). Lošije premorbidno funkcioniranje prediktor je ranije pojave psihotične epizode, jače izraženih negativnih simptoma i izraženijih kognitivnih smetnji u kasnijem tijeku bolesti (Tandon i sur., 2009).

Prodromalna faza bolesti predstavlja stadij koji prethodi pojavi psihotičnih simptoma. Može trajati mjesecima, pa i godinama, prije pojave akutne faze bolesti (Tandon i sur., 2009). U prodromalnoj fazi shizofrenije kod osobe se javlja napetost, poteškoće s koncentracijom, poremećaji spavanja, depresivno raspoloženje, slabije socijalno funkcioniranje, te poteškoće s učenjem i obavljanjem svakodnevnih aktivnosti. Također, osobe zanemaruju osobnu higijenu i uočljivog su ponašanja (Jakovljević, 2011).

Akutna (psihotična) faza shizofrenije karakterizirana je pojavom pozitivnih i negativnih simptoma (Tandon i sur., 2009).

Rezidualna faza shizofrenije predstavlja razdoblje koje nastaje nakon završetka akutne faze bolesti. U ovoj fazi psihotični simptomi bolesti nisu izraženi, ali mogu biti prisutni simptomi kao što su ekscentrično ponašanje, blaže dezorganiziran govor, čudne ideje i slično (Jakovljević, 2011).

Daljnji tijek bolesti varira od bolesnika do bolesnika i karakteriziran je egzacerbacijama i remisijama. Psihotična egzacerbacija može biti izazvana različitim stresnim situacijama, nesuradljivošću u liječenju ili zlouporabom psihoaktivnih tvari. Kako bolest traje, negativni simptomi postaju jače izraženi od pozitivnih (Tandon i sur., 2009).

1.6. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI SHIZOFRENIJE

Dijagnoza shizofrenije temelji se na: anamnezi, kliničkoj slici, liječničkom intervjuu te dijagnostičkim kriterijima (Hotujac, 2006). Dvije najznačajnije klasifikacije, u kojima su, između ostalih, definirani i dijagnostički kriteriji za shizofreniju, su Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih

problema (MKB), Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (*engl. Diagnostic and Statistical Manual for Mental disorders - DSM*) 5 revizija (DSM-5) (APA, 2013).

1.6.1. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB)

Prema MKB-10 klasifikaciji za postavljanje dijagnoze shizofrenije najmanje jedan od simptoma od (a) do (d) ili najmanje dva simptoma od (e) do (i) moraju biti prisutni tijekom razdoblja od mjesec dana ili dulje (Mimica i sur., 2006; SZO, 1994). Dijagnostički kriteriji za shizofreniju su prikazani u Tablici 1.4.

Tablica 1.4. MKB-10 dijagnostički kriteriji za shizofreniju (F20)

a) Jeka, umetanje, emitiranje ili oduzimanje misli.
b) Sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti koje se jasno odnose na tijelo ili kretanje ekstremiteta i na specifične misli, postupke ili osjete, sumanuto percipiranje.
c) Slušne halucinacije u obliku glasova koji komentiraju bolesnikovo ponašanje ili raspravljaju o bolesniku ili drugi glasovi koji dolaze iz različitih dijelova tijela.
d) Trajne sumanutosti druge vrste, koje nisu realne i nisu u skladu s bolesnikovom kulturom i intelektom, kao što su na primjer: sposobnost upravljanja meteorološkim promjenama ili mogućnost komuniciranja s izvanzemaljskim bićima.
e) Trajne halucinacije koje se javljaju svakodnevno tjednima ili mjesecima, različitog modaliteta, praćene prolaznim sumanutim idejama bez afektivnog angažmana bolesnika, ili precijenjene ideje.
f) Disocirano mišljenje u smislu nerazumljivog ili besmislenog govora ili stvaranje novih riječi koje nemaju značenje.
g) Katatono ponašanje koje se može očitovati u vidu katatone uzbuđenosti, stupora, negativizma ili ukočenim položajem dijela tijela ili cijelog tijela.
h) Negativni simptomi kao što su apatija, siromaštvo govora, neusklađenost emocija, što često dovodi do socijalne izolacije i pada socijalnog funkcioniranja.
i) Trajna promjena kvalitete pojedinih aspekata ponašanja koje se manifestira kao bezvoljnost, gubitak interesa i motivacije, socijalna izolacija i zaokupljenost samim sobom.

1.6.2. Klasifikacija Američke psihijatrijske udruge (DSM)

Definicija shizofrenije razvijala se kroz 5 izdanja DSM-a. Prvo izdanje ovog priručnika (DSM-I) APA je izdala 1952. godine i do danas je publicirano još 4 izdanja (Tandon i sur., 2013). Peto izdanje (DSM-5) priručnika publicirano je 2013. godine i za razliku od prethodnih izdanja u svom nazivu umjesto latinskog broja ima arapski broj. Predloženi dijagnostički kriteriji za shizofreniju u DSM-5 priručniku

slični su kao u DSM-IV priručniku i prikazani su u Tablici 1.5. Uz kriterije navedene pod točkom A, koji se odnose na karakteristične znakove shizofrenije, u priručniku DSM-IV stajala je napomena da je dostatan samo jedan simptom iz kriterija A kako bi se dijagnosticirala shizofrenija, ako su sumanute ideje bizarne ili ako su prisutne glasovne halucinacije u kojima glas komentira bolesnikovo ponašanje ili misli, odnosno halucinacije u kojima više glasova komunicira. Ova napomena je izbrisana iz kriterija u DSM-5 kriterijima, ali je dodan zahtjev da barem jedan od simptoma iz Kriterija A mora biti deluzije, halucinacije ili dezorganizirani govor (Tandon i sur., 2013).

Tablica 1.5. DSM-5 dijagnostički kriteriji za shizofreniju

<p>Kriteriji A: Karakteristični simptomi shizofrenije-najmanje dva ili više od navedenih simptoma, od kojih je svaki prisutan kroz značajan period vremena, najmanje mjesec dana. Barem jedan od tih simptoma mora biti simptom od 1-3.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deluzije 2. Halucinacije 3. Dezorganizirani (nesuvisli) govor 4. Dezorganizirano ili katatono ponašanje 5. Negativni simptomi (afektivna tupost, bezvoljnost)
<p>Kriteriji B: Poremećaji socijalnog i radnog funkcioniranja: prisutni značajan dio vremena od početka poremećaja vezano uz jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su međuljudski odnosi, rad ili briga za samoga sebe; moraju biti značajno ispod premorbidne razine funkcioniranja.</p>
<p>Kriteriji C: Trajanje: kontinuirani znakovi poremećaja moraju biti prisutni barem šest mjeseci. To razdoblje od šest mjeseci mora uključivati kroz najmanje mjesec dana (ili kraće uz uspješno liječenje) 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 manifestirati samo negativnim simptomima ili s dva ili više simptoma iz Kriterija A, blaže forme očitovanja.</p>
<p>Kriteriji D: Isključivanje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja. Shizoafektivni poremećaj i bipolarni, odnosno depresivni poremećaj sa psihotičnim značajkama moraju biti isključeni jer se: 1. velika depresivna ili manična epizoda ne javljaju istovremeno sa simptomima aktivne faze; ili 2. ako se pojave simptomi poremećaja raspoloženja tijekom aktivne faze njihovo trajanje je kraće od trajanja simptoma aktivne ili rezidualne faze shizofrenije.</p>
<p>Kriteriji E: Isključivanje zlouporabe psihoaktivnih tvari ili poremećenog općeg zdravstvenog stanja. Poremećaj nije nastao kao posljedica zlouporabe psihoaktivnih tvari ili nekih drugih zdravstvenih problema.</p>
<p>Kriteriji F: Ako anamnestički postoji poremećaj autističnog spektra, dodatna dijagnoza shizofrenije može se postaviti jedino ako su prisutne prominentne sumanute ideje i halucinacije u trajanju najmanje mjesec (ili kraće ako su uspješno liječene).</p>

1.7. PROGNOZA

Još od doba E. Krepelina, shizofrenija se smatra kao poremećaj s lošom prognozom. Ovakav pesimističan pogled na prognozu shizofrenije dominirao je u psihijatriji dugi niz godina, sve do otkrića antipsihotika 50-ih godina prošlog stoljeća. Primjena antipsihotika imala je pozitivan učinak na tijek bolesti, što je rezultiralo da mnogi bolesnici koji su bili smješteni u različitim psihijatrijskim institucijama ponovo postanu dio zajednice (Frese i sur., 2009).

Rezultati istraživanja pokazuju da se prognoza shizofrenije ne može definirati kao jedinstveni fenomen jer uključuje više područja bolesnikovog funkcioniranja kao što su: socijalno funkcioniranje, mogućnost zapošljavanja, simptomi i dužina trajanja hospitalizacije (Strauss i Carpenter, 1974). Novije metode liječenja utječu na bolju prognozu i periode potpunog oporavka određenog broja bolesnika oboljelih od shizofrenije (Jobe i Harow, 2010).

Za razliku od bolesnika oboljelih od drugih psihičkih poremećaja, bolesnici oboljeli od shizofrenije imaju veću učestalost hospitalizacija, manju zaposlenost i lošije socijalno funkcioniranje (Harrow i sur., 2005), iz čega proizlazi da bolesnici oboljeli od shizofrenije imaju lošiju prognozu u usporedbi s bolesnicima koji boluju od drugih psihičkih poremećaja (Jobe i Harrow, 2010).

U odnosu na opću populaciju, oboljeli do shizofrenije imaju 12 puta veći rizik za suicid, odnosno stopa suicida kod ovih bolesnika iznosi 6,5 % (Nordentoft, 2011). Neki od poznatih čimbenika rizika za suicid kod bolesnika oboljelih od shizofrenije su: raniji pokušaji suicida, muški spol, zlouporaba psihoaktivnih tvari, socijalna izolacija i depresija (Meltzer, 2002).

Prediktori bolje prognoze bolesti su: ženski spol, bolje premorbidno funkcioniranje, akutni početak bolesti, odsutnost negativnih simptoma, dobar odgovor na terapiju, dobra socijalna podrška, rani početak liječenja, suradljivost u liječenju, negativna obiteljska anamneza, viši socioekonomski status, i razvijenije intelektualne funkcije (Begić, 2016; Cohen i sur., 2007; Jablensky i sur., 1992; Jakovljević, 2011).

Prema rezultatima istraživanja, prevalencija pušenja kod oboljelih do shizofrenije veća je u odnosu na opću populaciju (Sagud i sur., 2009). Više od 60 % bolesnika su pušači (De Leon i sur., 2002; Sagud i sur., 2009; Salokangas i sur., 2006), dok 35,5 % puši 20 ili više cigareta dnevno (Salokangas i sur., 2006). S obzirom na poznate štetne posljedice pušenja, može se zaključiti da je pušenje jedan od čimbenika koji doprinosi povećanom mortalitetu bolesnika oboljelih od shizofrenije (Sagud i sur., 2009).

1.8. LIJEČENJE SHIZOFRENIJE

Prije otkrića antipsihotika, bolesnici oboljeli od shizofrenije liječeni su različitim, kontroverznim farmakološkim (terapija inzulinom) i nefarmakološkim metodama (prefrontalna lobotomija), bez značajnog učinka (Crilly, 2007). Unatoč često tragičnim rezultatima liječenja ovim metodama, profesionalci koji su se bavili liječenjem osoba oboljelih od težih psihičkih poremećaja nisu imali druge mogućnosti liječenja (Crilly, 2007). Upravo je otkriće antipsihotika značajno poboljšalo ishode liječenja i kvalitetu života oboljelih.

Budući da je shizofrenija poremećaj na čiji nastanak utječu biološki i psihosocijalni čimbenici, važno je u liječenju osim lijekova uključiti i različite psihosocijalne postupke i psihoterapiju (Owen i sur., 2016; Patel i sur., 2014; Štrkalj-Ivezić, 2010). Također, kod pojedinih bolesnika opravdana je i primjena elektostimulirajuće terapije (Štrkalj-Ivezić, 2010).

Ciljevi liječenja shizofrenije uključuju: redukciju simptoma, prevenciju relapsa i poboljšanje funkcioniranja, kako bi se oboljeli što bolje integrirali u zajednicu (Patel i sur., 2014; Štrkalj-Ivezić, 2010). U akutnoj fazi bolesti glavni cilj liječenja je smanjiti akutne simptome s ciljem vraćanja bolesnika na početnu fazu funkcioniranja (APA, 2020; Patel i sur., 2014). Specifični ciljevi liječenja u akutnoj fazi su: prevenirati ozljeđivanje, pratiti promjene u ponašanju, uspostaviti terapijski savez s bolesnikom i članovima obitelji, te definirati kratkoročne i dugoročne ciljeve liječenja (Falkai i sur., 2005).

U fazi stabilizacije terapija ima za cilj prevenirati relapse bolesti i postići maksimalnu razinu funkcioniranja i kvalitetu života oboljelog (APA, 2020; Patel i sur., 2014). U ovoj fazi je vrlo važno lijekove prilagoditi bolesniku, odnosno minimalizirati nuspojave lijekova, koje bi u budućnosti potencijalno mogle dovesti do nesuradljivosti u liječenju i do relapsa (Falkai i sur., 2005).

Važno je u liječenju uključiti i članove obitelji ili bliske osobe, kako bi se osigurala što bolja podrška bolesniku, ali i pomoglo obitelji da lakše podnese izazove koje shizofrenija nosi sa sobom.

1.8.1. Nefarmakološke metode liječenja

Kako bi se postigli što bolji ishodi liječenja, važno je uz farmakoterapiju koristiti i nefarmakološke metode liječenja (Patel i sur., 2014; Štrkalj-Ivezić, 2010). Od psihosocijalnih intervencija potrebno je planirati: uključivanje bolesnika u zajednicu, pomoć kod zapošljavanja, treninge socijalnih vještina, kognitivno bihevioralnu terapiju, pružanje socijalne podrške i podršku članovima obitelji (Kreyenbuhl i sur., 2009; Štrkalj-Ivezić, 2010). Uz navedene intervencije, treba uključiti još i psihoedukaciju, suportivnu psihoterapiju i antistigma programe. Bolesnici s prvom akutnom epizodom shizofrenije trebaju se liječiti po posebno koordiniranom, specifičnom programu (APA, 2020).

1.8.2. Farmakoterapija

Rehabilitacija bolesnika nije moguća bez prethodne stabilizacije bolesti lijekovima (Lehman i sur., 2004; Patel i sur., 2014), koji su osnova liječenja shizofrenije (Amato i sur., 2020; Haddad i Correll, 2018; Ross i sur., 2006). Lijekovi koji se koriste u liječenju osoba oboljelih od shizofrenije i drugih, prvenstveno psihotičnih poremećaja nazivaju se antipsihotici (Ross i sur., 2006). Primarni mehanizam djelovanja svih antipsihotika je blokada dopaminergičkih D2 receptora, iako djeluju i na druge, osobito serotonergičke receptore (Bonoldi i Howes, 2014; Snyder, 2006; Stahl, 2017; Stępnicki i sur., 2018; Ross i sur., 2006; Šagud i Mihaljević-Peleš, 2020; Živković, 2017). Učinci antipsihotika na serotonergičke receptore prikazani su u Tablici 1.6.

Tablica 1.6. Učinak antipsihotika na 5-HT receptore (Šagud i Mihaljević-Peleš, 2020)

Blokada receptora	Poželjan učinak	Nuspojava
5-HT1A	Povećanje dopamina u PFC, ublažavanje negativnih simptoma i kognitivne disfunkcije	Vrtoglavica
5-HT2C	Povećanje dopamina u nucleusu accumbensu i PFC, anksiolitički i antidepresivni učinak, poboljšanje kognitivnih funkcija, povećanje sporovalnog spavanja	Blokada osjećaja sitosti: porast apetita/tjelesne težine, pospanost, vrtoglavica, sedacija, smanjuje osjetljivost na inzulin
5-HT2A	Povećanje dopamina u frontalnom korteksu, ublaživanje negativnih simptoma, EPS i akatizije, povećanje sporovalnog spavanja	Vrtoglavica, sedacija
5-HT3	Antiemetski učinak	Porast tjelesne težine
5-HT6	Povećanje sekrecije BDNFa, povećano izlučivanje acililkolina: poboljšane kognitivne funkcije, povećanje sporovalnog spavanja	Pospanost, porast tjelesne težine
5-HT7	Poboljšanje spavanja, uspostava dnevnog ritma, anksiolitički i antidepresivni učinak	Nesanica

PFC-prefrontalni korteks; EPS-ekstrapiramidne nuspojave; BDNF-moždani neurotrofni čimbenik

Učinkovitost antipsihotika ovisi o okupiranosti dopaminergičkih receptora (Šagud i Mihaljević-Peleš, 2020). Smatra se da je okupiranost oko 65 % dopaminergičkih (D2) receptora antipsihotikom, potpunim antagonistom D2 receptora, optimalna za terapijski učinak uz minimalnu mogućnost za razvoj nuspojava (Stahl i Grady, 2004; Šagud i Mihaljević-Peleš, 2020; Živković, 2017). Učinci blokade D2 receptora prikazani su u Tablici 1.7.

Tablica 1.7. Učinci blokade D2 receptora (Šagud i Mihaljević-Peleš, 2020)

	Niska okupiranost D2 receptora	Visoka okupiranost D2 receptora	Parcijalni agonizam na D2 receptorima
Antipsihotici	Klozapin, Kvetiapin	Ostali antipsihotici, ovisno o dozi	Aripiprazol, brekspiprazol, kariprazin
EPS	Nikada se ne pojavljuju	Nastanak ovisi o stupnju okupiranosti D2 receptora u strijatumu	Rjeđe se pojavljuju, najčešće akatizija
Hiperprolaktinemija	Nikada se ne pojavljuje	Nastanak ovisi o stupnju okupiranosti D2 receptora u hipotalamusu	Nikada se ne pojavljuje
Pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti	Ne pogoršava simptome	Pogoršava simptome	Može pogoršati simptome
„Supersenzitivna“ dopaminergička psihoza	Smanjuje vjerojatnost	Povećava vjerojatnost (kod visokih doza)	Smanjuje vjerojatnost

EPS-ekstrapiramidne nuspojave; D2 receptori-dopaminergički D2 receptori

Antipsihotici vjerojatno imaju izrazito složen mehanizam djelovanja unutar polja kliničke psihofarmakologije. Osobito su učinkoviti kod pozitivnih simptoma shizofrenije, dok kod negativnih, kognitivnih i afektivnih simptoma još nisu postigli očekivani terapijski učinak (Correl i Schooler, 2020; McEvoy i sur., 2006; Stahl, 2017). Upravo su ovi simptomi prepoznati kao temeljne značajke shizofrenije i rezistencija na lijekove doprinosi lošoj funkcionalnosti bolesnika u svakodnevnom životu (Miyamoto i sur., 2012). Izuzetak je klozapin, koji je značajno učinkovitiji i kod bolesnika rezistentnih na druge antipsihotike te može reducirati negativne simptome shizofrenije (Correl i Schooler, 2020; Haddad i Correll, 2018; McEvoy i sur., 2006).

Budući da antipsihotici mogu imati neželjene učinke, o istima treba informirati bolesnika, ali ih i na vrijeme prepoznati kako bi se moglo pravovremeno reagirati (Uzun i sur., 2005). Stoga je potrebno prije početka liječenja psihofarmacima u dijagnostičke svrhe napraviti rutinske laboratorijske pretrage, kao što su: kontrola kompletne krvne slike, jetrenih i bubrežnih funkcija, funkcija štitnjače, kontrolu elektrolita, te glukoze u krvi (Uzun i sur., 2005). Kod bolesnika s nejasnom kliničkom slikom ili s abnormalnim rutinskim nalazima preporuka je snimiti magnetsku rezonancu (MR), kompjuteriziranu tomografiju (CT) i elektroencefalografiju (EEG). Također, bolesnicima koji u anamnezi imaju postojeće kardiološke smetnje potrebno je redovito pratiti elektrokardiogram (EKG) s obzirom na to da antipsihotici mogu biti kardiotoksični (Uzun i sur., 2005). Kod sumnje na zlouporabu psihoaktivnih tvari

potrebno je napraviti pretragu urina na psihoaktivne tvari. Nalaze ovih pretraga trebalo bi uzeti u obzir kod izbora lijekova (Falkai i sur., 2005; Uzun i sur., 2005).

Iako postoji nekoliko podjela antipsihotika, najčešće je u upotrebi podjela na antipsihotike prve, druge i treće generacije, odnosno na tipične i atipične antipsihotike (Mihaljević-Peleš i Šagud, 2014).

1.8.2.1. Tipični antipsihotici

Tipični antipsihotici imaju sklonost izazvati akutne i kronične neurološke simptome, kao što su: tremor, ekstrapiramidne nuspojave i hiperprolaktinemija (Ross i sur., 2006; Uzun i sur., 2005). Učinkovitost ovih lijekova na redukciju pozitivnih simptoma značajno je utjecala na ishode liječenja oboljelih od shizofrenije (Miyamoto i sur., 2012). Ipak, oko 30 % bolesnika s akutnom egzacerbacijom simptoma ima mali ili nikakav odgovor na terapiju, dok 50 % bolesnika ima parcijalan odgovor (Fleischhacker, 1995; Kane, 1989).

Tijekom 1970-ih godina prepoznato je da je osnovno svojstvo antipsihotika blokada D2 dopaminergičkih receptora, osobito onih u mezolimbicnom dopaminergičkom putu. Uz ovu osobinu antipsihotika ne povezuje se samo njihov terapijski učinak, nego i većina nuspojava (Miyamoto i sur., 2012; Stahl, 2017).

Pretpostavlja se da su dopaminergički D2 receptori odgovorni ne samo za pozitivne simptome psihoze, nego i za sustav nagrade u mozgu, te se stimulacijom ovih receptora može postići osjećaj zadovoljstva (Stahl, 2017). S druge strane, blokada D2 receptora može zakočiti mehanizme nagrade što se kod bolesnika očituje kao apatija, gubitak motivacije i interesa ili gubitak potrebe za druženjem. Ovo stanje slično je negativnim simptomima shizofrenije (Stahl, 2017).

Haloperidol je tipični predstavnik antipsihotika prve generacije ili tipičnih antipsihotika, čiji je dominantni učinak blokada dopaminergičkih D2 receptora. Predstavljen je 1960. godine i vrlo brzo je postao najviše upotrebljavani antipsihotik u svijetu. Haloperidol ima isti antipsihotični učinak kao klorpromazin, ali uz više nuspojava, uključujući kardiovaskularne nuspojave i veći sedativni učinak (Tamminga, 2000).

1.8.2.2 Atipični antipsihotici

Klozapin

Novo doba u liječenju shizofrenije počelo je kada je 1970-ih odobrena klinička uporaba klozapina u liječenju bolesnika oboljelih od shizofrenije koji su rezistentni na terapiju (Crilly, 2007). Rezultati studija pokazali su da klozapin ima značajno učinkovitiji antipsihotični učinak nego haloperidol ili

klorpromazin u liječenju oboljelih od shizofrenije (Kane i sur., 1988). Uporaba klopazina se s vremenom značajno reducirala zbog njegovih neželjenih popratnih učinaka, osobito pojave agranulocitoze (Tamminga, 2000). Budući da se razlikovao od tipičnih antipsihotika, klopazin je dobio naziv atipični, te je postao prototip novih antipsihotika (Petrić i Uglešić, 2018). Liječenje psihotičnih poremećaja značajno se promijenilo 1990-ih godina, kada su uz klopazin za uporabu odobrena još 3 nova atipična antipsihotika: risperidon, olanzapin i kvetiapin (Taminga, 2000).

Atipični antipsihotici pripadaju skupini serotonergičko-dopaminergičkih antagonista, s istovremenim antagonizmom serotonergičkih 5-HT_{2A} i dopaminergičkih D₂ receptora (Patel i sur., 2014; Ross i sur., 2006; Stahl, 2017). Skupina atipičnih antipsihotika ima složeniji obrazac vezivanja na neurotransitorske receptore od ostalih skupina psihofarmaka pa ne postoje dva lijeka istog profila vezivanja (Stahl, 2017). Atipični antipsihotici lijekovi su izbora u liječenju shizofrenije jer izazivaju manje ekstrapiramidnih nuspojava od tipičnih antipsihotika (APA, 2013; Geddes i sur., 2000; Rosenheck i sur., 1997) i imaju bolji učinak na pozitivne i negativne simptome (Beasley i sur., 1996; Kane i sur., 1988). Budući da uz D₂ receptore atipični antipsihotici blokiraju i 5-HT_{2A} receptore, tim mehanizmom djelovanja mogu povećati oslobađanje dopamina u striatumu, čime se smanjuje postotak zauzetih D₂ receptora ispod 80 %, odnosno smanjuje se na 60 %, što je dovoljno za uklanjanje ekstrapiramidnih nuspojava uz isti antipsihotični učinak (Kane i sur., 1988; Patel i sur., 2014).

U promociji atipičnih antipsihotika se naglašavao niski rizik za razvoj ekstrapiramidnih nuspojava, dok se povećani rizik za razvoj metaboličkih poremećaja uglavnom nije spominjao (Meyer i Koro, 2004). Upravo zbog ovih popratnih poremećaja preporučeni su standardi da različite medicinske discipline monitoriraju ove bolesnike, u svrhu postizanja najveće koristi u liječenju uz minimalne neželjene učinke (Meyer i Koro, 2004; Mossman i Lehrer, 2000; Ross i sur., 2006).

Olanzapin

Olanzapin je derivat tiobenzodiazepina s dobrim učinkom na pozitivne i negativne simptome, te posjeduje anksiolitički i sedativni učinak. Ima jači afinitet za serotonergičke 5-HT₂ receptore nego na dopaminergičke D₂ receptore, te vrlo mali potencijal za izazivanje ekstrapiramidnih nuspojava (Souza i sur., 2013). Prema farmakološkim svojstvima sličan je klopazinu, ali izaziva manje nuspojava i nije povezan s rizikom za nastanak agranulocitoze (Stępnicki i sur., 2018). Rezultati istraživanja pokazuju da je učinak olanzapina na redukciju pozitivnih simptoma sličan učinku haloperidola, ali je značajno jače učinkovit kod negativnih simptoma i izaziva manje nuspojava od haloperidola (Stępnicki i sur., 2018). Tijekom dugotrajnog liječenja olanzapin ne dovodi do porasta razine prolaktina, ali redovito dovodi do porasta tjelesne težine (Stahl, 2017).

Risperidon

Risperidon je derivat benzizoksazola i pokazuje visok afinitet za serotonergičke 5-HT₂ i dopaminergičke D₂ receptore, te znatno slabiji afinitet za alfa-1 i alfa-2 adrenergičke receptore (Stahl, 2017). Iako spada u skupinu atipičnih antipsihotika u smislu manjeg rizika za pojavu ekstrapiramidnih nuspojava u nižim dozama, taj lijek i u niskim dozama podiže razinu prolaktina (Stahl, 2017). Ima dobar učinak na pozitivne i negativne simptome shizofrenije, a budući da ima nizak afinitet za histaminske H₁ receptore, nema izražen sedativni učinak (Takeuchi i sur., 2015). Uz učinke na pozitivne i negativne simptome shizofrenije, risperidon djeluje i na kognitivne simptome i ima antidepresivni učinak, što ga čini jednim od najčešće propisivanih antipsihotika (Stepnicki i sur., 2018).

1.8.3. Neželjeni učinci antipsihotika (nuspojave)

Osim učinkovitosti na pozitivne (tipični antipsihotici), te negativne i kognitivne simptome (atipični antipsihotici) shizofrenije, upotreba antipsihotika može imati i neželjene učinke (nuspojave) koji su povezani s različitim organskim sustavima (Patel, 2014). Uz tipične antipsihotike najčešće se povezuju ekstrapiramidne nuspojave, dok su atipični antipsihotici češće povezani s pojavom metaboličkih nuspojava, od kojih je među najznačajnijima porast tjelesne težine (Patel i sur., 2014). Nuspojave antipsihotika značajno utječu na suradljivost bolesnika i na ishode liječenja (Patel i sur., 2014). Ekstrapiramidne nuspojave, sedacija i povećanje tjelesne težine najčešći su uzroci prekida uzimanja terapije (Stahl, 2017; Živković, 2017).

1.8.3.1. Ekstrapiramidne nuspojave

Ekstrapiramidne nuspojave usko su povezane uz primjenu antipsihotika, a rizik za njihovu pojavu značajno varira između različitih antipsihotika. Najveći rizik za pojavu ekstrapiramidnih nuspojava se pripisuje visokopotentnim lijekovima, kao što je haloperidol (Stroup i Gray, 2018). Usporedba rizika za razvoj povećanja tjelesne težine i ekstrapiramidnih nuspojava između tipičnih i atipičnih antipsihotika prikazana je u Tablici 1.8.

Ekstrapiramidne nuspojave nastaju blokadom D₂ receptora u nigrostrijatalnom dopaminergičkom putu (Stahl, 2017) i uključuju: parkinsonizam, distoniju, akatiziju i tardivnu diskineziju, koja predstavlja najteži oblik ekstrapiramidnih nuspojava i može postati ireverzibilna (Uzun i sur., 2005).

Tablica 1.8. Usporedba rizika za razvoj povećanja tjelesne težine i ekstrapiramidnih nuspojava između tipičnih i atipičnih antipsihotika (preuzeto i prilagođeno prema Patel i sur., 2014).

Lijek	Povećanje tjelesne težine	Ekstrapiramidne nuspojave
Tipični antipsihotici		
Klorpromazin	++	+++
Flufenazin	+	++++
Haloperidol	+	++++
Tiotiksen	+	++++
Perfnazin	+	++++
Tioridazin	+	+++
Atipični antipsihotici		
Klozapin	++++	+
Olanzapin	++++	++
Aripiprazol	+	+
lloperidon	++	+ / -
Lurazidon	+/-	+
Kvetiapin	++	+
Risperidon	++	++
Paliperidon	++	++
Ziprasidon	+	++
+/- = neznatan rizik; + = nizak rizik; ++ = umjeren rizik; +++ = umjereno visok rizik; ++++ = visok rizik		

1.8.3.2. Parkinsonizam

Parkinsonizam uzrokovan antipsihoticima uključuje brojne simptome koji podsjećaju na Parkinsonovu bolest, kao što su: bradikinezija, zakočenost i tremor (Stroup i Gray, 2018).

1.8.3.3. Distonija

Distonija je akutna ekstrapiramidna nuspojava, povezana s uporabom visokopotentnih tipičnih antipsihotika (Falkai i sur., 2005). Može se pojaviti i kao nuspojava atipičnih antipsihotika, osobito risperidona (Leucht i sur., 1999). Distonija predstavlja kontrakcije mišića, koje posljedično dovode do nevoljnih pokreta glave, vrata i lica (Stroup i Gray, 2018).

1.8.3.4. Akatizija

Kod bolesnika se javlja osjećaj mišićne nelagode koja izaziva agitaciju, potrebu za hodanjem, stalno ustajanje-sjedanje i bolesnici te simptome ne mogu kontrolirati (Uzun i sur., 2005). Akatizija se javlja kao nuspojava mnogih antipsihotika, najčešće kod visokopotentnih lijekova i aripirazola, dok je rijetka kod bolesnika liječenih klopazinom, olanzapinom i kvetiapiinom (Juncal-Ruiz i sur., 2017).

1.8.3.5. Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija razvija se nakon nekoliko mjeseci ili godina liječenja antipsihoticima i karakteriziraju je nevoljni pokreti čeljusti, jezika ili udova (Uzun i sur., 2005). Najčešće se ovi pokreti prezentiraju u vidu grimasa ili mljackanja i mogu trajati dugo nakon ukidanja ili zamjene lijeka (Stroup i Gray, 2018., Uzun i sur., 2005). Javlja se značajno manje u liječenju s antipsihoticima druge generacije u usporedbi s antipsihoticima prve generacije (Carbon i sur., 2017).

1.8.3.6. Maligni neuroleptični sindrom

Maligni neuroleptični sindrom pojavljuje se u manje od 1 % bolesnika liječenih tipičnim antipsihoticima, i još rjeđe kod osoba tretiranih atipičnim antipsihoticima (Falkai i sur., 2005). Osnovne karakteristike malignog neuroleptičnog sindroma su, uz promjenu stanja svijesti, generalizirani rigiditet, hipertermija i nestabilnost vegetativnog živčanog sustava. Maligni neuroleptični sindrom predstavlja hitno stanje jer može dovesti do letalnog ishoda uslijed aspiracijske pneumonije, zatajenja jetre i bubrega, respiratornog aresta i kardiovaskularnog šoka (Klemenčić i sur., 2019).

1.8.3.7. Sedacija

Sedacija je nuspojava koja je najčešće povezana uz liječenje tipičnim antipsihoticima, ali pojavljuje se i kao nuspojava atipičnih antipsihotika. Može biti povezana uz antagonistički učinak ovih lijekova na histaminergičke, adrenergičke i dopaminergičke receptore (Kinon i Lieberman, 1996). Sedacija je poželjna početkom liječenja, osobito kod agitiranih i agresivnih bolesnika, no, kod dugotrajnog liječenja sedaciju kao nuspojavu poželjno je izbjegavati, zbog smanjenog pobuđenja i somnolencije koje mogu dovesti do kognitivnog oštećenja (Stahl, 2017).

1.8.3.8. Endokrinološke nuspojave

Jedna od nuspojava antipsihotika je hiperprolaktinemija, koja nastaje zbog blokade D2 receptora u tuberoinfundibularnom putu (Patel i sur., 2014; Stahl, 2017). Hiperprolaktinemija se kod osoba oboljelih od shizofrenije najčešće povezuje uz upotrebu antipsihotika i češće se javlja kod žena bez obzira na propisanu dozu ovih lijekova (Halbreich i sur., 2003).

Hiperprolaktinemija se može pojaviti u oko 87 % bolesnika tretiranih risperidonom i paliperidonom, vjerojatno uzrokujući seksualnu disfunkciju, poremećaje menstrualnog ciklusa i ginekomastiju (Patel i sur., 2014). Za bolesnike s povišenim razinama prolaktina preporučuje se tretman aripiprazolom, budući da su studije pokazale da aripiprazol supresivno djeluje na razinu prolaktina u serumu (Patel i sur., 2014).

1.8.3.9. Seksualne nuspojave

Istraživanja pokazuju da tipični antipsihotici i risperidon, u usporedbi s atipičnim antipsihoticima, imaju veću tendenciju uzrokovanja seksualne disfunkcije (Patel i sur., 2014). Uzroci seksualne disfunkcije su, uz prolaktinemiju, adrenolitički i antikolinergički učinak antipsihotika. Seksualne nuspojave često su uzrok odbacivanja i neprihvatanja antipsihotičke terapije, utječu na kvalitetu života i partnerske odnose i kod bolesnika stvaraju više zabrinutosti nego ekstrapiramidne nuspojave (Mimica i sur., 2019). Najčešće seksualne nuspojave su: smetnje potencije, prijavizam, bol pri orgazmu, poremećaji ejakulacije, ginekomastija, galaktoreja, poremećaji menstrualnog ciklusa, amenoreja i anovulacija (Uzun i sur., 2005).

1.8.3.10. Kardiovaskularne nuspojave

Neke od nuspojava antipsihotika vezane uz kardiovaskularni sustav su: tahikardija, palpitacije, aritmija i bolovi u prsnom košu (Stahl, 2017).

Ortostatka hipotenzija može se pojaviti kod 75 % bolesnika koji su u tretmanu antipsihoticima. Promjene na EKG-u, osobito produljivanje QTc intervala češće se javlja kod bolesnika u tretmanu s tioridazinom, klozapinom, iloperidonom i ziprasidonom (Patel i sur., 2014). Tahikardija i hipotenzija javljaju se uz terapiju klozapinom, a u rijetkim slučajevima dolazi do cirkulatornog kolapsa popraćenog respiratornom depresijom ili arestom (Uzun i sur., 2005). Olanzapin i risperidon, upotrijebljeni u terapijskim dozama, imaju nizak učinak na QTc interval (Hasnain i Vieweng, 2014). Istraživanja su

pokazala da klopazin može uzrokovati miokarditis, osobito u prva dva mjeseca tretmana (Ventriglio i sur., 2015).

1.8.3.11. Metaboličke nuspojave

Brojna istraživanja pokazuju da upotreba antipsihotika značajno utječe na pojavu rizičnih čimbenika koji dovode do metaboličkih nuspojava (Ventriglio i sur., 2015). Metaboličke nuspojave, uključujući porast tjelesne težine, *diabetes mellitus* i poremećaje u metabolizmu lipida (Kozumplik i sur., 2010; Tschoner i sur., 2007) i njihove dugoročne posljedice na zdravlje sve više se istražuju kako bi se prevenirali neželjeni ishodi liječenja osoba koje su u tretmanu antipsihoticima (Haupt, 2006).

1.8.3.12. Porast tjelesne težine

Porast tjelesne težine javlja se kod više od 80 % bolesnika koji se liječe antipsihoticima pa je ova nuspojava veliki izazov za kliničare, jer utječe na suradljivost bolesnika i ishode liječenja (Álvarez-Jiménez i sur., 2008). Uz čimbenike kao što su pušenje, smanjena tjelesna aktivnost, *diabetes mellitus* i hiperlipidemija, porast tjelesne težine predstavlja rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti i povećava mortalitet osoba oboljelih od shizofrenije (Kozumplik i sur., 2010; Osborn i sur., 2007). Također, debljina i pretilost može kod bolesnika koji su u tretmanu antipsihoticima biti okidač za prestanak uzimanja lijekova što je čimbenik koji značajno utječe na pojavu relapsa (Bernstein, 1987).

Uočeno je da se promjene tjelesne težine češće pojavljuju kod bolesnika koji se liječe atipičnim antipsihoticima (Allison i sur., 1999). Najveći rizik za porast tjelesne težine među novijim antipsihoticima pripisuje se klopazinu i olanzapinu, manji rizik imaju kvetiapin i risperidon, dok ziprasidon i aripiprazol imaju najmanji rizik za ovu nuspojavu (Allison i sur., 1999; Meyer i Koro, 2004).

Rezultati istraživanja pokazuju da je porast tjelesne težine značajno veći kod bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima u tretmanu risperidonom (Conley i Mahmoud, 2001; Kelly i sur., 2008). Klinički čimbenici koji su povezani uz povećano dobivanje na težini povezani su uz: mlađu dob, niži indeks tjelesne mase (ITM) inicijalno, pretilost u obitelji, tendenciju unosa većih količina hrane u stresnim situacijama, uporabu kanabisa i prvu psihotičnu epizodu (De Hert i sur., 2009).

1.8.3.13. Diabetes mellitus tip II

Bolesnici oboljeli od psihotičnih poremećaja imaju povećan rizik za razvoj dijabetesa, čak i prije početka uzimanja antipsihotika (De Hert i sur., 2009). U usporedbi s općom populacijom, osobe koje su u tretmanu s atipičnim antipsihoticima imaju 2 do 3 puta veći rizik za nastanak dijabetesa (Wei Xin Chong i sur., 2016). Rizik za razvoj dijabetesa je značajno veći kod bolesnika tretiranih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima liječenim risperidonom (Koro i sur., 2002).

1.8.3.14. Promjene u metabolizmu lipida

Iako su se brojna istraživanja fokusirala na porast tjelesne težine i intoleranciju glukoze, hiperlipidemija ne smije biti potcijenjena, s obzirom na dugoročni učinak neliječene hiperlipidemije na smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, osobito kod bolesnika s multiplim kardiovaskularnim rizicima, kao što je na primjer pušenje (Grundy i sur., 2001).

Rezultati istraživanja pokazuju da je hiperlipidemija povezana s upotrebom antipsihotika, osobito atipičnih (Meyer i Koro, 2004). Antipsihotici sličnog djelovanja (osobito antagonisti D2 receptora) mogu imati značajno različite metaboličke učinke (Meyer i Koro, 2004).

Preporuka je da se bolesnicima kontrolira koncentracija lipida u serumu svaka 2 do 3 mjeseca (De Hert, 2009). Koncentracija lipida u serumu može se brzo smanjiti ako se prate psihoedukacijski programi temeljeni na: dijetalnom režimu prehrane, tjelesnoj aktivnosti, poboljšanju životnih navika i monitoringu bolesnika (Ventriglio i sur., 2015).

1.8.3.15. Metabolički sindrom i shizofrenija

Metabolički sindrom (MetS), uključuje skupinu kliničkih stanja kao što su: abdominalna pretilost, inzulinska rezistencija, dislipidemija i hipertenzija i visoko je zastupljen kod osoba oboljelih od psihotičnih poremećaja (Seow i sur., 2017; Vlatković i sur., 2014). Prema nekim istraživanjima prevalencija MetS-a je oko 40 % kod kroničnih bolesnika oboljelih od shizofrenije (De Hert i sur., 2006; Yevtushenko i sur., 2008). Rezultati brojnih istraživanja pokazuju da su psihički poremećaji, osobito shizofrenija, povezani s metaboličkim poremećajima neovisno o okolišnim čimbenicima ili učincima lijekova (Pramyothin i Khaodhiar, 2010).

Interes istraživača za ovu temu ponovo je porastao nakon predstavljanja atipičnih antipsihotika i njihove moguće povezanosti s metaboličkim poremećajima (DeHert i sur., 2006). Poremećaji u metabolizmu glukoze, osobito dijabetes privukao je najviše pažnje, iako i ostali poremećaji, kao što su

kardiovaskularne bolesti, poremećaji u metabolizmu lipida i pretilost, također imaju značajan utjecaj na fizičko zdravlje osoba oboljelih od shizofrenije (De Hert i sur., 2006; Kozumplik i sur., 2010). Kriteriji za MetS u odraslih osoba, prema konsenzusu Međunarodne federacije za dijabetes (*engl. International Diabetes Federation - IDF*) i Američkog društva za srce/Instituta za srce, pluća i krv (*engl. American Heart Association/American National Heart, Lung and Blood Institute - AHA/ANHLBI*) uključuju bilo koja tri od pet navedenih parametara koji su prikazani u Tablici 1.9. (Nadalin i sur., 2018).

Tablica 1.9. Kriteriji za MetS kod odraslih osoba (Nadalin i sur., 2018)

Povećan opseg struka (muškarci > 94 cm, žene > 80 cm)
Povišena koncentracija triglicerida u plazmi ($\geq 1,7$ mmol/L)
Snižena koncentracija HDL-a u plazmi (muškarci < 1,0 mmol/L, žene < 1,3 mmol/L)
Povišene vrijednosti krvnog tlaka (sistolčki tlak ≥ 130 mmHg, i/ili dijastolički tlak ≥ 85 mmHg)
Povišena koncentracija glukoze natašte ($\geq 5,6$ mmol/L)

Prema rezultatima istraživanja vodeći čimbenici rizika za razvoj MetS-a kod osoba oboljelih od kronične shizofrenije su abdominalna pretilost i inzulinska rezistencija (DeHert i sur., 2006). Također, utvrđeno je da dob bolesnika ima značajan utjecaj na pojavu MetS-a (De Hert i sur., 2006; Seow i sur., 2017; Vlatković i sur., 2014).

Istraživanje De Hert i suradnika (2006) pokazalo je da su bolesnici koji su zadovoljili kriterije za MetS, bili minimalno 5 godina stariji od bolesnika koji nisu zadovoljavali te kriterije. Nije bilo značajne razlike u prevalenciji MetS-a i vrste antipsihotika koji su bolesnici koristili (De Hert i sur., 2006).

Istraživanje Vlatković i suradnika (2014), koje je obuhvaćalo 101 hrvatskog ispitanika oboljelog od shizofrenije, pokazalo je da su debljina i pretilost glavni rizični čimbenici za nastanak MetS-a, i da je udio kriterija za MetS značajno veći kod osoba koje boluju dulje od 5 godina. Dvije trećine ispitanika s MetS-om bili su stariji od 40 godina (Vlatković i sur., 2014).

Rezultati istraživanja Li i suradnika (2014) pokazali su da MetS može imati utjecaj na kognitivno funkcioniranje kod bolesnika oboljelih od kronične shizofrenije, osobito na kratkoročno i dugoročno pamćenje i pažnju. Isto istraživanje je pokazalo da su bolesnici s MetS-om imali povećanu incidenciju hiperglikemije, visoku koncentraciju triglicerida, sniženu koncentraciju lipoproteina velike gustoće (*engl. High-density lipoprotein - HDL*) i povećanu incidenciju pretilosti, što može biti uzrokovano upotrebom antipsihotika, koji mogu blokirati 5-HT_{2C}, histaminske H₁ i muskarinske M₁ receptore, rezultirajući povećanim apetitom i sedacijom (Li i sur., 2014).

MetS kod osoba oboljelih od shizofrenije predstavlja javnozdravstveni problem, s brojnim čimbenicima koji doprinose visokoj učestalosti različitih metaboličkih poremećaja. Stoga je važno da kliničari koriste različite strategije prevencije, kao što su: upotreba lijekova s manje metaboličkih nuspojava, promoviranje zdravih životnih navika, razvoj različitih smjernica za promjene antipsihotika u slučaju pojave metaboličkih nuspojava, te preventivna skrb kroz redovito praćenje metaboličkih pokazatelja (Kozumplik i Uzun, 2009; Meyer i Stahl, 2009).

1.9. BIOMARKERI U SHIZOFRENIJI

Biomarkeri predstavljaju karakteristiku koja je objektivno mjerljiva i evaluirana kao indikator normalnog biološkog procesa, patogenog procesa ili farmakološkog odgovora na terapijsku ili neku drugu intervenciju zdravstvene skrbi (Nikolac Perkovic i sur., 2017; Pivac, 2019; Weickert i sur., 2013). S obzirom na to da je istraživanje biokemijskih promjena u SŽS-u čovjeka ograničeno na istraživanje tkiva dobivenog biopsijom ili *post mortem* ili neuroslikovnim prikazima, kao indirektni pokazatelj biokemijskih promjena u SŽS-u može poslužiti određivanje koncentracije neurotransmitora i njihovih metabolita u likvoru, krvi i urinu, te receptora na krvnim stanicama (Muck Seler i sur., 2005).

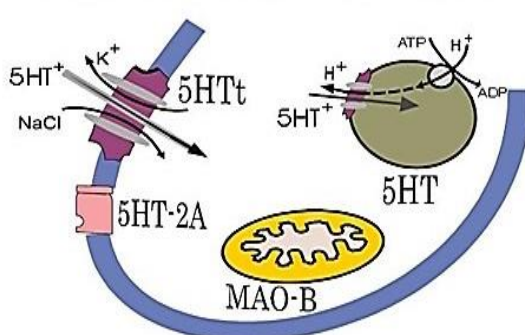
U kompleksnim psihijatrijskim poremećajima, kao što je shizofrenija, biomarkeri se mogu koristiti u dijagnostičke i prognostičke svrhe, za identifikaciju specifičnih simptoma ili patoloških ponašanja, kao što su suicidalno i agresivno ponašanje, i kao pokazatelji odgovora na terapiju ili različitih nuspojava (Muck Seler i sur., 1999; Nikolac Perkovic i sur., 2017; Pivac i sur., 2002; Weickert i sur., 2013). Biomarkere koji se koriste u shizofreniji možemo podijeliti na: biomarkere povezane s neuroimunim (inflamatorni biomarkeri) ili neuroendokrinim sustavom, metaboličke, neurotrofinske i neurotransitorske biomarkere (Nikolac Perkovic i sur., 2017).

Identificirati biomarker koji bi se koristio u dijagnostičke svrhe ili kao pokazatelj odgovora bolesnika na terapiju (teranostički biomarker), bio bi važan korak unaprijed u personaliziranom liječenju bolesnika oboljelih od shizofrenije i pomogao bi u razvoju novih lijekova (Lai i sur., 2016). Upravo su istraživanja obilježja shizofrenije u perifernoj krvi alternativa skupim (neuroslikovnim) ili drugim invazivnim tehnikama (Tomasik i sur., 2014).

1.9.1. Trombocitni pokazatelji u shizofreniji

U psihijatrijskim poremećajima trombociti se često koriste kao validan i lako dostupan model središnjih neurotransitorskih sustava (Ehrlich i Humpel, 2012). Trombociti sadrže dijelove serotonergičkog (serotonergički receptor - 5HT_{2A}, serotoninski transporter - 5HTt ili SERT, serotonin u gustim granulama - 5HT) i dopaminergičkog (enzim monoaminooksidaza tipa B - MAO-B) sustava

(Stahl, 2017), (Slika 1.3), koji su po svojim farmakološkim i biokemijskim karakteristikama vrlo slični serotonergičkim neuronima u SŽS-u čovjeka (Girmen i sur., 1992; Weyler i sur., 1990).



Slika 1.3. Prikaz serotonergičkih i dopaminergičkih elemenata u trombocitima (Stahl, 2017)

1.9.2. Trombocitni serotonin u shizofreniji

Najviše 5-HT-a nalazi se na periferiji (90 do 95 %), u enterokromafinim stanicama gastrointestinalne sluznice crijeva u kojima se odvija sinteza 5-HT-a djelovanjem enzima triptofan hidroksilaze (tipa 1). Budući da trombociti ne posjeduju enzim triptofan hidroksilazu, slobodno cirkulirajući 5-HT iz krvi u trombocite unosi serotoninski prijenosnik (SERT), identičan onome u SŽS-u (Fuller, 1986; Muck Seler i Pivac, 2011). Trombociti sadrže oko 1 % perifernog 5-HT-a (Mohammad-Zadeh i sur., 2008), i smatra se da apsorbiraju najviše 5-HT-a (99 %) od ukupnog 5-HT-a koji je sintetiziran u enterokromafinim stanicama (Muck Seler i Pivac, 2011).

Pronađena je povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a kod bolesnika oboljelih od shizofrenije (Muck Seler i sur., 1988, 1991, 1999; Nikolac Perkovic i sur., 2017), koja je ovisna o spolu (Muck Seler i sur., 1999), u odnosu na zdrave ispitanike. Povišena koncentracija trombocitnog 5-HT-a pronađena je kod bolesnika s pozitivnim prema onima s negativnim simptomima shizofrenije, na manjem broju hrvatskih bolesnika (Pivac i sur., 1997), i kod bolesnika oboljelih od paranoidne shizofrenije (Muck Seler i sur., 1991). S druge strane, utvrđena je snižena koncentracija trombocitnog 5-HT-a kod suicidalnih prema nesuicidalnim bolesnicima s prvom epizodom psihoze (Marcinko i sur., 2005). Ti podatci upućuju da bi se koncentracija trombocitnog 5-HT-a mogla koristiti kao pokazatelj određenih simptoma u shizofreniji (Pivac i sur., 2006). Pojedini autori utvrdili su povišenu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a (Borcsiczky i sur., 1996; Garelis i sur., 1975) kod bolesnika oboljelih od shizofrenije koji nisu bili u tretmanu antipsihoticima.

1.9.3. Trombocitni serotonin i antipsihotici

Iako je povećanje dopaminergičke aktivnosti jedna od glavnih abnormalnosti u shizofreniji, terapijski učinak serotonergičkih antagonista usmjerio je pozornost istraživača na ulogu 5-HT-a u shizofreniji (Kaneda i sur., 2001). Rezultati istraživanja utjecaja antipsihotika na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a su kontradiktorni (Ertugrul i sur., 2007). Pronađeno je da je koncentracija trombocitnog 5-HT-a značajno snižena kod bolesnika oboljelih od shizofrenije koji su loše odgovorili na terapiju i koja se normalizirala nakon primjene antipsihotika olanzapina (Van der Heijden i sur., 2004). Studija napravljena na manjem broju hrvatskih bolesnika sa shizofrenijom nije utvrdila značajan učinak olanzapina na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a (Sagud i sur., 2012). Pojedini autori su utvrdili da antipsihotici snižavaju koncentraciju trombocitnog 5-HT-a (Garelis i sur., 1975), dok su drugi utvrdili suprotno, da antipsihotici povećavaju koncentraciju trombocitnog 5-HT-a (Joseph i sur., 1977).

Utvrđena je snižena koncentracija trombocitnog 5-HT-a kod bolesnika oboljelih od shizofrenije u tretmanu antipsihoticima u usporedbi sa zdravim ispitanicima (Kaneda i sur., 2001). Van de Heijden i suradnici (2004) su utvrdili nižu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod bolesnika koji su imali loš odgovor na terapiju antipsihoticima, a kod bolesnika koji su dobro odgovorili na terapiju koncentraciju trombocitnog 5-HT-a bila je snižena.

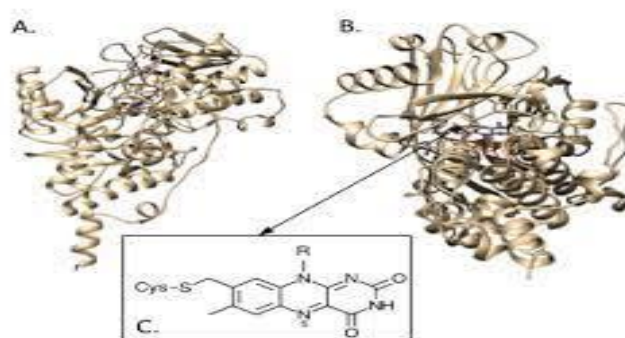
Budući da su rezultati iz literature o učincima antipsihotika na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a neujednačeni i da u literaturi ne postoje podatci o učincima pojedinih antipsihotika te olanzapina ili risperidona na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, očekujemo da će naše istraživanje proširiti spoznaje o učinku antipsihotika na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a.

1.9.4. Trombocitna monoaminooksidaza (MAO-B) u shizofreniji

Monoaminooksidaza (MAO) je protein vanjske mitohondrijske membrane koji sudjeluje u oksidativnoj deaminaciji različitih neuroaktivnih i vazoaktivnih amina (Bach i sur., 1988). Nalazi se u SŽS-u i perifernim tkivima, a razlikuju se dva tipa ovog enzima, MAO-A i MAO-B (Bach i sur., 1988). MAO-B (Slika 1.4) je zastupljenija u mozgu, pretežno u glija stanicama i serotonergičkim neuronima (Ramsay, 2016), dok se MAO-A nalazi u noradrenergičkim i adrenergičkim neuronima i u manjoj mjeri u glija stanicama (Fowler i sur., 2002; Ramsay, 2016). U perifernim tkivima MAO-A se prvenstveno nalazi u gastrointestinalnom traktu, jetri, placenti i fibroblastima, dok trombociti, kromafine stanice i limfociti sadrže uglavnom MAO-B podtip (Nagatsu, 2004).

U trombocitima se nalazi isključivo MAO-B čiji slijed aminokiselina odgovara slijedu aminokiselina MAO-B u mozgu (Chen i sur., 1993). Na aktivnost MAO-B utječu različiti čimbenici, kao što su: dob,

spol, hormonalni status, cirkadijani ritam, lijekovi, prehrana, pušenje i različita patološka stanja u organizmu (Geha i sur., 2001; Veral i sur., 1997). Aktivnost MAO-B mogući je pokazatelj različitih neuropsihijatrijskih poremećaja, uključujući shizofreniju (Adolfsson i sur., 1980; Svob Strac i sur., 2016).



Slika 1.4. Monomerska struktura MAO-B (Ramsay, 2016).

Snižena aktivnost trombocitne MAO-B utvrđena je kod kroničnih bolesnika oboljelih od shizofrenije (Jackman i Meltzer, 1980), osobito kod bolesnika oboljelih od paranoidne shizofrenije i s pozitivnim simptomima shizofrenije (Buckman i sur., 1990; Jakovljevic i sur., 1997; Muck Seler i sur., 2004; Pivac i sur., 1997; Zureick i Meltzer, 1988). Utvrđena je promijenjena aktivnost trombocitne MAO-B, korigirane za pušački status, kod različitih simptoma povezanih s agitacijom u shizofreniji (Nikolac Perkovic i sur., 2017). Pronađena je značajno niža aktivnost MAO-B kod kroničnih bolesnika oboljelih od shizofrenije s pozitivnom obiteljskom anamnezom u usporedbi s bolesnicima koji nemaju oboljele u obiteljskoj anamnezi i zdravih ispitanika (Baron i Levitt, 1980). No, s druge strane, istraživanje Maj i suradnika (1984) nije potvrdilo ove rezultate (Maj i sur., 1984).

1.9.5. Trombocitna MAO-B i antipsihotici

Rezultati istraživanja pokazuju da je aktivnost trombocitne MAO-B kod neliječenih bolesnika oboljelih od shizofrenije slična aktivnosti MAO-B kod kontrolne skupine, ali da bolesnici u tretmanu antipsihoticima imaju nižu aktivnost trombocitne MAO-B od kontrolne skupine (Marcolin i Davis, 1992). I drugi istraživači (Del Vecchio i sur., 1983) upućuju na zaključak da je snižena aktivnost MAO-B kod kroničnih bolesnika oboljelih od shizofrenije moguće povezana uz terapiju antipsihoticima.

Utvrđena je snižena aktivnost MAO-B kod bolesnika oboljelih od shizofrenije nakon upotrebe haloperidola (Ho i sur., 1982; Maj i sur., 1984), no, pokazana je i povećana aktivnost trombocitne MAO-B kod bolesnika oboljelih od shizofrenije liječenih klopazinom (Ertugrul i sur., 2007).

S obzirom na to da rezultati istraživanja o učincima antipsihotika na aktivnost MAO-B nisu jednoznačni, i da u literaturi ne postoje podatci o učincima olanzapina i risperidona na aktivnost MAO-B, očekujemo da će naše istraživanje proširiti spoznaje o učinku antipsihotika na aktivnost MAO-B.

1.9.6. Metabolički pokazatelji u shizofreniji

Metabolički poremećaji predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem kod bolesnika oboljelih od shizofrenije (DeHert i sur., 2009). Prevalencija pretilosti, dislipidemije i MetS-a kod ovih bolesnika, kreće se od 37 do 69 % (De Hert i sur., 2009; Kim i sur., 2019). Istraživanja pokazuju da različiti rizični čimbenici, kao što su loše prehrambene navike, smanjena tjelesna aktivnost i sedentarni način života, doprinose riziku za pojavu metaboličkih poremećaja kod oboljelih od shizofrenije (De Hart i sur., 2009; Kozumplik i sur., 2010; Nagamine, 2007). Osim navedenih, sama upotreba antipsihotika, osobito atipičnih, može predstavljati rizični čimbenik za razvoj metaboličkih poremećaja (De Hert i sur., 2012; Iljaz i sur., 2018; Nasrallah, 2008). Profili rizika razlikuju se između različitih antipsihotika (De Hert i sur., 2012).

Utvrđeno je da koncentracije lipida u serumu značajno koreliraju s različitim psihijatrijskim poremećajima (Svob Strac i sur., 2013). Dislipidemija je najčešće dijagnosticirani metabolički poremećaj kod bolesnika oboljelih od shizofrenije, a uočena je i kod bolesnika s prvom epizodom psihoze, što bi moglo uputiti da se ona nalazi u samoj podlozi shizofrenije (Misiak i sur., 2017). Rezultati istraživanja pokazuju da antipsihotici, osobito atipični, izazivaju hiperlipidemiju (Meyer i Koro, 2004).

Utvrđeno je da tjelesna težina i pretilost imaju značajan utjecaj na metabolizam lipida (Meyer i Koro, 2004) i da antipsihotici koji uzrokuju veći porast tjelesne težine, kao što su klopazin i olanzapin, povisuju koncentracije triglicerida u serumu (Daumit i sur., 2008; Goff i sur., 2005). Između različitih antipsihotika, olanzapin je povezan s najvećim rizikom za pojavu metaboličkih nuspojava, kao što su promjene u metabolizmu glukoze i lipida te porast tjelesne težine (Barton i sur., 2020; Roerig i sur., 2011; Rummel-Kluge i sur., 2010; Soria-Chacartegui i sur., 2021). Utvrđene su i metaboličke nuspojave povezane uz risperidon, ali manje izražene u usporedbi s olanzapinom (Rummel-Kluge i sur., 2010; Soria-Chacartegui i sur., 2021).

Utvrđeno je da postoji povezanost između uporabe atipičnih antipsihotika derivata dibenzodiazepina (klozapin, olanzapin, kvetiapin) i povišene koncentracije triglicerida u serumu, dok risperidon i ziprasidon imaju minimalni učinak na lipide u serumu (Meyer, 2002).

Prema rezultatima CATIE studije (*engl. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - CATIE*), olanzapin je povezan s većim i značajnim promjenama u metabolizmu lipida, dok je ziprasidon bio jedini antipsihotik koji je bio povezan s poboljšanjem ovih parametara kod bolesnika oboljelih od shizofrenije (Lieberman i sur., 2005).

Pronađeno je da su klozapin i olanzapin, ali ne i risperidon, povezani s povišenim koncentracijama ukupnog kolesterola i triglicerida nakon 8 tjedana liječenja, u bolesnika s prvom epizodom shizofrenije (Wu i sur., 2006). Slične promjene povezane uz klozapin i olanzapin, ali ne uz amisulpirid i ziprasidon, pokazalo je istraživanje Rettenbacher-a i suradnika (2006), nakon 4 tjedna tretmana. Isto istraživanje pokazalo je da se ITM, kolesterol i trigliceridi povećavaju kod osoba tretiranih olanzapinom i klozapinom, dok je HDL kolesterol (*engl. High-density lipoprotein- HDL*) snižen kod istih bolesnika (Rettenbacher i sur., 2006). Bolesnici oboljeli od shizofrenije, liječeni 8 tjedana olanzapinom, imali su značajno povećanje tjelesne težine, ITM-e, kolesterola, triglicerida i LDL-kolesterola (*engl. low-density lipoprotein - LDL*), za razliku od ispitanika tretiranih risperidonom (Kelly i sur., 2008). Utvrđeno je da su bolesnici oboljeli od shizofrenije, nakon 4 i 8 tjedana tretmana olanzapinom imali veći porast u koncentraciji kolesterola, triglicerida, LDL-a i sniženu koncentraciju HDL-a od ispitanika tretiranih risperidonom, iako razlike nisu bile statistički značajne (Khalaf i Thoon, 2013).

Značajno povišene vrijednosti kolesterola, triglicerida, HDL-a, LDL-a i lipoproteina vrlo male gustoće (*engl. very low density lipoprotein - VLDL*) utvrđene su kod ispitanika nakon 16 tjedana liječenja olanzapinom, dok su ispitanici liječeni risperidonom imali statistički značajno povišene samo koncentracije triglicerida i VLDL-a. Koncentracije triglicerida, HDL-a i LDL-a nakon 16 tjedana tretmana risperidonom nisu se značajno povisile (Gupta i sur., 2017).

Meta-analiza Rummel-Kluge i suradnika (2010), koja je okupila 48 istraživanja, pokazala je da olanzapin izaziva veći porast tjelesne težine, kolesterola i glukoze od drugih atipičnih antipsihotika. Izuzetak je klozapin, s kojim ima isti profil rizika. Olanzapin u većoj mjeri utječe na povećanje koncentracije kolesterola u usporedbi s aripiprazolom, risperidonom i ziprasidonom. Kvetiapin uzrokuje veći porast kolesterola od risperidona i ziprasidona i po tom učinku sličan je olanzapinu (Rummel-Kluge i sur., 2010). Veću sklonost olanzapina da izazove poremećaje u koncentracijama određenih lipida u usporedbi s risperidonom pokazala je studija Kaushala i suradnika (2012). Ti parametri uključuju koncentraciju kolesterola, triglicerida i VLDL-a (Kaushal i sur., 2012).

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2.1. HIPOTEZA RADA

Hipoteza jest da antipsihotici olanzapin, risperidon, te drugih tipični i atipični antipsihotici utječu na aktivnost MAO-B i koncentraciju serotonina u trombocitima, te na koncentraciju kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida u shizofreniji.

Očekuje se da će primjena olanzapina, risperidona, te drugih tipičnih i atipičnih antipsihotika, značajno utjecati na aktivnost MAO-B i koncentraciju serotonina u trombocitima, te na koncentraciju kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida, te na kliničke simptome (pozitivne, negativne, opće psihopatološke i ukupne) mjerene Skalom pozitivnih i negativnih sindroma (*engl. Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS*) u shizofreniji.

2.2. CILJEVI RADA

Cilj ovog istraživanja je istražiti utjecaj antipsihotika (prvenstveno atipičnih, olanzapina i risperidona, te drugih atipičnih i tipičnih antipsihotika) na trombocitne i metaboličke pokazatelje u shizofreniji. Naime, očekuje se da će povezanost između lako dostupnih perifernih pokazatelja i antipsihotika proširiti spoznaje o djelovanju antipsihotika.

Specifični ciljevi:

- Istražiti utjecaj olanzapina i risperidona, te drugih atipičnih i tipičnih antipsihotika na aktivnost MAO-B i koncentraciju serotonina u trombocitima, te na koncentraciju kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida u shizofreniji.
- Istražiti utjecaj antipsihotika na kliničke simptome (pozitivne, negativne, opće psihopatološke i ukupne) mjerene skalom PANSS.

3. ISPITANICI I METODE

3. ISPITANICI I METODE

3.1. ISPITANICI

U istraživanje je uključeno ukupno 564 ispitanika oba spola i podijeljeni su u dvije skupine, eksperimentalnu i kontrolnu:

1. Eksperimentalna skupina: 332 ispitanika s dijagnozom shizofrenije (95 muških i 237 ženskih bolesnika)
2. Kontrolna skupina: 232 zdrava ispitanika (129 muških i 103 ženska ispitanika)

Svi ispitanici su uključeni u studiju u Klinici za psihijatriju Vrapče. Za postavljanje dijagnoze shizofrenije koristio se Strukturirani klinički intervju (*engl. Structured Clinical Interview - SCID*) temeljen na DSM-IV kriterijima.

Ispitanici oboljeli od shizofrenije su podijeljeni prema kliničkim simptomima i primljenoj terapiji. U istraživanje je uključeno 145 bolesnika koji su primili olanzapin, 66 bolesnika liječenih risperidonom, 31 bolesnik liječen flufenazinom, 33 bolesnika liječenih klozapinom, 25 bolesnika liječenih kvetiapiinom, i 22 bolesnika liječena haloperidolom, 6 bolesnika koji su primili promazin, 2 bolesnika liječena klopiksolom, te po 1 bolesnik koji je primio aripiprazol ili ziprasidon.

Ispitanici su grupirani s obzirom na vrstu primane terapije u 4 skupine. Pritom su jednu skupinu činili bolesnici liječeni olanzapinom, drugu ispitanici liječeni risperidonom, a uslijed manjeg broja ispitanika liječenih ostalim antipsihoticima, isti su podijeljeni na bolesnike liječene ostalim atipičnim antipsihoticima i bolesnike liječene tipičnim antipsihoticima.

Kriteriji uključivanja u istraživanje:

- Dozvola Etičkog povjerenstva
- Potpisan pristanak za sudjelovanje nakon detaljnog informiranja i objašnjenja svrhe i ciljeva istraživanja
- Suradljivost za popunjavanje upitnika
- Ne-uzimanje politerapije
- Dozvoljene niske doze benzodiazepina po potrebi

Kriteriji za isključivanje:

- Druge DSM-IV dijagnoze s osi I ili osi II
- Zloupotreba alkohola i drugih sredstava ovisnosti unutar 3 mjeseca
- Lijekovi koji utječu na koncentraciju serotonina (antidepresivi, posebice selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina /SIPUS-i/), lijekovi koji utječu na aktivnost MAO-B (inhibitori MAO-B, vitamin B12)
- Lijekovi koji utječu na lipide (statini) u zadnja 3 tjedna
- Kronične bolesti: maligna stanja, epilepsija, cerebrovaskularni incidenti

3.2. MJERNI INSTRUMENTI

3.2.1. Skala pozitivnih i negativnih sindroma (PANSS)

Skalu pozitivnih i negativnih sindroma (PANSS) osmislili su Kay i suradnici (1987) i uobičajeno se koristi u različitim kliničkim istraživanjima kako bi se odredili simptomi i njihova težina u shizofreniji. Smatra se „zlatnim standardom“ za procjenu učinkovitosti liječenja antipsihoticima (Opler i sur., 2017). PANSS se sastoji od 30 čestica koje su izvorno podijeljene u glavne podljestvice koje se sastoje od pozitivnih (P1-P7), negativnih (N1-N7) i općih psihopatoloških (G1-G16) simptoma.

Ocjene PANSS-a temelje se na informacijama koje se odnose na određeno razdoblje, obično na prethodni tjedan. Informacije proizlaze iz intervjua s ispitanikom i izvješća zdravstvenog osoblja (ako je ispitanik institucionaliziran) ili članova obitelji. Te informacije služe za procjenu pogoršanja socijalnog funkcioniranja, kontrole impulsa, hostilnosti, pasivnog povlačenja i aktivnog izbjegavanja društva. Svaka čestica boduje se bodovima od 1 do 7 prema jasno definiranim kriterijima: 1-odsutno, 2-minimalno, 3-slabo, 4-umjereno, 5-umjereno ozbiljno, 6-ozbiljno, 7-ekstremno (Kay i sur., 1987). Minimalni rezultat iznosi 30 bodova što upućuje na izostanak simptoma, dok je maksimalni rezultat 210 bodova.

U ovom istraživanju korištene su glavne podljestvice na skali PANSS, prikazane u Tablici 3.1., te ukupni broj bodova na ljestici PANSS.

Tablica 3.1. Glavne podljestvice na skali PANSS

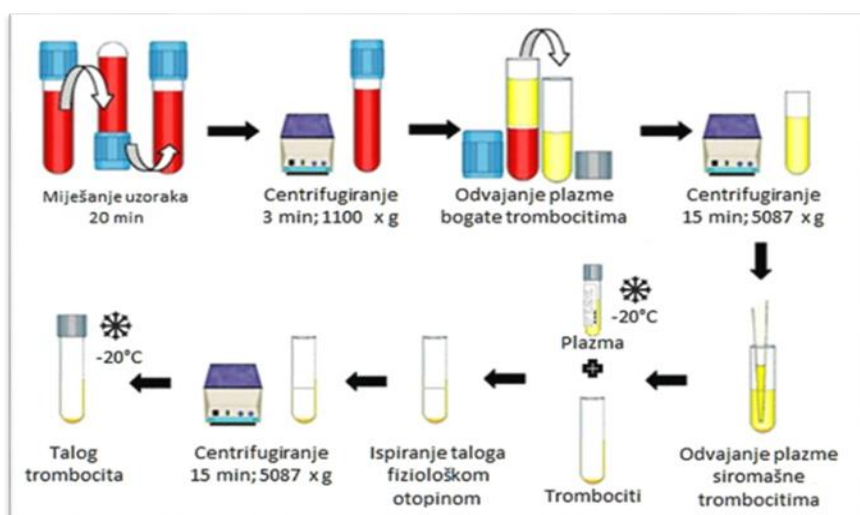
Pozitivni simptomi (PANSSpoz)	Negativni simptomi (PANSSneg)	Opći psihopatološki simptomi (PANSSgen)
P1- sumanutost	N1- zatupljen afekt	G1- somatske brige
P2-dezorganizacija mišljenja	N2- emocionalno povlačenje	G2- anksioznost
P3- halucinatorno ponašanje	N3- siromaštvo odnosa	G3- osjećaj krivnje
P4- uzbuđenje	N4-pasivno socijalno povlačenje	G4- napetost
P5- grandioznost	N5- teškoće u apstraktnom mišljenju	G5- manirizmi i stav tijela
P6-sumnjičavost/proganjanje	N6- nedostatak spontanosti i nesmetanog tijeka konverzacije	G6- depresija
P7- neprijateljstvo	N7- stereotipna mišljenja	G7- motorička retardacija
		G8- nesuradnja
		G9- neobičan tijek misli
		G10- dezorijentacija
		G11- oskudna pažnja
		G12- nedostatak rasuđivanja
		G13- poremećaj volje
		G14- slaba kontrola impulsa
		G15- zaokupljenost
		G16- aktivno socijalno izbjegavanje

3.3. UZORKOVANJE

Uzorkovanje krvi ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih ispitanika provedeno je u Klinici za psihijatriju Vrapče, ujutro i natašte. Uzorkovanje u svrhu određivanja metaboličkih i trombocitnih parametara je provedeno u sklopu uobičajenih rutinskih pretraga. Uzorci venske krvi za potrebe određivanja koncentracije lipida u serumu su prikupljeni u BD Vacutainer® serumske epruvete bez antikoagulansa, ukupnog volumena 5 ml. Uzorci venske krvi koji su poslužili za određivanje trombocitnih pokazatelja su prikupljeni u BD Vacutainer® epruvete s antikoagulansom acid-citrat dekstroza (ACD), ukupnog volumena 10 ml. Uzorci krvi za određivanje trombocitnih pokazatelja pohranjeni su na +4°C i dostavljeni u Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković, unutar 2 sata od uzorkovanja.

3.3.1. Obrada uzoraka krvi

Iz uzoraka pune krvi prvo je odvojena plazma, serijom centrifugiranja krvi, kao što je prikazano na Slici 3.1. Prvim centrifugiranjem (3 min pri 1100 x g, na sobnoj temperaturi), dobivena je plazma bogata trombocitima (*engl. platelet-rich-plasma - PRP*). Drugim centrifugiranjem PRP-a u pothlađenoj (+ 4°C) centrifugi pri 5087 x g kroz 15 min su istaloženi trombociti koji su zatim isprani fiziološkom otopinom (0,9 %-tna vodena otopina natrijeva klorida) te ponovo istaloženi centrifugiranjem pri 5087 x g kroz 15 min. Talog trombocita pohranjen je na temperaturi od -20°C do određivanja trombocitnih pokazatelja, unutar 7-14 dana.



Slika 3.1. Postupak izolacije trombocita (Nikolac Perkovic, 2015).

3.4. ODREĐIVANJE METABOLIČKIH PARAMETARA

Iz krvi svih ispitanika određeni su metabolički parametri: kolesterol, trigliceridi, HDL i LDL, čija koncentracija je izražena u mmol/l. Analiza je provedena u Specijalističkom biokemijsko-hematološkom laboratoriju u Klinici za psihijatriju Vrapče.

Lipidi u serumu analizirani su u uređaju Cobas Integra 400 plus, enzimsko-kolorimetrijskom metodom specifičnom za svaki biokemijski parametar. Uzorak za sve tri metode je serum koji je dobiven centrifugiranjem uzorka prikupljenog u BD Vacutainer® serumske epruvete pri 3500 x g.

3.4.1. Određivanje ukupnog kolesterola

Koncentracija kolesterola u serumu određena je enzimskom-kolorimetrijskom metodom.

Kemikalije i otopine koje su korištene u postupku:

- Cholesterol Gen. 2 komplet reagencija za automatski analizator Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics)
- C.f.a.s. (Calibrator for automated systems) kalibrator za automatske sustave (Roche Diagnostics)
- Normalna kontrola PreciControl ClinChem Multi 1 (Roche Diagnostics)
- Patološka kontrola PreciControl ClinChem Multi 2 (Roche Diagnostics)

Opis postupka:

Prije određivanja testa na analizatoru Cobas Integra 400 plus se prema potrebi zadala i napravila kalibracija testa pomoću C.f.a.s. lipids kalibratora. Zatim su određeni kontrolni uzorci PreciControl ClinChem Multi 1 i 2. Kada su rezultati kalibracije i kontrole kvalitete bili zadovoljavajući, izvršena je analiza uzoraka. Kao uzorci su korištene epruvete s uzorkovanom venskom krvi koje su 20 do 30 minuta nakon uzorkovanja centrifugirane pri 3500 x g kroz 10 min. Primarne epruvete su bez odvajanja od precipitata stavljene u analizator.

U prisutnosti Mg iona i dekstran sulfata nastaju kompleksi topljivi u vodi, LDL, VLDL i hilomikroni koji su otporni na polietilenglikol (PEG). Esteri kolesterola iz uzorka seruma hidroliziraju se djelovanjem enzima kolesterol esteraze na slobodni kolesterol i slobodne masne kiseline. Slobodni kolesterol kao produkt reakcije oksidira se pomoću kolesterol oksidaze u 4-kolestenon i vodikov peroksid. U prisustvu peroksidaze, vodikov peroksid oksidativno veže fenol i 4-aminoantipirin u kvinonimin. Intenzitet boje kinominina izmjeren je spektrofotometrijski na valnoj duljini od 512 nm i izravno je proporcionalan koncentraciji kolesterola.

3.4.2. Određivanje triglicerida

Koncentracija triglicerida u serumu određena je enzimskom-kolorimetrijskom metodom.

Kemikalije i otopine koje su korištene u postupku:

- Trigliceridni komplet reagensija za automatski analizator Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics)
- C.f.a.s. (Calibrator for automated systems) kalibrator za automatske sustave (Roche Diagnostics)
- Normalna kontrola PreciControl ClinChem Multi 1 (Roche Diagnostics)
- Patološka kontrola PreciControl ClinChem Multi 2 (Roche Diagnostics)

Opis postupka:

Prije određivanja testa na analizatoru Cobas Integra 400 plus se prema potrebi zadala i napravila kalibracija testa pomoću C.f.a.s. lipids kalibratora. Zatim su određeni kontrolni uzorci PreciControl ClinChem Multi 1 i 2. Kada su rezultati kalibracije i kontrole kvalitete bili zadovoljavajući, izvršena je analiza uzoraka. Kao uzorci su korištene epruvete s uzorkovanom venskom krvi koje su 20 do 30 minuta nakon uzorkovanja centrifugirane pri 3500 x g kroz 10 min. Primarne epruvete su bez odvajanja od precipitata stavljene u analizator.

Test se temelji na Wahlefeld-ovoj metodi (Wahlefeld, 1974), gdje se koriste lipoproteinske lipaze iz mikroorganizama koje hidroliziraju trigliceride u glicerol. Oksidacijom glicerola nastaju dihidroksiaceton i vodikov peroksid. Vodikov peroksid reagira s 4-aminofenazonom i 4-klorfenolom uz katalitičko djelovanje peroksidaze pri čemu nastaje crveno obojeni spoj. Intenzitet boje izravno je proporcionalan koncentraciji triglicerida i izmjeren je fotometrijski.

3.4.3. Određivanje HDL kolesterola

Koncentracija HDL- a u serumu određena je enzimskom-kolorimetrijskom metodom.

Kemikalije i otopine koje su korištene u postupku:

- HDL - Cholesterol Gen. 4 komplet reagensija za automatski analizator Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics)
- C.f.a.s. (Calibrator for automated systems) lipids kalibrator za automatske sustave (Roche Diagnostics)
- Normalna kontrola PreciControl ClinChem Multi 1 (Roche Diagnostics)
- Patološka kontrola PreciControl ClinChem Multi 2 (Roche Diagnostics)
- Diluent NaCl 9 % (Roche Diagnostics)

Opis postupka:

Prije određivanja testa na analizatoru Cobas Integra 400 plus se prema potrebi zadala i napravila kalibracija testa pomoću C.f.a.s. lipids kalibratora. Zatim su određeni kontrolni uzorci PreciControl ClinChem Multi 1 i 2. Kada su rezultati kalibracije i kontrole kvalitete bili zadovoljavajući, izvršena je analiza uzoraka. Kao uzorci su korištene epruvete s uzorkovanom venskom krvi koje su 20 do 30 minuta nakon uzorkovanja centrifugirane pri 3500 x g kroz 10 min. Primarne epruvete su bez odvajanja od precipitata stavljene u analizator.

Esteri kolesterola razdvajaju se pomoću kolesterol esterase na slobodni kolesterol i masne kiseline. Kolesterol oksidaza katalizira oksidaciju kolesterola na delta-4-kolesten-3-on i vodikov peroksid. Vodikov peroksid uz prisustvo peroksidaze s fenolom i 4-aminoantipirinom tvori fenazon-kvinonimin. Intenzitet boje fenazon-kinonimina izravno je proporcionalan koncentraciji HDL-a koja je izmjerena spektrofotometrijski na valnoj duljini od 583 nm.

3.4.4. Određivanje LDL kolesterola

LDL kolesterol je određen prema Friedwaldovoj jednadžbi, nakon određivanja kolesterola, HDL-a i triglicerida. Ova jednadžba je primjenjiva za uzorke u kojima koncentracija triglicerida ne prelazi 2 puta gornju referentnu granicu (u uzorcima u kojima je vrijednost triglicerida veća od 4.0 mmola/L ova jednadžba se ne može primijeniti).

Friedwaldova jednadžba:

LDL kolesterol = ukupni kolesterol - trigliceridi / 2,2 - HDL kolesterol

3.5. ODREĐIVANJE TROMBOCITNIH POKAZATELJA

Za određivanja trombocitnih pokazatelja korišten je talog trombocita dobiven serijom centrifugiranja uzoraka pune krvi (Slika 3.1). Talog trombocita odmrznut je na sobnoj temperaturi. Zatim je u njega dodano 1,5 ml destilirane H₂O. Talog se podigao automatskom pipetom i uzorci su izmiješani vorteks miješalicom. Trombociti su potom razoreni soniciranjem u ultrazvučnoj kupelji (20 kHz, amplituda 8 x 10⁻³ mm kroz 60 s).

3.5.1. Određivanje aktivnosti MAO-B u trombocitima

Aktivnost MAO-B u talogu trombocita određena je spektrofluorimetrijski koristeći kinuramin kao supstrat, metodom prema Krajl-u (1965).

Kemikalije koje su korištene u postupku:

- 0,736 mM kinuramin (Sigma Aldrich, SAD)
- 1 M NaOH (Kemika, Hrvatska)
- kiseli fosfatni pufer (0,5 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$) (Kemika, Hrvatska)
- lužnati fosfatni pufer (0,5 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$) (Kemika, Hrvatska)
- 2 mM 4-hidroksikinolin (Sigma Aldrich, SAD)

Opis postupka:

Uz sonicirane i homogenizirane uzorke trombocita, pripremljene su i prazne probe i standardi različitih koncentracija, u duplikatu. Za praznu probu je također korišten sonicirani talog trombocita. Kao standardi su korišteni 5 nM, 2,5 nM, 1,25 nM, 0,562 nM i 0,313 nM vodena otopina 4-hidroksikinolina. U staklene epruvete dodano je 100 μl soniciranog taloga trombocita (uzorak i prazna proba) ili po 100 μl standarda svake koncentracije. Zatim je uzorcima i praznim probama dodano 800 μl , a standardima 900 μl fosfatnog pufera (pH podešen na 7,4). Sve je izmiješano vorteks miješalicom. Neposredno prije inkubacije samo je u epruvete s uzorcima dodano 100 μl kinuramina. Epruvete su stavljene na inkubaciju u vodenu kupelj pri +37°C. Reakcija razgradnje kinuramina zaustavljena je prekidom inkubacije i dodavanjem 2 ml hladne 1 M otopine NaOH. Nakon toga u epruvete s praznim probama dodano je 100 μl kinuramina.

Intenzitet fluorescencije u uzorcima, standardima i praznim probama izmjeren je uređajem Varian Cary Eclipse (Agilent technologies, SAD), uz ekscitaciju pri 310 nm i emisiju pri 380 nm. Aktivnost trombocitne MAO-B izračunata je prema fluorescenciji poznatih koncentracija 4-hidroksikinolina u standardima. Kako bi se izračunala aktivnost MAO-B u standardima i uzorcima, u istim uzorcima određena je i koncentracija ukupnih proteina. Aktivnost MAO-B je izražena kao količina 4-hidroksikinolina koji je nastao razgradnjom kinuramina tijekom jednog sata u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima (4OHQ/mg p/h).

3.5.2. Određivanje koncentracije serotonina (5-HT-a) u trombocitima

Koncentracija 5-HT-a određena je sa spektrofluorimetrijskom metodom u soniciranom uzorku istaloženih trombocita.

Kemikalije i otopine koje su korištene u postupku:

- 1 M NaOH
- 10 % ZnSO₄
- 0,1 % L-cistein u 1 M HCl
- 1,13 mM matična otopina 5-HT (0,1 M HCl)
- 0,05 % ortoftalaldehid u 10 M HCl

Opis postupka:

Uz sonicirane i homogenizirane uzorke trombocita, pripremljene su i prazne probe i standardi različitih koncentracija, u duplikatu. Standardi su pripremljeni iz matične otopine 5-HT-a serijom razrijeđenja do 250 ng/ml, 125 ng/ml te 63 ng/ml, a kao prazna proba korištena je deionizirana H₂O. U plastične epruvete je dodano po 1,2 ml soniciranog uzorka trombocita odnosno standarda ili vode te 1 ml 10 % ZnSO₄. Sadržaj epruveta izmiješan je vorteks miješalicom i dodano je 0,5 ml 1 M NaOH. Dobiveni sadržaj ponovo je dobro izmiješan vorteks miješalicom i ostavljen je stajati 5 minuta, na sobnoj temperaturi. Uslijedilo je taloženje centrifugiranjem 10 minuta na 10 000 x g pri +4°C. Po završetku centrifugiranja izdvojeno je 2 ml supernatanta u set vatrostalnih epruveta. U epruvete je dodano 0,2 ml 0,1 % L-cisteina i 1 ml 0,05 % ortoftalaldehida. Sve epruvete su potom uronjene u kipuću vodu na 10 minuta. Time je pojačana prirodna fluorescencija 5-HT-a, koja je izmjerena spektrofotofluorimetrijskim uređajem Varian Cary Eclipse pri valnim duljinama od 345 nm (ekscitacija) i 485 nm (emisija). Koncentracija 5-HT-a u uzorcima izračunata je prema fluorescenciji poznatih koncentracija 5-HT-a nakon što su oduzete vrijednosti fluorescencije prazne probe. Izračunata koncentracija 5-HT-a izražena je nmol u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima (u mg).

3.5.3. Određivanje koncentracije proteina u trombocitima

Koncentracija ukupnih proteina u soniciranom talogu trombocita određena je spektrofotometrijski metodom po Lowry-ju (Lowry i sur., 1951). Uzorci, prazne probe i standardi su mjereni u triplikatu.

Kemikalije koje su korištene u postupku:

- 0,1 M HCl (Kemika, Hrvatska)
- 0,5 % goveđi serumski albumin (BSA) (Sigma Aldrich, SAD) u 0,1 M HCl
- ABC otopina (2 %-tna vodena otopina Na_2CO_3 ; 1 %-tna vodena otopina CuSO_4 ; 2 %-tna vodena otopina K-Na tartarat (Kemika, Hrvatska).
- Folin-Ciocalteu reagens (Sigma Aldrich, SAD)

Opis postupka:

Serijom razrijeđenja iz 0,5 % otopine BSA su pripremljeni standardi koncentracije 0,63 mg/ml, 1,25 mg/ml i 2,50 mg/ml. Kao prazna proba korištena je 0,1 M HCl.

U staklenu epruvetu je dodano po 10 μl soniciranog uzorka trombocita ili standarda ili prazne probe te 2 ml ABC otopine. Ova smjesa je stajala 10 min na sobnoj temperaturi, a zatim je dodano 200 μL reagensa Folin-Ciocalteu (koji je razrijeđen vodom u omjeru 1:1). Nakon inkubacije od 30 min na sobnoj temperaturi, spektrofotometrijski je izmjerena apsorbancija pri valnoj duljini od 700 nm. Iz apsorbancije smjese, a prema apsorbanciji poznatih koncentracija proteina u standardima, izračunata je koncentracija proteina u uzorcima.

3.6. STATISTIČKA ANALIZA

Obrada podataka, dobivenih eksperimentalnim analizama je provedena statističkim programom Sigma Stat 3,5 (Jandell Scientific Corp., SAD). Normalnost raspodjele podataka je provjerena pomoću Kolmogorov-Smirnovog testa. Sve ispitivane varijable (dob, bodovi ostvareni na ljestvici i podljestvicama PANSS, aktivnost trombocitne MAO-B te koncentracije trombocitnog 5-HT-a, kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida) su imale nenormalnu distribuciju ($p < 0,05$; Kolmogorov-Smirnov test). Radi odstupanja od normalne raspodjele podataka, u svim analizama primijenjeni su neparametrijski statistički testovi: Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test s posthoc Dunn testom i Spearmanova korelacija koja je prezentirana Spearmanovim koeficijentom korelacije (σ) i statističkom značajnošću (p).

Za usporedbu kategoričkih varijabli (distribucija spola u skupinama zdravih i ispitanika oboljelih od shizofrenije) korišten je hi-kvadrat (χ^2) test. Vrijednosti numeričkih varijabli su prikazane kao medijan i prva (Q1) i treća (Q3) kvartila, a za njihov grafički prikaz korišten je kutijasti dijagram (engl. *'box and whisker plot'*) kod kojeg donja i gornja stranica kutije odgovaraju Q1, odnosno Q3, a linija unutar kutije medijanu. Vertikalna donja i gornja linija se protežu do minimalne, odnosno maksimalne vrijednosti seta podataka.

Zajednički utjecaj dobi, dijagnoze i pušenja na ispitivanje biokemijske parametre je ispitan višestrukom regresijskom analizom.

Razina značajnosti α postavljena je na 0,05, a svi korišteni testovi su bili dvosmjerni.

4. REZULTATI

4. REZULTATI

4.1. DEMOGRAFSKI I KLINIČKI PODATCI

Ova studija je uključila 564 ispitanika oba spola, od kojih su 332 bila oboljela od shizofrenije i uključena su 232 zdrava kontrolna ispitanika. Pritom je, uslijed povećane učestalosti muškog spola u skupini zdravih, odnosno ženskog spola u skupini ispitanika oboljelih od shizofrenije, uočena značajna ($p < 0,001$) razlika u raspodjeli spolova između te dvije istraživane skupine (Tablica 4.1).

Zdravi i ispitanici oboljeli od shizofrenije su bili podjednako stari (Tablica 4.1), odnosno dob se nije razlikovala između istraživanih skupina.

Tablica 4.1. Raspodjela spola i dobi u ispitivanim skupinama

		Osobe oboljele od shizofrenije	Zdravi kontrolni ispitanici
Spol	Muškarci	95 (28,6 %)	129 (55,6 %)
	Žene	237 (71,4 %)	103 (44,4 %)
		$\chi^2=42,20, p<0,001$	
Dob		51 (41; 56)	49 (37; 62)
		$U=0,24, p=0,625$	

Za prikaz raspodjele muškaraca i žena korišten je broj ispitanika i udio. Dob ispitanika, izražena u godinama, je prikazana kao medijan (Q1; Q3). Statistički značajni rezultati su istaknuti podebljavanjem.

Za procjenu simptoma ispitanika oboljelih od shizofrenije korištena je Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (PANSS) te je analiziran ukupan broj bodova (PANSSuk) i brojevi bodova ostvarenih na podljestvicama za procjenu pozitivnih (PANSSpoz), negativnih (PANSSneg) i općih psihopatoloških (PANSSgen) simptoma.

Uočena je značajna razlika u broju ostvarenih bodova na podljestvicama PANSSpoz ($p=0,006$) i PANSSgen ($p=0,047$) između muških i ženskih ispitanika oboljelih od shizofrenije pri čemu su žene imale značajno jače izražene pozitivne i opće psihopatološke simptome od muškaraca (Tablica 4.2).

Tablica 4.2. Vrijednosti ostvarenih bodova ljestvice i podljestvica PANSS kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih po spolu

	Muškarci	Žene
PANSSpoz	18,0 (14,0; 22,0)	20,0 (16,0; 25,0)
	U=16597,00, p=0,006	
PANSSneg	22,0 (19,0; 25,0)	22,0 (18,0; 25,0)
	U=13828,50, p=0,765	
PANSSgen	40,0 (33,0; 46,0)	42,0 (36,0; 48,0)
	U=15920,00, p=0,047	
PANSSuk	81,0 (65,0; 93,0)	85,0 (71,0; 96,0)
	U=15822,00, p=0,060	

Broj bodova ljestvice i podljestvica PANSS je izražen kao medijan (Q1; Q3). Statistički značajni rezultati su istaknuti podebljavanjem.

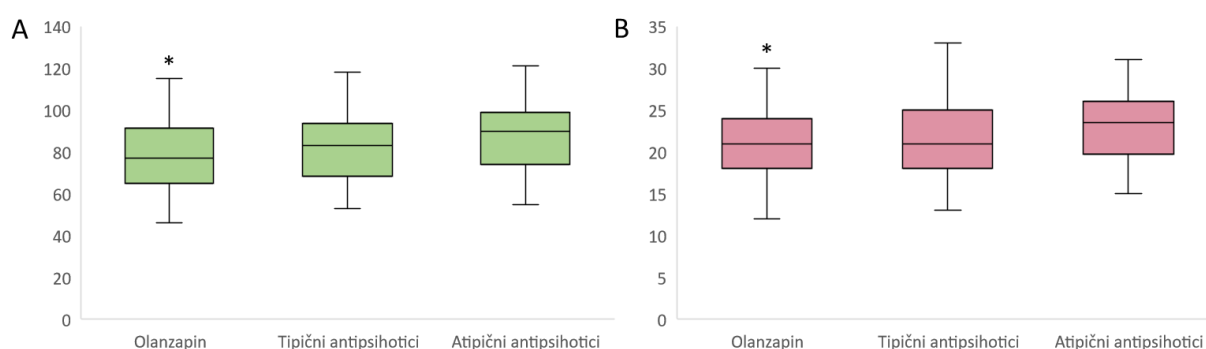
Ispitanici oboljeli od shizofrenije su primali terapiju antipsihoticima (Tablica 4.3), te su, kako je opisano u poglavlju „Materijali i metode”, podijeljeni prema tipu terapije antipsihoticima i to na 2 načina. Pritom su jednu skupinu činili ispitanici koji su primali terapiju olanzapinom, odnosno bolesnici liječeni risperidonom, a ostale dvije skupine su bili ispitanici liječeni tipičnim antipsihoticima, te ostalim atipičnim antipsihoticima. Ispitanici oboljeli od shizofrenije podijeljeni prema tipu terapije antipsihoticima na one koji koriste olanzapin, tipične i ostale atipične antipsihotike ($H=0,66$, $p=0,718$) ili oni koji koriste risperidon, tipične i ostale atipične antipsihotike ($H=1,25$, $p=0,535$) nisu se razlikovali prema dobi.

Tablica 4.3. Raspodjela ispitanika oboljelih od shizofrenije prema tipu terapije antipsihoticima

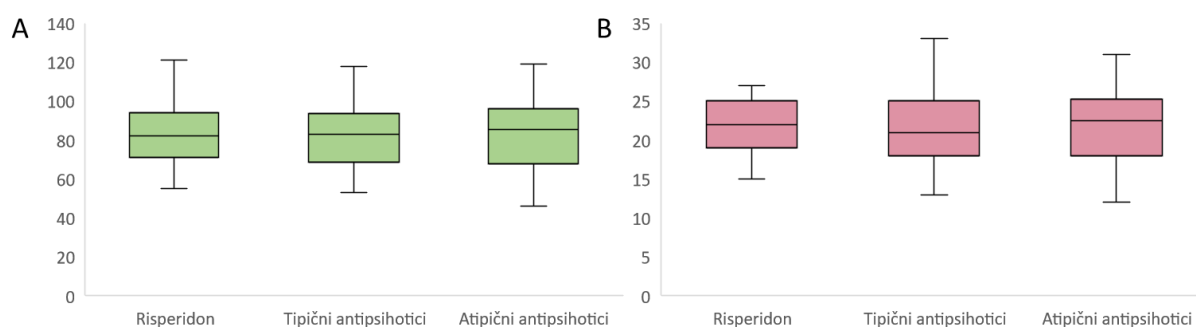
Terapija	Broj ispitanika (udio)
Aripiprazol	1 (0,3 %)
Flufenazin/Flufenazin + Benzodiazepin	31 (9,3 %)
Haloperidol	22 (6,6 %)
Klozapin	33 (9,9 %)
Kvetiapin	25 (7,5 %)
Olanzapin/Olanzapin + Benzodiazepin	145 (43,7 %)
Promazin	6 (1,8 %)
Risperidon/Risperidon + Benzodiazepin	66 (19,9 %)
Ziprasidon	1 (0,3 %)
Zuklopentiksol	2 (0,6 %)

Kod ispitanika oboljelih od shizofrenije je, nakon podjele prema tipu terapije antipsihoticima, uspoređen broj ostvarenih bodova na ljestvici i podljestvicama PANSS. Pritom su ispitanici koji primaju terapiju olanzapinom ostvarili značajno niži broj ukupnih bodova ljestvice PANSS ($H=15,81$, $p<0,001$) te niži broj bodova na ljestvici negativnih simptoma ($H=12,41$, $p=0,002$) u odnosu na osobe koje su primale terapiju ostalim atipičnim antipsihoticima (Slika 4.1).

S druge strane, prilikom podjele ispitanika oboljelih od shizofrenije prema tome primaju li terapiju risperidonom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima, nije uočena značajna razlika ni u broju ukupno ostvarenih bodova ljestvice PANSS ($H=0,66$, $p=0,720$), niti u broju ostvarenih bodova podljestvice PANSSneg ($H=0,78$, $p=0,676$) (Slika 4.2).



Slika 4.1. Broj bodova ljestvice i podljestvice PANSS kod ispitanika podijeljenih prema terapiji olanzapinom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima. A) PANSSuk, $*p<0,001$ vs. atipični antipsihotici (Dunn test); B) PANSSneg, $*p=0,002$ vs. atipični antipsihotici (Dunn test).

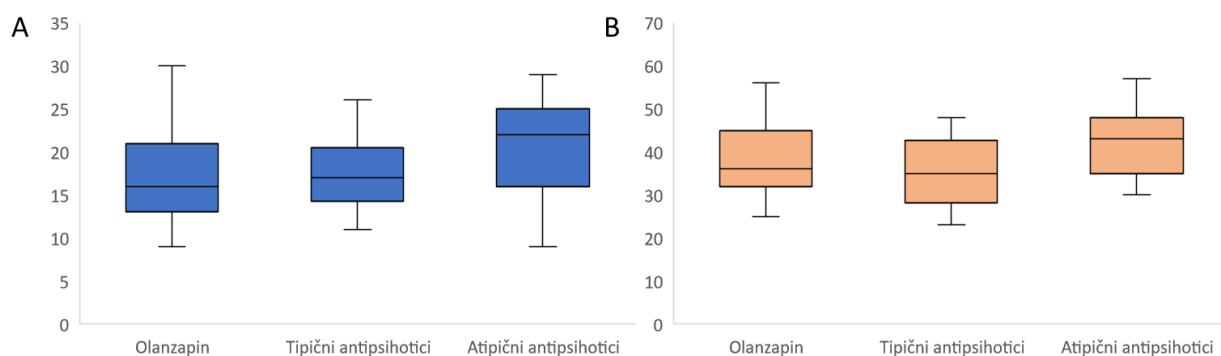


Slika 4.2. Broj bodova ljestvice i podljestvice PANSS kod ispitanika podijeljenih prema terapiji risperidonom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima. A) PANSSuk; B) PANSSneg.

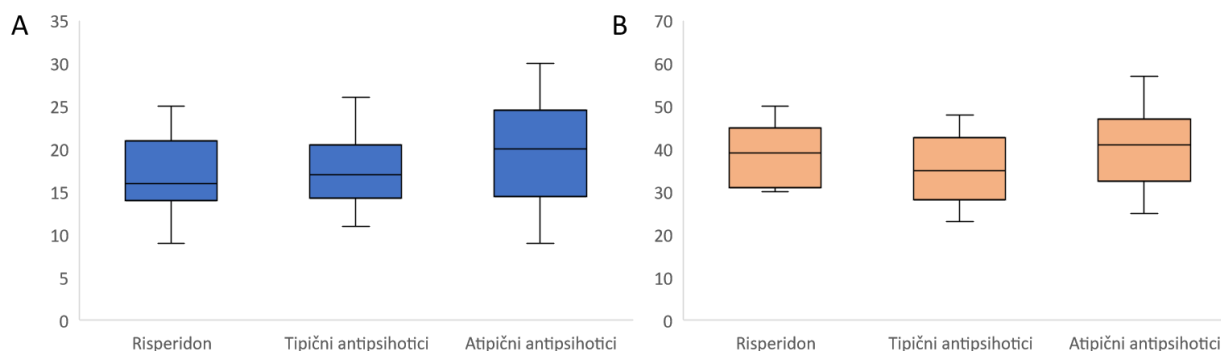
S obzirom na to da je prethodno uočen značajan utjecaj spola na broj ostvarenih bodova na podljestvicama PANSSpoz i PANSSgen (Tablica 4.2), analize bodova ostvarenih na tim podljestvicama su učinjene posebno za muškarce i žene. Muški ispitanici oboljeli od shizofrenije su ostvarili podjednak

broj bodova podljestvica PANSSpoz ($H=5,40$, $p=0,067$) i PANSSgen ($H=4,55$, $p=0,103$) bez obzira na to primaju li terapiju olanzapinom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima (Slika 4.3).

Razlike u broju ostvarenih bodova podljestvica PANSSpoz ($H=2,57$, $p=0,277$) i PANSSgen ($H=2,64$, $p=0,267$) također su izostale kod muških ispitanika oboljelih od shizofrenije, podijeljenih prema tome primaju li terapiju risperidonom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima (Slika 4.4).



Slika 4.3. Broj bodova ljestvice i podljestvice PANSS kod muškaraca podijeljenih prema terapiji olanzapinom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima. A) PANSSpoz; B) PANSSgen.

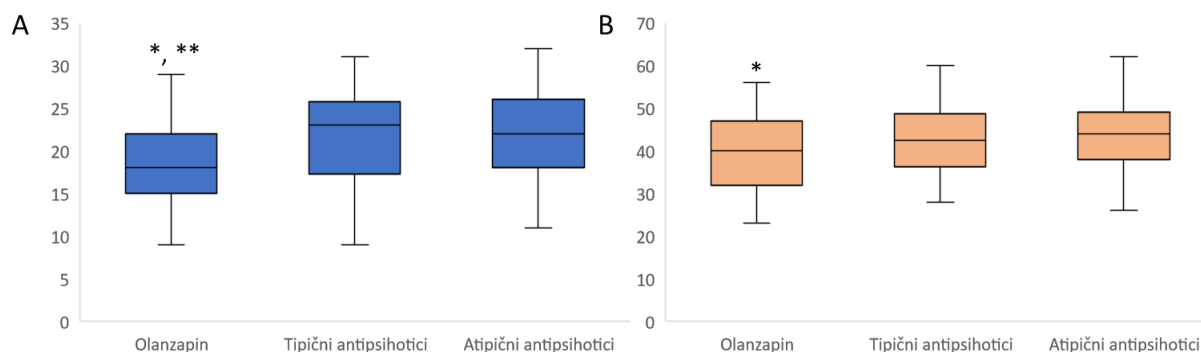


Slika 4.4. Broj bodova ljestvice i podljestvice PANSS kod muškaraca podijeljenih prema terapiji risperidonom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima. A) PANSSpoz; B) PANSSgen.

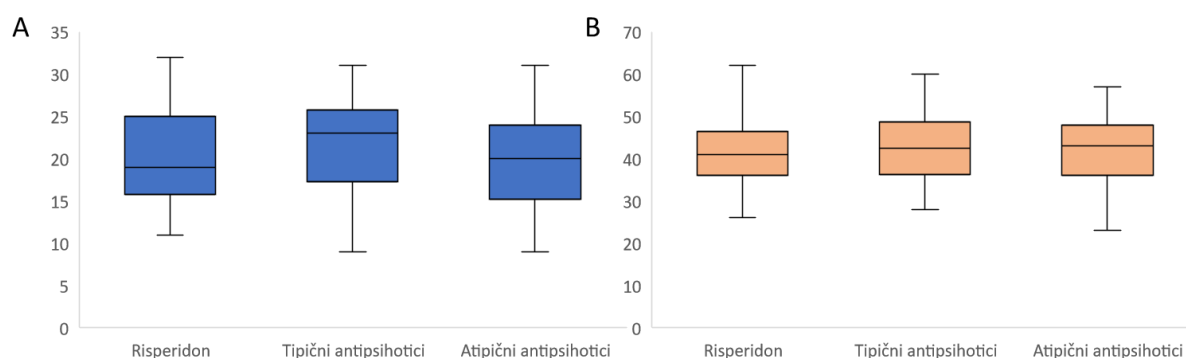
Nakon podjele bolesnica prema tipu terapije antipsihoticima na one koje primaju terapiju olanzapinom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima, pronađena je značajna razlika u broju bodova ostvarenih podljestvicama PANSSpoz ($H=19,06$, $p<0,001$) i PANSSgen ($H=6,70$, $p=0,035$). Pritom su ispitanice na terapiji olanzapinom ostvarile manji broj bodova podljestvice PANSSpoz od žena na terapiji tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima (Slika 4.5), te manji broj bodova podljestvice PANSSgen od ženskih bolesnica na terapiji ostalim atipičnim antipsihoticima (Slika 4.5).

S druge strane, nije postojala značajna razlika u broju bodova ostvarenih podljestvicama PANSSpoz ($H=3,49$, $p=0,174$) i PANSSgen ($H=0,27$, $p=0,873$) između ženskih ispitanika oboljelih od shizofrenije

podijeljenih prema tome primaju li terapiju risperidonom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima (Slika 4.6).



Slika 4.5. Broj bodova ljestvice i podljestvice PANSS kod žena podijeljenih prema terapiji olanzapinom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima. A) PANSSpoz, * $p=0,004$ vs. tipični antipsihotici, ** $p<0,001$ vs. atipični antipsihotici (Dunn test); B) PANSSgen, * $p=0,029$ vs. atipični antipsihotici (Dunn test).



Slika 4.6. Broj bodova ljestvice i podljestvice PANSS kod žena podijeljenih prema terapiji risperidonom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima. A) PANSSpoz; B) PANSSgen.

U uzorcima periferne krvi ispitanika su mjereni biokemijski parametri: aktivnost trombocitne MAO-B te koncentracije trombocitnog 5-HT-a, kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida. Kako bi se istražio njihov međuođnos, provedena je analiza Spearmanove korelacije navedenih parametara. Budući da na izmjerene vrijednosti većine parametara utječe neka od dodatnih varijabli, prilikom analize korelacije, ispitanici su podijeljeni prema spolu, pušenju i dijagnozi.

Uočena je slaba do umjerena pozitivna korelacija koncentracije kolesterola s koncentracijama HDL-a, LDL-a i triglicerida kod muških ispitanika pušača oboljelih od shizofrenije, dok je kod muških ispitanika nepušača sa shizofrenijom koncentracija kolesterola bila u umjerenj pozitivnoj korelaciji samo s koncentracijom HDL-a (Tablica 4.4).

Tablica 4.4. Spearmanova korelacija između svih ispitivanih biokemijskih parametara kod muškaraca pušača i nepušača oboljelih od shizofrenije

	<i>MAO-B</i>	<i>5-HT</i>	<i>Kolesterol</i>	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>Trigliceridi</i>
<i>MAO-B</i>	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,04$	$\sigma=0,16$	$\sigma=0,14$	$\sigma=0,13$	$\sigma=0,18$
	.	$p=0,740$	$p=0,172$	$p=0,237$	$p=0,259$	$p=0,162$
<i>5-HT</i>	$\sigma=0,21$	$\sigma=1,00$	$\sigma=-0,09$	$\sigma=-0,03$	$\sigma=0,01$	$\sigma=-0,07$
	$p=0,419$.	$p=0,444$	$p=0,788$	$p=0,917$	$p=0,602$
<i>Kolesterol</i>	$\sigma=0,36$	$\sigma=-0,45$	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,34$	$\sigma=0,50$	$\sigma=0,40$
	$p=0,155$	$p=0,068$.	$p=0,003$	$p=0,000$	$p=0,002$
<i>HDL</i>	$\sigma=0,16$	$\sigma=-0,44$	$\sigma=0,59$	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,03$	$\sigma=-0,01$
	$p=0,553$	$p=0,081$	$p=0,013$.	$p=0,809$	$p=0,948$
<i>LDL</i>	$\sigma=0,23$	$\sigma=0,33$	$\sigma=0,26$	$\sigma=-0,01$	$\sigma=1,00$	$\sigma=-0,13$
	$p=0,376$	$p=0,195$	$p=0,320$	$p=0,970$.	$p=0,311$
<i>Trigliceridi</i>	$\sigma=-0,25$	$\sigma=-0,541$	$\sigma=0,36$	$\sigma=0,14$	$\sigma=0,11$	$\sigma=1,00$
	$p=0,589$	$p=0,210$	$p=0,432$	$p=0,760$	$p=0,809$.

□ Pušači ■ Korelacija istih varijabli kod pušača i nepušača ▒ Nepušači. Statistički značajna korelacija je istaknuta podebljavanjem.

Tablica 4.5. Spearmanova korelacija između svih ispitivanih biokemijskih parametara kod zdravih muškaraca pušača i nepušača

	<i>MAO-B</i>	<i>5-HT</i>	<i>Kolesterol</i>	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>Trigliceridi</i>
<i>MAO-B</i>	1	$\sigma=0,02$	$\sigma=-0,07$	$\sigma=-0,12$	$\sigma=0,07$	$\sigma=-0,23$
	.	0,890	0,590	0,334	0,572	0,054
<i>5-HT</i>	$\sigma=-0,14$	1	$\sigma=0,09$	$\sigma=0,06$	$\sigma=-0,11$	$\sigma=0,04$
	$p=0,320$.	0,491	0,655	0,362	0,770
<i>Kolesterol</i>	$\sigma=-0,22$	$\sigma=-0,14$	1	$\sigma=-0,18$	$\sigma=0,58$	$\sigma=0,47$
	$p=0,104$	$p=0,298$.	0,144	$p<0,001$	$p<0,001$
<i>HDL</i>	$\sigma=0,11$	$\sigma=0,10$	$\sigma=-0,29$	1	$\sigma=-0,25$	$\sigma=-0,25$
	$p=0,428$	$p=0,460$	$p=0,031$.	0,043	0,040
<i>LDL</i>	$\sigma=-0,104$	$\sigma=-0,01$	$\sigma=0,52$	$\sigma=-0,14$	1	$\sigma=0,14$
	$p=0,456$	$p=0,940$	$p<0,001$	$p=0,322$.	0,258
<i>Trigliceridi</i>	$\sigma=-0,29$	$\sigma=-0,11$	$\sigma=0,78$	$\sigma=-0,39$	$\sigma=0,14$	1
	$p=0,035$	$p=0,438$	$p<0,001$	$p=0,004$	$p=0,309$.

□ Pušači ■ Korelacija istih varijabli kod pušača i nepušača ▒ Nepušači. Statistički značajna korelacija je istaknuta podebljavanjem.

Za razliku od uočene korelacije u skupinama muških ispitanika oboljelih od shizofrenije, u skupini muških zdravih nepušača je korelacija koncentracije kolesterola i HDL-a bila slabo negativna (Tablica 4.5).

U muških zdravih nepušača uočene su slabe negativne korelacije između koncentracije triglicerida s aktivnošću MAO-B i s koncentracijom HDL-a, te umjerena do jaka pozitivna korelacija koncentracije kolesterola s koncentracijama LDL-a i triglicerida (Tablica 4.5).

Umjerena pozitivna korelacija pronađena je i između koncentracije kolesterola s koncentracijama LDL-a i triglicerida u zdravih muškaraca pušača (Tablica 4.5).

Tablica 4.6. Spearmanova korelacija svih ispitivanih biokemijskih parametara kod žena pušača i nepušača oboljelih od shizofrenije

	<i>MAO-B</i>	<i>5-HT</i>	<i>Kolesterol</i>	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>Trigliceridi</i>
<i>MAO-B</i>	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,22$	$\sigma=0,03$	$\sigma=-0,05$	$\sigma=0,16$	$\sigma=0,14$
	.	$p=0,003$	$p=0,652$	$p=0,525$	$p=0,032$	$p=0,102$
<i>5-HT</i>	$\sigma=0,32$	$\sigma=1,00$	$\sigma=-0,01$	$\sigma=0,00$	$\sigma=-0,03$	$\sigma=0,03$
	$p=0,018$.	$p=0,860$	$p=0,961$	$p=0,717$	$p=0,725$
<i>Kolesterol</i>	$\sigma=0,18$	$\sigma=0,03$	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,28$	$\sigma=0,34$	$\sigma=0,41$
	$p=0,200$	$p=0,829$.	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
<i>HDL</i>	$\sigma=0,28$	$\sigma=0,17$	$\sigma=0,27$	$\sigma=1,00$	$\sigma=-0,01$	$\sigma=-0,24$
	$p=0,045$	$p=0,242$	$p=0,054$.	$p=0,938$	$p=0,006$
<i>LDL</i>	$\sigma=0,16$	$\sigma=-0,11$	$\sigma=0,01$	$\sigma=-0,03$	$\sigma=1,00$	$\sigma=-0,09$
	$p=0,273$	$p=0,452$	$p=0,933$	$p=0,842$.	$p=0,297$
<i>Trigliceridi</i>	$\sigma=-0,55$	$\sigma=0,20$	$\sigma=-0,09$	$\sigma=-0,18$	$\sigma=0,12$	$\sigma=1,00$
	$p=0,066$	$p=0,529$	$p=0,872$	$p=0,738$	$p=0,827$.

□ Pušači ■ Korelacija istih varijabli kod pušača i nepušača ▒ Nepušači. Statistički značajna korelacija je istaknuta podebljavanjem.

U skupini ispitanica oboljelih od shizofrenije, koje su bile pušači, pronađena je slaba do umjerena pozitivna korelacija koncentracije kolesterola s koncentracijama HDL-a, LDL-a i triglicerida, te između aktivnosti trombotične MAO-B i koncentracije LDL-a (Tablica 4.6). U istoj skupini ispitanica koncentracija HDL-a je bila u slaboj negativnoj korelaciji s koncentracijom ukupnih triglicerida (Tablica 4.6).

Kod žena nepušača s dijagnozom shizofrenije pronađena je slaba pozitivna korelacija aktivnosti trombotične MAO-B s koncentracijom trombotičnog 5-HT-a te s koncentracijom HDL-a (Tablica 4.6).

U skupini zdravih žena, pušača i nepušača, koncentracija kolesterola je bila u umjerenom do snažnoj pozitivnoj korelaciji s koncentracijom LDL-a i triglicerida, a koncentracija LDL-a u slaboj do umjerenom pozitivnoj korelaciji s koncentracijom ukupnih triglicerida (Tablica 4.7).

Tablica 4.7. Spearmanova korelacija između svih ispitivanih biokemijskih varijabli kod zdravih žena pušača i nepušača

	MAO-B	5-HT	Kolesterol	HDL	LDL	Trigliceridi
MAO-B	$\sigma=1,00$	$\sigma=-0,09$	$\sigma=-0,18$	$\sigma=-0,07$	$\sigma=-0,16$	$\sigma=-0,05$
	.	$p=0,512$	$p=0,219$	$p=0,626$	$p=0,271$	$p=0,726$
5-HT	$\sigma=0,26$	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,22$	$\sigma=-0,21$	$\sigma=0,34^*$	$\sigma=-0,07$
	$p=0,064$.	$p=0,127$	$p=0,140$	$p=0,015$	$p=0,635$
Kolesterol	$\sigma=-0,04$	$\sigma=-0,13$	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,26$	$\sigma=0,91$	$\sigma=0,38$
	$p=0,774$	$p=0,362$.	$p=0,062$	$p<0,001$	$p=0,006$
HDL	$\sigma=0,06$	$\sigma=-0,07$	$\sigma=0,16$	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,03$	$\sigma=-0,16$
	$p=0,666$	$p=0,613$	$p=0,260$.	$p=0,822$	$p=0,262$
LDL	$\sigma=-0,05$	$\sigma=-0,12$	$\sigma=0,89$	$\sigma=-0,24$	$\sigma=1,00$	$\sigma=0,30$
	$p=0,745$	$p=0,407$	$p<0,001$	$p=0,095$.	$p=0,031$
Trigliceridi	$\sigma=0,01$	$\sigma=-0,02$	$\sigma=0,53$	$\sigma=-0,26$	$\sigma=0,50$	$\sigma=1,00$
	$p=0,961$	$p=0,908$	$p<0,001$	$p=0,067$	$p<0,001$.

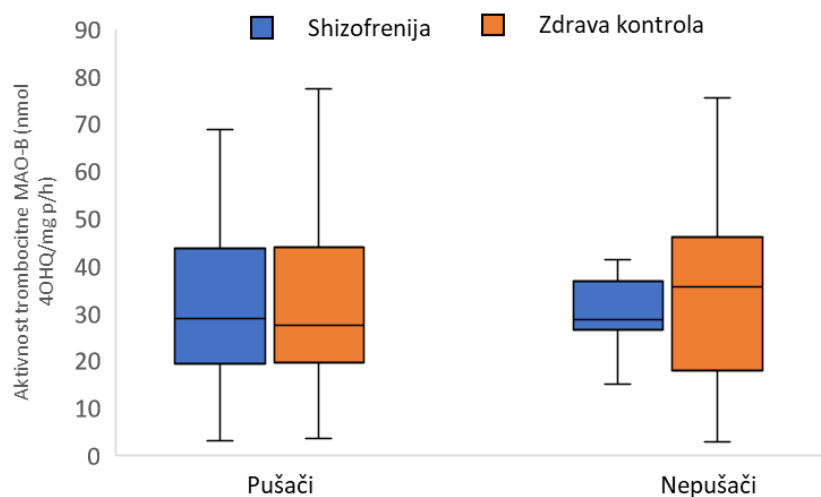
□ Pušači ■ Korelacija istih varijabli kod pušača i nepušača ▒ Nepušači. Statistički značajna korelacija je istaknuta podebljavanjem.

4.2. AKTIVNOST TROMBOCITNE MONOAMINOOKSIDAZE TIP A

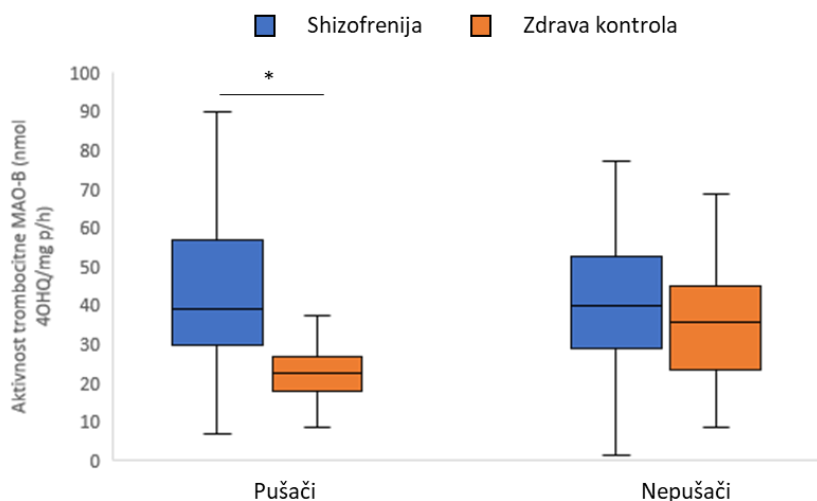
Aktivnost MAO-B je izmjerena spektrofotometrijskom metodom u uzorcima trombocita ukupno 564 ispitanika, od čega 332 oboljela od shizofrenije te 232 zdrava kontrolna ispitanika. S obzirom na, iz literature poznat podatak o utjecaju pušenja i spola na aktivnost trombocitne MAO-B, sve analize su učinjene uz podjelu po pušenju i spolu. Višestrukom regresijskom analizom ($F=19,60$, $p<0,001$, $R_{adj}^2=0,063$) je uočen utjecaj dobi ($\beta_{dob}=0,106$, $p_{dob}=0,010$) i dijagnoze ($\beta_{dijagnoza}=-0,233$, $p_{dijagnoza}<0,001$) na aktivnost trombocitne MAO-B. Kako bi se utvrdila priroda povezanosti dobi ispitanika i aktivnosti trombocitne MAO-B, provedena je analiza korelacije između tih dviju varijabli te je pronađena značajna blaga do umjerena pozitivna korelacija između dobi i aktivnosti trombocitne MAO-B kod muškaraca pušača ($\rho=0,33$, $p<0,001$) i nepušača ($\rho=0,40$, $p=0,001$), te kod žena pušača ($\rho=0,32$, $p<0,001$), dok je korelacija je izostala kod žene nepušača ($\rho=0,15$, $p=0,125$).

U svrhu provjere mogućeg utjecaja dobi u naknadnim analizama aktivnosti trombocitne MAO-B, ispitana je razlika u dobi između skupina ispitanika podijeljenih prema dijagnozi i tipu terapije antipsihoticima čiji rezultati su opisani u prethodnom poglavlju. Utvrđeno je da su ispitanici sa shizofrenijom bili podjednako stari kao zdravi kontrolni ispitanici (Tablica 4.1), a dob se također nije razlikovala između ispitanika podijeljenih prema vrsti terapije antipsihoticima. Stoga je utjecaj dobi na aktivnost trombocitne MAO-B u daljnjim analizama zanemaren.

Kako bi se utvrdilo postoji li razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između zdravih kontrolnih i ispitanika oboljelih od shizofrenije, proveden je statistički test Mann-Whitney, uz podjelu ispitanika po spolu i pušenju. Aktivnost trombocitne MAO-B se nije značajno razlikovala kod muškaraca pušača ($U=2631,50$; $p=0,957$) i nepušača ($U=489,00$, $p=0,686$) podijeljenih na oboljele od shizofrenije i zdrave kontrolne ispitanike (Slika 4.7).



Slika 4.7. Usporedba aktivnosti trombocitne MAO-B između zdravih muških ispitanika i muškaraca oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tome jesu li pušači.



Slika 4.8. Usporedba aktivnosti trombocitne MAO-B između zdravih ispitanica i žena oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tome jesu li pušači. * $p<0,001$.

Kod žena pušača oboljelih od shizofrenije aktivnost trombocitne MAO-B je bila značajno ($U=1500,00$, $p<0,001$) viša prilikom usporedbe s aktivnošću u zdravih žena pušača (Slika 4.8). S druge strane, aktivnost trombocitne MAO-B se nije značajno razlikovala ($U=1154,00$, $p=0,063$) kod žena nepušača podijeljenih na oboljele od shizofrenije i zdrave kontrolne ispitanice (Slika 4.8)

Osim između zdravih i ispitanika oboljelih od shizofrenije, aktivnost trombocitne MAO-B je uspoređena i između ispitanika oboljelih od shizofrenije koji su koristili različite vrste terapije antipsihoticima, uz standardnu podjelu po spolu i pušenju. Statističkim testom Kruskal-Wallis je ustanovljena statistički značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između ženskih bolesnica nepušača ($H=6,81$, $p=0,033$) podijeljenih prema tipu terapije antipsihoticima na one koji uzimaju olanzapin, tipične i ostale atipične antipsihotike i to zahvaljujući višim vrijednostima aktivnosti trombocitne MAO-B kod žena koje koriste tipične antipsihotike prema ženama koje primaju terapiju atipičnim antipsihoticima (Tablica 4.8).

Također, prilikom podjele ženskih bolesnica pušača prema tipu terapije antipsihoticima na one koji uzimaju risperidon, tipične i ostale atipične antipsihotike, aktivnost MAO-B se značajno razlikovala ($H=8,05$, $p=0,018$) i uočeno je da je aktivnost trombocitne MAO-B povišena kod žena na terapiji risperidonom prema onim bolesnicama koje su liječene tipičnim antipsihoticima (Tablica 4.8).

Kod muških ispitanika, pušača ili nepušača, niti jedna od dviju vrsta podjele prema tipu terapije antipsihoticima nije rezultirala značajnim razlikama u aktivnosti trombocitne MAO-B (Tablica 4.8).

Tablica 4.8. Usporedba aktivnosti trombocitne MAO-B između ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema vrsti terapije antipsihoticima te prema spolu i pušenju

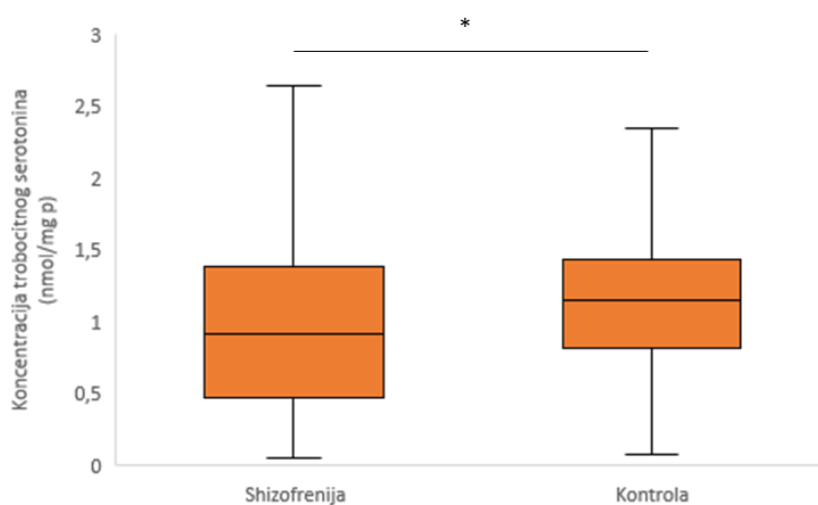
	Olanzapin	Tipični antipsihotici	Atipični antipsihotici	Risperidon	Tipični antipsihotici	Atipični antipsihotici
Muškarci oboljeli od shizofrenije						
Pušači	28,8 (22,4; 38,4)	25,7 (19,4; 33,5)	37,2 (16,1; 43,7)	38,7 (22,5; 43,7)	25,7 (19,4; 33,5)	28,7 (18,2; 40,2)
	H=0,76, p=0,684			H=2,25, p=0,325		
Nepušači	32,4 (19,5; 37,1)	28,3 (27,9; 28,6)	31,7 (26,4; 36,7)	41,3 (41,3; 41,3)	28,3 (27,9; 28,6)	30,5 (26,3; 36,6)
	H=0,10, p=0,954			H=2,69, p=0,261		
Žene oboljele od shizofrenije						
Pušači	39,7 (29,4; 62,3)	35,3 (27,1; 42,6)	40,0 (32,5; 56,3)	47,2 (34,01; 64,2)	35,3 (27,1; 42,6)	38,3 (27,6; 61,3)
	H=3,62, p=0,163			H=8,05, p=0,018**		
Nepušači	42,6 (35,0; 48,6)	48,2 (34,0; 57,8)	30,6 (26,3; 43,6)	30,2 (26,2; 41,0)	48,2 (34,0; 57,8)	37,8 (29,4; 46,8)
	H=6,81, p=0,033*			H=4,90, p=0,086		

Aktivnost trombocitne MAO-B, izražena u nmol 4OHQ/mg p/h, prikazana je kao medijan (Q1; Q3). Statistički značajni rezultati su istaknuti podebljavanjem. *Tipični antipsihotici vs. atipični antipsihotici ($p=0,046$, Dunn test). **Risperidon vs. tipični antipsihotici ($p=0,020$, Dunn test).

4.3. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA

Koncentracija tromboцитnog 5-HT-a je određena spektrofotometrijski u uzorcima istaloženih tromboцитa 564 ispitanika studije, od čega je bilo 332 oboljelih od shizofrenije i 232 zdrava kontrolna ispitanika. Kako bi se provjerio utjecaj dijagnoze, dobi, spola i pušenja na koncentraciju tromboцитnog 5-HT-a, provedena je višestruka regresijska analiza ($F=2,88$, $p=0,022$, $R_{adj}^2=0,013$) kojom je utvrđen značajan utjecaj dijagnoze ($\beta_{dijagnoza}=0,128$, $p_{dijagnoza}=0,005$) te izostanak utjecaja dobi ($\beta_{dob}=-0,064$, $p_{dob}=0,139$), spola ($\beta_{spol}=-0,001$, $p_{spol}=0,980$) i pušenja ($\beta_{pušenje}=-0,001$, $p_{pušenje}=0,913$) na koncentraciju tromboцитnog 5-HT-a. Stoga su daljnje analize provedene zanemarujući podjelu ispitanika prema spolu ili pušenju.

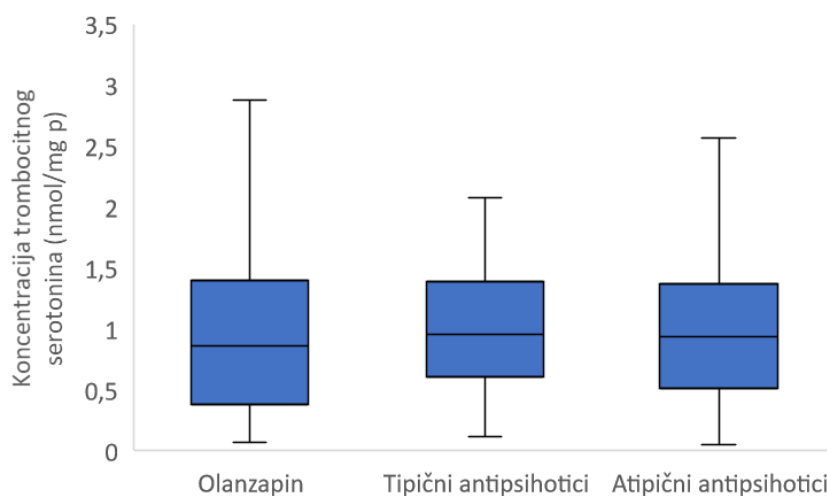
Kao što je višestruka regresijska analiza pokazala, daljnja usporedba koncentracije tromboцитnog 5-HT-a između ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih kontrolnih ispitanika rezultirala je značajnom ($U=47208,50$, $p<0,001$) razlikom uslijed snižene koncentracije 5-HT-a u tromboцитima osoba oboljelih od shizofrenije (Slika 4.9).



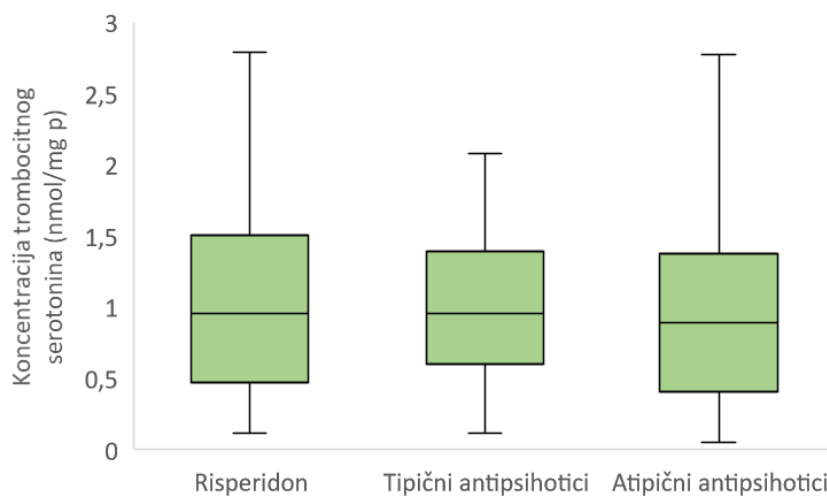
Slika 4.9. Koncentracija tromboцитnog serotoninina kod zdravih kontrolnih i ispitanika oboljelih od shizofrenije. * $p<0,001$.

Prilikom daljnje podjele ispitanika oboljelih od shizofrenije prema tipu terapije antipsihoticima na one koji su primali terapiju olanzapinom ($H=1,54$, $p=0,463$), te bolesnike liječene tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima, nije pronađena značajna razlika u koncentraciju tromboцитnog 5-HT-a (Slika 4.10).

Nije utvrđena niti značajna razlika u koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod podjele ispitanika oboljelih od shizofrenije prema tipu terapije antipsihoticima na one koji su primali terapiju risperidonom ($H=1,50$, $p=0,472$) te tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima (Slika 4.11).



Slika 4.10. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tipu terapije antipsihoticima na one koji su primali olanzapin, tipične i ostale atipične antipsihotike.

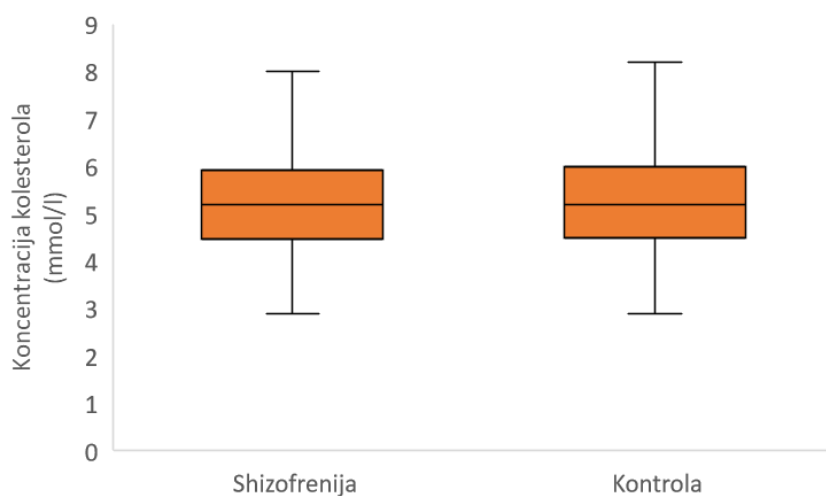


Slika 4.11. Koncentracija trombocitnog serotonina kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tipu terapije antipsihoticima na one koji su primali risperidon, tipične i ostale atipične antipsihotike.

4.4. KONCENTRACIJA KOLESTEROLA

Koncentracija kolesterola je izmjerena fotometrijski enzimatskom metodom u serumu 548 ispitanika studije, od čega je bilo 322 oboljelih od shizofrenije i 226 zdravih kontrolnih ispitanika. Višestrukom regresijskom analizom ($F=1,01$, $p=0,401$, $Radj^2=0,000$) je utvrđeno da ne postoji značajan utjecaj dijagnoze ($\beta_{dijagnoza}=-0,007$, $p_{dijagnoza}=0,877$), dobi ($\beta_{dob}=-0,053$, $p_{dob}=0,229$), spola ($\beta_{spol}=0,045$,

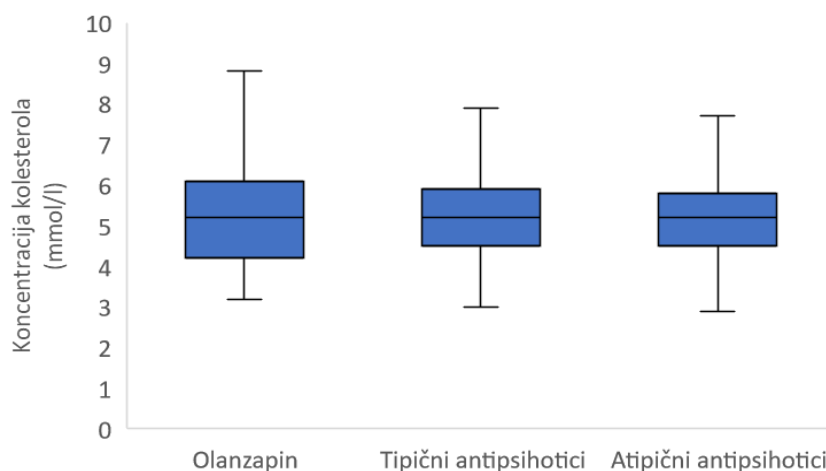
$p_{\text{spol}}=0,328$) ili pušenja ($\beta_{\text{pušenje}}=-0,034$, $p_{\text{pušenje}}=0,452$) na koncentraciju kolesterola. Shodno tome, sve daljnje analize koncentracije kolesterola su provedene bez podjele ispitanika po spolu i pušenju.



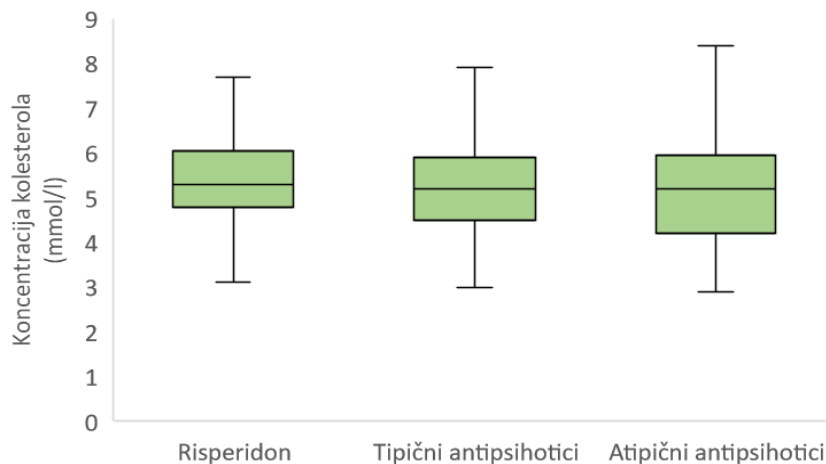
Slika 4.12. Koncentracija kolesterola kod zdravih kontrolnih i ispitanika oboljelih od shizofrenije.

Usporedbom koncentracije kolesterola između ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih kontrolnih ispitanika statističkim testom Mann-Whitney, potvrđen je rezultat višestruke regresijske analize i izostanak značajne razlike ($U=35651,00$, $p=0,687$) u koncentraciji kolesterola između dviju skupina ispitanika (Slika 4.12).

Koncentracija kolesterola bila je jednaka kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tipu antipsihotika na one koji primaju terapiju olanzapinom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima ($H=0,28$, $p=0,868$) (Slika 4.13), kao i kod podjele na bolesnike koji primaju terapiju risperidonom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima ($H=0,84$, $p=0,656$) (Slika 4.14).



Slika 4.13. Koncentracija kolesterola kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tipu terapije antipsihoticima na one koji su primali olanzapin, tipične i ostale atipične antipsihotike.

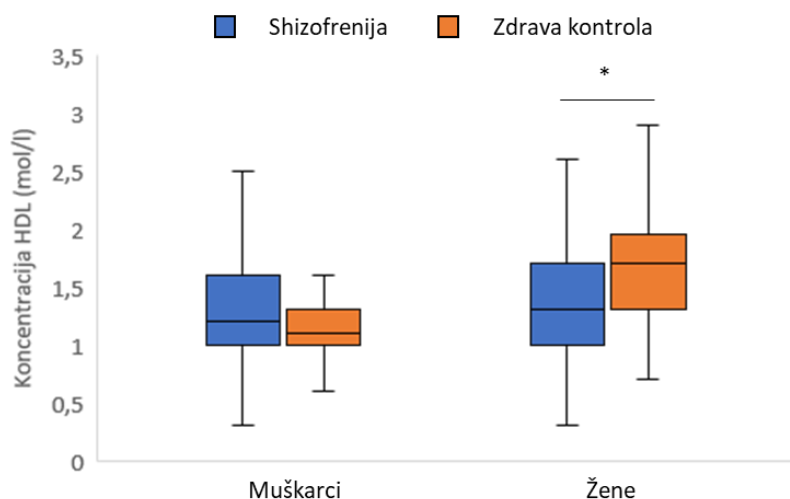


Slika 4.14. Koncentracija kolesterola kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tipu terapije antipsihoticima na one koji su primali olanzapin, tipične i ostale atipične antipsihotike.

4.5. KONCENTRACIJA LIPOPROTEINA VELIKE GUSTOĆE

Koncentracija HDL-a izmjerena je homogenom enzim-imunoinhibicijskom metodom u uzorcima seruma 548 ispitanika studije od kojih su 322 oboljela od shizofrenije i 226 zdravih kontrolnih ispitanika. Kako bi se ispitaio utjecaj dijagnoze, spola, dobi i pušenja na koncentraciju HDL-a u krvi ispitanika, prvo je provedena višestruka regresijska analiza ($F=8,10$, $p<0,001$, $R_{adj}^2=0,050$) kojom je uočen značajan utjecaj spola ($\beta_{spol}=0,228$, $p_{spol}<0,001$) te izostanak utjecaja dijagnoze ($\beta_{dijagnoza}=0,006$, $p_{dijagnoza}=0,890$), dobi ($\beta_{dob}=-0,025$, $p_{dob}=0,563$) i pušenja ($\beta_{pušenje}=0,050$, $p_{pušenje}=0,250$) na koncentraciju HDL-a. Shodno tome, sve daljnje analize su provedene uz podjelu ispitanika po spolu.

Nakon podjele ispitanika prema spolu, a prilikom usporedbe koncentracije HDL-a između osoba oboljelih od shizofrenije i zdravih kontrolnih ispitanika, pokazalo se da žene oboljele od shizofrenije imaju značajno ($U=15612,00$, $p<0,001$) niže vrijednosti HDL-a od zdravih kontrolnih ispitanica (Slika 4.15), dok je razlika u koncentraciji HDL-a izostala ($U=5026,50$, $p=0,097$) kod muških bolesnika i zdravih ispitanika (Slika 4.15).



Slika 4.15. Koncentracija HDL-a kod zdravih kontrolnih i ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema spolu. * $p < 0,001$.

Tablica 4.9. Koncentracija HDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih po spolu i tipu terapije antipsihoticima

Terapija antipsihoticima	Koncentracija HDL-a	
	Muškarci	Žene
Olanzapin	1,3 (1; 1,6)	1,3 (1,1; 1,7)
Tipični antipsihotici	1,2 (1,0; 1,5)	1,3 (0,9; 1,7)
Atipični antipsihotici	1,2 (0,9; 1,4)	1,3 (0,9; 1,7)
	H=0,421, p=0,810	H=3,09, p=0,213
Risperidon	1,2 (1,2; 1,6)	1,3 (1,1; 1,6)
Tipični antipsihotici	1,2 (1; 1,5)	1,3 (0,9; 1,7)
Atipični antipsihotici	1,3 (0,9; 1,6)	1,3 (1,1; 1,7)
	H=0,56, p=0,754	H=2,77, p=0,250

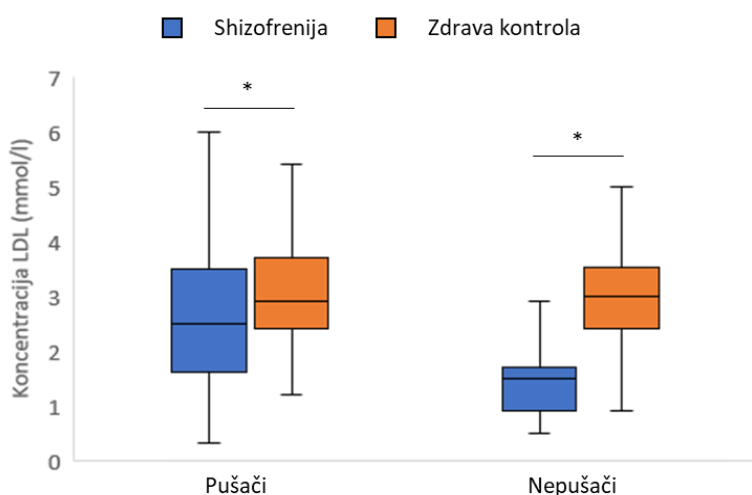
Koncentracija HDL-a, izražena u mmol/l, prikazana je kao medijan (Q1; Q3).

Kako bi se ustanovilo postoji li utjecaj terapije antipsihoticima na koncentraciju HDL-a, ispitanici oboljeli od shizofrenije su, osim po spolu, podijeljeni i prema vrsti antipsihotika. Pritom je statističkim testom Kruskal-Wallis ustanovljeno da ne postoji značajna razlika unutar muškaraca i žena oboljelih od shizofrenije i podijeljenih prema tipu terapije antipsihoticima na one koji primaju terapiju olanzapinom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima (Tablica 4.9) ili na bolesnike koji primaju terapiju risperidonom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima (Tablica 4.9).

4.6. KONCENTRACIJA LIPOPROTEINA MALE GUSTOĆE

Koncentracija LDL-a izmjerena je enzimatskim kolorimetrijskim testom u uzorcima krvi 557 ispitanika studije, od čega 322 oboljela od shizofrenije i 225 zdravih kontrolnih ispitanika. Višestrukom regresijskom analizom ($F=18,66$, $p<0,001$, $Radj^2=0,115$) je utvrđen značajan utjecaj pušenja ($\beta_{\text{pušenje}}=-0,209$, $p_{\text{pušenje}}<0,001$) i dijagnoze ($\beta_{\text{dijagnoza}}=0,349$, $p_{\text{dijagnoza}}<0,001$) te izostanak utjecaja spola ($\beta_{\text{spol}}=0,029$, $p_{\text{spol}}=0,507$) i dobi ($\beta_{\text{dob}}=0,012$, $p_{\text{dob}}=0,768$) na koncentraciju LDL-a. Sukladno s time, sve daljnje analize su učinjene uz podjelu ispitanika prema tome jesu li pušači ili nepušači.

Kako bi se detaljnije ispitao utjecaj dijagnoze na koncentraciju LDL-a, uspoređene su koncentracije LDL-a između ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih kontrolnih ispitanika, uz odgovarajuću podjelu prema pušenju. Pritom su i pušači ($U=19000,50$, $p<0,001$) i nepušači ($U=6321,50$, $p<0,001$) oboljeli od shizofrenije imali značajno nižu koncentraciju LDL-a u odnosu na odgovarajuće zdrave kontrolne ispitanike (Slika 4.16).



Slika 4.16. Koncentracija LDL-a kod zdravih kontrolnih i ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema pušenju. * $p<0,001$.

Daljnje analize su provedene sa svrhom utvrđivanja utjecaja terapije antipsihoticima na koncentraciju LDL-a kod pušača i nepušača oboljelih od shizofrenije. Tablica 4.10 prikazuje rezultate statističkog testa Kruskal-Wallis kojim je statistički ($H=7,29$; $p=0,026$) značajna razlika utvrđena samo unutar pušača podijeljenih prema tipu terapije antipsihoticima na one koji primaju terapiju olanzapinom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima. Naime, ispitanici pušači koji su liječeni olanzapinom imali su značajno više vrijednosti LDL-a prema ispitanicima pušačima liječenim atipičnim antipsihoticima.

Koncentracija LDL-a kod nepušača podijeljenih na jednak način te kod pušača i nepušača podijeljenih prema tome primaju li terapiju risperidonom, tipičnim i ostalim atipičnim antipsihoticima se nije razlikovala (Tablica 4.10).

Tablica 4.10. Koncentracija LDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema pušenju i tipu terapije antipsihoticima

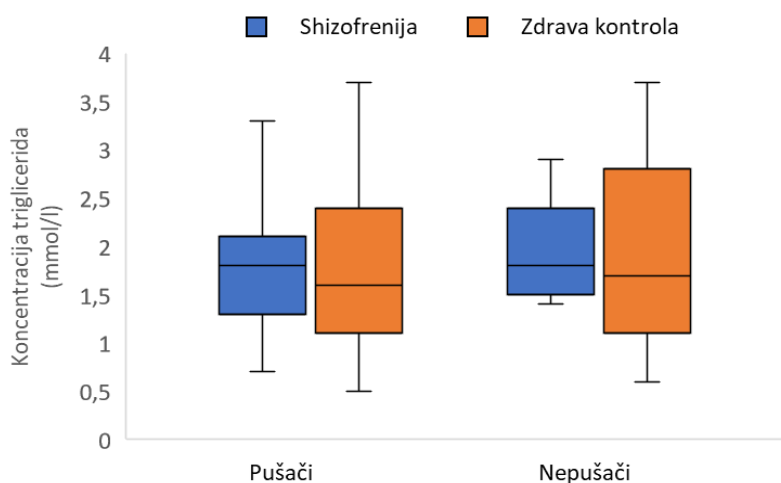
Terapija antipsihoticima	Koncentracija LDL-a	
	<i>Pušači</i>	<i>Nepušači</i>
Olanzapin	2,6 (1,9; 3,7)	1,7 (1,3; 1,7)
Tipični antipsihotici	2,0 (1,5; 3,3)	1,5 (0,9; 1,6)
Atipični antipsihotici	2,1 (1,1; 3,3)	1,2 (0,9; 1,8)
	H=7,29, p=0,026*	H=0,91, p=0,635
Risperidon	2,7 (1,7; 3,65)	1,6 (0,9; 2,0)
Tipični antipsihotici	2,0 (1,5; 3,3)	1,5 (0,9; 1,6)
Atipični antipsihotici	2,4 (1,6; 3,5)	1,5 (0,9; 1,7)
	H=1,02, p=0,602	H=0,43, p=0,807

Koncentracija LDL-a, izražena u mmol/l, prikazana je kao medijan (Q1; Q3). Statistički značajni rezultati su istaknuti podebljavanjem. *Olanzapin vs. atipični antipsihotici (p=0,030, Dunn test).

4.7. KONCENTRACIJA TRIGLICERIDA

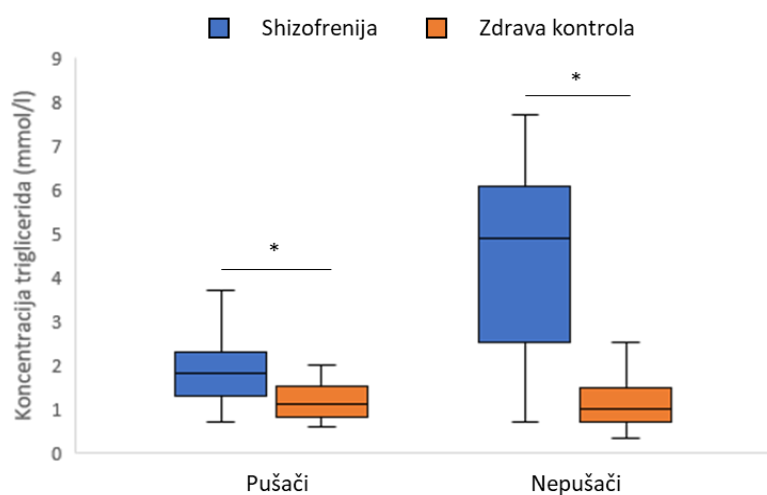
Koncentracija triglicerida izmjerena je fotometrijski enzimastkom metodom u uzorcima krvi 449 ispitanika studije, od čega 223 oboljelih od shizofrenije i 226 zdravih kontrolnih ispitanika. Višestrukom regresijskom analizom (F=9,92, p<0,001, Radj²=0,074) je ispitan utjecaj spola, dobi, dijagnoze i pušenja na koncentraciju triglicerida te je uočen značajan utjecaj pušenja ($\beta_{\text{pušenje}}=0,113$, $p_{\text{pušenje}}=0,026$), dijagnoze ($\beta_{\text{dijagnoza}}=-0,323$, $p_{\text{dijagnoza}}<0,001$) i spola ($\beta_{\text{spol}}=-0,116$, $p_{\text{spol}}=0,018$) te izostanak utjecaja dobi ($\beta_{\text{dob}}=-0,021$, $p_{\text{dob}}=0,661$) na koncentraciju triglicerida. Stoga su sve daljnje analize provedene uz podjelu ispitanika po spolu i pušenju.

Utjecaj dijagnoze na koncentraciju triglicerida je dalje ispitan usporedbom koncentracije triglicerida između zdravih i ispitanika oboljelih od shizofreniju uz dodatne podjele prema spolu i pušenju.



Slika 4.17. Koncentracija triglicerida kod zdravih muških kontrolnih i muških ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema pušenju.

Koncentracija triglicerida je bila slična (Slika 4.17) između muškaraca oboljelih od shizofrenije i zdravih muškaraca bez obzira na to jesu li bili pušači ($U=1954,50$, $p=0,474$) ili nepušači ($U=169,50$, $p=0,666$). S druge strane, žene pušači ($U=1576,00$, $p<0,001$) i nepušači ($U=63,00$, $p<0,001$) oboljele od shizofrenije su imale značajno više koncentracije triglicerida od odgovarajućih kontrolnih ispitanica (Slika 4.18).



Slika 4.18. Koncentracija triglicerida kod zdravih kontrolnih žena i ispitanica oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema pušenju. * $p<0,001$.

Tablica 4.11. Koncentracija triglicerida kod ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema spolu, pušenju i tipu terapije antipsihoticima

	Terapija antipsihoticima	Muškarci	Žene
Pušači	Olanzapin	1,8 (1,3; 2,1)	1,7 (1,2; 2,1)
	Tipični antipsihotici	1,65 (1,15; 2,05)	2,1 (1,3; 3,3)
	Atipični antipsihotici	1,85 (1,5; 3,3)	1,9 (1,4; 2,3)
		H=1,15, p=0,563	H=3,24, p=0,198
	Risperidon	1,8 (1,5; 2,3)	1,9 (1,4; 2,3)
	Tipični antipsihotici	1,65 (1,15; 2,05)	2,1 (1,3; 3,3)
	Atipični antipsihotici	1,8 (1,3; 2,1)	1,7 (1,2; 2,1)
		H=0,67, p=0,716	H=3,17, p=0,205
Nepušači	Olanzapin	1,5 (1,5; 1,5)	6,15 (4,6; 7,7)
	Tipični antipsihotici	1,8 (1,8; 1,8)	5,2 (3,1; 6)
	Atipični antipsihotici	2,1 (1,7; 2,4)	4,1 (1,1; 6,1)
		H=0,13, p=0,598	H=1,40, p=0,500
	Risperidon	2,4 (2,4; 2,4)	5,2 (4,1; 6,1)
	Tipični antipsihotici	1,8 (1,8; 1,8)	5,2 (3,1; 6)
	Atipični antipsihotici	1,7 (1,5; 2,1)	3,45 (1,1; 6,9)
		H=0,13, p=0,598	H=0,46, p=0,793

Koncentracija triglicerida, izražena u mmol/l, prikazana je kao medijan (Q1; Q3).

Rezultati analiza utjecaja terapije antipsihoticima na koncentraciju triglicerida su uputili na izostanak značajne razlike u koncentraciji triglicerida između ispitanika podijeljenih prema tipovima terapije antipsihoticima uz odgovarajuću podjelu prema spolu i pušenju (Tablica 4.11).

5. RASPRAVA

5. RASPRAVA

U ovoj radnji je istražen utjecaj olanzapina i risperidona te drugih tipičnih i atipičnih antipsihotika na trombocitne i metaboličke pokazatelje u bolesnika oboljelih od shizofrenije. Ovo je prvo istraživanje koje je istovremeno istražilo aktivnost trombocitne MAO-B, koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, i koncentracije serumskih lipida (ukupnog kolesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a) kod ispitanika oboljelih od shizofrenije koji su liječeni antipsihoticima. Brojna istraživanja pokazuju da upotreba antipsihotika dovodi do metaboličkih nuspojava (De Hert i sur., 2009; Ventriglio i sur., 2015), uključujući porast tjelesne težine, *diabetes mellitus* tip II i poremećaje u metabolizmu lipida (Kozumplik i sur., 2010; Ono i sur., 2020; Tschoner i sur., 2007). Kako bi se prevenirali neželjeni ishodi liječenja osoba koje su liječene antipsihoticima, metaboličke nuspojave antipsihotika i njihove dugoročne posljedice na zdravlje sve više se istražuju (Haupt, 2006). Posljedice liječenja se mogu pratiti i praćenjem pokazatelja (biomarkera) u perifernim tkivima. U kompleksnim psihijatrijskim poremećajima, kao što je shizofrenija, biomarkeri se mogu koristiti u dijagnostičke i prognostičke svrhe, za identifikaciju specifičnih simptoma, te kao pokazatelji odgovora na terapiju ili različitih nuspojava (Muck Seler i sur., 1999; Nikolac Perkovic i sur., 2017; Pivac i sur., 2002; 2016; Weickert i sur., 2013). Trombocitni i metabolički biomarkeri su korisni za praćenje odgovora na antipsihotike.

5.1. AKTIVNOST MAO-B U TROMBOCITIMA

Monoaminooksidaza tipa B se nalazi u mnogim tkivima uključujući SŽS i trombocite (Shih i sur., 1999). Kod ljudi je aminokiselinski slijed MAO-B identičan u trombocitima i neuronima (Shih i sur., 1999), i trombociti se često koriste kao validan i lako dostupan, ograničen model 5-HT sustava u SŽS-u (Ehrlich i Humpel, 2012). Naime, trombociti sadrže određene komponente 5-HT sustava te se mogu koristiti kao periferni model poremećene funkcije tog sustava u psihijatrijskim poremećajima (Camacho i Dimsdale, 2000; Ehrlich i Humpel, 2012; Goubau i sur., 2014; Stahl, 1985; Yubero-Lahoz i sur., 2013). Osim toga, trombociti su indikatori i određenih neuroloških bolesti jer mogu prijeći oštećenu krvno moždanu barijeru te ući u SŽS, osloboditi serotonin, BDNF, te proupalne markere i markere oksidativnog stresa (Kopeikina i Ponomarev, 2021). Među ostalim komponentama serotonergičkog sustava u trombocitima postoji i MAO-B čija je aktivnost promijenjena u raznim psihopatološkim stanjima (Oreland, 2004).

Glavni rezultati ove radnje su pokazali da se aktivnost trombocitne MAO-B ne razlikuje značajno između muških bolesnika, pušača i nepušača sa shizofrenijom prema MAO-B aktivnosti u odgovarajućim zdravim muškim kontrolnim ispitanicima (pušačima i nepušačima). Taj je nalaz sukladan nalazu o sličnoj aktivnosti trombocitne MAO-B između ispitanika oboljelih od shizofrenije i

zdravih ispitanika japanskog porijekla (Kaneda i sur., 2001). No, ta je studija uključila samo 20 ženskih i 29 muških bolesnika te samo 3 zdrave žene i 6 muških zdravih ispitanika (Kaneda i sur., 2001). U našoj studiji su bolesnice sa shizofrenijom, nepušači, imale slične vrijednosti aktivnost trombocitne MAO-B kao i zdrave žene nepušači.

Međutim, bolesnice sa shizofrenijom koje su pušile imale su značajno višu aktivnost trombocitne MAO-B prema zdravim ispitanicama koje su bile pušači. Ti su rezultati sukladni rezultatima ruske studije (Uzbekov i sur., 2009; Uzbekov i sur., 2013) u kojoj je pronađena povećana aktivnost MAO-B u ispitanika s prvom epizodom shizofrenije prema zdravim ispitanicima.

Naši se rezultati ne slažu s rezultatima iz literature koji su pokazivali sniženu aktivnost MAO-B u trombocitima bolesnika sa shizofrenijom prema zdravim ispitanicima (Baron i Levitt, 1980; Berrettini i sur., 1977; Potkin i sur., 1978; Wyatt i sur., 1980). Međutim, te studije nisu dijelile ispitanike prema spolu. Istaknuto je da akutni ili kronični tijek shizofrenije, različiti hormonalni status u oboljelih žena te prisutnost različitih simptoma shizofrenije mogu biti odgovorni za sniženu aktivnost MAO-B u shizofreniji (Wyatt i sur., 1980). S druge strane, smatra se da niža aktivnost MAO-B u trombocitima bolesnika sa shizofrenijom može biti izazvana i primjenom neuroleptika, no, kod bolesnika na stabilnim dozama neuroleptika aktivnost MAO-B u trombocitima nije bila promijenjena (Wyatt i sur., 1980). Osim navedenih čimbenika koji mogu utjecati na aktivnost MAO-B, te studije nisu dijelile ispitanike prema spolu i pušačkom statusu, a pokazano je da pušenje snižava aktivnost MAO-B u trombocitima (Nikolac Perkovic i sur., 2016; Orelanđ, 2004; Pivac i sur., 2006; 2007; Simpson i sur., 1999; Svob Strac i sur., 2016; Repovecki i sur., 2022), i smatra se da je snižena aktivnost MAO-B u shizofreniji povezana uz pušenje, jer bolesnici sa shizofrenijom puše značajno više nego zdravi ispitanici (Sagud i sur., 2018a; 2018b), a pušenje snižava aktivnost MAO-B u perifernim tkivima (Fowler i sur., 2003). Također, povišena aktivnost MAO-B u trombocitima se nalazi kod ženskih ispitanika prema vrijednostima aktivnosti MAO-B u trombocitima muških ispitanika (Nenadic Svinglin i sur., 2011). Snižena aktivnost MAO-B je povezana s prisustvom paranoje i halucinacija u muških bolesnika s paranoidnom shizofrenijom (Meltzer i Zureick, 1987), halucinacijama (Becker i Shaskan, 1977; Schildkraut i sur., 1980) ili auditornim halucinacijama i sumanutostima kod paranoidne shizofrenije (Orsulak i sur., 1978). Aktivnost MAO-B je bila povezana s uzbuđenjem i gubitkom orijentacije u shizofreniji (Becker i Shaskan, 1977). Dakle, smatra se da je prisustvo halucinacija i paranoidnih simptoma vezano za sniženu aktivnost MAO-B u trombocitima (Zureick i Meltzer, 1988). Inače, snižena aktivnost trombocitne MAO-B je uobičajeni nalaz kod različitih psihopatoloških i dezinhbiranih, nasilničkih, kriminalnih i agresivnih ponašanja te agitacije (Harro i sur., 2004; Orelanđ, 2004; Ruchkin i sur., 2005; Shih i sur., 1999; Stalenheim, 2004). Snižena aktivnost MAO-B je pronađena i u drugim psihijatrijskim poremećajima. Primjerice, na hrvatskim ispitanicima utvrđena je značajno snižena aktivnost trombocitne MAO-B kod bolesnika u

kasnom stadiju Alzheimerove bolesti u odnosu na zdrave ispitanike i ispitanike u ranijim fazama Alzheimerove bolesti (Muck Seler i sur., 2009). Također, utvrđena je značajno niža aktivnost trombocitne MAO-B u veterana s PTSP-om koji su razvili izrazito teške pozitivne, psihotične i depresivne simptome prema ispitanicima s blagim simptomima i to i u pušača i u nepušača (Repovecki i sur., 2022), te u veterana s PTSP-om s izraženom agitacijom prema neagitiranim veteranima, ali samo kod pušača, ne i kod nepušača (Svob Strac i sur., 2016).

U našoj studiji su bolesnice sa shizofrenijom, koje su bile pušači, imale povišenu aktivnost MAO-B u trombocitima prema zdravim ženskim kontrolnim ispitanicama koje su pušile. Ti se podatci slažu s nekim podacima iz literature o promijenjenoj aktivnosti MAO-B u drugim psihijatrijskim poremećajima. Tako je utvrđena povišena aktivnost trombocitne MAO-B kod muških ispitanika oboljelih od kroničnog alkoholizma prema zdravim kontrolnim ispitanicima i to i kod pušača (Nedic Erjavec i sur., 2014; Nenadic Svičlin i sur., 2011; Pivac i sur., 2005; Veral i sur., 1997) i kod nepušača (Nedic Erjavec i sur., 2014), dok je u žena primijećen isti trend koji nije dosegao razinu statističke značajnosti (Nedic Erjavec i sur., 2014). Povećana aktivnost MAO-B u trombocitima pronađena je u skupinama muških agitiranih bolesnika s poremećajem ponašanja i shizofrenijom prema neagitiranim bolesnicima (Nikolac Perković i sur., 2016), te kod muških adolescenata s poremećajem ophođenja koji su smješteni u odgojne ustanove, prema kontrolnim adolescentima izvan odgojnih ustanova (Podobnik i sur., 2020). Povišena aktivnost trombocitne MAO-B utvrđena je i kod muških hrvatskih ispitanika oboljelih od PTSP-a, ratnih veterana, bez obzira na pušački status, u odnosu na veterane koji nisu razvili PTSP (Pivac i sur., 2007; Repovecki i sur., 2022). Međutim, pronađeno je da je povišena aktivnost MAO-B izazvana jačom težinom traumatskih simptoma, jer su veterani koji su imali snažnije izražene traumatske simptome imali značajno višu aktivnost trombocitne MAO-B od veterana sa slabije izraženim traumatskim simptomima (Repovecki i sur., 2022). Povišena aktivnost MAO-B u trombocitima je utvrđena i kod bolesnika oboljelih od Alzheimerove bolesti, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, s time da su nepsihotične bolesnice imale značajno višu aktivnost MAO-B u trombocitima u usporedbi s bolesnicama oboljelim od Alzheimerove bolesti sa psihotičnim simptomima, dok je aktivnost MAO-B u trombocitima muških bolesnika s Alzheimerovom bolesti bila slična između osoba sa i bez psihotičkih simptoma (Mimica i sur., 2008). Iako u ovoj studiji bolesnici s Alzheimerovom bolesti nisu bili podijeljeni s obzirom na pušački status, pokazano je da kod ženskih, ali ne i kod muških bolesnika s Alzheimerovom bolesti postoji značajno povišena aktivnost MAO-B u trombocitima, kao i u ovoj studiji, koja je uključila bolesnike sa shizofrenijom.

Pronađena je korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i koncentracije LDL-a u skupini ispitanica oboljelih od shizofrenije, koje su bile pušači, te između aktivnosti trombocitne MAO-B i koncentracije HDL-a u muških zdravih nepušača i bolesnica sa shizofrenijom, nepušača. Također,

utvrđena je negativna korelacija između aktivnosti MAO-B s koncentracijom triglicerida u muških zdravih nepušača. Taj se nalaz ne slaže s nedostatkom korelacije između aktivnosti MAO-B i kolesterola u skupini adolescenata (Kiive i sur., 2005), no, razlike u vrsti lipida, dijagnozi i dobi mogu objasniti te razlike. Iako nije utvrđena korelacija između aktivnosti MAO-B i koncentracije kolesterola u 320 adolescenata, u longitudinalnom praćenju je pokazano da u adolescenata sa sniženom aktivnosti MAO-B u trombocitima postoji porast koncentracije kolesterola i HDL-a te da su promjene HDL-a i MAO-B inverzno povezane s bodovima na skali poremećaja u koncentraciji (Kiive i sur., 2005). Teško je usporediti rezultate iz literature s obzirom na razlike u dobi i dijagnozi, no, promjene u aktivnosti MAO-B mogu biti povezane s promjenama u središnjoj 5-HT aktivnosti, i mogu biti povezane s određenim simptomima u ispitanika s različitim poremećajima (Kiive i sur., 2005).

U ovoj studiji je pretpostavljeno da će antipsihotici olanzapin, risperidon te drugi atipični i tipični antipsihotici značajno utjecati na aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od shizofrenije. Ta je hipoteza potvrđena samo kod žena. Naime, kod muških ispitanika, pušača i nepušača, terapija antipsihoticima nije značajno utjecala na aktivnost trombocitne MAO-B. Taj se nalaz slaže s podacima iz literature da različiti neuroleptici ne utječu na aktivnost MAO-B u bolesnika oboljelih od shizofrenije (Mészáros i sur., 1998).

Između ispitanica nepušača podijeljenih prema tipu terapije antipsihoticima na one koje uzimaju olanzapin, tipične i ostale atipične antipsihotike, utvrđena je viša aktivnost trombocitne MAO-B kod žena koje koriste tipične antipsihotike prema ženama koje primaju terapiju atipičnim antipsihoticima. Do sada nisu pronađeni podatci iz literature o utjecaju olanzapina, risperidona, tipičnih i atipičnih antipsihotika na aktivnost MAO-B u bolesnika sa shizofrenijom, kontroliranih za utjecaj pušenja. Suprotno našim rezultatima, u studiji na manjem broju hrvatskih ispitanika, koji nisu bili podijeljeni po spolu i pušenju, je pokazano da olanzapin ili haloperidol ne mijenjaju aktivnost MAO-B u trombocitima bolesnika sa shizofrenijom (Pivac i sur., 2006). Postoji studija koja je pokazala da u *in vitro* uvjetima olanzapin značajno inhibira MAO-B (Fisar i sur., 2010), dok studija s haloperidolom i njegovim metabolitima u *in vitro* uvjetima pokazuje značajne inhibicijske učinke na MAO-B (Fang i sur., 1995).

Prilikom podjele bolesnika pušača prema tipu terapije antipsihoticima na one koji uzimaju risperidon, tipične i ostale atipične antipsihotike, uočena je povišena aktivnost MAO-B u trombocitima kod žena na terapiji risperidonom prema onima liječenima tipičnim antipsihoticima. Dakle, utvrđeno je da tipični antipsihotici i risperidon značajno povećavaju aktivnost MAO-B u trombocitima kod bolesnika sa shizofrenijom prema aktivnosti u žena liječenih drugim antipsihoticima. Ti se nalazi ne slažu s rezultatima meta-analize koja je pokazala kako bolesnici sa shizofrenijom koji su primali neuroleptike imaju sniženu aktivnost MAO-B prema kontrolnim ispitanicima (Marcolin i Davis, 1992). Razlike u

rezultatima u odnosu na meta-analizu (Marcolin i Davis, 1992) mogu se objasniti novijim antipsihoticima koji su korišteni u ovoj studiji (olanzapin i risperidon, te drugi atipični antipsihotici) prema neurolepticima korištenim u meta-analizi, te činjenicom da su u ovoj studiji ispitanici podijeljeni prema spolu, pušačkom statusu i primljenoj terapiji, što u meta-analizi nije učinjeno. U meta-analizi (Marcolin i Davis, 1992) su svi antipsihotici iskazani kao neuroleptici (dakle ispitanici su grupirani u jednu skupinu lijekova), dok su u ovoj studiji ispitanici primili točno definiranu monoterapiju tipičnim i atipičnim antipsihoticima te su shodno tome bili grupirani.

Nisu pronađene studije u kojima je istraživana utjecaj monoterapije olanzapinom ili risperidonom na aktivnost trombocitne MAO-B, posebno u muških ili ženskih ispitanika podijeljenih prema pušačkom statusu, no, postoje studije u kojima su autori istraživali utjecaj drugih (tipičnih i atipičnih) antipsihotika na aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od shizofrenije. Rezultati studije Murphy i suradnika (1977), u kojoj je sudjelovalo 27 ispitanika oboljelih od kronične shizofrenije i 375 zdravih ispitanika, su pokazali da antipsihotici nemaju utjecaj na aktivnost MAO-B u trombocitima. Iako se rezultati navedene studije jednim dijelom podudaraju s našim rezultatima, s obzirom na razlike u veličini uzorka i razlike u antipsihoticima, teško ih je uspoređivati. Autori Maj i suradnici (1984) utvrdili su da je aktivnost trombocitne MAO-B snižena kod ispitanika oboljelih od akutne i kronične shizofrenije koji su primali haloperidol u usporedbi s ispitanicima oboljelim od shizofrenije koji nisu bili u tretmanu antipsihoticima i zdravim ispitanicima. U navedeno istraživanje uključene su dvije studije: u prvoj studiji je sudjelovalo 100 ispitanika oboljelih od shizofrenije koji nisu bili u tretmanu antipsihoticima dva tjedna prije početka studije i 65 ispitanika oboljelih od shizofrenije koji su dobivali haloperidol, najmanje dva mjeseca prije početka studije. U drugoj studiji sudjelovalo je 12 ispitanika oboljelih od akutne i kronične shizofrenije, kojima je najprije prekinuta terapija haloperidolom 2 tjedna prije istraživanja i kod kojih je istražena aktivnost trombocitne MAO-B nakon 7, 14 i 21 dana ponovnog tretmana haloperidolom. U obje studije sudjelovalo je 75 zdravih ispitanika. Rezultati prve studije uputili su na značajno sniženu aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od shizofrenije nakon liječenja haloperidolom, u usporedbi s ispitanicima oboljelim od shizofrenije koji nisu primili haloperidol i zdravim ispitanicima. Isti rezultati su dobiveni i nakon podjele ispitanika prema spolu. U drugoj studiji, rezultati su pokazali značajno sniženu aktivnost trombocitne MAO-B nakon 14 i 21 dan tretmana haloperidolom. Razlike između rezultata ove disertacije i rezultata navedene studije (Maj i sur., 1984) mogu se objasniti razlikama u veličini uzorka i različitom vrstom antipsihotika koji su ispitanici koristili i činjenicom da je, za razliku od prethodnih studija, u ovoj disertaciji provedena podjela ispitanika prema pušačkom statusu i spolu.

Također, rezultati ove disertacije razlikuju se od rezultata studije turskih autora Ertugrul i suradnika (2007), u kojoj je pronađeno da klopazepin povećava aktivnost trombocitne MAO-B kod bolesnika

oboljelih od shizofrenije. U navedenoj studiji sudjelovao je mali broj ispitanika, odnosno 20 ispitanika oboljelih od shizofrenije i 20 kontrolnih ispitanika. Svi su bolesnici bili ranije liječeni različitim tipičnim i atipičnim antipsihoticima, te su nakon 7 dana pauze od terapije dobivali klopazin. Na početku studije oboljeli ispitanici imali su značajno nižu aktivnost MAO-B u trombocitima u odnosu na kontrolne ispitanike. Nakon 8 tjedana terapije klopazinom utvrđen je značajan porast aktivnosti trombocitne MAO-B kod ispitanika oboljelih od shizofrenije i te su se vrijednosti izjednačile s aktivnosti MAO-B u trombocitima kontrolnih ispitanika. Kako su te skupine uključile i muške i ženske ispitanike i rezultati nisu kontrolirani na utjecaj spola i pušenja, teško je uspoređivati rezultate (Ertugrul i sur., 2007), no, razlike u rezultatima se mogu objasniti razlikama u veličini uzorka, utjecajem spola i pušenja i razlikama u primijenjenim antipsihoticima.

Osim dijagnoze, poznato je da na aktivnost MAO-B značajno utječu: pušenje (Oreland, 2004; Pivac i sur., 2005; 2006; 2007; Svob Strac i sur., 2016), dob (Simpson i sur., 1999; Veral i sur., 1997), spol (Nedic Erjavec i sur., 2014; Pivac i sur., 2005; Veral i sur., 1997), etnicitet (Oreland, 2004; Watanabe i sur., 2012) i različiti lijekovi, kao što su MAO inhibitori (Oreland, 2004), te određeni antidepressivi (Pivac i sur., 2003).

S obzirom na iz literature poznat podatak o utjecaju pušenja i spola na aktivnost MAO-B u trombocitima, sve analize u ovoj studiji su učinjene uz podjelu po pušenju i spolu. Aktivnost trombocitne MAO-B nije se značajno razlikovala između muških ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih muških ispitanika, podijeljenih na pušače i nepušače, te nije bila značajno različita u ispitanica oboljelih od shizofrenije i zdravih kontrolnih ispitanica koje su bile nepušači. Naši rezultati podudaraju se s rezultatima studija u kojima nisu utvrđene razlike u aktivnosti MAO-B u trombocitima između bolesnika oboljelih od shizofrenije i kontrolnih ispitanika (Belmaker i sur., 1976; Fleissner i sur., 1987; Kaneda i sur., 2001). Iako u našoj studiji nismo izravno uspoređivali aktivnost MAO-B između muških i ženskih ispitanika sa shizofrenijom, iz rezultata je vidljivo da bolesnice imaju povećanu aktivnost trombocitne MAO-B prema muškim bolesnicima i to posebice između skupina pušača, a taj je nalaz u skladu s podacima da je aktivnost MAO-B značajno viša kod žena oboljelih od shizofrenije u usporedbi s muškarcima oboljelima od shizofrenije (Lewine i Meltzer, 1984; Mann i Thomas, 1979). Naše ispitanice, koje su bile pušači, imale su značajno višu aktivnost trombocitne MAO-B u usporedbi sa zdravim ženama pušačima. Taj se nalaz ne slaže sa sličnom aktivnošću trombocitne MAO-B između 17 bolesnica i 35 zdravih ispitanica (Lewine i Meltzer, 1984), no, razlike se mogu objasniti razlikama u veličini uzorka, metodologiji mjerenja aktivnosti trombocitne MAO-B te činjenici da ta studija nije dijelila ispitanike prema pušačkom statusu kao naša.

Utvdili smo značajnu blagu do umjerenu pozitivnu korelaciju između dobi i aktivnosti trombocitne MAO-B kod muškaraca pušača i nepušača te kod žena pušača, što je sukladno s podacima iz literature koji pokazuju da dob utječe na aktivnost MAO-B. Naime, utvrđeno je da aktivnost trombocitne MAO-B ostaje nepromijenjena nekoliko dekada, te se povećava nakon 40-te godine života (Bagdy i Rihmer, 1986; Bridge i sur., 1985; Simpson i sur., 1999). Prosječna dob ispitanika oboljelih od shizofrenije u našoj studiji je bila 51 godinu, dok je prosječna dob zdravih ispitanika bila 49 godina. U našoj studiji korelacija dobi i aktivnosti trombocitne MAO-B je izostala kod žene nepušača. Kako bismo provjerili mogući utjecaj dobi u naknadnim analizama aktivnosti trombocitne MAO-B, ispitana je razlika u dobi između skupina ispitanika podijeljenih prema dijagnozi i tipu terapije antipsihoticima. Utvrđeno je da su ispitanici sa shizofrenijom bili podjednako stari kao zdravi kontrolni ispitanici, a dob se također nije razlikovala između ispitanika podijeljenih prema vrsti terapije antipsihoticima. Stoga je utjecaj dobi na aktivnost trombocitne MAO-B u daljnjim analizama zanemaren.

Utvdili smo veći udio pušača u skupini ispitanika oboljelih od shizofrenije, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, što se podudara s rezultatima iz literature, koji pokazuju da je prevalencija pušenja kod bolesnika oboljelih od shizofrenije viša nego u općoj populaciji (Dickerson i sur., 2013; Kelly i McCreddie, 2000; Sagud i sur., 2009; 2018a; 2018b). Iako razlozi visoke prevalencije pušenja kod bolesnika oboljelih od shizofrenije nisu u potpunosti razjašnjeni, jedna od hipoteza je da pušenje predstavlja pokušaj samomedikacije u svrhu smanjivanja ekstrapiramidnih nuspojava uzrokovanih korištenjem antipsihotika, te poboljšavanja kognitivnog deficita (Kumari i Postma, 2005; Sagud i sur., 2009). Pušenje stimulira dopaminergičku aktivnost u mozgu (Sagud i sur., 2009), tako da nikotin stimulira središnje kolinergičke receptore, što rezultira oslobađanjem dopamina i 5-HT-a (Levin i Rezvani, 2007), što može doprinijeti smanjivanju depresivnih simptoma (Sagud i sur., 2009). Također, pušenje snižava aktivnost MAO-B, čime se dodatno povisuje koncentracija dopamina u mozgu, što doprinosi antidepresivnom učinku (Sagud i sur., 2009). Jedno od objašnjenja povezanosti pušenja i shizofrenije je i da pušenje predstavlja rizični čimbenik za razvoj shizofrenije (Kelly i McCreddie, 1999), odnosno da vulnerabilnost za shizofreniju može biti povezana s vulnerabilnošću za pušenje (Diaz i sur., 2008). Već su otprije poznata istraživanja koja potvrđuju inhibicijski učinak pušenja na aktivnost trombocitne MAO-B, a najvjerojatnije kao posljedicu epigenetskih modifikacija izazvanih pušenjem, odnosno snižene metilacije promotora gena MAO-B koja uzrokuje povećanu sintezu istoimenog proteina (Fowler i sur., 2003; Orelan i sur., 2002). U konačnici, pušenje potiče pojačanu sintezu MAO-B kako bi se nadomjestila snižena aktivnost enzima izazvana deprivacijom kisika uslijed pušenja (Rendu i sur., 2011).

Utjecaj antipsihotika na aktivnost MAO-B u trombocitima predmet je rasprava, kao i interpretacija rezultata istraživanja vezanih uz ovu temu (Coron i sur., 1996; Marcolin i Davis, 1992), s obzirom na to

da brojni čimbenici utječu na aktivnost MAO-B u trombocitima. Osim različitih čimbenika (dob, spol, pušenje, lijekovi, etnička pripadnost, dijagnoza), na aktivnost MAO-B u trombocitima značajno utječu i metode kojima se MAO-B određuje u studijama (Sandler i sur., 1981). Različiti antikoagulansi koji se koriste prilikom prikupljanja krvi, metode odvajanja trombocita i supstrati koji se koriste za ispitivanje enzima jedno su od objašnjenja rezultata o aktivnosti trombocitne MAO-B u literaturi koji nisu jednoznačni (Sandler i sur., 1981). Također, utvrđeno je da pripadnici crne rase imaju značajno nižu aktivnost trombocitne MAO-B od pripadnika bijele rase (Groshong i sur., 1978). Svi su ti čimbenici bili uvaženi u ovoj studiji koja je uvrstila samo osobe bijele rase, a aktivnost MAO-B je određena spektrofotometrijskom metodom na isti način kod svih ispitanika i citratni antikoagulans ACD je bio korišten kod svih ispitanika. Budući da su rezultati bili kontrolirani prema spolu i pušenju te dijagnozi, izbjegnuti su oni čimbenici koji mogu utjecati na aktivnost MAO-B u trombocitima.

5.2. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA

U našoj studiji pronađena je značajno snižena koncentracija 5-HT-a u trombocitima kod ispitanika oboljelih od shizofrenije u odnosu na zdrave ispitanike, oba spola, podijeljenih na pušače i nepušače. Ovo je jedna od prvih studija koja je uključila određivanje koncentracije trombocitnog 5-HT-a u velikom broju uzoraka (332 bolesnika sa shizofrenijom te 232 kontrolna ispitanika). Regresijska analiza je utvrdila značajan utjecaj dijagnoze, ali je i uputila da ne postoji značajan učinak spola, dobi i pušenja na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a. Naši rezultati koji pokazuju da su muški i ženski bolesnici sa shizofrenijom imali značajno sniženu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a prema vrijednostima u kontrolnih ispitanika se podudaraju s podacima iz literature, koji upućuju na snižene koncentracije trombocitnog 5-HT-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije (Braunig i sur., 1989), i to onih bez paranoidnih obilježja shizofrenije (Muck Seler i sur., 1988), i kod muških bolesnika s prvom epizodom psihoze s izraženim suicidalnim ponašanjem prema nesuicidalnim ispitanicima (Marcinko i sur., 2007). Naš se nalaz slaže s podacima iz ruske studije gdje je 28 bolesnika sa shizofrenijom imalo sniženu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a prema kontrolnim ispitanicima (Brusov i sur., 2005). Pronađena je i povezanost između sniženih koncentracija trombocitnog 5-HT-a i izraženijih depresivnih simptoma kod ispitanika oboljelih od shizofrenije (Peitl i sur., 2016). Naime, bolesnici sa shizofrenijom i s depresivnim simptomima su imali nižu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a prema bolesnicima sa shizofrenijom bez depresivnih simptoma, no, taj podatak ne možemo provjeriti jer kod naših ispitanika nismo istraživali depresivne simptome.

S druge strane, u studiji koja je uključila 339 bolesnika sa shizofrenijom i 285 zdravih ispitanika, hrvatskog porijekla, nije pronađena značajna razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a (Peitl i sur., 2020), dok u studiji koja je uključila manji broj muških i ženskih ispitanika sa shizofrenijom (N=66) nije utvrđena značajna razlika u koncentraciji trombocitnog 5-HT-a prema onim vrijednostima u kontrolnih ispitanika (Van der Heijden i sur., 2004). U preglednom radu (Bleich i sur., 1988) su prikazani raznovrsni i potpuno oprečni rezultati o koncentraciji trombocitnog 5-HT-a u shizofreniji prema vrijednostima u kontrolnih ispitanika.

Suprotno našim rezultatima, postoje podatci u literaturi koji upućuju na povišenu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije (Ertugrul i sur., 2007; Muck Seler i sur., 1991; 1996; 2004; Pivac i sur., 1997; 2003; Stahl i sur., 1983). Hiperserotonemija je utvrđena kod ispitanica oboljelih od shizofrenije (Muck Seler i sur., 2004) u studiji u kojoj je sudjelovao mali broj ispitanica: 20 ispitanica oboljelih od shizofrenije bez suicidalnih obilježja, 25 ispitanica oboljelih od depresije bez psihotičnih obilježja i 25 zdravih ispitanica. Ispitanice nisu dobivale terapiju minimalno tjedan dana prije uzorkovanja krvi (Muck Seler i sur., 2004). Rezultati studije uputili su na značajno povišenu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod ispitanica oboljelih od shizofrenije u usporedbi s ispitanicama oboljelim od depresije i zdravim ispitanicama (Muck Seler i sur., 2004). Postoje neke sličnosti, ali i razlike, navedene studije i naše studije. U navedenoj studiji baš kao i našoj, sudjelovali su hrvatski ispitanici i korištena je ista metodologija za određivanje koncentracije trombocitnog 5-HT-a, no, uzorak ispitanika bio je potpuno drugačiji jer smo mi uključili značajno veći broj ispitanika i naši su ispitanici primali terapiju antipsihoticima. Osim veličine uzorka i spolnih razlika, ispitanice u navedenoj studiji bile su znatno mlađe od naših ispitanica i uzorkovane su u periodu bez lijekova. Još jedna studija, u kojoj je sudjelovalo 80 muških hrvatskih ispitanika oboljelih od shizofrenije (Pivac i sur., 1997) utvrdila je značajno višu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod ispitanika s izraženijim pozitivnim simptomima u usporedbi s ispitanicama kod kojih su dominirali negativni simptomi, no, ta studija nije uključila i kontrolne ispitanike. Povišene koncentracije trombocitnog 5-HT-a pronađene su i kod hrvatskih ispitanika oboljelih od shizofrenije s kroničnim tijekom bolesti (Muck Seler i sur., 1988; 1996), s paranoidnim simptomima (Muck Seler i sur., 1991), s pozitivnim prema negativnim simptomima shizofrenije (Pivac i sur., 1997) i kod ispitanika oboljelih od shizofrenije rođenih u zimskim mjesecima u odnosu na one rođene u drugim dijelovima godine (Muck Seler i sur., 1999). Međutim, svi su ti raniji rezultati dobiveni na vrlo malom broju ispitanika. Naši rezultati ne podudaraju se s rezultatima studije (Kolakowska i sur., 1987) u kojoj nije utvrđena razlika u koncentraciji 5-HT-a u trombocitima između ispitanika oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja i zdravih ispitanika. Osim manjeg broja ispitanika, te uključenja i shizoafektivnog poremećaja u tu studiju, postoji i razlika u metodologiji

(tekućinska kromatografija / spektrofotofluorimetrijska metoda) kojom se mjerila koncentracija 5-HT-a u trombocitima, što je moglo utjecati na razliku u rezultatima naše i navedene studije.

Nismo utvrdili utjecaj spola na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, što se podudara s rezultatima studije Jackman i suradnika (1983), gdje je utvrđeno da spol kod ispitanika bijele rase ne utječe na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a. Kod zdravih ispitanika spol nije bio značajno povezan s koncentracijom trombocitnog 5-HT-a u različitim dobnim kategorijama: novorođenčadi, djeci, adolescentima, odraslima i starijim zdravim osobama (Flachaire i sur., 1990). I kod ispitanika sa shizofrenijom i zdravih ispitanika spol nije značajno utjecao na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a (Van der Heijden i sur., 2004). Naši rezultati ne podudaraju se s rezultatima studije u kojoj su utvrđene više koncentracije 5-HT-a u trombocitima kod muških zdravih ispitanika i ispitanika oboljelih od shizofrenije u usporedbi sa ženama (Muck Seler i sur., 1999; Ljubicic i sur., 2007), te među kontrolnim ispitanicima (Pivac i sur., 2004). Suprotno našim rezultatima, te su studije uključile značajno manji broj ispitanika. S druge strane, na velikom broju zdravih hrvatskih ispitanika (434 muških i 86 ženskih), pronađeno je da spol ne utječe značajno na koncentraciju 5-HT-a u trombocitima (Pivac i sur., 2009). Ti se podatci slažu s našim rezultatima dobivenim i na bolesnicima sa shizofrenijom i na zdravim kontrolnim ispitanicima.

U našoj studiji dob nije utjecala na koncentraciju 5-HT-a u trombocitima, što je u skladu s podacima iz literature koji pokazuju da se koncentracija 5-HT-a ne mijenja sa starenjem (Stahl i sur., 1982), odnosno da dob ne utječe na koncentraciju 5-HT-a u trombocitima (Muck Seler i sur., 1996; 1999; 2004; Peitl i sur., 2016). I kod zdravih ispitanika dob nije značajno utjecala na koncentraciju 5-HT-a u trombocitima na velikom broju zdravih hrvatskih ispitanika (Pivac i sur., 2009). Postoje i oprečni rezultati, koji upućuju na to da se koncentracija trombocitnog 5-HT-a snižava s godinama (Flachaire i sur., 1990), no, ta je studija uključila novorođenčad, djecu i adolescente te odrasle i starije osobe, dok raspon godina u našoj studiji nije bilo toliko velik. Razlike se mogu objasniti manjim brojem ispitanika u starijim studijama te različitim metodama za određivanje koncentracije trombocitnog 5-HT-a.

Pronađena je pozitivna korelacija između koncentracije trombocitnog 5-HT-a i aktivnosti trombocitne MAO-B u žena nepušača oboljelih od shizofrenije.

U muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom, terapija nije značajno utjecala na aktivnost trombocitnog 5-HT-a. Dakle, ova studija nije potvrdila našu pretpostavku da antipsihotici olanzapin i risperidon, te drugi atipični i tipični antipsihotici utječu na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a. Naime, kod muških i ženskih ispitanika, oboljelih od shizofrenije, terapija antipsihoticima nije značajno utjecala na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a. Naši rezultati podudaraju se s rezultatima studije Sagud i suradnika (2012), na manjem broju hrvatskih ispitanika, gdje nije utvrđena razlika u

koncentraciji trombocitnog 5-HT-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije koji su primili ziprasidon, ili kod bolesnika koji su primili olanzapin (Pivac i sur., 2006). U skladu s našim rezultatima su i rezultati koji pokazuju da nije bilo značajnih razlika u drugim trombocitnim parametrima, kao što je maksimalni broj trombocitnih mjesta za 5-HTT između skupine bolesnika oboljelih od shizofrenije liječenih tipičnim ili atipičnim antipsihoticima i kontrolnih ispitanika (Barkan i sur., 2006).

U literaturi postoje i rezultati suprotni našima. Na manjem broju hrvatskih bolesnika sa shizofrenijom, primjena haloperidola je snizila koncentraciju trombocitnog 5-HT (Pivac i sur., 2006). Studija japanskih autora Kaneda i suradnika (2001) pokazala je da različiti antipsihotici, pretvoreni u ekvivalentne doze haloperidola, snižavaju koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije. Navedena studija uključivala je vrlo mali broj ispitanika, 49 ispitanika oboljelih od shizofrenije, koji su bili u redovitom tretmanu antipsihoticima, i 9 zdravih ispitanika (Kaneda i sur., 2001). Značajno sniženu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u ispitanika oboljelih od shizofrenije koji su loše odgovorili na terapiju, i koja se normalizirala nakon primjene atipičnih antipsihotika (olanzapina, risperidona, sertindola i kvetiapina), utvrdili su Van der Heijden i suradnici (2004). U navedenoj studiji sudjelovalo je 66 ispitanika sa shizofrenijom (24 žene i 42 muškarca) i 73 zdrava ispitanika. Nakon perioda od 2 do 9 dana, u kojem su bolesnici bili bez terapije antipsihoticima, idućih 14 tjedana bolesnici su bili u tretmanu navedenim antipsihoticima i u tom periodu koncentracija trombocitnog 5-HT-a se povisila. Slične rezultate je potvrdila i ruska studija gdje je samo u 21 bolesnice, ali ne i u muških bolesnika sa shizofrenijom primjena olanzapina normalizirala sniženu koncentraciju trombocitnog 5-HT-a (Brusov i sur., 2005). Kod te studije nije pronađen značajan utjecaj olanzapina na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod muškaraca sa shizofrenijom i pokazano je da su žene bolje odgovorile na olanzapin ako su prije terapije pokazale više vrijednosti bazalne koncentracije trombocitnog 5-HT-a od onih bolesnica sa sniženom koncentracijom trombocitnog 5-HT-a (Brusov i sur., 2005). S time u skladu, loš je odgovor na antipsihotike bio povezan sa sniženim koncentracijama trombocitnog 5-HT-a prije terapije (Van der Heijden i sur., 2004). Utjecaj antipsihotika klopazina na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a utvrđen je i prije (Fleischhaker i sur., 1998), i pokazano je da klopazin povisuje koncentraciju trombocitnog 5-HT-a kod adolescenta oboljelih od shizofrenije, nakon 6 tjedana tretmana. S druge strane, turska studija (Ertugrul i sur., 2007) je pokazala da nakon terapije klopazinom kroz 8 tjedana dolazi do pada koncentracije trombocitnog 5-HT-a kod 20 bolesnika sa shizofrenijom, i bazalna koncentracija 5-HT-a je bila povezana s poboljšanjem pozitivnih simptoma. Razliku između naših rezultata i rezultata navedenih studija možda možemo objasniti razlikom u veličini uzorka, dobi ispitanika i različitim etnicitetom ispitanika.

Važno je istaknuti da na koncentraciju 5-HT-a u trombocitima mogu utjecati i drugi različiti čimbenici, kao što su: spol (Le Quin-Bui i sur., 1984; Ljubicic i sur., 2007; Oxenkrug, 1979), iako ima i suprotnih

rezultata (naša studija, Jackman i sur., 1983; Pivac i sur., 2009; Van der Heijden i sur., 2004), različiti lijekovi (Muck Seler i sur., 2003; Pivac i sur., 2003), suicidalno ponašanje (Marcinko i sur., 2007; Muck Seler i sur., 1996; Pivac i sur., 1997), različiti simptomi u shizofreniji, kao što su paranoidni (Muck Seler i sur., 1991), ili pozitivni simptomi (Pivac i sur., 1997), i različite metode za određivanje trombocitnog 5-HT-a (Pivac i sur., 2009). Sve navedene čimbenike potrebno je uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata jer upravo ovi čimbenici mogu biti razlog zašto podatci iz literature nisu jednoznačni. U našoj studiji smo kontrolirali rezultate obzirom na spol, lijekove i dob i pokazali na velikom broju ispitanika, čija je koncentracija 5-HT-a u trombocitima određena istom metodom, nedostatak značajnog utjecaja antipsihotika na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a u bolesnika sa shizofrenijom.

5.3. KONCENTRACIJA KOLESTEROLA

U našoj studiji koncentracija kolesterola bila je slična kod ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih ispitanika, oba spola, podijeljenih na pušače i nepušače. Taj se nalaz slaže s rezultatima hrvatskih autora da pušenje ne utječe na koncentraciju kolesterola u plazmi muških bolesnika sa shizofrenijom (Nadalin i sur., 2018). Nedostatak razlika u koncentraciji kolesterola između ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih ispitanika, podudara se s rezultatima CATIE studije koja je uključila velik broj muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom (Goff i sur., 2005) i studije Solberg i suradnika (2016), te studije koja nije podijelila bolesnike sa shizofrenijom prema spolu (Khalaf i Thanoon, 2013), no, postoje i drugačiji rezultati. Naime, utvrđene su značajno niže koncentracije kolesterola kod bolesnika oboljelih od shizofrenije u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (Ryan i sur., 2003). Ove razlike u rezultatima se mogu objasniti značajno manjim brojem ispitanika koji su sudjelovali u navedenoj studiji (N=26), i činjenicom da ispitanici nisu bili u tretmanu antipsihoticima, odnosno radilo se o ispitanicima s prvom epizodom shizofrenije. S druge strane, rezultati studije Mhalla i suradnika (2018) uputili su na povišene koncentracije kolesterola kod ispitanika oboljelih od shizofrenije. Osim razlike u etnicitetu i rasi te manjem broju ispitanika oboljelih od shizofrenije u navedenoj studiji (78 bolesnika sa shizofrenijom i 68 zdravih ispitanika), važno je naglasiti da u navedenoj studiji (Mhalla i sur., 2018), za razliku od naše studije, zlouporaba alkohola i psihoaktivnih tvari nisu bili isključni kriteriji, čime možemo objasniti razliku u rezultatima. Razlike među rezultatima mogu se objasniti i kliničkim značajkama istraživanih skupina ispitanika. Prema prospektivnoj studiji koju su u Norveškoj proveli Roaldset i suradnici (2011), kolesterol je bio značajan prediktor nasilja u hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika čak i tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice. Također, kolesterol se pokazao kao značajan negativni prediktor suicidalnog ponašanja u hospitaliziranih bolesnika (Roaldset i sur., 2011). U studiji na hrvatskim ispitanicima sa shizofrenijom, niže koncentracije kolesterola su pronađene u 16 muških

ispitanika s nasilnim pokušajem suicida prema muškim bolesnicima oboljelim od shizofrenije s nenasilnim suicidalnim pokušajima (N=15) i prema nesuicidalnim ispitanicima sa shizofrenijom (N=15), (Marcinko i sur., 2005). Kako naši bolesnici nisu bili značajno nasilni i suicidalni, jer su bili liječeni antipsihoticima, to su razlike koje mogu objasniti navedene razlike u rezultatima, uz razlike u veličini skupina.

Nismo utvrdili utjecaj dobi na koncentraciju kolesterola što je u skladu s rezultatima hrvatskih autora (Nadalin i sur., 2018), koji su pokazali da dob ne utječe na koncentraciju kolesterola. U navedenoj studiji sudjelovalo je 263 kroničnih bolesnika, oboljelih od shizofrenije, koji su kontinuirano bili u tretmanu antipsihoticima. Međutim, isti su autori (Nadalin i sur., 2018), suprotno našim rezultatima, utvrdili utjecaj spola na koncentraciju kolesterola. Naime, žene su imale niže koncentracije kolesterola u odnosu na muške ispitanike.

Mi nismo utvrdili značajan utjecaj pušenja na koncentraciju kolesterola u bolesnika sa shizofrenijom i taj je nalaz sukladan s pronađenim koncentracijama kolesterola između 104 pušača i 26 nepušača sa shizofrenijom (An i sur., 2016). No, poznato je da pušenje mijenja profil lipida u serumu, odnosno da povećava koncentraciju kolesterola, triglicerida i LDL-a i snižava koncentraciju HDL-a (Takata i sur., 2014). Mehanizam kojim pušenje mijenja koncentracije serumskih lipida i lipoproteina još uvijek nije u potpunosti razjašnjen (An i sur., 2016). Jedno od objašnjenja ovog mehanizma je da pušenje stimulira sekreciju kateholamina, kortizola i hormona rasta i povećava koncentraciju slobodnih masnih kiselina u serumu, što u jetri potiče izlučivanje VLDL-a i triglicerida (Lee i sur., 2011). Također, pušenje modificira profil serumskih lipida na pro-aterogeni način (Lee i Cooke, 2011). U našoj studiji nije utvrđen utjecaj pušenja na koncentraciju kolesterola, što je skladu s rezultatima ranije spomenute studije (An i sur., 2016), iako su u navedenoj studiji sudjelovali samo muški ispitanici oboljeli od shizofrenije. Također, naši rezultati sukladni su rezultatima ranije spomenute studije hrvatskih autora Nadalin i suradnika (2018). U navedenoj studiji, baš kao i u našoj, udio ispitanika pušača bio je značajno visok.

Kod muških ispitanika pušača oboljelih od shizofrenije, postojala je slaba do umjerena pozitivna korelacija koncentracije kolesterola s koncentracijama HDL-a, LDL-a i triglicerida. Kod muških ispitanika nepušača sa shizofrenijom pronađena je umjerena pozitivna korelacija između kolesterola i HDL-a. Za razliku od uočene korelacije u skupinama muških ispitanika oboljelih od shizofrenije, u skupini muških zdravih nepušača korelacija kolesterola i HDL-a bila je negativna. U skupini ispitanica oboljelih od shizofrenije, koje su bile pušači, pronađena je slaba do umjerena pozitivna korelacija koncentracije kolesterola s koncentracijama HDL-a, LDL-a i triglicerida. Taj je podatak sukladan podacima iz literature da su frakcije lipida u značajnoj korelaciji, kod kontrolnih ispitanika (Khan i sur.,

2017), i ti nalazi upućuju na mogućnost razvoja hipertenzije i drugih karakteristika metaboličkog sindroma.

U našoj studiji terapija antipsihoticima nije značajno utjecala na koncentraciju kolesterola u bolesnika oboljelih od shizofrenije. Sukladno našim rezultatima, primjena haloperidola ili olanzapina nije značajno promijenili koncentraciju kolesterola u osoba sa shizofrenijom (Pivac i sur., 2006). No, taj je nalaz u neskladu s rezultatima meta-analize, koja je pokazala da primjena olanzapina značajno povećava koncentraciju kolesterola (Li i sur., 2020), te s rezultatima koji su uputili da olanzapin, za razliku od risperidona, značajno povisuje koncentraciju kolesterola (Gupta i sur., 2017; Kelly i sur., 2008). U studiji indijskih autora (Gupta i sur., 2017) je sudjelovalo 30 ispitanika oboljelih od shizofrenije, podijeljenih u dvije grupe, liječene olanzapinom ili risperidonom. Nakon 16 tjedana liječenja, ispitanici tretirani olanzapinom imali su značajno višu koncentraciju kolesterola u usporedbi s ispitanicima tretiranim risperidonom. Kelly i suradnici (2008) utvrdili su izostanak utjecaja spola ali značajan utjecaj rase na koncentraciju kolesterola kod ispitanika oboljelih od shizofrenije u tretmanu antipsihoticima. Naime, najvišu koncentraciju kolesterola u skupini ispitanika tretiranih olanzapinom imale su žene crne rase i muškarci bijele rase. Isto tako, žene crne rase i muškarci bijele rase su imali najniže koncentracije kolesterola u skupini ispitanika tretiranih risperidonom (Kelly i sur., 2008). U studiji kineskih autora (Wu i sur., 2006) je sudjelovalo 112 ispitanika oboljelih od prve epizode shizofrenije podijeljenih u grupe, ovisno o tome jesu li bili u tretmanu klopazinom, olanzapinom, risperidonom i sulpiridom, tijekom 8 tjedana. Utvrđena je povišena koncentracija kolesterola nakon 8 tjedana kod ispitanika tretiranih klopazinom i olanzapinom, dok se koncentracije ovih parametara nisu statistički značajno povisile kod osoba u tretmanu risperidonom i sulpiridom u istom vremenskom razdoblju (Wu i sur., 2006). Kod 65 iračkih bolesnika sa shizofrenijom primjena olanzapina i risperidona kroz 8 tjedana je uzrokovala porast koncentracije kolesterola (Khalaf i Thanoon, 2013). Razlike u veličini uzorka, rasi i etnicitetu, kao i dužini trajanja bolesti kod ispitanika, čimbenici su kojima se mogu objasniti razlike rezultata naše studije i navedenih studija.

Prema podacima iz literature, oko 40 % bolesnika oboljelih od shizofrenije ima promjene lipidnog profila (Mitchell i sur., 2013), što kod ovih bolesnika može predstavljati najčešći rizični čimbenik za nastanak metaboličkih poremećaja i posljedično kardiovaskularnih bolesti (Baller i sur., 2015). Rezultati nekoliko studija upućuju da kolesterol i proteini povezani s kolesterolom mogu biti predmet interesa kao biomarkeri za psihijatrijske poremećaje, uključujući shizofreniju (Corbett i sur., 2007; Huang i sur., 2008; Taurines i sur., 2011). Rezultati studija pokazuju da su promjene u serumskim i membranskim lipidima povezane s patofiziologijom shizofrenije, iako ta povezanost još uvijek nije potpuno razjašnjena, odnosno još uvijek nije jasno jesu li su promjene lipida povezane uz samu bolest ili trenutne simptome (Solberg i sur., 2016).

5.4. KONCENTRACIJA HDL-a

U našoj studiji pronađena je slična koncentracija HDL-a između muških ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih muških ispitanika, podijeljenih na pušače i nepušače. Taj je nalaz sličan nalazu da pušenje nije utjecalo na koncentraciju HDL-a u plazmi muških bolesnika sa shizofrenijom (Nadalin i sur., 2018). Međutim, utvrđeno je da su ispitanice sa shizofrenijom, pušači i nepušači, imale značajno niže vrijednosti HDL-a prema zdravim ženama. Naime, višestruka regresijska analiza je uočila značajan utjecaj spola, te nedostatak značajnog utjecaja pušenja, dijagnoze i dobi na koncentraciju HDL-a. Pušenje nije značajno utjecalo na koncentracije HDL-a niti između 104 pušača i 26 nepušača sa shizofrenijom (An i sur., 2016). Bolesnice sa shizofrenijom su imale značajno niže vrijednosti HDL-a od zdravih kontrolnih ispitanica, dok je razlika u koncentraciji HDL-a izostala kod muških bolesnika i zdravih ispitanika. Naši rezultati podudaraju se s rezultatima na iranskom uzorku bolesnika oboljelih od shizofrenije (Rezaei i sur., 2009), gdje je utvrđena snižena koncentracija HDL-a kod žena u usporedbi s muškarcima. Značajno niže koncentracije HDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije utvrdili su Goff i suradnici (2005), u CATIE studiji u kojoj je sudjelovalo 689 ambulantnih muških i ženskih ispitanika sa shizofrenijom, različitih etniciteta, u tretmanu različitim antipsihoticima. Također, snižene koncentracije HDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije utvrđene su na nigerijskim ispitanicima koji nisu bili podijeljeni po spolu (Jombo i sur., 2021). Bazalno niža koncentracija HDL-a pronađena je i u tajvanskim ispitanicima (Huang i Chen, 2005) s akutnom fazom shizofrenije, te u turskim ispitanicima (Enez Darcin i sur., 2015), koji nisu bili dijeljeni prema spolu. Snižena koncentracija HDL-a je rizični čimbenik za razvoj metaboličkog sindroma i koronarnu bolest srca (Enez Darcin i sur., 2015; Kaushal i sur., 2012). Niska koncentracija HDL-a je jedini značajan prediktor nasilja nakon jedne godine praćenja, te suicidalnog ponašanja i samoozljeđivanja nakon tri mjeseca od otpusta iz bolnice (Roaldset i sur., 2011). Budući da naši bolesnici nisu imali značajno izražene nasilničke i suicidalne sklonosti jer su bili liječeni antipsihoticima, u našem istraživanju koncentracija HDL-a nije bila promijenjena prema zdravim ispitanicima.

Suprotno našim rezultatima, utvrđena je snižena koncentracija HDL-a kod muških ispitanika, u usporedbi sa ženama (Chen i sur., 2016) na kineskoj populaciji, no, važno je naglasiti da su u navedenoj studiji sudjelovali ispitanici s prvom epizodom shizofrenije, što može utjecati na razliku u rezultatima. Izostanak razlike u koncentraciji HDL-a između muških i ženskih ispitanika utvrdili su Ono i suradnici (2018), na većem broju japanskih ispitanika oboljelih od shizofrenije, što je također suprotno našim rezultatima. U iračkih ispitanika koji nisu podijeljeni prema spolu, pronađena je slična koncentracija HDL-a između 65 bolesnika sa shizofrenijom i 40 kontrolnih ispitanika (Khalaf i Thanoon, 2013).

Koncentracija HDL-a bila je u pozitivnoj korelaciji s koncentracijom kolesterola u muških bolesnika sa shizofrenijom bez obzira na pušački status. S druge strane, u zdravih muških nepušača uočena je negativna korelacija između HDL-a i kolesterola. U našoj studiji nije utvrđen značajan utjecaj pušenja na koncentraciju HDL-a, i to se podudara s rezultatima studije An i suradnika (2017). Suprotno tim nalazima, postoje podatci iz literature koji upućuju da pušenje snižava koncentraciju HDL-a (Takata i sur., 2014), no, važno je istaknuti, da je u navedenoj studiji sudjelovalo samo 30 zdravih ispitanika.

U naših muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom, terapija antipsihoticima nije utjecala na koncentraciju HDL-a. Ti rezultati nisu potvrdili našu hipotezu, da antipsihotici utječu na koncentraciju HDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije. Ti su rezultati sukladni nalazu da primjena haloperidola ne mijenja koncentraciju HDL-a u tajvanskih bolesnika sa shizofrenijom (Huang i Chen, 2005), no, primjena risperidona je povećala koncentraciju HDL-a (Huang i Chen, 2005). Nedostatak značajnog utjecaja terapije antipsihoticima na koncentraciju HDL-a u bolesnika sa shizofrenijom se ne slaže s podatcima iz literature koji upućuju na sniženu koncentraciju HDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije u tretmanu antipsihoticima. Naime, snižene koncentracije HDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije u tretmanu olanzapinom i risperidonom utvrđene su kod indijskih (Gupta i sur., 2017) i iračkih ispitanika (Khalaf i Thanoon, 2013). Također, isti rezultati utvrđeni su i na japanskim ispitanicima oboljelim od shizofrenije (Ono i sur., 2018), no, na te rezultate je utjecala tjelesna težina ispitanika. U navedenoj studiji sudjelovalo je 1107 ispitanika, hospitaliziranih i ambulantnih bolesnika oboljelih od shizofrenije, što je značajno više nego u našoj studiji. Ovi ispitanici bili su u prosjeku stariji od naših ispitanika, i bili su podijeljeni u skupine ovisno o antipsihoticima koje su koristili (aripiprazol, risperidon i olanzapin), te se uspoređivao učinak antipsihotika na HDL. Rezultati studije uputili su da je koncentracija HDL-a bila značajno snižena kod hospitaliziranih bolesnika s povišenom tjelesnom težinom u tretmanu olanzapinom, u usporedbi s ispitanicima tretiranih aripiprazolom. Bolesnici u tretmanu risperidonom imali su slične koncentracije HDL-a kao ispitanici tretirani olanzapinom. S druge strane, nije utvrđena razlika u koncentraciji HDL-a kod ispitanika koji su bili normalne ili snižene tjelesne težine, bez obzira na vrstu antipsihotika (od navedenih tri) koje su bolesnici u ovoj studiji koristili (Ono i sur., 2018). Poznato je da se porast tjelesne težine javlja kod više od 80 % bolesnika koji se liječe antipsihoticima (Álvarez-Jiménez i sur., 2008) i da se promjene tjelesne težine češće pojavljuju kod bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima (Allison i sur., 1999). Suprotno tim nalazima, pokazano je da primjena risperidona kroz 3 tjedna izaziva porast koncentraciju HDL-a u 97 bolesnika s akutnom fazom shizofrenije (Huang i Chen, 2005).

Podatci iz literature upućuju da olanzapin ima značajno lošiji učinak na metabolički profil kod žena nego kod muškaraca (Kraal i sur., 2017) i da žene imaju značajno više koncentracije olanzapina u plazmi (Gex-Fabry i sur., 2003), te samim time zahtijevaju niže doze olanzapina nego muškarci (Eugene i

Misiak, 2017). S obzirom na navedeno, prilikom ordiniranja olanzapina kod žena, važno je ove podatke uzeti u obzir (Zhou i sur., 2019) budući da su snižene koncentracije HDL-a važan rizični čimbenik za koronarnu bolest srca i izravno su povezane s metaboličkim sindromom (Kaushal i sur., 2012).

Iako u našoj studiji nije utvrđen značajan utjecaj pušenja, dijagnoze i dobi na koncentraciju HDL-a, treba istaknuti da je utvrđeno niz čimbenika koji utječu na koncentraciju HDL-a (Ono i sur., 2018). Utvrđeno je da je koncentracija HDL-a snižena kod pretilih osoba (Albrink i sur., 1980) i muškaraca (Watanabe i sur., 2012), te da tjelovježba povisuje (Wood i Haskell, 1979) koncentraciju HDL-a. Postoje i etničke razlike u koncentraciji HDL-a (Kim i sur., 2011).

U našoj studiji nismo pratili tjelesnu težinu ispitanika i tjelovježbu, te ne možemo komentirati mogući utjecaj na HDL. Za razliku od ispitanika sa shizofrenijom, značajno viša koncentracija HDL-a utvrđena je kod zdravih žena, osobito u dobi iznad 55 godina u usporedbi sa zdravim muškarcima (Li i sur., 1996). Također, rezultati te studije (Li i sur., 1996) pokazali su da je postmenopauza povezana sa sniženom koncentracijom HDL-a. I u 4465 korejskih zdravih ispitanika uočene su značajne spolno izazvane razlike u koncentraciji HDL-a, i žene su imale više vrijednosti nego muškarci (Kim i sur., 2011). Međutim, u toj velikoj studiji su i pušenje, ITM i unos alkohola utjecali na vrijednosti HDL-a u zdravih ispitanika (Kim i sur., 2011). S obzirom na navedene čimbenike koji utječu na koncentraciju HDL-a, iste je važno uzeti u obzir u studijama prilikom interpretacije rezultata (Watanabe i sur., 2012). Različiti rezultati iz literature mogu se objasniti različitim etničkim skupinama, različitim veličinama uzoraka, različitim lijekovima i dozama lijekova, različitom dužinom primjene lijekova, i različitim ITM-e. Naši su rezultati kontrolirani za utjecaj spola, pušenja, dijagnoze i dobi na vrijednosti HDL-a i svi su ispitanici bili iste rase i etniciteta.

5.5. KONCENTRACIJA LDL-a

Utvrđena je značajno niža koncentracija LDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije, oba spola, pušača i nepušača, prema odgovarajućim zdravim ispitanicima. Na koncentraciju LDL-a značajan su utjecali pušenja i dijagnoza, ali ne i dob ili spol.

Iako nije utvrđena značajna razlika u vrijednostima LDL-a između 104 pušača i 26 nepušača sa shizofrenijom (An i sur., 2016), ili između 98 pušača i 41 nepušača sa shizofrenijom (Nadalin i sur., 2018), u našoj studiji pušenje je značajno utjecalo na vrijednosti LDL-a. Razlike se mogu objasniti manjim brojem bolesnika sa shizofrenijom prema onima u našoj studiji. Snižena koncentracija LDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije, oba spola, pušača i nepušača, u odnosu na zdrave ispitanike, slaže se sa značajno nižom koncentracijom LDL-a kod bolesnika sa shizofrenijom prema zdravim

kontrolnim ispitanicima (Ryan i sur., 2003). No, taj nalaz nije u skladu s podacima iz literature koji pokazuju slične bazalne vrijednosti LDL-a (Khalaf i Thanoon, 2013) ili povišenu koncentraciju LDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije (Huang i Chen, 2005; Mackin i sur., 2007; Mhalla i sur., 2018) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Utvrđena je povišena koncentracije LDL-a kod ispitanika različitih dijagnoza (shizofrenija, bipolarni afektivni poremećaj i shizoafektivni poremećaj), koji su bili u tretmanu antipsihoticima (Mackin i sur., 2007). Osim različitih dijagnoza i manjeg broja ispitanika u tim studijama, važno je naglasiti da isključni kriterij nisu bili statini i drugi psihotropni lijekovi, što mogu biti čimbenici koji su utjecali na razliku u rezultatima navedene studije i naših rezultata. Studija Mhalla i suradnika (2018) koja je uključivala 78 ispitanika oboljelih od shizofrenije i 68 zdravih ispitanika također je uputila na povišenu koncentraciju LDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije. Važno je istaknuti da su u toj studiji ispitanici sa shizofrenijom, stariji od 35 godina, imali značajno višu koncentraciju LDL-a od mlađih ispitanika i da pušački status nije utjecao na koncentraciju LDL-a. Razlog razlikama u odnosu na našu studiju mogu biti razlike u broju ispitanika, ali i razlike u isključnim kriterijima kao što su uporaba alkohola i drugih psihoaktivnih tvari, koji nisu bila isključni kriteriji u navedenoj studiji (Mhalla i sur., 2018), te razlike u reproduktivnom statusu ženskih ispitanica jer je pokazano da žene u menopauzi imaju značajno povišenu koncentraciju LDL-a (Li i sur., 1996).

Koncentracija LDL-a je bila u pozitivnoj korelaciji s koncentracijom kolesterola i triglicerida, u skupini zdravih žena, pušača i nepušača. U skupini ispitanica pušača sa shizofrenijom i zdravih muških pušača i nepušača, te muških bolesnika sa shizofrenijom, pušača, utvrđeno je da je koncentracija LDL-a bila u korelaciji s koncentracijom kolesterola. Ti su nalazi u skladu s nalazima da u kontrolnih ispitanika postoje značajne korelacije u frakcijama lipida (Khan i sur., 2017).

Našu hipotezu da će antipsihotici utjecati na koncentraciju LDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije potvrdili smo samo djelomično. Naime, kod ispitanika oboljelih od shizofrenije, pušača, koji su primali terapiju olanzapinom, koncentracija LDL-a bila je značajno viša u odnosu na ispitanike oboljele od shizofrenije koji su primali terapiju ostalim atipičnim antipsihoticima. Sukladno našim rezultatima, primjena olanzapina kroz 4 tjedna je izazvala porast LDL-a u 1790 bolesnika sa shizofrenijom (Li i sur., 2020), dok je primjena olanzapina kroz 8 tjedana izazvala porast koncentracije LDL-a u iračkih bolesnika sa shizofrenijom (Khalaf i Thanoon, 2013). Međutim, koncentracija LDL-a u oboljelih od shizofrenije nije se značajno razlikovala kod ispitanika tretiranih olanzapinom, nepušača, te tretiranih risperidonom i ostalim atipičnim i tipičnim antipsihoticima. Naši rezultati su sukladni rezultatima Gupte i suradnika (2017) koji upućuju da se koncentracija LDL-a značajno više povisila u grupi ispitanika tretiranih olanzapinom kroz 16 tjedana, u usporedbi s ispitanicima tretiranim risperidonom u istom vremenskom razdoblju. Ipak, važno je naglasiti da je u navedenoj studiji sudjelovalo značajno manje ispitanika, s prvom epizodom shizofrenije. U našoj studiji primjena

risperidona nije utjecala na vrijednosti LDL-a. Slično našim rezultatima, pronađen je porast koncentracije LDL-a kod ispitanika tretiranih olanzapinom u odnosu na ispitanike tretirane risperidonom tijekom 8 tjedana (Kelly i sur., 2008), na uzorku od 377 ispitanika oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja. U navedenoj studiji je sudjelovalo 65 ispitanika oboljelih od shizofrenije i 40 zdravih ispitanika, što je značajno manji uzorak od našeg uzorka, uz napomenu da nije posebno analiziran pušački status ispitanika. Isti učinak oba navedena antipsihotika na koncentraciju LDL-a utvrđen je i na manjem broju (N=60) indijskih ispitanika (Kaushal i sur., 2012). Rezultati navedene studije uputili su da olanzapin i risperidon blago, no, statistički neznačajno, povisuju koncentraciju LDL-a nakon 8 tjedana (Kaushal i sur., 2012). Suprotno našim nalazima, liječenje risperidonom je izazvalo porast koncentracije LDL-a kod iračkih ispitanika oboljelih od shizofrenije nakon 8 tjedana (Khalaf i Thanoon, 2013). Međutim, ta je studija (Khalaf i Thanoon, 2013) uključila 34 bolesnika liječena olanzapinom, 31 bolesnika liječenog risperidonom i 40 zdravih kontrolnih ispitanika, što je puno manji broj ispitanika nego u našoj studiji. U skladu s našim rezultatima dobivenim u skupini bolesnika liječenih tipičnim antipsihoticima, primjena haloperidola nije promijenila koncentraciju LDL-a u bolesnika sa shizofrenijom (Huang i Chen, 2005).

Razlozi različitim rezultatima mogu se objasniti s različitim etničke skupinama, prehrambenim navikama, primijenjenim dozama lijekova i razlikama u trajanje terapije.

5.6. KONCENTRACIJA TRIGLICERIDA

U našoj studiji je utvrđena slična koncentracija triglicerida kod muških ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih ispitanika, neovisno da li su bili pušači ili nepušači. Taj je nalaz sukladan rezultatima studije An i suradnika (2016), u kojoj je sudjelovalo 130 muških ispitanika oboljelih od shizofrenije i studije Nadalin i suradnika (2018), gdje također nije pronađena razlika u koncentraciji triglicerida kod muških ispitanika bez obzira na pušački status. Ti se rezultati slažu i s rezultatima iračke studije, gdje nisu pronađene razlike u bazalnoj koncentraciji triglicerida u bolesnika sa shizofrenijom (Khalaf i Thanoon, 2013). S druge strane, žene pušači i nepušači oboljele od shizofrenije su imale značajno više koncentracije triglicerida od odgovarajućih kontrolnih ispitanica. Taj se nalaz slaže s drugim rezultatima (Nadalin i sur., 2018), uz naglasak da su u navedenoj studiji ispitanice pušači imale višu koncentraciju triglicerida od ispitanica koje su bile nepušači, ali u toj studiji dob je bila značajan prediktor vrijednosti koncentracije triglicerida. U našoj studiji je izostao značajan utjecaj dobi na koncentraciju triglicerida. Pronađene su povišene vrijednosti triglicerida, i bile su povezane sa suicidalnim ponašanjem i samoozljeđivanjem, kako u hospitaliziranih bolesnika, tako i nakon tri,

odnosno dvanaest mjeseci praćenja (Roaldset i sur., 2011). S druge strane, pronađene su i značajno snižene koncentracije triglicerida kod žena, osobito u dobi iznad 55 godina u usporedbi s muškarcima (Li i sur., 1996).

Nismo utvrdili utjecaj dobi na koncentraciju triglicerida što se ne podudara s podacima iz literature koji upućuju da dob utječe na koncentraciju triglicerida kod bolesnika oboljelih od akutne shizofrenije, bipolarnog afektivnog poremećaja i depresije (Wysokinski i sur., 2015). U navedenoj studiji sudjelovalo je 2305 ispitanika, različite dobi. Bolesnici između 40 i 60 godina imali su najviše koncentracije triglicerida, dok su najniže vrijednosti utvrđene kod najmlađih ispitanika. Koncentracija triglicerida bila je značajno viša kod ispitanika oboljelih od shizofrenije u usporedbi s ispitanicima iz drugih dijagnostičkih skupina. Također, naši rezultati se ne podudaraju s rezultatima studije (Nadalin i sur., 2018) na hrvatskim ispitanicima, koji su pokazali da dob značajno utječe na koncentraciju triglicerida, osobito kod žena. U navedenoj studiji sudjelovalo je 263 ispitanika oboljelih od kronične shizofrenije (139 muškaraca i 124 žene), dok je u našoj studiji sudjelovalo više žena oboljelih od shizofrenije (N=237) u usporedbi s muškim ispitanicima (N=95). Međutim, u našoj se studiji dob nije značajno razlikovala između istraživanih skupina zdravih ispitanika i ispitanika sa shizofrenijom. Utvrdili smo značajan utjecaj pušenja na koncentraciju triglicerida u bolesnika sa shizofrenijom u našoj studiji. Taj se nalaz ne slaže sa sličnim koncentracijama triglicerida između 104 pušača i 26 nepušača sa shizofrenijom (An i sur., 2016), no, ta je studija uključila značajno manji broj ispitanika.

U muških zdravih nepušača utvrđene su negativne korelacije između koncentracije triglicerida s koncentracijom HDL-a te umjerena do jaka pozitivna korelacija koncentracije kolesterola i triglicerida. U zdravih muškaraca pušača utvrđena je umjerena pozitivna korelacija između koncentracije kolesterola i triglicerida. U skupini žena oboljelih od shizofrenije, koje su bile pušači, koncentracija triglicerida bila je u negativnoj korelaciji s koncentracijom HDL-a.

Hipotezu da će antipsihotici utjecati na koncentraciju triglicerida kod ispitanika oboljelih od shizofrenije nismo potvrdili. Naime, primijenjeni antipsihotici (olanzapin, risperidon i drugi atipični i tipični antipsihotici) nisu značajno promijenili koncentraciju triglicerida. Taj je nalaz sukladan nalazu da haloperidol ne mijenja koncentraciju triglicerida, ali se ne slaže s podacima o učinku drugih, atipičnih antipsihotika na koncentraciju triglicerida (Huang i Chen, 2005). Međutim, ti su rezultati u suprotnosti s podacima iz literature koji pokazuju promijenjene koncentracije triglicerida kod bolesnika oboljelih od shizofrenije u tretmanu različitim antipsihoticima, te da postoje značajne razlike između antipsihotika u njihovom djelovanju na profil serumskih lipida (Daumit i sur., 2008). Također, pokazano je da osobe oboljele od shizofrenije u tretmanu antipsihoticima imaju 3 puta veću vjerojatnost za povišene koncentracije triglicerida u usporedbi s bolesnicima oboljelim od shizofrenije

koji nisu bili u tretmanu antipsihoticima (Saari i sur., 2004). Naši rezultati ne podudaraju se s rezultatima studije (Bobes i sur., 2007) koji su pokazali više koncentracije triglicerida kod muškaraca oboljelih od shizofrenije koji su bili u tretmanu antipsihoticima, u usporedbi s oboljelim ženama. U navedenoj studiji sudjelovalo je 1452 španjolskih ispitanika oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja u tretmanu različitim antipsihoticima (risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, amisulpirid i haloperidol).

U studiji kineskih autora (Wu i sur., 2006) sudjelovalo je 112 ispitanika oboljelih od prve epizode shizofrenije podijeljenih u grupe, ovisno da li su bili u tretmanu klopazinom, olanzapinom, risperidonom i sulpiridom, tijekom 8 tjedana. Utvrđena je povišena koncentracija triglicerida, nakon 8 tjedana kod ispitanika tretiranih klopazinom i olanzapinom, dok se koncentracije ovih parametara nisu statistički značajno povisile kod osoba u tretmanu risperidonom i sulpiridom u istom vremenskom razdoblju (Wu i sur., 2006). I kod 97 tajvanskih ispitanika sa shizofrenijom, primjena olanzapina, risperidona i klopazina kroz 3 tjedna je povisila koncentraciju triglicerida (Huang i Chen, 2005). Sličan rezultat, porast koncentracije triglicerida, je utvrđen i u 65 iračkih bolesnika sa shizofrenijom (Khalaf i Thanoon, 2013) nakon primjene olanzapina i risperidona kroz 8 tjedana.

Nekoliko komparativnih studija (Gupta i sur., 2017; Kelly i sur., 2008; Nagamine i sur., 2007) istraživalo je učinak olanzapina i risperidona na serumske lipide kod ispitanika oboljelih od shizofrenije. Gupta i suradnici (2017) utvrdili su da olanzapin i risperidon povećavaju koncentraciju triglicerida na indijskim ispitanicima s prvom epizodom shizofrenije. U navedenoj studiji sudjelovalo je 30 ispitanika oboljelih od shizofrenije, kojima je mjereno profil lipida nakon 12, odnosno 16 tjedana tretmana s antipsihoticima olanzapinom i risperidonom. Kod ispitanika u tretmanu olanzapinom koncentracija svih ispitivanih lipida bile su značajno povišene, dok je kod ispitanika tretiranih risperidonom utvrđena samo značajno povišena koncentracija triglicerida, nakon 16 tjedana. Rezultati studije američkih autora Kelly i suradnika (2008), u kojoj je sudjelovalo 377 ispitanika oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, podijeljenih u dvije grupe, ovisno o antipsihotiku koji su koristili, uputili su na višu koncentraciju triglicerida kod ispitanika tretiranih olanzapinom u usporedbi s ispitanicima koji su bili u tretmanu risperidonom. Na početku studije nije bilo razlike u koncentraciji triglicerida kod dvije grupe ispitanika, no, u 8. tjednu studije, povišene koncentracije triglicerida kod ispitanika u tretmanu olanzapinom bile su prisutne čak i kod izostanka porasta tjelesne težine. Značajno povišenu koncentraciju triglicerida kod ispitanika u tretmanu olanzapinom, ali ne i kod ispitanika u tretmanu risperidonom, utvrdili su i Nagamine i suradnici (2007), na manjem broju Japanskih ispitanika oboljelih od shizofrenije. Ispitanici nisu bolovali od dijabetesa i nisu imali povišenu tjelesnu težinu, tako da promjene u koncentracijama lipida nisu bile uzrokovane metaboličkim čimbenicima. U zaključku,

autori su naveli da olanzapin ima izravni učinak na metabolizam lipida, čak i nakon kratkog perioda tretmana (3 do 24 tjedna).

Povišene koncentracije triglicerida kod ispitanika tretiranih olanzapinom u usporedbi s drugim antipsihoticima utvrđene su i u drugim studijama. Višu koncentraciju triglicerida, osobito kod muških ispitanika, tretiranih olanzapinom i klozapinom, u usporedbi s ispitanicima u tretmanu drugim antipsihoticima, utvrđene su na norveškim ispitanicima, oboljelim od shizofrenije i afektivnih poremećaja (Johansen i sur., 2022). U navedenoj studiji sudjelovalo je 1791 ispitanika ili s prvom epizodom shizofrenije ili s kroničnom shizofrenijom, te ispitanici oboljeli od afektivnih poremećaja koji su bili u tretmanu različitim antipsihoticima, kao i bolesnici koji nisu bili u tretmanu antipsihoticima. Povišene koncentracije triglicerida kod ispitanika tretiranih olanzapinom u usporedbi s ispitanicima tretiranim iloperidonom utvrđena je i u studiji Singh i suradnika (2016), na uzorku od 65 indijskih ispitanika oboljelih od shizofrenije, nakon 6 mjeseci terapije. Učinak promjene antipsihotika u tretmanu američkih veterana oboljelih od shizofrenije ispitivali su Garman i suradnici (2007). Rezultati njihove studije pokazali su da se koncentracija triglicerida značajno smanjila kod ispitanika kod kojih je olanzapin u terapiji zamijenjen sa ziprasidonom ili risperidonom. Meta-analiza Li i suradnika (2020), koja je uključila 1790 bolesnika sa shizofrenijom pokazala je da 4 tjedna terapije olanzapinom izaziva porast koncentracije triglicerida.

Razlozi tim različitim rezultatima mogu se potražiti u različitom tijeku bolesti (prva epizoda psihoze prema kroničnoj shizofreniji), u razlikama u režimu prehrane i dijete, u stabilnom režimu liječenja u bolnici prema vanbolničkim bolesnicima te u razlikama u prehrambenih navikama i vježbanju.

Različite učinke antipsihotika na koncentraciju triglicerida važno je imati u vidu prilikom ordiniranja terapije oboljelima od shizofrenije, osobito kada se uzme u obzir da povišene koncentracije triglicerida predstavljaju značajan rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (Garman i sur., 2007). Povišene koncentracije triglicerida rezultat su inzulinske rezistencije jer su inzulin ovisne lipaze u masnim stanicama inhibirane inzulinom. Zbog toga je monitoring triglicerida važan, jer se tako može pratiti razvoj inzulinske rezistencije (Meyer i Stahl, 2009).

5.7. UTJECAJ OLANZAPINA I RISPERIDONA NA KLINIČKE SIMPTOME

Iako se muški i ženski bolesnici sa shizofrenijom nisu razlikovali prema ukupnom broju bodova ostvarenih na ljestvici PANSS te na podljestvici negativnih simptoma, utvrdili smo značajnu razliku u broju ostvarenih bodova na podljestvicama PANSS za pozitivne simptome i PANSS općih psihopatoloških simptoma između muških i ženskih ispitanika oboljelih od shizofrenije. Naime, žene

su imale jače izražene pozitivne i opće psihopatološke simptome, što je u skladu s rezultatima studije Morgan i suradnika (2008). Naši rezultati razlikuju se od rezultata studija (Hayashi i sur., 2002; Lindstrom i Von Knorring, 1994) u kojima nije pronađena razlika u kliničkim karakteristikama muških i ženskih ispitanika oboljelih od shizofrenije, što možemo objasniti razlikama u etnicitetu, ali i u dužini trajanja bolesti, različitim vrstama antipsihotika i različitim dnevnim dozama antipsihotika koje su ispitanici koristili.

Spolne razlike u kliničkim simptomima kod ispitanika oboljelih od shizofrenije predmet su mnogih istraživanja čiji rezultati nisu jednoznačni (Ochoa i sur., 2012), no, postoje mnogi potencijalni razlozi koji mogu utjecati na kliničke simptome kod ovih bolesnika. Naime, iz literature su poznati brojni čimbenici koji utječu na kliničke simptome oboljelih od shizofrenije. Poznato je da muškarci ranije od žena obolijevaju od prve epizode shizofrenije (Jablensky i sur., 1992; Szymanski i sur., 1995), dok žene imaju bolje socijalno funkcioniranje premorbidno, češće su zaposlene, imaju viši stupanj edukacije te ostvaruju više socijalnih kontakata (Thorup i sur., 2007). Također, žene oboljele od shizofrenije češće su u braku od muškaraca oboljelih od shizofrenije (Jablensky i Cole, 1997). S druge strane, muškarci češće zloupotrebljavaju alkohol i druga sredstva ovisnosti (Rabinowitz i sur., 1998). Svi navedeni čimbenici imaju značajan utjecaj ne samo na kliničke simptome nego i na ishode liječenja, odnosno na prognozu bolesti.

Naši ispitanici koji su primali terapiju olanzapinom ostvarili su značajno niži broj ukupnih bodova ljestvice PANSS, te niži broj bodova na ljestvici negativnih simptoma u odnosu na ispitanike koji su bili u tretmanu ostalim atipičnim antipsihoticima. Rezultati naše studije podudaraju se s rezultatima studije Conley i Mahmoud (2001), u kojoj je utvrđeno da olanzapin utječe na snižavanje broja bodova na PANSS općoj psihopatološkoj ljestvici, te na podljestvici PANSS za negativne simptome (i to za simptome anksioznosti i depresije). Značajno poboljšanje simptoma mjerenih na podljestvici PANSS negativnih simptoma kod ispitanika tretiranih olanzapinom u usporedbi s ispitanicima u tretmanu risperidonom utvrdili su i drugi autori (Sharma i sur., 2018; Suresh Kumar i sur., 2016; Tran i sur., 1997), što je također u skladu s našim rezultatima.

S druge strane, kod ispitanika tretiranih risperidonom nismo utvrdili značajnu razliku u broju ukupno ostvarenih bodova ljestvice PANSS, niti u broju ostvarenih bodova podljestvice PANSS negativnih simptoma što nije sukladno s rezultatima spomenute studije Conley i Mahmoud (2001), u kojoj je utvrđen značajno niži broj bodova na ljestvici PANSS i PANSS negativnih simptoma (anksioznost i depresija), kod ispitanika oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, tretiranih olanzapinom i risperidonom. Usporedbom učinka ova dva antipsihotika utvrđeno je da su oba antipsihotika jednako učinkovita na simptome na ljestvicama PANSS općih psihopatoloških simptoma

i PANSS negativnih simptoma (Conley i Mahmoud, 2001; Suresh Kumar i sur., 2016). Značajno bolji učinak risperidona, u usporedbi s olanzapinom na PANSS negativne simptome kod ispitanika oboljelih od shizofrenije utvrdila je studija Shah i suradnika (2011), na nepalskoj populaciji, što također nije u skladu s našim rezultatima, no, ove rezultate teško je uspoređivati s našim rezultatima. Naime, osim razlike u rasi i etnicitetu, ispitanici u navedenoj studiji bili su znatno mlađi od naših ispitanika.

S obzirom na to da je prethodno uočen značajan utjecaj spola na broj ostvarenih bodova na podljestvicama PANSS za pozitivne simptome i PANSS za opće psihopatološke simptome, analize bodova ostvarenih na tim podljestvicama su učinjene posebno za muškarce i žene. Muški ispitanici oboljeli od shizofrenije su ostvarili podjednak broj bodova na podljestvici PANSS za pozitivne simptome i PANSS za opće psihopatološke simptome bez obzira na to primaju li terapiju olanzapinom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima. Razlike u broju ostvarenih bodova podljestvica PANSS za pozitivne simptome i PANSS za opće psihopatološke simptome također su izostale kod muškaraca oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tome primaju li terapiju risperidonom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima, što je u skladu s rezultatima studije Suresh Kumar i suradnika (2016), gdje je utvrđen jednak učinak olanzapina i risperidona na navedene simptome. Naši rezultati ne podudaraju se s rezultatima studije Indonezijskih autora Lestari i suradnika (2018), u kojoj je utvrđeno da olanzapin u usporedbi s risperidonom ima značajno bolji učinak na poboljšanje pozitivnih i općih psihopatoloških simptoma kod muških bolesnika oboljelih od shizofrenije, u akutnoj fazi bolesti, mjerenih skalom PANSS. Razlike u rezultatima mogu se objasniti uzevši u obzir nekoliko čimbenika, kao što su različita rasa, etnicitet, ali i dužina trajanja bolesti, te dob ispitanika. Također, rezultati naše studije nisu u skladu s rezultatima studije Ho i suradnika (1999), u kojoj je utvrđeno da risperidon ima značajno bolji učinak na pozitivne simptome u usporedbi s olanzapinom, no, u navedenoj studiji je sudjelovao značajno manji broj ispitanika i nije bilo podjele ispitanika po spolu prilikom usporedbe učinka navedenih antipsihotika.

Osim različitih kliničkih karakteristika, kod bolesnika oboljelih od shizofrenije uočene su i spolne razlike u odgovoru na liječenje, odnosno na ordiniranu terapiju (Ochoa i sur., 2012). Rezultati istraživanja pokazuju da žene imaju bolji odgovor na terapiju olanzapinom u usporedbi s muškarcima (Goldstein i sur., 2002), dok je nije utvrđena razlika između spolova kod odgovora na terapiju risperidonom (Labelle i sur., 2001). Rezultati naše studije podudaraju se s ovim rezultatima. Naime, nakon podjele bolesnica prema tipu terapije antipsihoticima na one koje primaju terapiju olanzapinom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima, pronađena je značajna razlika u broju bodova ostvarenih podljestvicama PANSS za pozitivne simptome i PANSS za opće psihopatološke simptome. Pritom su ispitanice na terapiji olanzapinom ostvarile manji broj bodova podljestvice PANSS za pozitivne simptome od žena na terapiji tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima te manji broj bodova

podljestvice PANSS za opće psihopatološke simptome od bolesnica na terapiji ostalim atipičnim antipsihoticima. S druge strane, nije postojala značajna razlika u broju bodova ostvarenih podljestvicama PANSS za pozitivne simptome i PANSS za opće psihopatološke simptome između ženskih ispitanika oboljelih od shizofrenije podijeljenih prema tome primaju li terapiju risperidonom, tipičnim ili ostalim atipičnim antipsihoticima.

Osim boljeg odgovora na liječenje (na neke od navedenih antipsihotika), podatci iz literature pokazuju da žene oboljele od shizofrenije imaju manji broj hospitalizacija i izraženije poboljšanja simptoma od muškaraca oboljelih od shizofrenije (Ochoa i sur., 2012), što govori u prilog podacima iz literature da postoje spolne razlike u odgovoru bolesnika sa shizofrenijom na terapiju antipsihoticima.

5.8. SNAGA I OGRANIČENJE STUDIJE

Snaga studije jest u dovoljno velikom broju ispitanika istog etniciteta i rase uključenih u studiju. Studija je uključila 332 ispitanika s dijagnozom shizofrenije (95 muških i 237 ženskih bolesnika), te 232 kontrolna ispitanika (129 muških i 103 ženska ispitanika). Ovo je prva studija koja je istovremeno odredila trombocitne (aktivnost trombocitne MAO-B, koncentraciju trombocitnog 5-HT-a) i metaboličke (koncentracije kolesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a) pokazatelje u krvi ispitanika sa shizofrenijom, podijeljenih prema spolu, pušenju i primljenoj terapiji antipsihoticima. Kod svih 564 ispitanika korištene su iste pojedinačne metode za određivanje odabranih trombocitnih i metaboličkih pokazatelja. Snaga uzorka, uz snagu testa od 0.800 i očekivani umjereni učinak, je bila izračunata *a priori* i za usporedbu 3 skupine podataka je bilo potrebno 246 ispitanika, a za usporedbu između dvije skupine podataka 204 ispitanika, a uključeno je puno više, odnosno 332 ispitanika sa shizofrenijom i/ili 564 svih ispitanika. Dakle, studija je uključila dovoljan broj ispitanika i imala potrebnu snagu statističkih testova.

Ograničenje studije jest da nismo bili u mogućnosti uzorkovati i pronaći dovoljno veliku skupinu ispitanika s prvom epizodom psihoze koji nisu primili terapiju antipsihoticima kako bi kod njih usporedili bazalne vrijednosti trombocitnih i metaboličkih pokazatelja i bazalne vrijednosti ljestvice PANSS. No, kako su glavni ciljevi studije bili istražiti utjecaj antipsihotika na trombocitne i metaboličke pokazatelje u shizofreniji, taj nedostatak se može zanemariti. Manji nedostatak jest u tome što smo uključili manji broj ispitanika liječenih drugim antipsihoticima osim olanzapina (kod tog lijeka je bilo uključeno 145 bolesnika) i risperidona (tu je uključeno 66 bolesnika), no, druge skupine koje su primile druge atipične i tipične antipsihotike su uključile manji broj ispitanika: naime skupine liječene

flufenazinom, klozapinom, kvetiapiinom, haloperidolom, promazinom, klopiksolom, aripiprazolom ili ziprasidonom, koje su bile grupirane kao skupine liječene drugim atipičnim i tipičnim antipsihoticima bile usporedive ili i veće od onih u postojećoj citiranoj literaturi.

Zaključno, naši rezultati su pokazali da je liječenje tipičnim antipsihoticima ili risperidonom izazvalo porast aktivnosti MAO-B u trombocitima bolesnika sa shizofrenijom, ovisno o pušačkom statusu. Primjena antipsihotika nije značajno utjecala na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, kolesterola, triglicerida i HDL-a kod muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom. Liječenje olanzapinom je značajno povisilo koncentraciju LDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije, i to samo pušača.

Primjena olanzapina, ali ne i risperidona ili drugih antipsihotika, je značajno smanjila broj simptoma određenih ukupnim bodovima ljestvice PANSS, te na ljestvici negativnih simptoma u odnosu na ispitanike koji su bili u tretmanu ostalim atipičnim antipsihoticima u svih bolesnika oboljelih od shizofrenije. Nakon podjele po spolu muški su bolesnici ostvarili sličan broj bodova na PANSS ljestvici i podljestvicama nakon primjene olanzapina, risperidona i drugih antipsihotika, dok su bolesnice sa shizofrenijom liječene olanzapinom pokazale značajan pad simptoma mjernih podljestvicama PANSS za pozitivne simptome i PANSS za opće psihopatološke simptome.

Ova je studija pokazala da je aktivnost MAO-B promijenjena nakon liječenja tipičnim antipsihoticima ili risperidonom u bolesnika sa shizofrenijom, dok koncentracija LDL-a odražava promjene nakon liječenja olanzapinom u svih bolesnika oboljelih od shizofrenije, pušača. Drugi trombocitni i metabolički pokazatelji (koncentracije trombocitnog 5-HT-a, kolesterola, triglicerida i HDL-a) nisu bili promijenjeni nakon liječenja olanzapinom, risperidonom, te drugim atipičnim i tipičnim antipsihoticima u bolesnika sa shizofrenijom.

6. ZAKLJUČCI

6. ZAKLJUČCI

- 1) Aktivnost trombocitne MAO-B nije se značajno razlikovala između muških ispitanika sa shizofrenijom i zdravih muškaraca, podijeljenih na pušače i nepušače, te nije bila značajno različita u ispitanica sa shizofrenijom i zdravih kontrolnih ispitanica koje su bile nepušači. Kod žena pušača, bolesnice sa shizofrenijom su imale značajno višu aktivnost trombocitne MAO-B u usporedbi sa zdravim ženama koje su bile pušači.
- 2) Kod muških ispitanika sa shizofrenijom, pušača i nepušača, terapija antipsihoticima nije značajno utjecala na aktivnost trombocitne MAO-B, dok je kod bolesnica sa shizofrenijom podijeljenih na one koji uzimaju olanzapin, tipične i ostale atipične antipsihotike, značajno viša trombocitna MAO-B aktivnost pronađena u ispitanica nepušača tretiranih tipičnim antipsihoticima u usporedbi s ispitanicama koje su liječene atipičnim antipsihoticima. Također, pronađena je povišena aktivnost MAO-B u trombocitima kod ispitanica, pušača, na terapiji risperidonom prema onima koje su primile tipične antipsihotike. Dakle, liječenje tipičnim antipsihoticima ili risperidonom je povećalo aktivnost MAO-B u trombocitima bolesnica sa shizofrenijom.
- 3) Koncentracija trombocitnog 5-HT-a bila je snižena kod ispitanika oboljelih od shizofrenije u odnosu na zdrave ispitanike, neovisno spolu i pušačkom statusu. Međutim, u bolesnika sa shizofrenijom, terapija antipsihoticima nije značajno utjecala na aktivnost trombocitnog 5-HT-a.
- 4) Koncentracija kolesterola nije se značajno razlikovala između ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih ispitanika, neovisno spolu i pušačkom statusu, a terapija antipsihoticima nije značajno utjecala na koncentraciju kolesterola u bolesnika sa shizofrenijom.
- 5) Koncentracija HDL-a nije se značajno razlikovala između muških ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih muških ispitanika, neovisno o pušačkom statusu. Međutim, ispitanice oboljele od shizofrenije, neovisno o pušačkom statusu, imale su značajno niže vrijednosti HDL-a u usporedbi sa zdravim ženama. I kod muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom, terapija antipsihoticima nije utjecala na koncentraciju HDL-a.
- 6) Koncentracija LDL-a kod ispitanika oboljelih od shizofrenije, oba spola, pušača i nepušača, bila je značajno niža u odnosu na odgovarajuće zdrave ispitanike. Međutim, kod ispitanika oboljelih od shizofrenije, pušača, koji su primali terapiju olanzapinom, koncentracija LDL-a bila je viša u odnosu na ispitanike oboljele od shizofrenije koji su primali terapiju ostalim atipičnim antipsihoticima. Koncentracija LDL-a u oboljelih od shizofrenije nije značajno razlikovala kod ispitanika tretiranih risperidonom i ostalim tipičnim i atipičnim antipsihoticima.

- 7) Koncentracija triglicerida nije se značajno razlikovala između muških ispitanika oboljelih od shizofrenije i zdravih muških ispitanika, pušača i nepušača, ali kod ispitanica oboljelih od shizofrenije, pušača i nepušača, koncentracije triglicerida bile su značajno više u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima. Terapija antipsihoticima nije utjecala na koncentraciju triglicerida kod bolesnika oboljelih od shizofrenije, oba spola, pušača i nepušača.
- 8) Kod svih bolesnika oboljelih od shizofrenije samo je primjena olanzapina značajno smanjila broj simptoma određenih ukupnim bodovima ljestvice PANSS, te negativnih simptoma u odnosu na ispitanike koji su bili liječeni atipičnim antipsihoticima. Muški bolesnici oboljeli od shizofrenije ostvarili su sličan broj bodova na PANSS ljestvici i podljestvicama nakon primjene olanzapina, risperidona i drugih antipsihotika, dok je u bolesnicima sa shizofrenijom primjena olanzapina značajno smanjila simptome mjerene podljestvicama PANSS za pozitivne simptome i PANSS za opće psihopatološke simptome.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

Adolfsson R, Gottfries CG, Oreland L, Wiberg A, Winblad B (1980) Increased activity of brain and platelet monoamine oxidase in dementia of Alzheimer type. *Life Sci* 27: 1029-1034

Aghajanian GK, Marek GJ (2000) Serotonin model of schizophrenia: Emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res* 31: 302-312

Albrink MJ, Krauss RM, Lindgrem FT, Von der Groeben J, Pan S, Wood PD (1980) Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids* 15: 668-676

Aleman A, Kahn RS, Selten JP (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 60: 565-571

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ (1999) Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156: 1686-1696

Álvarez-Jiménez M, Hetrick S, González-Blanch C, Gleeso J, McGorry P (2008) Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 193: 101-107

Amato D, Canneva F, Cumming P, Maschauer S, Groos D, Dahlmanns JK, Grömer TW, Chiofalo L, Dahlmanns M, Zheng F, Kornhuber J, Prante O, Alzheimer C, von Hörsten S, Müller CP (2020) A dopaminergic mechanism of antipsychotic drug efficacy, failure, and failure reversal: the role of the dopamine transporter. *Mol Psychiatry* 25: 2101-2118

American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.

American Psychiatric Association (2020) Practice guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.

An HM, Tan YL, Tan SP, Shi J, Wang ZR, Yang FD, Huang XF, Soars JC, Kosten TR, Zhang XY (2016) Smoking and Serum Lipid Profiles in Schizophrenia. *Neurosci Bull* 32: 383-288

Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E (2010) Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med* 3: 24

Ayano G (2016) Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *J Ment Disord Treat* 2: 2-5

Azorin JM, Belzeaux R, Adida M (2014) Negative Symptoms in Schizophrenia: Where We have been and Where We are Heading. *CNS Neurosci Ther* 20: 801-808

Bach AW, Lan NC, Johnson DL, Abell CW, Bembenek ME, Kwan SW, Seeburg PH, Shih JC (1988) cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 4934-4938

Bagdy G, Rihmer Z (1986) Measurement of platelet monoamine oxidase activity in healthy human volunteers. *Acta Physiol Hung* 68: 19-24

- Baller JB, McGinty EE, Azrin ST, Juliano-Bult D, Daumit GL (2015) Screening for cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a review of the evidence. *BMC Psychiatry* 15, 55
- Barbato A (1998) Psychiatry in transition: outcomes of mental health policy shift in Italy. *Aust N Z J Psychiatry* 32: 673-679
- Barkan T, Peled A, Modai I, Weizman A, Rehavi M (2006) Characterization of the serotonin transporter in lymphocytes and platelets of schizophrenia patients treated with atypical or typical antipsychotics compared to healthy individuals. *Eur Neuropsychopharmacology* 16: 429-436
- Baron M, Levitt M (1980) Platelet monoamine oxidase activity: relation to genetic load of schizophrenia. *Psychiatry Res* 3: 69-74
- Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R (2020) Update on Weight-Gain Caused by Antipsychotics: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Opin Drug Saf* 19: 295-314
- Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S (1996): Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the North American Double-Blind Olanzapine Trial. *Neuropsychopharmacology* 14: 111-123
- Beck AT, Rector NA, Stolar N, Grant P (2009) Schizophrenia: Cognitive Theory, Research, and Therapy. New York: Guilford Press. Biol Contributions, str. 30-61
- Becker RE, Shaskan EG (1977) Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 134: 512-517
- Becker T, Kilian R (2006) Psychiatric services for people with severe mental illness across western Europe: what can be generalized from current knowledge about differences in provision, costs and outcomes of mental health care? *Acta Psychiatr Scand Suppl* 429: 9-16
- Begić D (2016) Psihopatologija. 3. nepromijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 236-266
- Belmaker RH, Ebbesen K, Ebstein R, Rimon R (1976) Platelet monoamine oxidase in schizophrenia and manic depressive illness. *Brit J Psychiatry* 129: 226-232
- Bernstein JG (1987) Induction of obesity by psychotropic drugs. *Ann NY Acad Sci* 499: 203-215
- Berrettini WH, Vogel WH, Clouse R (1977) Platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 134: 805-806
- Bleich A, Brown SL, Kahn R, Van Praag HM (1988) The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull* 14: 297-315
- Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J (2007) CLAMORS Study Collaborative Group. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 90: 162-173
- Bonoldi I, Howes OD (2014) Preynaptic dopaminergic function. Implications for understanding treatment implications in psychosis. *CNS Drugs* 28: 649-663
- Borcsiczky D, Tekes K, Tarcali J, Meszaros Z, Faludi GM, Magyar K (1996) Platelet rich plasma serotonin content in patients suffering from different psychiatric disorders. *Acta Physiol Hung* 84: 403-404
- Bradbury TN, Miller GA (1985) Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychol Bull* 98: 569-594

- Braunig P, Rao ML, Flimmers R (1989) Blood serotonin levels in suicidal patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 79: 186-189
- Bray NJ, Leweke FM, Kapur S, Meyer-Lindenberg A (2010) The neurobiology of schizophrenia: New leads and avenues for treatment. *Curr Op Neurobiol* 20: 810-815
- Bridge TP, Soldo BJ, Phelps BH, Wise CD, Franacak MJ, Wyatt RJ (1985) Platelet monoamine oxidase activity: demographic characteristics contribute to enzyme activity variability. *J Gerontol* 40: 23-28
- Brusov OS, Faktor MI, Zlobina GP, Dupin AM, Katasonov AB, Kartseva NK, Beniashvili AG, Zharkova NB, Rubashkina VV, Morozova MA (2005) Parameters of platelet serotonin system in patients with schizophrenia treated with olanzapine: a search for the serotonergic predictors of therapeutic efficacy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 105: 27-34
- Buckman TD, Kling A, Sutphin MS, Steinberg A, Eiduson S (1990) Platelet glutathione peroxidase and monoamine oxidase activity in schizophrenics with CT scan abnormalities: relation to psychosocial variables. *Psychiatry Res* 31: 1-14
- Bürgy M (2011) Ego disturbances in the sense of Kurt Schneider: historical and phenomenological aspects. *Psychopathology* 44: 320-328
- Camacho A, Dimsdale JE (2000) Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med* 62: 326-336
- Caqueo-Urizar A, Boyer L, Baumstarck K, Gilman SE (2015) Subjective perceptions of cognitive deficits and their influences on quality of life among patients with schizophrenia. *Qual Life Res* 24: 2753-2760
- Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU (2017) Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 78: 264-278
- Chen K, Wu HF, Shih J C (1993) The Deduced Amino Acid Sequences of Human Platelet and Frontal Cortex Monoamine Oxidase B Are Identical. *J Neurochem* 61: 187-190
- Chen S, Broqueres-You D, Yang G, Wang Z, Li Y, Yang F, et al (2016) Male sex may be associated with higher metabolic risk in first-episode schizophrenia patients: A preliminary study. *Asian J Psychiatr* 21: 25-30
- Ciranna L (2006) Serotonin as a modulator of glutamate and GABA mediated neurotransmission: imbalances in physiological functions and in pathology. *Curr Neuropharmacol* 4: 101-114
- Cohen A, Patel V, Thara R, Gureje O (2007) Questioning an Axiom: Better Prognosis for Schizophrenia in the Developing World?. *Schizophr Bull* 34: 229-244
- Conley RR, Mahmoud R (2001) A Randomized Double-Blind Study of Risperidone and Olanzapine in the Treatment of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry* 158: 765-774
- Corbett BA, Kantor AB, Schulman H, Walker WL, Lit L, Ashwood P, Rocke DM, Sharp FR (2007) A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins. *Mol Psychiatry* 12: 292-306
- Coron B, Campion D, Thibaut F, Dollfus S, Preterre P, Langlois S, Frebourg T (1996) Association study between schizophrenia and monoamine oxidase A and B DNA polymorphisms. *Psychiatry Res* 62: 221-226

- Correll CU, Schooler NR (2020) Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16: 519-534
- Crilly J (2007) The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 18: 39-60
- Crison L, Argo TR, Buckley PF (2014) Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, str. 1019-1046
- Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al (2008) Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 105: 175-187
- Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J (2003) A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 29: 587-593
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148: 1474-1486
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ (2009) Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 24: 412-424
- De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R (2009) Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review. *World Psychiatry* 8: 15-22
- De Hert M, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J (2006) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 83: 87-93
- De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, Van Winkel R, Correll UC (2012) Body Weight and Metabolic Adverse Effects of Aripiprazole, Lurasidone, and Paliperidone in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *CNS Drugs* 26: 733-759
- De Leon J, Becoña E, Gurpegui M, Gonzalez-Pinto A, Diaz FJ (2002) The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. *J Clin Psychiatry* 63: 812-816
- Del Vecchio M, Maj M, D'Ambrosio A, Kemali D (1983) Low platelet MAO activity in chronic schizophrenics: A long-term effect of neuroleptic treatment? *Psychopharmacology* 79: 177-179
- Diaz FJ, Velásquez DM, Susce MT, De Leon J (2008) The association between schizophrenia and smoking: unexplained by either the illness or the prodromal period. *Schizophr Res* 104: 214-219
- Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, Yolken RH (2013) Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv* 64: 44-50
- Eggers A (2013) A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 80: 791-794
- Ehrlich D, Humpel C (2012) Platelets in psychiatric disorders. *World J Psychiatry* 2: 91-94
- Enez Darcin A, Yalcin Cavus S, Dilbaz N, Kaya H, Dogan E (2015) Metabolic syndrome in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophr Res* 166: 201-206

- Ertugrul A, Ucar G, Basar K, Demir B, Yabanoglu S, Ulug B (2007) Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin levels. *Psychiatry Res* 149: 49–57
- Eugene AR, Masiak J (2017) A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy. *Nord J Psychiatry* 71: 1-8
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ (2005) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *W J Biol Psychiatry* 3: 132-191
- Fang J, Yu PH, Boulton AA, Gorrod JW (1995) Inhibition of monoamine oxidases by haloperidol and its metabolites: pharmacological implications for the chemotherapy of schizophrenia. *Psychopharmacology* 118: 206-212
- Fisar Z, Hroudová J, Raboch J (2010) Inhibition of monoamine oxidase activity by antidepressants and mood stabilizers. *Neuro-Endocrinol Lett* 31: 645-356
- Flachaire E, Beney C, Berthier A, Salandre J, Quincy C, Renaud B (1990) Determination of reference values for serotonin concentration in platelets of healthy newborns, children, adults, and elderly subjects by HPLC with electrochemical detection. *Clin Chem* 36: 2117-2120
- Fleischhaker C, Schulz E, Remschmidt H (1998) Biogenic amines as predictors of response to clozapine treatment in early-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 32: 325-333
- Fleissner A, Seifert R, Schneider K, Eckert W, Fuisting B (1987) Platelet monoamine oxidase activity and schizophrenia--a myth that refuses to die? *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237: 8-15
- Fowler JS, Logan J, Volkow ND, Wang GJ, MacGregor RR, Ding YS (2002) Monoamine oxidase: radiotracer development and human studies. *Methods* 27: 263-277
- Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Zhu W, Vaska P (2003) Low monoamine oxidase B in peripheral organs in smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11600-11605
- Frazer A, Hensler JG (1994) Serotonin. U: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB. Basic Neurochemistry, 5th ed. New York: Raven Press, str. 283-308
- Frese FJ 3rd, Knight EL, Saks E (2009) Recovery from schizophrenia: with views of psychiatrists, psychologists, and others diagnosed with this disorder. *Schizophr Bull* 35: 370-380
- Fukuda K (2014) 5-HTP hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 82: 20-23
- Fuller RW (1986) Biochemical pharmacology of the serotonin system. *Adv Neurol* 43: 469-471
- Garelis E, Gillin JC, Wyatt RJ, Neff N (1975) Elevated blood serotonin concentrations in unmediated chronic schizophrenic patients: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 132: 184-186
- Garman PM, Ried LD, Bengtson MA, Hsu C, McConkey JR (2007) Effect on lipid profiles of switching from olanzapine to another second-generation antipsychotic agent in veterans with schizophrenia. *J Am Pharm Assoc* 47: 373-378
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 321: 1371-1376

- Geha RM, Rebrin I, Chen K, Shih JC (2001) Substrate and inhibitor specificities for human monoamine oxidase A and B are influenced by a single amino acid. *J Biol Chem* 276: 9877-9882
- Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP (2003) Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 25: 46-53
- Girmen AS, Baeziger J, Hotamisligil GS, Konradi C, Shalish C, Sullivan JL, Breakfield XO (1992) Relationship between platelet monoamine oxidase B activity and alleles at the MAO-B locus. *J Neurochem* 59: 2063-2066
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer J, Nasrallah H, Daumit G, et al (2005) A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 80: 45-53
- Goldstein JM, Cohen LS, Horton NJ, Lee H, Andersen S, Tohen M, Crawford A, Tollefson G (2002) Sex differences in clinical response to olanzapine compared with haloperidol. *Psychiatry Res* 110: 27-37
- Goubau C, Buyse GM, Van Geet C, Freson K (2014) The contribution of platelet studies to the understanding of disease mechanisms in complex and monogenetic neurological disorders. *Dev Med Child Neurol* 56: 724-731
- Gregory A, Mallikarjun P, Upthegrove R (2017) Treatment of depression in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Brit J Psychiatry* 211: 198-204
- Groshong R, Baldessarini RJ, Gibson A, Lipinski JF, Axelrod D, Pope A (1978) Activities of types A and B MAO and catechol-O-methyl-transferase in blood cells and skin fibroblasts of normal and chronic schizophrenic subjects. *Arch Gen Psychiat* 35: 1198-1205
- Grundy S, Becker D, Clark L, Cooper R, Denke M, Howard JH, Hunninghake D, Illingworth D, Luepker R, McBride P, Mckenney J, Pasternak R, Stone N, Horn L (2001) Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 19: 2486-2497
- Gupta A, Jadhav A, Dubey V (2017) Comparison of Serum Lipid Profile Changes during Treatment of Olanzapine and Risperidone. *Int J Life Sci Scient Res* 3: 1283-1286
- Haddad PM, Correll CU (2018) The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol* 8: 303-318
- Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS (2003) Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 28 Suppl 1: 53-67
- Harrison PJ (2000) Postmortem studies in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2: 349-57
- Harrison PJ, McLaughlin D, Kerwin RW (1991) Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia. *Lancet* 337: 450-452
- Harro J, Fischer K, Vansteelandt S, Harro M (2004) Both low and high activities of platelet monoamine oxidase increase the probability of becoming a smoker. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 65-69
- Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, Herbener ES (2005) Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 31:723-734

- Hasnain M, Vieweg WV (2014) QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 28: 887-920
- Haupt DW (2006) Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol Suppl* 3: 149-155
- Hayashi N, Igarashi Y, Yamashina M, Suda K (2002) Is there a gender difference in a factorial structure of the positive and negative syndrome scale? A test by structural equation modeling. *Psychopathology* 35: 28-35
- Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC (1999) A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60: 658-663
- Ho BT, Smith RC, Kralik P, Allen R, Schoolar J, Khan M, DeJohn C (1982) Effects of neuroleptics on platelet monoamine oxidase activity. *Biol Psychiatry* 17: 885-895
- Hotujac Lj (2006) Psihijatrija. Medicinska Naklada, Zagreb, str. 147-184
- Howes OD, Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III-The final common pathway. *Schizophr Bull* 35: 549-562
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2018) Mentalni poremećaji u RH, Zagreb
- Huang JT, Wang L, Prabakaran S, et al (2008) Independent protein-profiling studies show a decrease in apolipoprotein A1 levels in schizophrenia CSF, brain and peripheral tissues. *Mol Psychiatry* 13: 1118-1128
- Huang TL, Chen JF (2005) Serum lipid profiles and schizophrenia: effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. *Schizophr Res* 80: 55-59
- Humphries C, Mortimer A, Hirsch S, de Belleruche J (1996) NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia. *Neuroreport* 7: 2051-2055
- Ijaz S, Bolea B, Davies S, Savovic J, Richards A, Sullivan S, Moran P (2018) Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry* 18: 275
- Jablensky A (2010) The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dial Clin Neurosci* 2: 271-287
- Jablensky A, Cole SW (1997) Is the earlier age at onset of schizophrenia in males a confounded finding? Results from a cross-cultural investigation. *Br J Psychiatry* 170: 234-240
- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 20: 1-97
- Jackman H, Luchins D, Meltzer HY (1983) Platelet serotonin levels in schizophrenia: relationship to race and psychopathology. *Biol Psychiatry* 18: 887-902
- Jackman HL, Meltzer HY (1980) Factors affecting determination of platelet monoamine oxidase activity. *Schizophr Bull* 6: 259-266
- Jakovljević M (2011) Shizofrenija u teoriji i praksi I: Etiopatogeneza i klinička slika. Zagreb: Pro Mente

- Jakovljevic M, Muck Seler D, Pivac N, Ljubicic D, Bujas M, Dodig G (1997) Seasonal influence on platelet 5-HT levels in patients with recurrent major depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 41: 1028-1034
- Javitt DC (2007) Glutamate and schizophrenia: Phencyclidine, n-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 78: 169-108
- Jentsch JD, Roth RH (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-225
- Jobe TH, Harrow M (2010) Schizophrenia Course, Long-Term Outcome, Recovery, and Prognosis. *Curr Direct Psychol Sci* 19: 220-225
- Johansen IT, Steen NE, Haram M, Rødevand L, Werner MCF, Lunding SH, Hjell G, Agartz I, Melle I, Lagerberg TV, Nerhus M, Andreassen OA (2022) Sex differences in antipsychotic-related triglyceride levels are associated with metabolic hormone differences in patients with severe mental disorders. *Schizophr Res* 243: 55-63
- Jombo HE, Ayoade GO, Collins A, Fabian UA, Nkanga EK, Ndionuka NF (2021) Lipid Profile in Persons with Schizophrenia on Antipsychotic Medications in Uyo, South-South Nigeria. *Clin Med Diagnostics* 11: 8-13
- Joseph MH, Owen F, Baker HF, Bourne RC (1977) Platelet serotonin concentration and monoamine oxidase activity in unmedicated chronic schizophrenic and in schizoaffective patients. *Psychol Med* 7: 159-162
- Juncal-Ruiz M, Ramirez-Bonilla M, Gomez-Arnau J, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Martinez-Garcia O, Neergaard KD, Tabares-Seisdedos R, Crespo-Facorro B (2017) Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 234: 2563-2570
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H (1988) Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789-796
- Kane JM (1989) The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiatry* 50: 322-328
- Kaneda Y, Fujii A, Nagamine I (2001) Platelet serotonin concentrations in medicated schizophrenic patients. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 25: 983-992
- Kapur S, Mamo D (2003) Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1081-1090
- Kaushal J, Bhutani G, Gupta R (2012) Comparison of fasting blood sugar and serum lipid profile changes after treatment with atypical antipsychotics olanzapine and risperidone. *Singapore Med J* 53: 488-492
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276
- Kelly C, McCreadie R (2000) Cigarette smoking and schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat* 6: 327-331
- Kelly DL, Conley RR, Love RC, Morrison JA, McMahon RP (2008) Metabolic Risk with Second-Generation Antipsychotic Treatment: A Double-Blind Randomized 8-Week Trial of Risperidone and Olanzapine. *Ann Clin Psychiatry* 20: 71-78

- Kelly C, McCreadie RG (1999) Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 156: 1751-1757
- Khalaf MM, Thanoon A (2013) Effects of olanzapine versus risperidone on body mass indeks, serum leptin and lipid profile in schizophrenic patients. *Afr J Pharm Pharmacol* 7: 1137-1143
- Khan SH, Fazal N, Gilani Shah AA, Manzoor SM, Asif N, Ijaz A, Niazi NK, Yasir M (2017) Correlation between Cholesterol, Triglycerides, Calculated, and Measured Lipoproteins: Whether Calculated Small Density Lipoprotein Fraction Predicts Cardiovascular Risks. *J Lipids* 2017: 7967380
- Kiive E, Merenäk L, Harro M, Harro J (2005) Changes in platelet monoamine oxidase activity, cholesterol levels and hyperactive behaviour in adolescents over a period of three years. *Neurosci Lett* 384: 310-315
- Kim DD, Barr AM, Fredrikson DH, Honer WG, Procyshyn RM (2019) Association between Serum Lipids and Antipsychotic Response in Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol* 17: 852-860
- Kim HJ, Park HA, Cho YG, Kang JH, Kim KW, Kang JH, Kim NR, Chung WC, Kim CH, Whang DH, Park JK (2011) Gender Difference in the Level of HDL Cholesterol in Korean Adults. *Korean J Fam Med* 32: 173-181
- Kinon BJ, Lieberman JA (1996) Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis. *Psychopharmacology* 124: 2-34
- Klemenčić A, Perušić D, Bektić Hodžić J, Repovečki S (2019) Prvi stupanj hitnosti maligni neuroleptični sindrom; *Pharmaca* 2 (1-220), Glasilo Hrvatskog Društva za kliničku farmakologiju i terapiju. Udruga poslodavaca u zdravstvu, Zagreb, str. 115-122
- Kodama T, Watanabe M (2017) Interaction of Dopamine and Glutamate Release in the Primate Prefrontal Cortex in Relation to Working Memory and Reward. U: Watanabe M (eds) *The Prefrontal Cortex as an Executive, Emotional, and Social Brain*. Springer, Tokyo, str. 77-102
- Kolakowska T, Molyneux SG (1987) Platelet serotonin concentration in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 144: 232-234
- Kooyman I, Dean K, Harvey S, Walsh E (2007) Outcomes of public concern in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 50: 29-36
- Kopeikina E, Ponomarev ED (2021) The role of platelets in the stimulation of neuronal synaptic plasticity; electric activity; and oxidative phosphorylation: possibilities for new therapy of neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci* 15: 680126
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW (2002) Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 3: 225-243
- Kozumplik O, Uzun S (2009) Recommendations from treatment guidelines for schizophrenia regarding monitoring of side effects of antipsychotics: brief review. *Psychiatr Danub* 21: 95-98
- Kozumplik O, Uzun S, Jakovljević M (2010) Metabolic syndrome in patients with psychotic disorders: diagnostic issues, comorbidity and side effects of antipsychotics. *Psychiatr Danub* 22: 69-74
- Kraal AZ, Ward KM, Ellingrod VL (2017) Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychopharmacol Bull* 47: 8-21

- Krajl M (1965) A rapid microfluorimetric determination of monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol* 14: 1684-1686
- Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB (2009) The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations. *Schizophr Bull* 36: 94-103
- Kumari V, Postma P (2005) Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 1021-1034
- Labelle A, Light M, Dunbar F (2001) Risperidone treatment of outpatients with schizophrenia: no evidence of sex differences in treatment response. *Can J Psychiatry* 46: 534-541
- Lai CY, Scarr E, Udawela M, Everall I, Chen WJ, Dean B (2016) Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics. *World J Psychiatry* 6: 102-117
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, et al. (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 9235-9240
- Lau CI, Wang HC, Hsu JL, Liu ME (2013) Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci* 24: 389-400
- Lavretsky H (2008) History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. U: Mueser KT, Jeste DV, editors. Clinical Handbook of Schizophrenia. New York, New York: Guilford Press, str. 3-12
- Le Quin-Bui KH, Plaisant O, Leboyer M, Gay C, Kamal L, Devynck M-A, Meyer P (1984) Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatry Res* 13: 129-139
- Lee J, Cooke JP (2011) The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 215: 281-283
- Lee SS, Seo JS, Kim SR, Jeong JE, Nam BW, Lee JY, et al (2011) The changes of blood glucose control and lipid profiles after shortterm smoking cessation in healthy males. *Psychiatry Investig* 8: 149-154
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. (2004) American Psychiatric Association Practice Guidelines; Work Group on Schizophrenia. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2nd ed) 161: 1-56
- Lestari ET, Effendy E, Amin MM, Bahagia Loebis B (2018) The Comparison of Olanzapine and Risperidone Treatment in Male Schizophrenic Patients using Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS). *Maced J Med Sci* 6: 638-642
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W (1999) Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 35: 51-68
- Levin ED, Rezvani AH (2007) Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol* 74: 1182-1191
- Lewine RJ, Meltzer HY (1984) Negative symptoms and platelet monoamine oxidase activity in male schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 12: 99-109
- Li C, Zhan G, Rao S, Zhang H (2014) Metabolic Syndrome and Its Factors Affect Cognitive Function in Chronic Schizophrenia Complicated by Metabolic Syndrome. *J Nerv Ment Dis* 202: 313-318

- Li R, Zhang Y, Zhu W, Ding C, Dai W, Su X, Dai W, Xiao J, Xing Z, Huang X (2020) Effects of olanzapine treatment on lipid profiles in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 10: 17-28
- Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JM, Wilson PW, Schaefer EJ (1996) Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res* 37: 1886-1896
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353: 1209-1223
- Lindstrom E, Von Knorring L (1994) Symptoms in schizophrenic syndromes in relation to age, sex, duration of illness and number of previous hospitalizations. *Acta Psychiatr Scand* 89: 274-278
- Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G, Lundberg T, Bergström M, Hartvig P, Långström B (1999) Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry* 46: 681-688
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *JBC* 193: 265–75
- Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H, Lieberman JA, Javitch JA, Sulzer (2011) Presynaptic regulation of dopamine transmission in schizophrenia. *Schizophr Bull* 37: 108-117
- Ljubcic D, Stipcevic T, Pivac N, Jakovljevic M, Muck Seler D (2007) The influence of daylight exposure on platelet 5-HT levels in patients with major depression and schizophrenia. *J Photochem Photobiol B* 89: 63-69
- Mackin P, Bishop D, Watkinson H, Gallagher P, Ferrier IN (2007) Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry* 191: 23-29
- Maj M, Ariano MG, Pirozzi R, Salvati A, Kemali D (1984) Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia: Relationship to family history of the illness and neuroleptic treatment. *J Psychiatr Res* 18: 131-137
- Makinen J, Miettunen J, Isohanni M, Koponen H (2008) Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nord J Psychiatry*. 62: 334-341
- Mann J, Thomas K (1979) Platelet Monoamine Oxidase Activity in Schizophrenia: Relationship to Disease, Treatment, Institutionalization and Outcome. *Brit J Psychiat* 134: 366-371
- Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J (1998) Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med* 28: 871-879
- March D, Morgan C, Bresnahan M (2008) Conceptualising the social world. U: Morgan C, Mckenzie K, Fearon P, editors. *Society and Psychosis*. Cambridge University Press; Cambridge, UK, str. 41-57
- Marcinko D, Martinac M, Karlovic D, Filipcic I, Loncar C, Pivac N, Jakovljevic M (2005) Are there differences in serum cholesterol and cortisol concentrations between violent and non-violent schizophrenic male suicide attempters? *Coll Antropol* 29: 153-157

- Marcinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, Muck Seler D (2007) Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 150: 105-108
- Marcolin MA, Davis JM (1992) Platelet monoamine oxidase in schizophrenia: a meta analysis. *Schizophr Res* 1: 249-267
- Marwaha S, Johnson S (2004) Schizophrenia and employment a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 39: 337-349
- McDonald C, Murray RM (2000) Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Rev* 31: 130-137
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE et al. (2006) Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163: 600-610
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008) Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30: 67-76
- Meltzer H, Massey B (2011) The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol* 11: 59-67
- Meltzer HY (2002) Suicidality in schizophrenia: A review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 4: 279-283
- Meltzer HY, Zureick JL (1987) Relationship of auditory hallucinations and paranoia to platelet MAO activity in schizophrenics: sex and race interactions. *Psychiatry Res* 22: 99-109
- Mészáros Z, Borcsiczky D, Máté M, Tarcali J, Tekes K, Magyar K (1998) MAO inhibitory side effects of neuroleptics and platelet serotonin content in schizophrenic patients. *J Neural Transm Suppl* 52: 79-85
- Metsänen M, Wahlberg K, Saarento O, Hakko H, Tarvainen T, Koistinen P, Tienari P (2005) Stability of Thought Disorder Index among high-risk and low-risk adoptees in the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 20: 35-40
- Meyer JM (2002) A retrospective comparison of weight, lipid and glucose changes between risperidone and olanzapine treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psy* 63: 425-433
- Meyer JM, Koro KE (2004) The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 70: 1-17
- Meyer JM, Stahl SM (2009) The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 119 :4-14
- Mhalla A, Bel Hadj Salah W, Mensi R, Amamou B, Messaoud A, Gassab L, Douki W, Najjar MF, Gaha L (2018) Lipid profile in schizophrenia: case control study. *Tunis Med* 96: 22-29
- Michealraj KA, Jatana N, Jafurulla, Narayanan L, Chattopadhyay A, Thelma BK (2014) Functional characterization of rare variants in human dopamine receptor D4 gene by genotype-phenotype correlations. *Neuroscience* 262: 176-189

- Mihaljević-Peješ A, Šagud M (2010) Antipsihotici: farmakodinamske i farmakokinetičke razlike. U: Mihaljević-Peješ A, Šagud M. Antipsihotici u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb, str. 33-51
- Mihaljević-Peješ A, Šagud M (2014) Terapijske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. U: Franvetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada, Zagreb, str. 450-455
- Mimica N, Muck Seler D, Pivac N, Mustapic M, Dezeljin M, Stipcevic T, Presecki P, Radonic E, Folnegovic-Smalc V (2008) Platelet serotonin and monoamine oxidase in Alzheimer's disease with psychotic features. *Coll Antropol* 2008 32 Suppl 1: 119-122
- Mimica N, Uzun S, Kozumplik O, Folnegović-Šmalc V (2006) Klasifikacija shizofrenije. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik (1331-3002)* 62/63: 70-73
- Mimica N, Uzun S, Kozumplik O, Kušan Jukić M, Drmić S (2019) Seksualne nuspojave antipsihotika. *Acta Med Croatica* 73: 19-25
- Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmański Ł, Frydecka D (2017) Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 190: 18-27
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78: 189-225
- Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M (2013) Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 39: 306-318
- Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA (2012) Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 17: 1206-1227
- Mohammad-Zadeh IF, Moses I, Gwaltney-Brant SM (2008) Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 31: 187-199
- Morgan VA, Castle DJ, Jablensky AV (2008) Do women express and experience psychosis differently from men? Epidemiological evidence from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 42: 74-82
- Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sorensen TL, Hougaard D, Torrey EF, Yolken RH (2007) *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biol Psychiatry* 61: 688-693
- Mossman D, Lehrer DS (2000) Conventional and atypical antipsychotics and the evolving standard of care. *Psychiatr Serv* 51: 1528-1535
- Mowry BJ, Nancarrow DJ (2001) Molecular genetics of schizophrenia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28: 66-69
- Muck Seler D, Pivac N (2011) Serotonin. *Period Biol* 113: 29-41
- Muck Seler D, Bujas M, Ljubic-Thibal V, Jakovljevic M (1996) Effect of age on platelet 5-HT concentrations in healthy controls, depressed and schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 34: 201-203

- Muck Seler D, Jakovljevic M, Deanovic Z (1988) Time course of schizophrenia and platelet 5-HT level. *Biol Psychiatry* 23: 243-251
- Muck Seler D, Jakovljevic M, Deanovic Z (1991) Platelet serotonin in subtypes of schizophrenia and unipolar depression. *Psychiatry Res* 38: 105-113
- Muck Seler D, Pivac N, Jakovljevic M (1999) Sex differences, season of birth and platelet 5-HT levels in schizophrenic patients. *J Neural Transm* 106: 337-347
- Muck Seler D, Pivac N, Jakovljevic M, Sagud M, Mihaljevic-Peles A (2003) Platelet 5-HT concentration and comorbid depression in war veterans with and without posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 75: 171-179
- Muck Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M (2004) Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Res* 127: 217-226
- Muck Seler D, Presecki P, Mimica N, Mustapic M, Pivac N, Babic A, Nedic G, Folnegovic-Smalc V (2009) Platelet serotonin concentration and monoamine oxidase type B activity in female patients in early, middle and late phase of Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1226-1231
- Muck Seler D, Pivac N, Jakovljevic M, Brzovic Z (1999) Platelet serotonin, plasma cortisol, and dexamethasone suppression test in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 45: 1433-1439
- Muck Seler D, Pivac N, Mustapic M, Dezeljin M, Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Marcinko D, Jakovljevic M (2005) Trombocitni serotonin: periferni biokemijski pokazatelj u etiologiji i liječenju shizofrenije. U: Jakovljević, M. (ur.) Drugi hrvatski kongres o psihofarmakoterapiji s međunarodnim sudjelovanjem: zbornik sažetaka, str. 39-41
- Murphy DL, Belmaker R, Carpenter WT, Wyatt RJ (1977) Monoamine oxidase in chronic schizophrenia: Studies of hormonal and other factors affecting enzyme activity. *Br J Psychiatry* 130: 151-158
- Nadalin S, Rebic J, Ruzic K, Strcic L, Sendula Jengic V, Buretic-Tomljanovic A (2018) Smoking, components of metabolic syndrome and clinical severity of schizophrenia. *Medic Fluminensis* 54: 189-197
- Nagamine T (2007) Direct metabolic effects of risperidone and olanzapine in Japanese schizophrenic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3: 177-179
- Nagatsu T (2004) Progress in monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering. *Neurotoxicology* 25: 11-20
- Nasrallah HA (2008) A typical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 13: 27-35
- Nedic Erjavec G, Nenadic Sviglin K, Nikolac Perkovic M, Muck Seler D, Jovanovic T, Pivac N (2014) Association of gene polymorphisms encoding dopaminergic system components and platelet MAO-B activity with alcohol dependence and alcohol dependence-related phenotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 54: 321-327
- Nenadic Sviglin K, Nedic G, Nikolac M, Mustapic M, Muck Seler D, Borovecki F, Pivac N (2011) Insomnia, platelet serotonin and platelet monoamine oxidase in chronic alcoholism. *Neurosci Lett* 500: 172-176

- Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Svob Strac D, Uzun S, Kozumplik O, Pivac N (2017) Theranostic Biomarkers for Schizophrenia. *Int J Mol Sci* 18: 733
- Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O, Vlatkovic S, Pivac N (2016) Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 131-146
- Nordentoft PB, Mortensen CB, Pedersen CB (2011) Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 68: 1058-1060
- Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J (2012) Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treat* 2012: 916198
- Olivier BE (2015) Serotonin: a never-ending story. *J Pharmacol* 753: 2-18
- Ono S, Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Okamoto K, Sagae T, Someya T (2018) High-density lipoprotein-cholesterol and antipsychotic medication in overweight inpatients with schizophrenia: post-hoc analysis of a Japanese nationwide survey. *BMC Psychiatry* 18: 180
- Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG (2017) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions. *Innov Clin Neurosci* 14: 77-81
- Oreland L (2004) Platelet Monoamine Oxidase, Personality and Alcoholism: The Rise, Fall and Resurrection. *NeuroToxicology* 25: 79-89
- Oreland L, Damberg M, Hallman J, Garpenstrand H (2002) Smoking only explains part of the associations between platelet monoamine oxidase activity and personality. *J Neural Transm (Vienna)* 109: 963-975
- Orsulak PJ, Schildkraut JJ, Schatzberg AF, Herzog JM (1978) Differences in platelet monoamine oxidase activity in sub-groups of schizophrenic and depressive disorders. *Biol Psychiatry* 13: 637-647
- Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King M (2007) Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's general practice research database. *Arch Gen Psychiatry* 64: 242-249
- Osmond H, Smythies J (1952) Schizophrenia: A new approach. *J Ment Sci* 98: 309-315
- Ostojić D (2012) Prva epizoda shizofrenije: važnost ranog otkrivanja bolesti. *Ljetopis socijalnog rada* 19: 53-72
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB (2016) Schizophrenia. *Lancet* 388: 86-97
- Oxenkrug GF (1979) The content and uptake of 5-HT by blood platelets in depressive patients. *J Neural Transm* 45: 285-289
- Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D (2014) Schizophrenia: overview and treatment options. *P T* 39: 638-645
- Peitl V, Getaldic-Svarc B, Karlovic D (2020) Platelet Serotonin Concentration Is Associated with Illness Duration in Schizophrenia and Chronological Age in Depression. *Psychiatry Investig* 17: 579-586
- Peitl V, Vidrih B, Karlovic Z, Getaldic B, Peitl M, Karlovic D (2016) Platelet serotonin concentration and depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 239: 105-110

Petrić D, Uglešić B (2018) Razvoj psihofarmaka i značenje kliničkih studija u psihijatriji: u Jukić V. i sur. Hrvatska psihijatrija početkom 21. stoljeća. Medicinska naklada, Hrvatsko psihijatrijsko društvo, Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, str. 293-297

Piper M, Beneyto M, Burne THJ, Eyles DW, Lewis D, McGrath JJ (2012) The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia: Convergent Clues from Epidemiology and Neuropathology. *Psychiatric Clin North America* 35: 571-584

Pivac N (2019) Theranostic approach to PTSD. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 92: 260-262

Pivac N, Knezevic J, Kozaric-Kovacic D, Dezeljin M, Mustapic M, Rak D, Matijevic T, Pavelic J, Muck Seler D (2007) Monoamine oxidase (MAO) intron 13 polymorphism and platelet MAO-B activity in combat related posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 103: 131-138

Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Dezeljin M, Mustapic M, Jovanovic T, Muck Seler D (2007) Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder. U: The Integration and Management of Traumatized people after Terrorist Attack. NATO Security through Science series E: Human and Societal Dynamics -Begec, Suat (ur) vol 15. IOS Press Amsterdam, str. 41-62

Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck Seler D (2006) Biological markers in Croatian war veterans with combat related posttraumatic stress disorder. U: M Ray (ur.). Novel approaches to the diagnosis and treatment of posttraumatic stress disorder. Amsterdam: IOS Press, str. 3-12

Pivac N, Muck Seler D, Kozaric-Kovacic D, Mustapic M, Nenadic-Sviglin K, Dezeljin M (2005) Platelet monoamine oxidase in alcoholism. *Psychopharmacology* 182: 194-196

Pivac N, Ramsay RR (2016) Editorial: MAO and aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 79-80

Pivac N, Muck Seler D, Sagud M, Jakovljevic M (2002) Platelet serotonergic markers in posttraumatic stress disorder. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 1193-1198

Pivac N, Muck Seler D, Sagud M, Jakovljevic M, Mustapic M, Mihaljevic-Peles A (2003) Long-term sertraline treatment and peripheral biochemical markers in female depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 759-765

Pivac N, Muck Seler D, Mustapic M, Sagud M, Marcinko D, Dezeljin M, Jakovljevic M (2006) Peripheral biological markers and treatment response in schizophrenia, Poglavlje 15, U: Schizophrenic Psychology: New Research. Douglas P. French (ur.). Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, Inc, str. 319-370

Pivac N, Muck Seler D, Jakovljevic M (1997) Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology* 36: 19-21

Pivac N, Nedic G, Mustapic M, Babic A, Stipcevic T, Borovecki F, Hajnsek S, Muck Seler D (2009) The lack of genotype-phenotype relationship between platelet serotonin concentration and serotonin transporter gene promoter polymorphism in healthy subjects. *Neurosci Lett* 462: 45-48

Podobnik J, Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Dodig Curkovic K, Curkovic M, Kovac V, Svob Strac D, Cusek M, Bortolato M, Pivac N (2020) Detention in juvenile correctional facilities is associated with higher platelet monoamine oxidase B activity in males. *Biomolecules* 10: 1555

- Potkin SG, Cannon HE, Murphy DL, Wyatt RJ (1978) Are paranoid schizophrenics biologically different from other schizophrenics? *N Engl J Med* 298: 61-66
- Pramyothin P, Khaodhilar L (2010) Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17: 460-466
- Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kvasznay B, Schwartz JE (1998) Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med* 28: 1411-1419
- Ramsay RR (2016) Molecular aspects of monoamine oxidase B. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 81-89
- Rendu F, Peoc'h K, Berlin I, Thomas D, Launay JM (2011) Smoking related diseases: the central role of monoamine oxidase. *Int J Environ Res Public Health* 8: 136-147
- Repovecki S, Nedic Erjavec G, Uzun S, Tudor L, Nikolac Perkovic M, Konjevod M, Kozumplik O, Svob Strac D, Kovacic Petrovic Z, Mimica N, Pivac N (2022) Reduced platelet MAO-B activity is associated with psychotic, positive, and depressive symptoms in PTSD. *Biomolecules* 12: 736
- Rettenbacher MA, Ebenbichler C, Hofer A, Kemmler G, Baumgartner S, Edlinger M, Hummer M, Lechleitner M, Fleischhacker WW (2006) Early changes of plasma lipids during treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 21: 369-372
- Rezaei O, Khodaie-Ardakani MR, Mandegar MH, Dogmehchi E, Goodarzynejad H (2009) Prevalence of metabolic syndrome among an Iranian cohort of inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med* 39: 451-462
- Roadset JO, Bakken AM, Bjørkly S (2011) A prospective study of lipids and serotonin as risk markers of violence and self-harm in acute psychiatric patients. *Psychiatry Res* 186: 293-299
- Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE (2011) Atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 25: 1035-1059
- Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D (1997): A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 337: 809-815
- Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 52: 139-153
- Ruchkin VV, Kuposov RA, af Klinteberg B, Orelan L, Grigorenko EL (2005) Platelet MAO-B, personality, and psycho-pathology. *J Abnorm Psychol* 114: 477-482
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123: 225-233
- Ryan MCM, Collins P, Thakore JH (2003) Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 284-289
- Saari K, Koponen H, Laitinen J, Jokelainen J, Lauren L, Isohanni M, Lindeman S (2004) Hyperlipidaemia in persons using antipsychotic medication: a general population-based birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 65: 547-550

- Sadock JB, Sadock VA (2003) Schizophrenia. Synopsis of psychiatry. Behavioral sciences/Clinical Psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, str. 471-504
- Sagud M, Nikolac M, Mihaljevic-Peles A, Nedic G, Vuksan Cusa B, Mustapic M, Marcinko D, Jakovljevic M, Muck Seler D, Pivac N (2012) Antipsychotic drugs do not affect platelet 5-HT concentration in schizophrenic patients. *Transl Neurosci* 3: 56-60
- Sagud M, Vlatkovic S, Svob Strac D, Sviben M, Zivkovic M, Vilibic M, Vuksan-Cusa B, Mihaljevic-Peles A, Pivac N (2018) Latent *Toxoplasma gondii* infection is associated with decreased serum triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio in male patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 82: 115-120
- Saha S, Chant D, Welham J, Mc Grath J (2005) A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PlosMed* 2: 413-433
- Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM, Hietala J (2006) Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry* 21: 2192-2223
- Sandler M, Reveley MA, Glover V (1981) Human platelet monoamine oxidase activity in health and disease: a review. *J Clin Pathol* 34: 292-302
- Schildkraut JJ, Orsulak PJ, Schatzberg AF, Herzog JM (1980) Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 6: 220-225
- Schmidt WJ, Reith ME (2005) Dopamine and Glutamate in Psychiatric Disorders. Humana Press Totowa, New Jersey; str. 153-168
- Seeman, P (2010) Historical Overview: Introduction to the Dopamine Receptors, in Neve, K. A. (ed.) The Dopamine Receptors. Totowa, NJ: Humana Press, str. 1-21
- Seow LS, Chong SA, Wang P, Shafie S, Ong HL, Subramaniam M (2017) Metabolic syndrome and cardiovascular risk among institutionalized patients with schizophrenia receiving long term tertiary care. *Compr Psychiatry* 74: 196-203
- Shah SK, Ojha SP, Koirala NR, Sharma VD, Yengkokpam B (2011) A comparison of efficacy of risperidone and olanzapine in schizophrenia patients. *J Coll Med Sci Nepal* 7: 29-35
- Sharma S, Deshmukh Y, Sam P A, Salve U (2018) Comparative study of olanzapine and risperidone in the control of positive and negative symptoms in the treatment of schizophrenia *Int J Pharm Chem Anal* 5: 7-11
- Shih JC, Chen K, Ridd MJ (1999) Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci* 1999, 22: 197-217
- Simpson GM, Shih JC, Chen K, Flowers C, Kumazawa T, Spring B (1999) Schizophrenia, monoamine oxidase activity, and cigarette smoking. *Neuropsychopharmacology* 20: 392-394
- Singh S, Chandra S, Kant R (2016) Metabolic effects of Olanzapine versus loperidone: A 24 weeks randomized, prospective, interventional study. *Internet J Med Update* 11: 17-24
- Snyder SH (2006) Dopamine receptor excess and mouse madness. *Neuron* 49: 484-485
- Sokolov BP (1998) Expression of NMDAR1, GluR1, GluR7, and KA1 glutamate receptor mRNAs is decreased in frontal cortex of "neuroleptic-free" schizophrenics: Evidence on reversible upregulation by typical neuroleptics. *J Neurochem* 71: 2454-2464

- Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreassen OA (2016) Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. *BMC Psychiatry* 16: 1-9
- Soria-Chacartegui P, Villalpos-García G, Zubiaur P, Abad-Santos F, Koller D (2021) Genetic polymorphisms associated with the pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects of olanzapine, aripiprazole and risperidone. *Front Pharmacol* 12: 711940
- Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H (2013) Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr* 18: 82-89
- Stahl MS (2008) *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific and Practical Applications*. 3th ed. Cambridge.
- Stahl MS (2018) Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr* 23: 187-191
- Stahl SM (1985) Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons. In *Platelets: Physiology and Pharmacology*; Longenecker GL, Ed; Academic Press: New York, str. 307-340
- Stahl SM, Ciaranello RD, Berger PA (1982) Platelet serotonin in schizophrenia and depression. In B.T. Ho et al. (Eds.) *Serotonin in Biological Psychiatry*. Raven Press, New York, str. 183-198
- Stahl SM (2000) *Essential psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 2nd ed. Cambridge. *Antipsychotic Agents*, str. 401- 458
- Stahl SM (2013) *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press
- Stahl SM (2017) *Stahlovi temelji psihofarmakologije*. Naklada Slap, Jastrebarsko, str. 79-236
- Stahl SM, Grady MM (2004) A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 11: 313-327
- Stahl SM, Woo DJ, Mefford IN, et al (1983) Hyperserotonemia and platelet serotonin uptake and release in schizophrenia and affective disorders. *Am J Psychiatry* 140: 26-30
- Stalenheim EG (2004) Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6-8 years after forensic psychiatric investigation. *Psychiatry Res* 121: 281-291
- Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA (2018) Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules* 23: 2087
- Strauss JS, Carpenter WT (1974) The Prediction of Outcome in Schizophrenia: II. Relationships Between Predictor and Outcome Variables: A Report From the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 31: 37-42
- Stroup TS, Gray N (2018) Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 17: 341-356
- Suresh Kumar PN, Anish PK, Rajmohan V (2016) Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Ind J Psychiatry* 58: 311-316

Svjetska zdravstvena organizacija (1994) Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10). Zagreb; Medicinska naklada

Svob Strac D, Kovacic Petrovic K, Nikolac Perkovic M, Umolac D, Nedic Erjavec G, Pivac N (2016) Platelet monoamine oxidase type B, MAOB intron 13 and MAOA-uVNTR polymorphism and symptoms of posttraumatic stress disorder. *Stress* 19: 362-373

Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, Chakos M, Koreen A, Jody D, Kane J (1995) Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152: 698-703

Šagud M, Mihaljević-Peleš A (2020) Mehanizam djelovanja antipsihotika. PLIVA med. net<http://www.plivamed.net>

Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Muck Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenovic T, Jakovljevic M (2009) Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 21: 371-375

Sagud M, Vuksan-Cusa B, Jaksić N, Mihaljevic-Peles A, Rojnic Kuzman M, Pivac N (2018b) Smoking in Schizophrenia: an Updated Review. *Psychiatr Danub* 4: 216-223

Sagud M, Vuksan-Cusa B, Jaksic N, Mihaljevic-Peles A, Zivkovic M, Vlatkovic S, Prgic T, Marcinko D, Wang W (2018a) Nicotine dependence in Croatian male inpatients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 18: 18

Štrkalj-Ivezić S (2010) Rehabilitacija u psihijatriji. Hrvatski liječnički zbor, Psihijatrijska bolnica Vrapče, Udruga „Svitanje“, Zagreb

Svob Strac D, Mustapic M, Sagud M, Uzun S, Kozumplik O, Presecki P, Nikolac M, Mimica N, Nedic G, Mihaljević Peles A (2013) Lipid levels in neuropsychiatric disorders. U: Araujo, C. & Perez, D. (ur.) *Tryglicerides: chemical structure, biosynthesis and role in disease*. New York, NOVA Science Publisher, Inc., str. 1-79

Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, et al (2014) Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality. *Circ J* 78: 2955-2962

Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G (2015) Effectiveness of different dosing regimens of risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 295-302

Tamminga CA (2000) Treatment mechanisms: traditional and new antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 2: 281-286

Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, Van Os J (2013) Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 150: 3-10

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS (2009) Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 110: 1-23

Taurines R, Dudley E, Grassl J, Warnke A, Gerlach M, Coogan AN, Thome J (2011) Proteomic research in psychiatry. *J Psychopharmacol* 25: 151-196

Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschlaeger J, Christensen T, Krarup G, Jorgensen P, Nordentoft M (2007) Gender differences in young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. *J Nerv Ment Dis* 195: 396-405

- Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S (2016) Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res* 176: 3-13
- Torrey EF, Buka S, Cannon TD, Goldstein JM, Seidman LJ, Liu T, Hadley T, Rosso IM, Bearden C, Yolken RH (2009) Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophr Res* 114: 1-5
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al (1997) Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 17: 407-418
- Tripathi A, Kar SK, Shukla R (2018) Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 16: 7-17
- Tsai G, Coyle JT (2002) Glutamatergic Mechanisms in Schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42: 165-179
- Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbichler CF. (2007) Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 61: 1356-1370
- Uzbekov M, Misionzhnik E, Gurovich I, Shmukler A, Moskvitina T (2013) Aspects of metabolic changes in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *Acta Neuropsychiatrica* 25: 268-274
- Uzbekov MG, Misionzhnik Elu, Shmukler AB, Gurovich Ila, Gryzunov IuA, Smolina NV, Kalinina VV, Sokolova TN, Moskvitina TA, Shevchenko VA (2009) Disturbance of monoaminooxidase activity and indices of endogenous intoxication in patients with the first episode of schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 109: 48-52
- Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V (2005) Nuspojave psihofarmaka. Medicinska naklada, Zagreb, str. 19-39
- Van der Heiden W, Leber A, Hafner H (2016) Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 266: 387-396
- Van der Heijden FM, Tuinier S, Fekkes D, Sijben AE, Kahn RS, Verhoeven WM (2004) Atypical antipsychotics and the relevance of glutamate and serotonin. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 259-265
- Van Rooijen G, Vermeulen JM, Ruhé HG, de Haan L (2019) Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 24: 239-248
- Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A (2015) Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Front Neurosci* 9; 297
- Veral A, Alper G, Montes G, Ersoz B (1997) Age and sex related variations in serum and platelet monoamine oxidase. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35: 265-268
- Vlatkovic S, Sagud M, Svob Strac D, Sviben M, Zivkovic M, Vilibic M, Vuksan-Cusa B, Mihaljevic-Peles A, Pivac N (2018) Increased prevalence of toxoplasma gondii seropositivity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 193: 480-481
- Vlatković S, Žvković M, Šagud M, Mihaljević-Peješ A (2014) Metabolički sindrom u shizofreniji: prepoznavanje i mogućnosti prevencije. *Soc psihijatrija* 42: 114-122
- Wahlefeld AW (1974) Triglycerides, determination after enzymatic hydrolysis. In *Methods of Enzymatic Analysis IV*, H. U. Bergmeyer, Ed. Academic Press, New York, London, str. 1831- 1835

- Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM (2004) Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol* 55: 401-430
- Watanabe J, Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (2012) The lipid profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotic agents. *Gen Hosp Psychiatry* 34: 525-528
- Wei Xin Chong J, Hsien-Jie Tan E, Chong C E, Ng Y, Wijesinghe R (2016) Atypical antipsychotics: A review on the prevalence, monitoring, and management of their metabolic and cardiovascular side effects. *Ment Health Clin* 6: 178-184
- Weickert CS, Weickert TW, Pillai A, Buckley P (2013) Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. *Dis Markers* 35: 3-9
- Weyler W, Hsu YPP, Breakefield XO (1990) Biochemistry and genetics of monoamineoxidase. *Pharm Ther* 47: 391-417
- Wong AH, Van Tol HH (2003) Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 269-306
- Wood PD, Haskell WL (1979) The effect of exercise on plasma high density lipoproteins. *Lipids* 14: 417-427
- Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, Zhai JG, Guo X, Guo WB, Tang JS (2006) Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 186: 572-578
- Wyatt RJ, Potkin SG, Bridge TP, Phelps BH, Wise CD (1980) Monoamine oxidase in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2: 199-207
- Wysokiński A, Strzelecki D, Kłoszewska I (2015) Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev* 9: 168-176
- Yang AC, Tsai SJ (2017) New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci* 18: 1689
- Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, Doherty JK, Woodside JV, Reynolds GP (2008). Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 192: 424-428
- Yubero-Lahoz S, Robledo P, Farre M, de la Torre R (2013) Platelet SERT as a peripheral biomarker of serotonergic neurotransmission in the central nervous system. *Curr Med Chem* 20: 1382-1396
- Zhou XM, Hu MR, Gong MY, Zou XL, Yu ZM (2019) Sex-differential effects of olanzapine vs. aripiprazole on glucose and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Arch Clin Psychiatry* 46: 33-39
- Zureick JL, Meltzer HY (1988) Platelet MAO activity in hallucinating and paranoid schizophrenics: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 24: 63-78
- Živković M (2017) Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. *Medicus* 133-139

8. SAŽETAK

8. SAŽETAK

Shizofrenija je psihijatrijski poremećaj kroničnog rekurentnog tijeka često praćena rezistencijom bolesnika na terapiju. Upotreba antipsihotika značajno utječe na razvoj rizičnih čimbenika koji dovode do metaboličkih nuspojava, kao što su porast tjelesne težine, *diabetes mellitus* i poremećaji u metabolizmu lipida. Te nuspojave imaju dugoročne posljedice na zdravlje i suradljivost bolesnika. U kompleksnim psihijatrijskim poremećajima, kao što je shizofrenija, biomarkeri se mogu koristiti u dijagnostičke i prognostičke svrhe, za identifikaciju specifičnih simptoma i kao pokazatelji odgovora na terapiju ili različitih nuspojava. Trombociti se često koriste kao validan i lako dostupan periferni model središnjih neurotransmitorskih sustava jer sadrže dijelove serotonergičkog i dopaminergičkog sustava.

U ovoj radnji je istražen utjecaj olanzapina i risperidona te drugih atipičnih i tipičnih antipsihotika na trombocitne i metaboličke pokazatelje u bolesnika sa shizofrenijom. Studija je uključila 332 ispitanika s dijagnozom shizofrenije (95 muških i 237 ženskih bolesnika) te 232 kontrolna ispitanika (129 muških i 103 ženska ispitanika), podijeljenih prema spolu i pušenju.

Aktivnost trombocitne MAO-B bila je značajno povišena samo u bolesnica pušača prema kontrolnim ispitanicama pušačima. Koncentracija trombocitnog 5-HT-a i koncentracija LDL-a bila je značajno snižena u svih ispitanika sa shizofrenijom prema kontrolnim ispitanicama. Koncentracija kolesterola nije se razlikovala između svih bolesnika sa shizofrenijom i zdravih ispitanika. Kod bolesnica sa shizofrenijom, koncentracija HDL-a bila je značajno niža prema vrijednostima u kontrolnih ispitanica, a koncentracija triglicerida bila je značajno viša prema vrijednostima u kontrolnih ispitanica, dok se te vrijednosti nisu razlikovale između muških ispitanika.

Rezultati su pokazali da je liječenje tipičnim antipsihoticima i risperidonom izazvalo porast aktivnosti MAO-B u trombocitima ženskih ispitanica sa shizofrenijom, pušača i nepušača. Primjena antipsihotika nije značajno utjecala na koncentraciju trombocitnog 5-HT-a, kolesterola, triglicerida i HDL-a kod muških i ženskih bolesnika sa shizofrenijom. Liječenje olanzapinom je značajno povišilo koncentraciju LDL-a kod svih pušača sa shizofrenijom.

Kod svih bolesnika je primjena olanzapina, ali ne i risperidona ili drugih antipsihotika, značajno smanjila broj simptoma određenih ukupnim bodovima ljestvice PANSS, te na ljestvici negativnih simptoma prema bolesnicima koji su liječeni drugim atipičnim antipsihoticima. Nakon podjele po

spolu, bolesnice sa shizofrenijom liječene olanzapinom su pokazale značajan pad simptoma mjerenih podljestvicama PANSS za pozitivne simptome i PANSS za opće psihopatološke simptome.

Ovo je prva studija koja je istovremeno odredila trombocitne (aktivnost MAO-B, koncentracija 5-HT-a) i metaboličke (koncentracije kolesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a) pokazatelje u krvi ispitanika sa shizofrenijom, podijeljenih prema spolu, pušenju i terapiji antipsihoticima. Rezultati studije su uputili da je aktivnost MAO-B promijenjena nakon liječenja tipičnim antipsihoticima ili risperidonom u bolesnica sa shizofrenijom, dok je koncentracija LDL-a bila promijenjena nakon liječenja olanzapinom kod pušača sa shizofrenijom. Drugi trombocitni i metabolički pokazatelji (koncentracije trombocitnog 5-HT-a, kolesterola, triglicerida i HDL-a) nisu bili promijenjeni nakon liječenja olanzapinom, risperidonom, i drugim atipičnim i tipičnim antipsihoticima u bolesnika sa shizofrenijom.

9. SUMMARY

9. SUMMARY

Schizophrenia is a chronic recurrent psychiatric disorder frequently associated with resistance to treatment. The use of antipsychotics significantly affects the development of risk factors that lead to metabolic side-effects, such as increased body weight, diabetes melitus and disturbances in lipid metabolism. These side-effects have long term consequences on health and compliance of patients. In complex psychiatric disorders such as schizophrenia, biomarkers might be used in diagnostic and prognostic purposes, for the identification of specific symptoms and as markers of treatment response or different side-effects. Platelets are frequently used as a valid and easy obtainable peripheral model of the central neurotransmitter systems since they contain parts of serotonergic and dopaminergic systems.

This study evaluated the influence of olanzapine and risperidone and other atypical and typical antipsychotics on platelet and metabolic markers in patients with schizophrenia. The study included 332 participants with a diagnosis of schizophrenia (95 male and 237 female patients) and 232 control participants (129 male and 103 female participants), subdivided according to the sex and smoking status.

Platelet MAO-B activity was significantly higher only in female patients, smokers, compared to female control smokers. Platelet 5-HT concentration and LDL cholesterol concentration was significantly lower in all patients compared to control subjects. Cholesterol concentration did not differ between patients with schizophrenia and control subjects. In female patients with schizophrenia, HDL cholesterol concentration was significantly lower compared to values in control female subjects, and triglyceride concentration was significantly higher compared to values in control female subjects, while these concentrations did not differ within male participants.

The results have shown that treatment with typical antipsychotics or risperidone increased platelet MAO-B activity in female participants with schizophrenia, smokers and non-smokers. Treatment with antipsychotics did not significantly affect concentrations of platelet 5-HT, cholesterol, triglycerides and HDL cholesterol in male and female patients with schizophrenia. Treatment with olanzapine significantly increased LDL cholesterol concentration in smokers with schizophrenia.

In all patients treatment with olanzapine, but not risperidone or other antipsychotics, significantly decreased the number of symptoms determined with the total PANSS scores, and negative symptoms on the PANSS compared to patients treated with other atypical antipsychotics. After subdivision by sex, female patients with schizophrenia treated with olanzapine showed significant decline in symptoms determined with the PANSS positive and PANSS general psychopathology subscales.

This was the first study to simultaneously determine platelet (MAO-B activity and 5-HT concentration) and metabolic (concentrations of cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL- cholesterol) markers in the blood of participants with schizophrenia subdivided according to the sex, smoking status and antipsychotic therapy. The results of the study suggested that platelet MAO-B activity was altered after treatment with typical antipsychotics or risperidone in female patients with schizophrenia, while the concentration of LDL-cholesterol was altered after treatment with olanzapine in smokers with schizophrenia. Other platelet and metabolic markers (concentrations of platelet 5-HT, cholesterol, triglycerides and HDL) were not affected after treatment with olanzapine, risperidone, or other atypical and typical antipsychotics in patients with schizophrenia.

10. PRILOZI

10. PRILOZI

10.1. POPIS KRATICA I OZNAKA

5-HT	Serotonin
5-HT receptori	Serotonergički receptori
AADK	Dekarboksilaza aromatskih aminokiselina
ACD	Acid-citrat dekstroza
ADHD	Poremećaj pažnje s hiperaktivnošću
AHA	Američko društvo za srce
APA	Američka psihijatrijska udruga
BDNF	Moždani neurotrofni čimbenik rasta
CT	Kompjuterizirana tomografija
D2 receptori	Dopaminergički receptori tipa 2
DSM-IV	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje – 4. revizija
DSM-5	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje – 5. revizija
EEG	Elektroencefalografija
EKG	Elektrokardiogram
HDL	Lipoproteini velike gustoće
HZJZ	Hrvatski Zavod za javno zdravstvo
IDF	Međunarodna federacija za dijabetes
ITM	Indeks tjelesne mase
LDL	Lipoproteini male gustoće
LSD	Lizergična kiselina
MAO	Monoaminooksidaza
MAO-A	Monoamonooksidaza tipa A
MAO-B	Monoamonooksidaza tipa B
MetS	Metabolički sindrom
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema
MR	Magnetska rezonanca
ANHLBI	Američki nacionalni institut za srce, pluća i krv
NMDA	N-metil-D-aspartat
PANNS	Skala pozitivnih i negativnih sindroma
PEG	Polietilenglikol
PET	Pozitronska emisijska tomografija
PFC	Prefrontalni korteks
PRP	Plazma bogata trombocitima
PTSP	Posttraumatski stresni poremećaj
SCID	Strukturirani klinički intervju
SERT	Serotoninski transporter
SIPUS	Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina
SŽS	Središnji živčani sustav

Tri-OH	Triptofanhidroksilaza
VLDL	Lipoproteini vrlo male gustoće

10.2. DODATNA TABLICA

Ocjenska ljestvica – positive and negative syndrome scale (PANSS)

pozitivna i negativna sindromska ljestvica

Autori: Stanley R. Kay, dr. sc., Lewis A. Opler, liječnik, dr. sc., Abraham Fiszbein, liječnik

Prijevod: prof.dr.sc. Dragica Kozarić-Kovačić, prof.dr.sc. Nela Pivac

Ocjenski kriteriji:

POZITIVNA LJESTVICA (P)

P1. Sumanutosti. Vjerovanja koja su neosnovana, nerealistična i idiosinkrazijska. Osnova za ocjenu: sadržaj misli iskazanih u intervjuu i njihov utjecaj na socijalne odnose i ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriteriji
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prisutnost jedne ili dvije sumanutosti, koje su neodređene, nejasne i koje se ne održavaju uporno. Sumanutosti ne interferiraju s mišljenjem, socijalnim odnosima ili ponašanjem.
4	Umjereno	Prisutnost ili kaleidoskopskog niza slabo oblikovanih, nestabilnih sumanutosti, ili nekoliko dobro oblikovanih sumanutosti koje povremeno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.
5	Umjereno jako	Prisutnost brojnih dobro oblikovanih sumanutosti koje se uporno održavaju i povremeno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.
6	Jako	Prisutnost stabilnog niza sumanutosti koje su jasne, eventualno sistematizirane, uporno se održavaju i jasno utječu na mišljenje, socijalne odnose ili ponašanje.
7	Ekstremno	Prisutnost stabilnog niza sumanutosti koje su ili u velikoj mjeri sistematizirane, ili jako brojne, i koje dominiraju u većini područja bolesnikovog života. Ovo često rezultira neprimjerenim i neodgovornim djelovanjem koje može čak i ugroziti sigurnost bolesnika ili drugih osoba.

P2. Konceptualna dezorganizacija. Dezorganiziran proces mišljenja karakteriziran prekidima u mišljenju usmjerenim prema cilju navođenja, tj. opširnost, tangencijalnost, gubitak asocijacija, pogrešno zaključivanje, značajna nelogičnost, ili blok misli. Osnova za ocjenu: kognitivno-verbalni procesi vidljivi tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Mišljenje je opsežno, tangencijalno ili nelogično. Postoje određene poteškoće u usmjeravanju misli k cilju i pod pritiskom može doći do slabljenja asocijacija.
4	Umjereno	Sposoban je usmjeriti misli kada su komunikacije kratke i strukturirane, ali se asocijacije gube ili postaju nevažne kada se treba suočiti sa složenijim komunikacijama ili kada je pod minimalnim pritiskom.
5	Umjereno jako	Općenito ima poteškoća s organiziranjem misli što se pokazuje čestim zastranjenjima, prekidanjem ili gubitkom asocijacija čak i kada nije pod pritiskom.
6	Jako	Mišljenje je ozbiljno narušeno i bez unutrašnje konzistencije, što rezultira značajnim zastranjenjima i prekidom procesa mišljenja, što se događa gotovo stalno.
7	Ekstremno	Misli su isprekidane do točke nepovezanosti. Postoji jasan gubitak asocijacija što rezultira potpunim prekidom u komuniciranju, tj. "salata od riječi" ili mutizam.

P3. Halucinatorno ponašanje. Verbalni iskazi ili ponašanje koji ukazuju na opažanja koja nisu nastala pod vanjskim podražajem. Mogu se pojaviti u slušnom, vidnom, njušnom ili tjelesnom području. Osnova za ocjenu: verbalni iskaz i tjelesne manifestacije u toku intervjua kao i podaci o ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Jedna ili dvije jasno oblikovane, ali ne česte halucinacije ili pak brojna neodređena abnormalna opažanja koja ne rezultiraju u iskrivljanju mišljenja i ponašanja.
4	Umjereno	Halucinacije se pojavljuju često, ali ne stalno i bolesnikovo mišljenje i ponašanje su samo minimalno narušeni.
5	Umjereno jako	Halucinacije su učestale, mogu uključivati više nego jedno osjetno područje i imaju tendenciju da iskrivljuju mišljenje i/ili poremete ponašanje. Bolesnik može imati sumanutu interpretaciju ovih iskustava i može na njih emocionalno reagirati, kao i povremeno verbalno.
6	Jako	Halucinacije su prisutne gotovo stalno uzrokujući značajno narušavanje mišljenja i ponašanja. Bolesnik doživljava opažanja stvarnima i njegovo funkcioniranje je otežano čestim emocionalnim i verbalnim odgovorima na njih.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo potpuno preokupiran halucinacijama, koje doslovno dominiraju mišljenjem i ponašanjem. Halucinacije omogućavaju krute sumanute interpretacije i provociraju verbalne odgovore i ponašanja uključujući poslušnost u odnosu na imperativne halucinacije.

P4. Uzbuđenje. Hiperaktivnost koja se očituje kao ubrzano motoričko ponašanje, pojačana pobudljivost na podražaje, pojačana budnost ili neumjerena labilnost raspoloženja. Osnova za ocjenu: manifestacije ponašanja tijekom intervjua kao i podaci o ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Skлонost da bude umjereno uznemiren, pojačano budan, ili blago pobuđen tijekom intervjua, ali bez jasnih epizoda uzbuđenosti ili značajne labilnosti raspoloženja. Govor može biti blago pod pritiskom.
4	Umjereno	Uznemirenost ili pobuđenost je jasno izražena tijekom intervjua, djeluje na govor i opću pokretljivost, ili se povremeno javljaju epizodični napadi uznemirenosti.
5	Umjereno jako	Uočava se značajna hiperaktivnost ili česte provale motornih aktivnosti, koje bolesniku otežavaju mirno sjedenje dulje od nekoliko minuta u bilo koje vrijeme.
6	Jako	Značajna uzbuđenost dominira tijekom intervjua, ograničava pažnju, i do određene mjere utječe na osobne funkcije kao što su uzimanje hrane i spavanje.
7	Ekstremno	Značajna uzbuđenost ozbiljno utječe na uzimanje hrane i spavanje i stvarno onemogućava interpersonalne interakcije. Ubrzanje govora i motoričkih aktivnosti može rezultirati u nekoherentnosti i iscrpljenosti.

P5. Grandioznost. Pretjerana umišljenost i nerealna vjerovanja o superiornosti, uključujući sumanutosti o neuobičajenim vještinama, bogatstvu, znanju, slavi, moći i moralnoj pravičnosti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Određena ekspanzivnost i hvalisavost su evidentni, ali bez očiglednih grandioznih sumanutosti.
4	Umjereno	Osjeća izrazitu i nerealnu superiornost u odnosu na druge. Mogu biti prisutne slabo oblikovane sumanutosti o specijalnom statusu ili sposobnostima, ali bolesnik se ne ponaša u skladu s njima.
5	Umjereno jako	Izražene su očigledne sumanutosti koje se odnose na osobite sposobnosti, status ili moć i utječu na stavove, ali ne i na ponašanje.
6	Jako	Izražene su očigledne sumanutosti o osobitoj superiornosti uključujući više od jednog parametra (bogatstvo, znanje, slava, itd.) i značajno utječu na interakcije i bolesnik se može ponašati u skladu s njima.
7	Ekstremno	Razmišljanjem, interakcijama i ophođenjem dominiraju višestruke sumanutosti o nevjerojatnim sposobnostima, bogatstvu, znanju, slavi, moći i/ili moralnom ugledu, koje mogu poprimiti bizarnu kvalitetu.

P6. Sumnjičavost/Proganjanje. Nerealne ili pretjerane ideje o proganjanju koje se odražavaju u oprezu, nepovjerljivom ponašanju, sumnjičavoj i pojačanoj budnosti, ili otvorene sumanutosti da ga drugi namjeravaju povrijediti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje oprezan ili čak otvoreno nepovjerljiv stav, ali su mu misli, interakcije i ponašanje minimalno pogođeni.
4	Umjereno	Nepovjerljivost je jasno vidljiva i nameće se kroz intervju i/ili ponašanje, ali nema dokaza o sumanutostima proganjanja. Alternativno može postojati indikacija za slabo oblikovane sumanutosti proganjanja, ali one izgleda ne utječu na bolesnikov stav ili interpersonalne odnose.
5	Umjereno jako	Bolesnik pokazuje značajnu nepovjerljivost koja vodi do velikog narušavanja interpersonalnih odnosa, ili ima jasne sumanutosti proganjanja koje imaju ograničen utjecaj na interpersonalne odnose i ponašanje.
6	Jako	Jasno prožimajući sumanutosti proganjanja koje mogu biti sistematizirane i značajno utječu na interpersonalne odnose.
7	Ekstremno	Mreža sistematiziranih sumanutosti proganjanja koje dominiraju u bolesnikovom mišljenju, socijalnim odnosima i ponašanju.

P7. Neprijateljstvo. Verbalna i neverbalna izražavanja bijesa i ljutnje uključujući sarkazam, pasivno agresivno ponašanje, verbalno zlostavljanje i vrijeđanje. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje zamijećeno tijekom intervjua i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Indirektno ili suzdržano očitovanje bijesa, kao su što su sarkazam, neuvažavanje, izraženo neprijateljstvo i povremena iritabilnost.
4	Umjereno	Očituje izrazito neprijateljski stav, pokazujući učestalu iritabilnost i direktnu ekspresiju bijesa i ljutnje.
5	Umjereno jako	Bolesnik je veoma iritabilan i povremeno verbalno zlostavlja ili prijeti.
6	Jako	Nesuradnja i verbalno zlostavljanje ili prijetnje uočljivo utječu na intervju i ozbiljno djeluju na socijalne odnose. Bolesnik može biti nasilan i destruktivan, ali ne napada fizički druge osobe.
7	Ekstremno	Upadljiv bijes rezultira u ekstremnoj nesuradnji, isključujući druge interakcije ili epizodama fizičkog nasilja prema drugima.

NEGATIVNA LJESTVICA (N)

N1. Zatupljen afekt. Smanjen emocionalni odgovor, karakteriziran smanjenjem mimike lica, modulacije osjećaja i komunikacijskih gesta. Osnova za ocjenu: opažanje fizičkih manifestacija afektivnog tona i emocionalne reakcije tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Promjene u mimici lica i komunikacijskim gestama izgledaju pompozne, usiljene, neprirodne ili oskudne u modulaciji.
4	Umjereno	Smanjeni opseg mimike lica i malo izražajnih gesta koje rezultiraju priglupim izgledom.
5	Umjereno jako	Afekt je generalno "tup", samo s nekoliko povremenih promjena u mimici lica i pomanjkanje komunikacijskih gesta.
6	Jako	Uočljiva zaravnjenost i nedostatak emocija pojavljuju se u najvećem dijelu vremena. Mogu postojati nedomulirani ekstremi afektivnog pražnjenja kao što su: uzbuđenje, bijes, ili neodgovarajući nekontrolirani smijeh.
7	Ekstremno	Gotovo su odsutne promjene u mimici lica i pojava komunikacijskih gesta. Bolesnik izgleda da kontinuirano pokazuje oskudan ili "drveni" izraz.

N2. Emocionalno povlačenje. Nedostatak interesa za sudjelovanjem i afektivnim odnosom prema životnim zbivanjima. Osnova za ocjenu: podaci o funkcioniranju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Obično mu nedostaje inicijative i povremeno može pokazivati manjkav interes za zbivanja u okolini.
4	Umjereno	Bolesnik je općenito emocionalno distanciran od okoline i njenih izazova, ali se uz poticaj može uključiti.
5	Umjereno jako	Bolesnik je jasno emocionalno odvojen od osoba i zbivanja u okolini, odbijajući sve napore za uključivanjem. Bolesnik izgleda udaljen, poslušan i besciljan, ali može biti uključen barem na tren u komunikaciju i okrenut osobnim potrebama, ponekad uz pomoć.
6	Jako	Znatan nedostatak interesa i emocionalnog angažiranja koje rezultira ograničenom konverzacijom s drugima i čestim zapostavljanjem osobnih funkcija, za koje je bolesniku neophodan nadzor.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo potpuno povučen, nekomunikativan, i nemaran za osobne potrebe kao rezultat dubokog nedostatka interesa i emocionalnog vezivanja.

N3. Siromaštvo odnosa. Nedostatak interpersonalne empatije, otvorenosti u konverzaciji ili smisla za prisnost, interesa, ili sudjelovanja s osobom koja ga intervjuira. Ovo je vidljivo u interpersonalnoj udaljenosti i smanjenoj verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Konverzacija je okarakterizirana usiljenim, nategnutim i neprirodnim tonom. Može se pojaviti nedostatak emocionalne dubine ili težnja da se ostane na neosobnom, intelektualnom planu.
4	Umjereno	Bolesnik je tipično rezerviran, sa sasvim očitom interpersonalnom distancom. Bolesnik može odgovarati na pitanja mehanički, pokazivati da se dosađuje ili izražavati nezainteresiranost.
5	Umjereno jako	Neuključivanje je očito i jasno ometa produktivnost intervjua. Bolesnik može težiti izbjegavanju kontakta očima ili licem.
6	Jako	Bolesnik je veoma ravnodušan, sa značajnom interpersonalnom distancom. Odgovori su površni i ima malo neverbalnih dokaza o sudjelovanju. Kontakti očima i licem se često izbjegavaju.
7	Ekstremno	Bolesnik je potpuno neangažiran u razgovoru s osobom koja ga intervjuira. Čini se da je bolesnik potpuno indiferentan i dosljedno izbjegava verbalne i neverbalne interakcije tijekom intervjua.

N4. Pasivno/apatično socijalno povlačenje. Smanjen interes i inicijativa u socijalnim interakcijama uslijed pasivnosti, apatije, anergije ili bezvoljnosti. Ovo vodi smanjenim interpersonalnim sudjelovanjima i zanemarivanju aktivnosti svakodnevnog življenja. Osnova za ocjenu: podaci o socijalnom ponašanju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje povremen interes u socijalnim zbivanjima, ali s oskudnom inicijativom. Obično se uključuje s drugima samo kad mu oni pristupe.
4	Umjereno	Pasivno pristaje na većinu socijalnih aktivnosti, ali na nezainteresiran ili mehanički način. Naginje se stopiti s pozadinom.
5	Umjereno jako	Pasivno sudjeluje samo u malom broju aktivnosti i gotovo ne pokazuje interes ili inicijativu. Općenito provodi malo vremena s drugima.
6	Jako	Naginje biti apatičan i izoliran, rijetko sudjeluje u socijalnim aktivnostima i povremeno zapostavlja osobne potrebe. Ima vrlo malo spontanijih socijalnih kontakata.
7	Ekstremno	Duboko apatičan, socijalno izoliran i osobno se zanemaruje.

N5. Teškoće u apstraktnom mišljenju. Smanjena upotreba apstraktno-simboličnog načina mišljenja, što se očituje teškoćama u klasificiranju, oblikovanju generalizacija, i u prevladavanju konkretnog i egocentričnog mišljenja pri rješavanju problemskih zadataka. Osnova za ocjenu: odgovori na pitanja o sličnostima i o interpretaciji poslovice, te upotreba konkretnog nasuprot apstraktnog načina mišljenja tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Sklon je dati doslovne ili personalizirane interpretacije na teže poslovice i može imati određene probleme s konceptima koji su prilično apstraktni ili nejasno povezani.
4	Umjereno	Često koristi konkretan način mišljenja. Ima poteškoća s većinom poslovice i nekim kategorijama. Sklon je biti zbunjen funkcionalnim aspektima i istaknutim karakteristikama.
5	Umjereno jako	Primarno postupa po konkretnom načinu, pokazujući poteškoće s većinom poslovice i mnogim kategorijama.
6	Jako	Nesposoban da uhvati apstraktno značenje bilo koje poslovice ili figurativnih izraza i može formulirati klasifikacije samo za najjednostavnije primjere sličnosti. Mišljenje je ili prazno ili zatvoreno u funkcionalnim aspektima, istaknutim karakteristikama i idiosinkrazijskim interpretacijama.
7	Ekstremno	Može upotrijebiti samo konkretne načine mišljenja. Ne pokazuje nikakvo razumijevanje poslovice, zajedničkih metafora ili poredba i jednostavnih kategorija. Čak i istaknuti i funkcionalni atributi ne služe kao baza za klasifikaciju. Ova procjena može se primijeniti na one koji ne mogu uspostaviti čak ni minimalnu interakciju s ispitivačem, uslijed značajnog kognitivnog oštećenja.

N6. Nedostatak spontanosti i nesmetanog tijeka konverzacije. Smanjenje normalnog tijeka komunikacije povezano s apatijom, bezvoljnošću, defenzivnošću i kognitivnim manjkom.

Ovo se manifestira smanjenom tečnošću i produktivnošću verbalno-interakcijskih procesa. Osnova za ocjenu: kognitivno-verbalni procesi zamijećeni tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	U konverzaciji pokazuje malo inicijative. Bolesnikovi odgovori su kratki i nedotjerani, zahtijevaju direktna i sugestivna pitanja od osobe koja ga intervjuira.
4	Umjereno	Konverzaciji nedostaje slobodan tijek i izgleda neujednačeno ili isprekidano. Često su potrebna sugestivna pitanja da bi se iznudili adekvatni odgovori i produjila konverzacija.
5	Umjereno jako	Bolesnik pokazuje značajan nedostatak spontanosti i otvorenosti, odgovarajući na pitanja samo s jednom ili dvije kratke rečenice.
6	Jako	Bolesnikovi odgovori su ograničeni uglavnom na nekoliko riječi ili kratke fraze da bi namjerno izbjegao ili skratio komunikaciju. (Npr. "Ne znam.", "Ne mogu reći."). Stoga je konverzacija ozbiljno narušena i intervju je visoko neproduktivan.
7	Ekstremno	Verbalni učinak je ograničen, najviše na nekoliko slučajnih izjava što onemogućuje konverzaciju.

N7. Stereotipno mišljenje. Smanjena tečnost, spontanost i fleksibilnost mišljenja što je vidljivo iz rigidnog, ponavljajućeg ili oskudnog sadržaja misli. Osnova za ocjenu: kognitivno verbalni procesi zamijećeni tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Određena rigidnost vidljiva u ponašanju ili vjerovanjima. Bolesnik može odbiti razmotriti alternativne pozicije ili ima poteškoću u prijelazu s jedne ideje na drugu.
4	Umjereno	Konverzacija se okreće oko ponavljajuće teme, regulirajući u teškom prebacivanju na novu temu.
5	Umjereno jako	Mišljenje je rigidno i ponavljajuće do točke kad je konverzacija ograničena na samo dvije ili tri dominante teme, unatoč naporu osobe koja ga intervjuira.
6	Jako	Nekontrolirano ponavljanje zahtjeva, izjava, ideja ili pitanja koje jako narušavaju konverzaciju.
7	Ekstremno	U mišljenju, ponašanju i konverzaciji dominira konstantno ponavljanje određenih ideja ili limitiranih fraza, vodeći ka značajnoj rigidnosti, neprikladnosti i ograničenju u bolesnikovoj komunikaciji.

OPĆA PSIHOPATOLOŠKA LJESTVICA (G)

G1. Somatske brige. Fizičke pritužbe ili vjerovanja u vezi s bolestima ili nefunkcioniranjem tijela. Ovo se može kretati u granicama od neodređenog osjećaja da je bolestan do jasnih sumanutosti o katastrofalnoj tjelesnoj bolesti. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Jasna zabrinutost za zdravlje ili tjelesna pitanja, što se opaža kroz povremena pitanja i željom za razuvjeravanjem.
4	Umjereno	Pritužbe o slabom zdravlju ili tjelesnom nefunkcioniranju, ali bez sumanutih uvjerenja, te pretjerana zabrinutost mogu biti ublaženi uvjeravanjem.
5	Umjereno jako	Bolesnik izražava brojne ili česte žalbe o tjelesnoj bolesti ili tjelesnom nefunkcioniranju, ili pak bolesnik pokazuje jednu ili dvije jasne sumanutosti uključujući ove teme, ali nije preokupiran njima.
6	Jako	Bolesnik je preokupiran s jednom ili nekoliko jasnih sumanutosti o tjelesnoj bolesti ili organskom nefunkcioniranju, ali afektom nije sasvim udubljen u ove teme i misli mu mogu biti odvrćene od osobe koja ga intervjua uz određeni napor.
7	Ekstremno	Mnogobrojne i učestalo prijavljene tjelesne sumanutosti ili samo nekoliko tjelesnih sumanutosti katastrofične prirode koje potpuno dominiraju bolesnikovim afektom i mišljenjem.

G2. Anksioznost. Subjektivno iskustvo napetosti, brige, bojazni ili nemira, koje se kreće u granicama od prekomjerne brige o sadašnjosti ili budućnosti do osjećaja panike. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj tijekom intervjua i odgovarajuće tjelesne manifestacije.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje određenu brigu, prezabrinutost ili subjektivnu uznemirenost, ali nema izvještaja ili dokaza o tjelesnim posljedicama ili posljedicama u ponašanju.
4	Umjereno	Bolesnik prijavljuje jasne simptome uznemirenosti koji su vidljivi kao blage tjelesne manifestacije, npr., fini tremor ruku i prekomjerno znojenje.
5	Umjereno jako	Bolesnik prijavljuje ozbiljne probleme anksioznosti koja ima značajne tjelesne posljedice i posljedice u ponašanju, kao što su značajna napetost, oskudna koncentracija, palpitacije ili narušen san.
6	Jako	Subjektivno stanje gotovo konstantnog straha udruženog s fobijama, značajan nemir i brojne tjelesne manifestacije.
7	Ekstremno	Bolesnikov život je ozbiljno narušen anksioznošću, koja je prisutna gotovo neprekidno i ponekad dostiže panične razmjere ili se manifestira kao pravi panični napadi.

G3. Osjećaj krivnje. Grižnja savjesti ili samooptuživanje za realna ili umišljena nedjela u prošlosti. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj o osjećaju krivnje tijekom intervjua i utjecaj na ponašanje i mišljenje.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Ispitivanjem se može uočiti neodređeni osjećaj krivnje ili samooptuživanje za manji nevažan slučaj, ali bolesnik očigledno nije previše zabrinut.
4	Umjereno	Bolesnik pokazuje vidljivu zabrinutost za svoju odgovornost za realni slučaj u svom životu, ali nije preokupiran time i stav i ponašanje nisu bitno pogođeni.
5	Umjereno jako	Bolesnik pokazuje jak osjećaj krivnje udružen sa samoomalovažavanjem ili vjerovanjem da zaslužuje kaznu. Osjećaji krivnje mogu imati sumanutu osnovu, mogu se javiti spontano, mogu biti izvor za preokupaciju i/ili depresivno raspoloženje, i ne mogu se jednostavno ublažiti od strane osobe koja ga intervjuira.
6	Jako	Silne ideje o krivnji koje poprimaju kvalitetu sumanutosti i vode k stavu beznadnosti ili bezvrijednosti. Bolesnik vjeruje da treba primiti okrutne kazne za nedjela i može čak smatrati svoju sadašnju životnu situaciju kao kaznu.
7	Ekstremno	U bolesnikovom životu dominiraju nestabilne sumanutosti krivnje za koje osjeća da zaslužuju drastičnu kaznu, kao što je doživotni zatvor, tortura ili smrt. Mogu biti pridružene i suicidalne misli ili pripisivanje problema drugih svojim vlastitim nedjelima iz prošlosti.

G4. Napetost. Očite fizičke manifestacije straha, anksioznost i agitacije, kao što su ukočenost, tremor, obilno znojenje i uznemirenost. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj koji svjedoči o anksioznosti, i na toj osnovi o ozbiljnosti tjelesnih manifestacija napetosti opažene tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Stav tijela i kretanja pokazuju laganu zabrinutost, kao što su neznatna ukočenost, povremena uznemirenost, promjene položaja ili fini brzi tremor ruku.
4	Umjereno	Jasna napetost vidljiva je kroz razne manifestacije, kao što su uzvrpoljeno ponašanje, očigledni tremor ruku, obilno znojenje ili nervozni manirizmi.
5	Umjereno jako	Naglašena napetost je evidentna u različitim manifestacijama, kao što su nervozno drhtanje, profuzno znojenje i uznemirenost, ali ponašanje tijekom intervjua nije značajno narušeno.
6	Jako	Naglašena napetost do točke kad su interpersonalni odnosi narušeni. Bolesnik, npr., može biti stalno uzvrpoljen, nesposoban da ostane miran kroz duže razdoblje ili hiperventilira.
7	Ekstremno	Primjetna napetost koja se manifestirana znacima panike i velikim motoričkim ubrzanjem, kao što su brzo nemirno hodanje i nemogućnost zadržavanja u sjedećem položaju dulje od jedne minute, što onemogućava kontinuiranu konverzaciju.

G5. Manirizmi i stav tijela. Neprirodni pokreti ili držanje tijela karakterizirani nezgrapnošću, neprirodnošću, dezorganiziranim ili bizarnim izgledom. Osnova za ocjenu: opažanje tjelesnih manifestacija tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Lagana nespretnost u kretanjima ili manja rigidnost u stavu tijela.
4	Umjereno	Kretanja su značajno nespretna ili nezgrapna, ili se neprirodni stav tijela održava kraće vremensko razdoblje.
5	Umjereno jako	Uočavaju se povremeni bizarni rituali ili iskrivljeni stav tijela, ili se jedna abnormalna pozicija održava kroz dulja vremenska razdoblja.
6	Jako	Česta ponavljanja bizarnih rituala, manirizama ili stereotipnih kretnji, ili se iskrivljen stav tijela održava kroz dulja vremenska razdoblja.
7	Ekstremno	Funkcioniranje je ozbiljno narušeno gotovo konstantnim ritualnim, maniriranim ili stereotipnim kretanjima ili jednim neprirodno nepromjenljivim stavom tijela koji se održava većinu vremena.

G6. Depresija. Osjećaji tuge, obeshrabrenosti, bespomoćnosti i pesimizma. Osnova za ocjenu: verbalni izvještaj o depresivnom raspoloženju za vrijeme intervjua i njegov uočeni utjecaj na držanje i ponašanje prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pokazuje određenu tugu ili obeshrabrenost samo na upit, ali nema dokaza o depresiji u općem držanju ili ponašanju.
4	Umjereno	Jasni osjećaji tuge ili beznađa, koji mogu biti spontano otkriveni, ali depresivno raspoloženje nema velik utjecaj na ponašanje ili socijalno funkcioniranje, i bolesnika se obično može oraspoložiti.
5	Umjereno jako	Vidljivo depresivno raspoloženje je udruženo s očiglednom tugom, pesimizmom, gubitkom socijalnog interesa, psihomotornom retardacijom uz određene smetnje apetita i spavanja. Bolesnika se ne može lako oraspoložiti.
6	Jako	Primjetno depresivno raspoloženje je udruženo s kontinuiranim osjećajima jada, povremenim plakanjem, osjećajem beznađa ili bezvrijednosti. Dodatno, postoji velik utjecaj na apetit i/ili spavanje kao i na normalne motorne i socijalne funkcije, s mogućim znacima samozapuštanja.
7	Ekstremno	Depresivni osjećaji ozbiljno interferiraju s većinom važnih funkcija. Manifestacije uključuju često plakanje, jako izražene tjelesne simptome, oštećenu koncentraciju, psihomotornu retardaciju, pad socijalnih interesa, samozapuštanje, moguće depresivne ili nihilističke sumanutosti, i/ili moguće suicidalne misli ili akcije.

G7. Motorna retardacija. Redukcija u motornoj aktivnosti koja je vidljiva u usporavanju ili smanjivanju kretnji i govora, smanjenom reagiranju na podražaje i reduciranom tonusu tijela. Osnova za ocjenu: manifestacije tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Slabo, ali primjetno smanjenje brzine kretnji i govora. Bolesnik može biti nešto manje produktivan u konverzaciji i gestama.
4	Umjereno	Bolesnik je jasno spor u kretnjama, govor može biti okarakteriziran oskudnom produktivnošću, uključujući dugu latenciju odgovora, produžene pauze ili usporenje brzine hoda.
5	Umjereno jako	Primjetna redukcija u motornoj aktivnosti čini komunikaciju visoko neproduktivnom ili ograničava funkcioniranje u socijalnim ili profesionalnim situacijama. Bolesnik se obično može zateći u sjedećem ili ležećem položaju.
6	Jako	Kretnje su ekstremno usporene, rezultirajući u minimalnim aktivnostima i govoru. Konkretno, provodi dan u beskorisnom sjedenju ili ležanju.
7	Ekstremno	Bolesnik je gotovo u potpunosti nepokretan i gotovo ne odgovara na vanjske podražaje.

G8. Nesuradljivost. Aktivno odbijanje da se pokori volji njemu značajnih osoba, uključujući osobu koja ga intervjuira, osoblje bolnice ili obitelj, što može biti udruženo s nepovjerenjem, obrambenim stavom, tvrdoglavošću, negativizmom, odbijanjem autoriteta, neprijateljstvom ili ratobornošću. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje zapaženo tijekom intervjua kao i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Pridržava se obrasca ozlojeđenosti, nestrpljivosti ili sarkazma. Može neuvredljivo prigovoriti osjetljivom ispitivanju tijekom intervjua.
4	Umjereno	Povremena potpuna odbijanja da se pokori normalnim socijalnim zahtjevima kao što su pospremanje svog kreveta, sudjelovanje planiranim programima, itd. Bolesnik može pokazati neprijateljstvo, obrambeni stav, ili negativno ophođenje, ali obično se može djelovati na njega.
5	Umjereno jako	Bolesnik je često nesuradljiv na zahtjeve svoje okoline i može biti okarakteriziran od drugih kao "izopćenik" ili kao čovjek koji ima "problem s ponašanjem". Nesuradnja se ogleda u očiglednim obrambenim stavovima ili iritabilnošću prema osobi koja ga intervjuira, te mogućom nespremnosti za odgovaranje na mnoga pitanja.
6	Jako	Bolesnik je izraženo nesuradljiv, negativističan, moguće i ratoboran. Odbija se pokoriti većini socijalnih zahtjeva i može biti nespreman da započne ili završi cijeli intervju.
7	Ekstremno	Aktivni otpor koji ozbiljno utječe gotovo na sva bitnija područja funkcioniranja. Bolesnik može odbiti bilo kakve socijalne radnje, njegovanje osobne higijene, razgovor s članovima obitelji, i barem kratko sudjelovanje u intervjuu.

G9. Neobičan sadržaj misli. Mišljenje je okarakterizirano neobičnim, fantastičnim ili bizarnim idejama, počevši od izoliranih ili atipičnih do onih koje su iskrivljene, nelogične i očigledno apsurdne. Osnova za ocjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Sadržaj misli je malo neobičan ili idiosinkrazijski, ili su uobičajene misli formulirane u jednom neobičnom kontekstu.
4	Umjereno	Ideje su često iskrivljene i povremeno se čine bizarnima.
5	Umjereno jako	Bolesnik pokazuje puno čudnih i fantastičnih misli (npr., da je usvojeni kraljev sin, da je bjegunac od smrtne kazne i sl.) ili one koje su očigledno apsurdne (npr., da ima stotinjak djece, da prima radio poruke iz nekog drugog svemira kroz zubnu plombu i sl.).
6	Jako	Bolesnik izražava mnoge nelogične ili apsurdne ideje ili ideje koje imaju osobito bizarni karakter (npr., da ima tri glave, da je posjetilac s neke druge planete i sl.).
7	Ekstremno	Mišljenje obiluje apsurdima, bizarnostima ili grotesknim idejama.

G10. Dezorijentacija. Nedostatak svijesti o svom odnosu prema okolini, uključujući osobe, mjesta i vrijeme što se može javiti uslijed konfuzije ili povlačenja. Osnova za ocjenu: odgovori na pitanja o orijentaciji u intervjuu.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Opća orijentacija je adekvatna, ali ima određenih poteškoća s pojedinostima. Na primjer, bolesnik zna svoju lokaciju, ali ne zna adresu ulice; zna imena bolničkog osoblja, ali ne i njihove funkcije; zna mjesec, ali miješa dan u tjednu sa susjednim danom; ili pogriješi datum za više od dva dana. Može postojati sužavanje interesa, što je uočeno od strane obitelji, s neposrednom, ali ne i širom okolinom, kao što je nemogućnost da se identificira osoblje, ali ne i župan, guverner ili predsjednik.
4	Umjereno	Samo je djelomično uspješan u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Na primjer, bolesnik zna da je u bolnici, ali ne zna ime bolnice; zna ime svog grada, ali ne i dio grada ili četvrt; zna ime svog terapeuta, ali ne i puno drugih direktno uključenih zdravstvenih radnika; zna godinu i godišnje doba, ali nije siguran koji je mjesec.
5	Umjereno jako	Značajan neuspjeh u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Bolesnik ima samo nejasan dojam gdje se nalazi i ne poznaje većinu ljudi u svojoj okolini. Može identificirati točno ili približno godinu, ali ne zna tekući mjesec, dan u tjednu, ili čak i godišnje doba.
6	Jako	Znatan neuspjeh u prepoznavanju osoba, mjesta ili vremena. Na primjer, bolesnik ne zna gdje se nalazi; brka datum za više od jedne godine; može imenovati samo jednu ili dvije osobe u svom sadašnjem životu.
7	Ekstremno	Bolesnik izgleda kompletno dezorijentiran u pogledu osoba, mjesta i vremena. Postoji velika konfuzija ili kompletno ignoriranje njegove lokacije, tekuće godine i čak većine poznatih osoba kao što su roditelji, supruga/suprug, prijatelji i terapeut.

G11. Oskudna pažnja. Nedostatak u fokusiranju budnosti, što se manifestira u oskudnoj koncentraciji, udaljavanjem od unutarnjih i vanjskih podražaja i poteškoćama u obuzdavanju, održavanju ili mijenjanjem pažnje na novi podražaj. Osnova za ocjenu: manifestacije tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Ograničena koncentracija koja se očituje u povremenoj rastresenosti ili kolebanju pažnje potkraj intervjua.
4	Umjereno	Konverzacija je pod utjecajem sklonosti da bude lako rastrojena, poteškoće u duljem održavanju koncentracije na danoj temi, ili problemi pri skretanju pažnje na nove teme.
5	Umjereno jako	Konverzacija je ozbiljno sputana oskudnom koncentracijom, rastrojenošću i poteškoćama u pravovremenom mijenjanju pažnje.
6	Jako	Bolesnikova pažnja može biti privučena samo na nekoliko trenutaka ili s velikim trudom, radi znatnog ometanja od unutarnjih ili vanjskih podražaja.
7	Ekstremno	Pažnja je toliko isprekidana da je čak i kratka konverzacija nemoguća.

G12. Nedostatak rasuđivanja i uvida. Smanjenje svjesnosti ili razumijevanja vlastitog psihijatrijskog stanja i životne situacije. Evidentirano je u neuspjehu da se prepozna prošla ili sadašnja psihijatrijska bolest ili simptom, u negiranju potrebe za psihijatrijskom hospitalizacijom ili liječenjem, odlukama karakteriziranim slabim prosuđivanjem u nerealnom kratkoročnom i dugoročnom planiranju. Osnova za ocjenu: izražaj tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prepoznaje da ima psihijatrijsku bolest, ali jasno umanjuje njezinu ozbiljnost, indikacije za liječenjem, ili važnost u poduzimanju mjera da bi se izbjeglo vraćanje na staro stanje. Planiranje budućnosti može biti slabo razumljivo.
4	Umjereno	Bolesnik pokazuje samo neodređeno ili površno prepoznavanje bolesti. Mogu postojati fluktuacije u priznanju bolesti, ili snižena svjesnost o važnim simptomima koji su prisutni, kao što su sumanutosti, dezorganizacija mišljenja, sumnjičavost i socijalno povlačenje. Bolesnik može racionalizirati potrebu za liječenjem u smislu oslobađanja manjih simptoma kao što su anksioznost, napetost ili poteškoće sa spavanjem.
5	Umjereno jako	Prepoznaje prošli, ali ne i sadašnji psihijatrijski poremećaj. Ako ga se izazove, bolesnik može priznati prisutnost nekih nepovezanih ili nebitnih simptoma koje nastoji objasniti netočnom interpretacijom ili sumanutim mišljenjem. Potreba za psihijatrijskim liječenjem također prolazi neprepoznatom.
6	Jako	Bolesnik negira da ima bolest. Ne priznaje prisutnost bilo kakvih psihijatrijskih simptoma u prošlosti i sadašnjosti i prema tome negira potrebu za liječenjem i hospitalizacijom.
7	Ekstremno	Izrazito negiranje prošle i sadašnje psihijatrijske bolesti. Trenutnoj hospitalizaciji i liječenju dana je sumanuta interpretacija (kao kazna za nedjela, proganjanje od mučitelja, itd.) i stoga bolesnik može odbijati suradnju s terapeutima, lijekove ili ostale aspekte liječenja.

G13. Poremećaj volje. Poremećaj u voljnoj inicijativi, održavanju i kontroliranju vlastitih misli, ponašanju, pokretima i govoru. Osnova za ocjenu: sadržaj misli i ponašanje uočeno tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Postoje dokazi o neznatnoj neodlučnosti u konverzaciji i mišljenju, koji mogu poremetiti u manjoj mjeri verbalne i kognitivne procese.
4	Umjereno	Bolesnik je često ambivalentan i pokazuje jasne poteškoće u donošenju odluka. Konverzacija može biti obilježena promjenama u mišljenju, i kao rezultat toga, verbalno i kognitivno funkcioniranje su jasno narušeni.
5	Umjereno jako	Poremećaj volje interferira s mišljenjem i ponašanjem. Bolesnik pokazuje jasno izraženu neodlučnost koja narušava inicijativu, kontinuitet socijalnih i motornih radnji, što isto tako može biti vidljivo u usporencju govora.
6	Jako	Poremećaj volje interferira s ispunjavanjem jednostavnih, automatskih motornih funkcija, kao što su oblačenje i dotjerivanje, i značajno utječe na govor.
7	Ekstremno	Gotovo potpun neuspjeh u upotrebi volje evidentan je u značajnoj inhibiciji kretnji i govora te rezultira nepokretnošću i/ili mutizmom.

G14. Slaba kontrola impulsa. Neuređena regulacija i kontrola akcija ili unutarnjih poriva, što rezultira iznenadnim, nemoduliranim, samovoljnim ili krivo usmjerenim pražnjenjem napetosti i emocija bez obzira na posljedice. Osnova za ocjenu: ponašanje tijekom intervjua i prema podacima djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Bolesnik je sklon bijesu i frustraciji kada se suoči sa stresom ili pri uskraćenoj gratifikaciji, ali rijetko reagira na impuls.
4	Umjereno	Bolesnik postaje ljutit i verbalno zlostavlja na minimalnu provokaciju. Može povremeno prijetiti, postati destruktivan, ili imati jednu ili dvije epizode koje uključuju fizičku konfrontaciju ili manje svađe.
5	Umjereno jako	Bolesnik pokazuje višekratne epizode impulzivnosti koje uključuju verbalno zlostavljanje, uništavanje imovine ili fizičke prijetnje. Postoje jedna ili dvije epizode koje uključuju ozbiljan napad za koje bolesnik zahtjeva izolaciju, fizičko ograničenje ili sedative.
6	Jako	Bolesnik je često impulzivno agresivan, prijeti, postavlja zahtjeve i postaje destruktivan bez neke jasne brige o posljedicama. Pokazuje napadno ponašanje i može isto tako biti seksualno uvredljiv i vjerojatno ponašanjem odgovara na imperativne halucinacije.
7	Ekstremno	Bolesnik pokazuje ubilačke napade, seksualnu prijetnju, ponavljajuću brutalnost ili autoagresivno ponašanje. Zahtjeva konstantni nadzor ili vanjsku fiksaciju zbog nemogućnosti da kontrolira opasne impulse.

G15. Zaokupljenost. Preokupiranost unutarnjim stvorenim mislima i osjećajima s autističnim iskustvima, gubitkom realne orijentacije i adaptivnog ponašanja. Osnova za ocjenu: interpersonalno ponašanje uočeno tijekom intervjua.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Prekomjerno okretanje prema osobnim zahtjevima i problemima, tako da se konverzacija mijenja u smjeru egocentričnih tema i postoji smanjeni interes prema drugima.
4	Umjereno	Bolesnik povremeno ostavlja dojam samozaokupljenosti kao da fantazira, ili kao da je uključen u unutarnja iskustva koja u manjoj mjeri interferiraju s komunikacijom.
5	Umjereno jako	Bolesnik često izgleda angažiran autističnim iskustvima što se pokazuje kroz ponašanje koje značajno utječe na socijalne i komunikacijske funkcije, kao što su prisutnost ukočenog pogleda, mrmljanje ili pričanje sa samim sobom, ili uključivanje u stereotipne motoričke obrasce.
6	Jako	Značajna preokupacija autističnim iskustvima koja ozbiljno ograničavaju koncentraciju, sposobnost za konverzaciju i orijentaciju u okolini. Bolesnik često može biti viđen kako se smijulji, smije, mrmlja, priča ili viče sam na sebe.
7	Ekstremno	Značajna zaokupljenost autističnim iskustvima koja temeljno utječu na sva bitna područja ponašanja. Bolesnik na halucinacije može konstantno odgovarati verbalno ili ponašajno i pokazati sniženu svjesnost za druge ljude i za vanjski okoliš.

G16. Aktivno socijalno izbjegavanje. Smanjeno socijalno uključivanje udruženo s neosnovanim strahom, neprijateljstvom ili nepovjerenjem. Osnova za ocjenu: podaci o socijalnom funkcioniranju od strane djelatnika primarne zdravstvene zaštite ili članova obitelji.

	Ocjena	Kriterij
1	Odsutno	Definicija se ne primjenjuje.
2	Minimalno	Upitna patologija; može biti na gornjoj granici normale.
3	Blago	Bolesnik izgleda nelagodno u prisutnosti drugih i preferira da vrijeme provodi sam, iako sudjeluje u socijalnim interakcijama kada ima potrebu.
4	Umjereno	Bolesnik bezvoljno slijedi sve ili većinu socijalnih aktivnosti, ali mora ga se nagovarati ili ih može prekinuti prijevremeno zbog anksioznosti, sumnjičavosti ili neprijateljstva.
5	Umjereno jako	Bolesnik plačljivo ili ljutito izbjegava mnoge socijalne interakcije unatoč nagovaranjima drugih da se uključi. Sklon je provoditi vrijeme sam, nestrukturirano.
6	Jako	Bolesnik zbog straha, neprijateljstva ili nepovjerenja sudjeluje u samo nekoliko socijalnih aktivnosti. Kada mu se priče, bolesnik pokazuje silnu tendenciju da prekine interakcije i općenito izgleda da se izolira od drugih.
7	Ekstremno	Bolesnik ne može biti uključen u socijalne aktivnosti zbog jasno izraženog straha, neprijateljstva ili sumanutosti proganjanja. Izbjegava sve interakcije do te mjere da ostaje izoliran od drugih.

11. ŽIVOTOPIS

11. ŽIVOTOPIS

Jasminka Bektić Hodžić, rođena je 15. lipnja 1976. godine u Zagrebu. Osnovnu školu završila je u Bratuncu, Bosna i Hercegovina, te srednju školu za medicinske sestre „Mlinarska“ u Zagrebu. Od 1995. do 1996. godine radila je u Klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ i Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Od 1996. godine radi u Klinici za psihijatriju Vrapče.

Na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu 2007. godine završila dodiplomski studij sestrinstva, te 2012. godine završila Specijalistički diplomski studij Psihijatrijsko sestrinstvo. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2015. godine završila je Sveučilišni diplomski studij sestrinstva. 2017. godine upisala je poslijediplomski interdisciplinarni doktorski studij Molekularne bioznanosti, Sveučilište J.J. Strossmayer Osijek, Institut Ruđer Bošković, Zagreb.

Od 2014. godine je polaznica edukacije iz psihoterapijske škole grupne analize na Institutu za grupnu analizu u Zagrebu. 2020. godine završila je edukaciju iz psihoterapijske škole logoterapije.

Nastavnu aktivnost započela je 2011. godine kada je izabrana u suradničko zvanje asistenta kao naslovno zvanje na Katedri za zdravstvenu njegu pri Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu, iz područja zdravstvene njege psihijatrijskog bolesnika i zdravstvene njege starijih osoba. Od 2014. godine je mentor pripravnika na Klinici za psihijatriju Vrapče.

2009. završila je tečaj za suradnika za kvalitetu u Ustanovi za certificiranje Oscar Educos. 2015. godine završila tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije „Psihološki aspekti u palijativnoj skrbi“, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 2017. završila je program „Twinning projekt Zaštita mentalnog zdravlja u zajednici“ i program „Edukacija mentora za medicinske sestre i primalje u zdravstvenom sustavu u Hrvatskoj i provedba obrazovnog curriculumusa usklađenog s Direktivom 2005/36/EC“.

Članica je Hrvatske udruge medicinskih sestara, Psihijatrijskog društva medicinskih sestara i tehničara i Hrvatske udruge za Alzheimerovu bolest. Dobitnica je nagrade 2015. godine „Dekanova nagrada za postignut uspjeh u ak./god. 2014/2015“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.