

# Povezanost čimbenika upale i kliničke slike u bolesnika sa shizofrenijom, depresivnim ili bipolarnim poremećajem

---

**Kovak Mufić, Ana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:677791>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerađivanja 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





UNIVERSITY OF ZAGREB  
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Ana Kovak Mufić

**RELATIONSHIP BETWEEN SERUM  
INFLAMMATORY FACTORS  
AND CLINICAL PRESENTATION OF  
SCHIZOPHRENIA, DEPRESSIVE  
DISORDER OR BIPOLAR DISORDER**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2016.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana Kovak Mufić

**POVEZANOST ČIMBENIKA UPALE I  
KLINIČKE SLIKE U BOLESNIKA SA  
SHIZOFRENIJOM, DEPRESIVNIM ILI  
BIPOLARNIM POREMEĆAJEM**

DOKTORSKI RAD

Mentor: Doc. dr. sc. Dalibor Karlović, dr.med.

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena pod vodstvom doc.dr.sc. Dalibora Karlovića, specijalista psihijatra i užeg specijalista biologijske psihijatrije, pročelnika Katedre za psihijatriju s medicinskom psihologijom Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

*Zahvaljujem mentoru, doc. dr.sc. Daliboru Karloviću na uloženom trudu i pomoći u svim segmentima tijekom izrade disertacije te osoblju Klinike za psihijatriju i Kliničkog zavoda za kemiju KBC „Sestre milosrdnice“ koji su pridonijeli nastanku ovog rada.  
Osobito zahvaljujem mojoj obitelji na strpljenju i podršci.*

## SAŽETAK

Prema hipotezi o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja, depresivni poremećaj, shizofrenija i bipolarni poremećaj različite su kliničke manifestacije jedinstvenog patofiziološkog procesa. Dosadašnja istraživanja su pokazala povezanosti čimbenika upale s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem. Klinička slika navedenih poremećaja upućuje na aktivnost imunološkog sustava. Do sada nije objavljena studija, koja bi obuhvatila sve navedene psihijatrijske poremećaje obzirom na citokinu hipotezu depresije, shizofrenije i bipolarnog poremećaja te ispitala je li upalni proces zajednički patofiziološki mehanizam, odnosno radi li se o kontinuumu.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati koncentracije IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a u bolesnika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem, te usporediti koncentracije s koncentracijama navedenih čimbenika upale u kontrolnoj skupini. Sljedeći cilj bio je ispitati povezanost koncentracija čimbenika upale s težinom kliničke slike u bolesnika s depresijom, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem.

Prema našim rezultatima, statistički je dokazana razlika u koncentracijama IL-6 u depresivnih bolesnika i bolesnika s bipolarnim poremećajem. Dokazana je statistički značajna razlika u koncentracijama TNF- $\alpha$  u sve tri skupine bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu. Dokazana je razlika koncentracije CRP-a u skupini depresivnih bolesnika u odnosu na kontrolu skupinu.

Težina kliničke slike bipolarnog poremećaja statistički je značajno povezana s koncentracijom TNF- $\alpha$ , dok u slučaju kliničke slike depresivnog poremećaja i shizofrenije nije dokazana povezanost. Također nije dokazana povezanost IL-6 i CRP-a s težinom kliničke slike ispitivanih poremećaja.

Sukladno našim rezultatima, povezanost IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP i kliničke slike depresivnog poremećaja, shizofrenije i bipolarnog poremećaja nije potvrdila hipotezu o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja. TNF- $\alpha$  je potencijalni biomarker za depresivni poremećaj, shizofreniju i bipolarni poremećaj što daljnja istraživanja trebaju potvrditi.

# POVEZANOST ČIMBENIKA UPALE I KLINIČKE SLIKE U BOLESNIKA SA SHIZOFRENIJOM, DEPRESIVNIM ILI BIPOLARNIM POREMEĆAJEM

## SAŽETAK

**Uvod:** Prema konceptu kontinuuma psihoze smatra se da shizofrenija, depresivni i bipolarni poremećaj predstavljaju različite kliničke manifestacije zajedničkog patofiziološkog mehanizma. Novija istraživanja su dokazala povišene serumske koncentracije upalnih čimbenika u bolesnika sa shizofrenijom, depresivnim poremećajem i bipolarnim poremećajem. Klinička slika navedenih poremećaja također ih povezuje s aktivacijom imunoloških procesa. Koliko je poznato, do sada nije objavljena studija koja bi objedinila sve navedene poremećaje u svjetlu citokine hipoteze i ispitala je li upala mogući zajednički patofiziološki mehanizam kontinuuma psihoze. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati serumske koncentracije IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a u bolesnika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem te usporediti dobivene koncentracije sa serumskim koncentracijama IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a u ispitanika iz kontrolne skupine. Sljedeći korak bio je ispitati povezanost serumske koncentracije upalnih čimbenika s težinom kliničke slike u bolesnika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem.

**Metode:** U istraživanje je uključeno ukupno 245 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, podijeljenih u četiri skupine: 51 zdravi dobrovoljac u kontrolnoj skupini, 76 ispitanika s dijagnozom shizofrenije, 84 ispitanika s dijagnozom depresivnog poremećaja i 34 ispitanika s dijagnozom bipolarnog poremećaja. Dijagnoze i težina simptoma su procijenjene pomoću psihijatrijskih ocjenskih ljestvica MINI, PANSS, HAMD i YMRS. IL-6 je određivan standardiziranom metodom ELISA, TNF- $\alpha$  je određivan imunoenzimskom metodom, a CRP je određivan imunoturbidimetrijskom metodom.

**Rezultati:** Postoji statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama IL-6 između bolesnika s depresivnim poremećajem i bolesnika s bipolarnim poremećajem. Također je dobivena statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama TNF- $\alpha$  između sve tri skupine bolesnika i kontrolne skupine. Nadalje, dobivena je statistički značajna razlika između serumskih koncentracija CRP-a u skupini bolesnika s depresivnim poremećajem i u kontrolnoj skupini.

Serumska koncentracija TNF- $\alpha$  je u korelaciji s težinom simptoma bipolarnog poremećaja, dok u slučaju težine simptoma shizofrenije ili depresivnog poremećaja nismo našli povezanost. Nadalje, nije nađena korelacija između serumskih koncentracija IL-6 i CRP-a i težine simptoma shizofrenije, depresivnog ili bipolarnog poremećaja.

**Zaključak:** Prema našim rezultatima, povezanost serumske koncentracije IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a s težinom kliničke slike shizofrenije, depresivnog ili bipolarnog poremećaja nije potvrdila hipotezu o kontinuumu psihoze. TNF- $\alpha$  bi potencijalno mogao biti biomarker za ispitivane psihijatrijske poremećaje, što je predmet budućih istraživanja.

# **RELATIONSHIP BETWEEN SERUM INFLAMMATORY FACTORS AND CLINICAL PRESENTATION OF SCHIZOPHRENIA, DEPRESSIVE OR BIPOLAR DISORDER**

## **SUMMARY**

**Background:** According to a concept of continuum of psychosis, it is postulated that schizophrenia, depressive disorder and bipolar disorder represent different clinical presentations of a common pathophysiological mechanism. Recent studies have proven increased serum concentrations of inflammatory markers in patients with schizophrenia, depressive disorder and bipolar disorder. Clinical presentation of given disorders links them to an activation of immunological processes as well. Up to our best knowledge, comprehensive study of all mentioned psychiatric conditions in light of cytokine hypothesis has not been published yet in order to assess whether inflammation could have been a common pathophysiological mechanism in terms of continuum of psychosis. The aim of this research was to investigate serum concentrations of IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP in patients with depressive disorder, schizophrenia and bipolar disorder, and to compare given concentrations with serum concentrations of IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP in a control group. The next step was to investigate the relationship of serum concentrations of inflammatory markers with severity of symptoms in patients with depression, schizophrenia and bipolar disorder.

**Methods:** Study included a total of 245 subjects, aged 18 to 60, divided into four study groups: 51 healthy subjects in control group, 76 subjects diagnosed with schizophrenia, 84 subjects diagnosed with depressive disorder, and 34 subjects diagnosed with bipolar disorder. Diagnoses and severity of symptoms were assessed with psychiatric diagnostic rating scales MINI, PANSS, HAMD and YMRS. IL-6 was determined by standardized ELISA procedure, TNF- $\alpha$  was determined by immunoenzyme method, and CRP was determined by immunoturbidimetric method.

**Results:** There is a statistically proven difference of serum concentrations of IL-6 between patients with depressive disorder and patients with bipolar disorder. Difference of serum concentrations of TNF- $\alpha$  between all three investigated groups of patients and control group is statistically proven. Difference of serum concentration of CRP between patients with depressive disorder and control group is statistically proven as well.



Serum concentration of TNF- $\alpha$  is in correlation with severity of symptoms of bipolar disorder, while in case of severity of symptoms of schizophrenia and depressive disorder we found no correlation. Moreover, we observed no correlation between serum concentrations of IL-6 and CRP with severity of symptoms of schizophrenia, depressive disorder or bipolar disorder.

**Conclusion:** According to our results, the relationship between serum concentrations of IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP and clinical presentation of schizophrenia, depressive disorder and bipolar disorder did not prove continuum hypothesis. TNF- $\alpha$  could be a potential marker for investigated psychiatric disorders which is a subject for further investigation.

**KLJUČNE RIJEČI:**

Shizofrenija, depresivni poremećaj, bipolarni poremećaj, kontinuum, čimbenici upale

## SADRŽAJ

1. UVOD	2
1.1. KONCEPT KONTINUUMA PSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA NASUPROT KRAEPELINOVOJ DIHOTOMIJI	3
1.1.2. Obiteljske studije	6
1.2. CITOKINI	7
1.3. DEPRESIVNI POREMEĆAJ	10
1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA	11
1.3.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I KLINIČKA SLIKA	11
1.3.3. ETIOLOGIJA DEPRESIJE	15
1.3.3.1. Biologijski čimbenici u etiologiji depresivnog poremećaja	15
1.3.3.1.1. Neurotransmitterska hipoteza depresije	15
1.3.3.1.2. Neuroendokrina hipoteza depresije	17
1.3.3.1.3. Citokina hipoteza depresije	18
1.3.3.1.4. Neurotrofna hipoteza depresije	19
1.3.3.2. Genetički čimbenici u etiologiji depresije	20
1.3.3.3. Psihosocijalni čimbenici i genetička istraživanja	20
1.4. SHIZOFRENIJA	22
1.4.1. EPIDEMIOLOGIJA SHIZOFRENIJE	24
1.4.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I KLINIČKA SLIKA	24
1.4.3. ETIOLOGIJA SHIZOFRENIJE	28
1.4.3.1. Genetički čimbenici u etiologiji shizofrenije	28
1.4.3.2. Okolinski čimbenici u etiologiji shizofrenije	29
1.4.3.3. Biologijski čimbenici u etiologiji shizofrenije	30
1.4.3.3.1. Neurotransmitterske hipoteze shizofrenije	31
1.4.3.3.2. Neurodegenerativna hipoteza shizofrenije	32
1.4.3.3.3. Neurorazvojna hipoteza shizofrenije	33
1.4.3.3.4. Neuroendokrina hipoteza shizofrenije	34
1.4.3.3.5. Citokina hipoteza shizofrenije	34

1.5. BIPOLARNI POREMEĆAJ	37
1.5.1. EPIDEMIOLOGIJA BIPOLARNOG POREMEĆAJA	38
1.5.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I KLINIČKA SLIKA	39
1.5.3. ETIOLOGIJA BIPOLARNOG POREMEĆAJA	43
1.5.3.1. Biologijski čimbenici u etiologiji bipolarnog poremećaja	44
1.5.3.1.1. Neurotransmitterske hipoteze i hipoteze vezane uz sustav drugog glasnika	44
1.5.3.1.2. Citokina hipoteza bipolarnog poremećaja	45
1.5.3.1.3. Disfunkcija mitohondrija i oksidativni stres	47
1.5.3.2. Genetički čimbenici u etiologiji bipolarnog poremećaja	48
1.5.3.3. Neuroradiološke studije u bipolarnom poremećaju	50
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	51
2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	52
2.2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	52
3. ISPITANICI I POSTUPCI	54
3.1. ISPITANICI	55
3.2. DIJAGNOSTIČKI INSTRUMENTI	56
3.2.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)	56
3.2.2. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresivju (HAMD)	57
3.2.3. Youngova ocjenska ljestvica za maniju (YMRS)	57
3.2.4. Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS)	58
3.3. METODOLOGIJA ODREĐIVANJA ISPITIVANIH LABORATORIJSKIH PARAMETARA	59
3.3.1. Princip kvantitativnog određivanja IL-6 metodom ELISA	59
3.3.2. Princip kvantitativnog određivanja TNF- $\alpha$ automatiziranim imunoenzimskim postupkom	60
3.3.3. Principi imunoturbidimetrijskog testa kvantitativnog određivanja CRP-a	60
3.4. STATISTIČKE METODE	61
4. REZULTATI	62
4.1. SOCIODEMOGRAFSKA I KLINIČKA OBILJEŽJA ISPITANIKA	63

4.2. TEŽINA KLINIČKE SLIKE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA, SHIZOFRENIJE I BIPOLARNOG POREMEĆAJA	65
4.3. KONCENTRACIJE ČIMBENIKA UPALE IL-6, TNF- $\alpha$ I CRP-a U SKUPINAMA BOLESNIKA S DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM, SHIZOFRENIJOM, BIPOLARNIM POREMEĆAJEM I U KONTROLNOJ SKUPINI	66
4.4. POVEZANOST TEŽINE KLINIČKE SLIKE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA, SHIZOFRENIJE I BIPOLARNOG POREMEĆAJA S KONCENTRACIJAMA UPALNOG ČIMBENIKA IL-6	69
4.4.1. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD) i tipovi depresivnog poremećaja	69
4.4.2. Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS)	70
4.4.3. Youngova ocjenska ljestvica za maniju (YMRS)	71
4.4.4. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju u bipolarnom poremećaju (HAMD-BP)	72
4.5. POVEZANOST TEŽINE KLINIČKE SLIKE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA, SHIZOFRENIJE I BIPOLARNOG POREMEĆAJA S KONCENTRACIJAMA UPALNOG ČIMBENIKA TNF- $\alpha$	72
4.5.1. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD) i tipovi depresivnog poremećaja	72
4.5.2. Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS)	73
4.5.3. Youngova ocjenska ljestvica za maniju (YMRS)	74
4.5.4. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju u bipolarnom poremećaju (HAMD-BP)	75
4.6. POVEZANOST TEŽINE KLINIČKE SLIKE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA, SHIZOFRENIJE I BIPOLARNOG POREMEĆAJA S KONCENTRACIJAMA UPALNOG ČIMBENIKA CRP-a	76
4.6.1. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD) i tipovi depresivnog Poremećaja	76
4.6.2. Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS)	77
4.6.3. Youngova ocjenska ljestvica za maniju (YMRS)	78
4.6.4. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju u bipolarnom poremećaju (HAMD-BP)	79
5. RASPRAVA	81

6. ZAKLJUČCI	92
7. LITERATURA	95
8. ŽIVOTOPIS	115

## POPIS OZNAKA I SKRAĆENICA

<b>ACh</b>	acetilkolin
<b>ACTH</b>	adrenokortikotropni hormon
<b>APA</b>	Američka psihijatrijska udruga (engl. American Psychiatric Association)
<b>BDNF</b>	moždani neurotrofni čimbenik (engl. brain derived neurotrophic factor)
<b>BP</b>	bipolarni poremećaj
<b>cAMP</b>	ciklički adenozinmonofosfat
<b>CGI</b>	ljestvica općeg kliničkog utiska
<b>COMT</b>	katehol-O-metiltransferaza
<b>CREB1</b>	gen kandidat za razvoj shizofrenije (engl. cAMP response element binding protein)
<b>CRH</b>	kortikotropin
<b>CRP</b>	C-reaktivni protein
<b>CV</b>	koeficijent varijacije (engl. coefficient of variation)
<b>DAOA</b>	aktivator oksidaze D-aminokiselina
<b>DISC1</b>	gen kandidat za razvoj shizofrenije (engl. disrupted in schizophrenia)
<b>DLPFK</b>	dorzolateralni prefrontalni korteks
<b>DNA</b>	deoksiribonukleinska kiselina
<b>DSM-IV-TR</b>	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 4. revizija, revizija teksta
<b>DSM-V</b>	Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. revizija
<b>DST</b>	deksametazonski supresijski test
<b>DTNBP1</b>	gen kandidat za razvoj shizofrenije (engl. dystrophin binding protein)
<b>EEG</b>	elektroencefalogram
<b>ELISA</b>	enzimska imunoanaliza (engl. enzyme-linked immunoabsorbent assay)
<b>FSH</b>	folitropin (engl. follicle stimulating hormone)
<b>GABA</b>	gamaaminomaslačna kiselina
<b>GR</b>	glukokortikoidni receptor
<b>GSK-3</b>	glikogensintetaza kinaza 3
<b>HAMD</b>	Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (engl. Hamilton depression rating scale)

<b>HAMD-BP</b>	Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (engl. Hamilton depression rating scale) u bipolarnom poremećaju
<b>HHN</b>	hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda
<b>HRP</b>	peroksidaza (engl. horseradish peroxidase)
<b>IDO</b>	indolamin 2,3-dioksidgenaza
<b>IFN</b>	interferon
<b>IL</b>	interleukin
<b>IL-6</b>	interleukin 6
<b>KYN-A</b>	kinurenska kiselina
<b>LH</b>	luteotropin (engl. luteinizing hormone)
<b>Mab</b>	monoklonalno protutijelo
<b>MADRS</b>	Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za depresiju
<b>MAOA</b>	monoaminooksidaza A
<b>mDNA</b>	mitohondrijska deoksiribunukleinska kiselina
<b>Met</b>	metionin
<b>MINI</b>	psihijatrijska ocjenska ljestvica (engl. Mini International Neuropsychiatric Interview)
<b>MKB-10</b>	Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartat
<b>NO</b>	dušikov monoksid
<b>NRG</b>	neuregulin
<b>PANSS</b>	ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije
<b>PANSS-P</b>	ljestvica pozitivnih simptoma shizofrenije
<b>PANSS-N</b>	ljestvica negativnih simptoma shizofrenije
<b>PANSS-O</b>	opća psihopatološka ljestvica za procjenu simptoma shizofrenije
<b>PET</b>	pozitronska emisijska tomografija
<b>PKC</b>	proteinkinaza C
<b>ROS</b>	reaktivni kisikovi spojevi
<b>SERT</b>	serotoninski transporter
<b>SPSS</b>	programski paket namijenjen statističkoj obradi podataka (engl. Statistical Package for Social Studies)
<b>SŽS</b>	središnji živčani sustav
<b>TDO</b>	triptofan 2,3-dioksidgenaza
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	tumorski faktor nekroze alfa



<b>Th</b>	T helper limfociti
<b>TMB</b>	kromogena otopina
<b>TPH-2</b>	triptofanhidroksilaza 2
<b>TRYCAT</b>	kataboliti triptofana (engl. tryptophan catabolyte)
<b>Val</b>	valin
<b>VMPFK</b>	ventromedijalni prefrontalni korteks
<b>YMRS</b>	Youngova ocjenska ljestvica za maniju (engl. Young Mania Rating Scale)
<b>5-HT</b>	5-hidroksitriptamin (serotonin)

# **1. UVOD**

## 1. UVOD

Shizofrenija, depresivni i bipolarni poremećaj su psihijatrijski klinički entiteti nepoznate etiologije. Kraepelinova dihotomija na kojoj se temelje važeće psihijatrijske klasifikacije, odvaja shizofreniju kao zasebni klinički entitet od poremećaja raspoloženja u koje se ubrajaju depresivni i bipolarni poremećaj.<sup>1</sup> S druge strane, u suvremenim psihijatrijskim klasifikacijama shizoafektivni poremećaj predstavlja poveznicu između shizofrenije i poremećaja raspoloženja, jer kliničku sliku čine i simptomi shizofrenije i afektivni simptomi prisutni u istoj epizodi bolesti.<sup>2</sup> Također genetska istraživanja pokazuju da bolesnici sa shizofrenijom imaju veći broj rođaka sa simptomima bipolarnog poremećaja ili depresivnog poremećaja ili obrnuto, što ukazuje na povezanost ovih poremećaja.<sup>3</sup> Posebno je intrigantna činjenica da se u kliničkoj praksi suočavamo s promjenama kliničke slike u jednog te istog bolesnika tijekom života, pa se npr. dijagnoza poremećaja raspoloženja tijekom vremena može promijeniti u dijagnozu shizofrenije i obrnuto.

Polazište za ovo istraživanje je hipoteza o kontinuumu psihoze, prema kojoj shizofrenija i poremećaji raspoloženja nisu odvojeni i međusobno neovisni entiteti, već nastaju na osnovi jedinstvenog patofiziološkog procesa.<sup>4</sup> Ekspresija određenog psihičkog poremećaja prezentnog u određenog bolesnika ovisi o stupnju izraženosti patofiziološkog procesa, pa u tom kontekstu shizofreniju možemo opisati kao jedan ekstremni klinički entitet kontinuumu, a afektivne poremećaje kao blaže oblike jedinstvenog kontinuumu psihijatrijskih poremećaja.

Temeljna pretpostavka ovog rada jest da je upala mogući zajednički patofiziološki proces u podlozi shizofrenije, depresivnog i bipolarnog poremećaja. Upalna, odnosno citokina hipoteza je u središtu istraživanja etiologije navedenih poremećaja u zadnja dva desetljeća, međutim prema našim spoznajama dosad nije objavljena studija, koja bi objedinila shizofreniju, depresivni i bipolarni poremećaj u svjetlu citokine hipoteze.

## **1.1. KONCEPT KONTINUUMA PSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA NASUPROT KRAEPELINOVOJ DIHOTOMIJI**

Psihijatrijske poremećaje i njihove simptome prepoznavale su i opisivale još stare kulture Egipta, Indije, Kine, Grčke i Rima. Starogrčki liječnik Hipokrat u svojim radovima opisuje melankoliju i njezino liječenje.<sup>5</sup> Ebersov papirus iz staroegipatskog doba, koji je nastao oko 1500 godina prije Krista, opisuje simptome psihičkog poremećaja nalik na shizofreniju.<sup>6</sup> Prvi oblici psihijatrijskih klasifikacija nastali su u 17. stoljeću, od kada su brojni autori pokušavali svrstati psihičke poremećaje prema određenim kriterijima. Rezultati tih pokušaja bili su kaotični i sve do konca 19. stoljeća jedinstvena klasifikacija psihičkih poremećaja nije postojala.<sup>7</sup>

Počecima medicinske i psihijatrijske klasifikacije smatraju se radovi Felixa Platera, „Praxis Medica“ iz 1602. i „Observationes“ iz 1614. godine.<sup>8</sup> Među psihijatrima koji su se bavili klasifikacijom psihijatrijskih poremećaja bitno je spomenuti belgijskog psihijatra Josepha Guislaina koji je u svom radu iz 1833. godine predložio sustav od oko stotinu psihijatrijskih poremećaja kojima je svima u podlozi psihička, duševna bol (douler moral) i kojima je konačni ishod demencija.<sup>9</sup>

Guislainova teorija stresora kao jedinstvenog uzroka psihijatrijskih poremećaja preteča je koncepta jedinstvene psihoze, ili kontinuuma psihoze, koji su sredinom 19. stoljeća razradili njemački psihijatri Zeller, Griesinger i Neumann. Albert Zeller, koji je proučavao Guislainove radove, smatrao je da svi psihotični sindromi predstavljaju tek različite stadije jedinstvenog patološkog procesa, koji je rezultat međudjelovanja tjelesnih i psiholoških čimbenika, što je opisao u svom radu iz 1837. godine.<sup>10</sup>

Wilhelm Griesinger 1845. godine objavio je klasifikaciju psihičkih poremećaja u radu „Pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten“ koja ga je svrstala među najistaknutije znanstvenike u psihijatriji 19. stoljeća. Drugo izdanje ovog djela, u kojem je Griesinger detaljnije razradio klasifikaciju i koncept jedinstvene psihoze (Einheitspsychose), objavljeno je 1861. godine. Griesinger je smatrao da su psihički poremećaji isključivo uzrokovani bolešću mozga, odnosno da različite psihijatrijske kliničke slike predstavljaju različite stadije jedinstvenog patološkog procesa u mozgu. Smatrao je da psihički poremećaji kod kojih dominiraju emocionalni simptomi nastaju u ranijem stadiju patološkog procesa. Ukoliko se takav proces ne izliječi, neminovno je progresivan te u svom kasnijem stadiju

dovodi do razvoja poremećaja kod kojih dominiraju oštećene intelektualne i voljne funkcije, a ishod bolesti može biti potpuna destrukcija psihičkog života.<sup>11</sup> Griesingerovi radovi imali su velik utjecaj na razvoj biologijske psihijatrije, ali i na reformu institucionalnog liječenja psihijatrijskih bolesnika. Zalagao se za napuštanje azilskog pristupa liječenju, smatrajući da bi hospitalizacije psihijatrijskih bolesnika trebale biti kratkotrajne, a najveći dio liječenja trebao bi se odvijati izvaninstitucionalno, u zajednici.<sup>12</sup>

Heinrich Neumann je u svom radu iz 1859. godine opisao samo jednu vrstu psihičkog poremećaja (Irresein) i koji ima tri stadija: ludilo (Wahnsinn), smetenost (Verwirrheit) i demenciju (Blödsinn). Neumann je smatrao da osim kontinuuma psihijatrijskih poremećaja postoji i kontinuum psihičkog zdravlja i bolesti, odnosno da stanja poput nesanice, iluzija ili preosjetljivosti mogu progredirati do bolesnog stanja, zatim do ludila, smetenosti i demencije. Proces u podlozi ovog kontinuuma Neumann je nazvao „hipermetamorfozom“, što je opisao kao poremećaj stanja svijesti koji dovodi do pogrešne interpretacije osjeta.<sup>13</sup>

Njemački psihijatar Karl Ludwig Kahlbaum je 1863. godine u svom djelu „Die Gruppierung der Psychischen Krankheiten un die Eintheilung der Seelenstörungen“ sažeo tridesetak različitih klasifikacija psihijatrijskih poremećaja, počevši od Platera, sve do Morelovog rada iz 1851.godine.<sup>14</sup> Kahlbaum je u svojim radovima razdvojio dvije velike skupine psihijatrijskih poremećaja: „vecordia“ označava poremećaje koji imaju remitirajući tijek i čiji se simptomi ne mijenjaju tijekom vremena, dok „vesania“ označava poremećaje s progresivnim tijekom čiji je ishod demencija. U ovoj skupini poremećaja Kahlbaum je opisao kliničku sliku „vesania typica cyrcularis“ koja odgovara današnjem shizoafektivnom poremećaju.<sup>15</sup> Kahlbaumovi i Griesingerovi radovi snažno su utjecali na Kraepelina koji je na njima utemeljio dihotomiju.

Emil Kraepelin svojim je radovima snažno obilježio konac 19. i početak 20. stoljeća. Odlučno je odbacio Zellerov koncept jedinstvene psihoze kao „spekulativan i klinički beskoristan“, smatrajući da se psihijatrija mora temeljiti na znanstvenim spoznajama. Priklonio se Griesingerovom modelu biologijske podloge psihičkih poremećaja koji je u svojim istraživanjima dalje razrađivao te je godinama prikupljao kliničke podatke i provodio longitudinalne studije.<sup>16,17</sup> 1899. godine u svom udžbeniku psihijatrije zaključio je da postoje samo dva osnovna oblika psihijatrijskih poremećaja - dementia praecox i manično-depresivna bolest te je na taj način odvojio afektivne poremećaje i shizofreniju kao međusobno neovisne entitete. Kraepelin je pretpostavljao da je uzrok dementie praecox organske etiologije, no kako je uzrok ostao nepoznat, dihotomiju je temeljio na kliničkoj slici, tijekom

i ishodu bolesti.<sup>1</sup> Međutim, u svom izuzetnom radu „Die Erscheinungsformen des Irreseins“ iz 1920. godine, sam Kraepelin napustio je ideju patognomoničnih simptoma u dementiji praecox i manično-depresivnoj bolesti, navodeći kako se simptomi i kliničke slike ovih poremećaja preklapaju te ih na temelju postojećih dijagnostičkih kriterija nije uvijek moguće jasno definirati.<sup>18</sup> Bitno je napomenuti da je Eugen Bleuler 1911. skovao termin shizofrenija koji je zamijenio dotadašnji naziv dementia praecox.<sup>19</sup>

Američki psihijatar Jacob Kasanin 1933. godine uveo je pojam shizoafektivnog poremećaja koji čini poveznicu između afektivnih poremećaja i shizofrenije. Time je Kasanin doveo u pitanje Kraepelinovu dihotomiju, naglašavajući dijagnostičku važnost afektivnih simptoma u psihotičnih pacijenata.<sup>20</sup> Nakon Kasanina, Stanley Cobb, začetnik biološke psihijatrije u SAD-u, 1943. godine uveo je termin shizoafektivne psihoze kojim obuhvaća i shizofreniju i bipolarni poremećaj, naglašavajući dijagnostičku povezanost.<sup>21</sup>

Shizoafektivni poremećaj formalno je potvrđen kao dijagnostička kategorija uvrštavanjem u prvo izdanje Dijagnostičkog Statističkog Priručnika (DSM-I) 1952. godine, a i danas je sadržan u važećim psihijatrijskim klasifikacijama DSM-V i Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10).

Činjenica da pretpostavljeni organski uzrok psihijatrijskih poremećaja nije otkriven, kao i Kraepelinova promjena u shvaćanju prirode psihijatrijskih poremećaja, ponovno su oživjele koncept kontinuuma psihoze kojim su se bavili radovi brojnih znanstvenika u drugoj polovini 20. stoljeća.<sup>22</sup> Francuski psihijatar Henri Ey 1963. godine razradio je hijerarhijski model psihijatrijskih poremećaja,<sup>23</sup> a njemački psihijatar Helmut Rennert 1965. godine govorio je o jedinstvenoj genezi endogenih psihoza.<sup>24</sup> Koncept kontinuuma psihoze razvijali su i Werner Janzarik 60-ih godina,<sup>25</sup> Amerikanci Meyer i Menninger<sup>26,27</sup> te suvremeni znanstvenici Maier, Crow i Kendell.<sup>3,4,28</sup>

### 1.1.2. OBITELJSKE STUDIJE

Na povezanost afektivnih poremećaja i shizofrenije ukazuju i istraživanja prevalencije psihijatrijskih poremećaja među članovima obitelji oboljelih osoba. Brojne studije nedvojbeno su pokazale veću prevalenciju istog poremećaja kod rođaka oboljele osobe u odnosu na prevalenciju u općoj populaciji, odnosno agregaciju poremećaja unutar obitelji.<sup>29-32</sup> Osobito zanimljive su obiteljske studije koje se bave istraživanjem koagregacije psihijatrijskih poremećaja, odnosno prevalencije određenog psihijatrijskog poremećaja u obitelji osobe oboljele od drugog poremećaja. Kontrolirana obiteljska studija Maiera i suradnika pokazala je da u obitelji bolesnika oboljelih od shizofrenije, bipolarnog poremećaja i shizoafektivnog poremećaja postoji veća prevalencija unipolarne depresije nego u općoj populaciji.<sup>33</sup>

Coryell i suradnici otkrili su povećanu prevalenciju shizofrenije u obiteljima bolesnika oboljelih od psihotične depresije.<sup>34,35</sup>

Većina obiteljskih studija nije pokazala koagregaciju shizofrenije i bipolarnog poremećaja, već isključivo agregaciju ovih poremećaja unutar obitelji,<sup>33</sup> što govori u prilog Kraepelinovoj dihotomiji. Međutim, metaanaliza Van Snellenberga i suradnika iz 2009. godine u koju je uključeno 66 obiteljskih studija po prvi je put pokazala da je rizik obolijevanja od bipolarnog poremećaja značajno veći unutar obitelji shizofrenih bolesnika nego u općoj populaciji, kao što je veći i rizik obolijevanja od shizofrenije unutar obitelji bolesnika s bipolarnim poremećajem.<sup>36</sup> Navedeni rezultati ukazuju na postojanje zajedničke genetske predispozicije za afektivne poremećaje i shizofreniju ili zajedničkog patofiziološkog procesa u podlozi, odnosno ukazuju na kontinuum psihijatrijskih poremećaja.

## 1.2. CITOKINI

Citokini su heterogena skupina polipeptidnih, proteinskih ili glikopeptidnih molekula, koje nastaju kao rezultat obrambenog odgovora imunološkog sustava na infekciju, oštećenje organa ili stres unutar bilo kojeg organskog sustava. Imaju važnu ulogu u međustaničnoj komunikaciji, te stvaraju vezu između imunološkog sustava i drugih organskih sustava. Citokini djeluju autokrino, modificirajući funkciju stanice koja ih izlučuje, zatim parakrino, na okolne stanice i rjeđe endokrino, na stanice udaljenih organa. Jednako kao hormoni, citokini u stanicama pokreću sustav drugog glasnika i aktiviraju signalne molekule, što rezultira aktivacijom gena i fenotipskim ili funkcionalnim promjenama ciljane stanice. Razlikuju je od hormona obzirom na pleotropizam, odnosno svojstvo koje označava sposobnost jednog citokina da pokrene više procesa tijekom imunoloških reakcija.<sup>37</sup> Osnovne funkcije citokina na periferiji su aktivacija matičnih stanica iz koštane srži, mobilizacija monocita i makrofaga, aktivacija T i B limfocita, aktivacija proteolitičkih enzima tijekom koagulacije, fibrinolize ili u sustavu komplementa. Važnu funkciju citokini imaju i u središnjem živčanom sustavu (SŽS), gdje utječu na aktivaciju, diferencijaciju i preživljavanje neurona tijekom neurorazvoja.<sup>38</sup>

Obilježja citokina prikazana su u tablici 1.2.1.

*Tablica 1.2.1. Obilježja citokina*

OBILJEŽJA CITOKINA	OBJAŠNENJE
Pleotropizam	jedan citokin može pokrenuti različite procese tijekom imunološke reakcije
Redundancija	više citokina može imati jednak učinak
Sinergija	zajednički učinak dvaju citokina veći od zbroja pojedinačnih učinaka svakog od tih citokina
Antagonizam	učinak jednog citokina inhibira drugi
Kaskadna indukcija	citokin potiče izlučivanje jednog ili više drugih citokina

Klasifikacija citokina nije jednoznačna upravo zbog njihova pleotropizma. Naime, isti citokini u određenim uvjetima mogu modulirati različite, čak i recipročne procese. Primjer za to je interleukin 8 (IL-8), koji na mjestu lokalne upale povećava nakupljanje neutrofilnih leukocita, djelujući kao proupalni citokin. Međutim, kada se cirkulirajući IL-8 na mjestu upale nađe u visokim koncentracijama, djeluje protuupalno smanjujući daljnju migraciju neutrofila prema mjestu upale te na taj način kontrolira upalnu reakciju i sprječava prekomjerno oštećenje tkiva



nekontroliranom upalom. Stoga je podjela citokina u sljedeće tri skupine dogovorna. Prvu skupinu čine proupalni citokini - IL-1, IL-6 i čimbenik nekroze tumora (TNF) koji potiču imunološku reakciju kako bi ubrzali eliminaciju patogena, odnosno dovršenje upalne reakcije. Drugu skupinu čine protuupalni citokini (IL-4, IL-10 i IL-3), koji prekidaju ili ublažavaju imunološku reakciju, a treću skupinu čine hematopoetski citokini koji sudjeluju u diferencijaciji hematoloških prekursorskih stanica u crvene i bijele krvne stanice (IL-3, IL-5 i G-CSF).

Citokini nastaju uglavnom kao produkti makrofaga i T limfocita, osobito CD4-pozitivnih T helper limfocita (Th). Th se dijele u tip Th1 i tip Th2. Th1 posreduju u staničnoj imunosti i produciraju citokine IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , IL-2, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) te TNF- $\beta$  i IL-12, dok Th2 posreduju u humoralnoj imunosti te produciraju citokine poput IL-4, IL-6 i IL-10. Ravnoteža između funkcije ova dva tipa Th limfocita ključna je za održavanje imunološke homeostaze. Citokini se pojačano oslobađaju ne samo kod infekcije, nego i kod autoimunih i neurodegenerativnih bolesti.<sup>39</sup>

Danas znamo su imunološki sustav i SŽS u međusobnoj složenoj interakciji. SŽS utječe na aktivnost imunološkog sustava i obrnuto, imunološki procesi mogu mijenjati moždanu aktivnost. Citokini su važni posrednici ovih procesa te djeluju i kao neuromodulatori i kao imunomodulatori.<sup>40</sup> Stanice imunološkog sustava imaju receptore za neurotransmitore (acetilkolin, adrenalin, noradrenalin, serotonin), neuropeptide (vazoaktivni intestinalni peptid, supstanciju P, endorfin) i hormone (kortikosteroide, prolaktin, hormon rasta, inzulin, spolne hormone). Na taj način signalne molekule SŽS-a i endokrinološkog sustava mogu utjecati na proliferaciju, diferencijaciju i funkciju stanica imunološkog sustava. Isto tako, pokazalo se da stanice samog SŽS-a izlučuju velik broj različitih citokina tako da SŽS može izravno utjecati na imunološke reakcije. Citokine u SŽS-u izlučuju stanice glije, neuroni ili makrofagi. Iako se citokini uobičajeno izlučuju tijekom upalnog odgovora na stimuluse poput infekcije ili oštećenja tkiva, dokazano je da su neki od citokina u niskim koncentracijama konstitutivno prisutni u krvnim žilama u SŽS-u. Primjerice, IL-1 i TNF- $\alpha$  prisutni su u hipotalamičkom području.<sup>41</sup> Imunološki sustav stoga zajedno sa endokrinološkim sustavom i SŽS-om čini „mrežu“ sustava koji su u međusobnoj komunikaciji, interakciji i reciprocitetu, a uz prethodno spomenutu ulogu u neurorazvoju, regulatorna uloga citokina u SŽS-u očituje se na nekoliko razina: reguliranje krvno-moždane barijere, pokretanje imunološkog procesa tijekom upale, reparatorni i razvojni mehanizmi nakon oštećenja u SŽS-u, regulacija osovine hipotalamus-

hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) te inhibitorni i stimulatorni učinci na monoaminergičku i kolinergičku neurotransmisiju.<sup>42</sup>

Poznato je da citokini mogu prolaziti krvno-moždanu barijeru na najmanje tri načina: izravno na mjestima gdje je krvno-moždana barijera nepotpuna, kao što su cirkumventrikularna područja, zatim aktivnim transportom putem specifičnih transportera i retrogradnim aksonalnim transportom. Citokini mogu oštetiti integritet krvno-moždane barijere i povećati njezinu propusnost i bez vlastitog direktnog ulaska u SŽS, uništavanjem veza između mikrovaskularnih endotelnih stanica, koje tvore krvno-moždanu barijeru.<sup>43</sup>

S citokinima se povezuje „bolesničko ponašanje“ koje su prvi put u svom radu opisali Aubert i suradnici 1995. godine.<sup>44</sup> Proupalni citokini koji se izlučuju tijekom imunološkog odgovora na infekciju ili oštećenje tkiva na periferiji djeluju na SŽS tako da pokreću prilagodbenu reakciju koja se očituje metaboličkim i funkcionalnim promjenama. Povišena razina citokina uzrokuje povišenu tjelesnu temperaturu, malaksalost, bol, oslabljeni apetit, hipersomniju i razdražljivost, nezainteresiranost za okolinu te smanjenje motoričkih funkcija. Osim u situacijama kada se javlja kao adaptivno ponašanje u stanjima koja karakterizira upala, poput akutnih infekcija, „bolesničko ponašanje“ javlja se i kao nuspojava liječenja citokinima koji se primjenjuju u liječenju somatskih bolesti poput hepatitisa C ili u onkologiji. Ovisno o brzini kojom egzogeno uneseni citokini prolaze krvno-moždanu barijeru i o njihovoj količini, kod bolesnika se javlja čitav niz simptoma poput depresivnog raspoloženja, anhedonije, anksioznosti, poremećaja ritma spavanja, sve do psihoze ili suicidalnosti.<sup>45</sup>

Simptomi psihijatrijskih poremećaja, posebno depresije, uvelike odgovaraju „bolesničkom ponašanju“. Do danas su provedena brojna istraživanja čiji rezultati nedvojbeno potvrđuju povezanost citokina s depresivnim poremećajem. Osim toga, opsežno se istražuje uloga citokina ne samo u patofiziologiji depresivnog poremećaja, već i anksioznih poremećaja, shizofrenije, bipolarnog poremećaja, demencije, delirantnih stanja itd.

### 1.3. DEPRESIVNI POREMEĆAJ

Depresivni poremećaj ubraja se u poremećaje raspoloženja i jedan je od najčešćih psihijatrijskih poremećaja. Obilježava ga niz psiholoških, kognitivnih, bihevioralnih i tjelesnih simptoma među kojima su najizraženiji sniženo raspoloženje, nedostatak interesa i sposobnosti uživanja u uobičajenim aktivnostima te smanjenje energije (tablica 1.3.1). Skup povezanih simptoma, njihov intenzitet i trajanje te stupanj funkcionalnog oštećenja koje uzrokuju razlikuje depresivni poremećaj od fizioloških oscilacija raspoloženja u zdravih osoba.<sup>46</sup>

Depresivni poremećaj može se manifestirati jednom epizodom bolesti ili ponavljanim depresivnim epizodama. Pojedinačna depresivna epizoda može biti i dio kliničke slike drugih psihijatrijskih poremećaja, poput bipolarnog poremećaja, shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja, stoga je uputno prvu depresivnu epizodu shvatiti kao radnu dijagnozu. Nadalje, depresivna epizoda može biti dio kliničke slike somatskih bolesti, poput Parkinsonove bolesti, Cushingovog sindroma ili hipotireoze, kada govorimo o sekundarnoj depresiji.

*Tablica 1.3.1. Depresivni poremećaj: uobičajeni psihološki, kognitivni, bihevioralni i tjelesni simptomi*

PSIHOLOŠKI I KOGNITIVNI SIMPTOMI	BIHEVIORALNI SIMPTOMI	TJELESNI SIMPTOMI
Sniženo raspoloženje	Epizode plača	Malaksalost
Nedostatak interesa ili motivacije	Konfrontacija s drugima	Olovna težina u rukama i nogama
Nemogućnost uživanja	Izljevi ljutnje ili bijesa	Insomnija ili hipersomnija
Anhedonija	Socijalno povlačenje	Smanjeni ili povećani apetit
Apatija	Izbjegavanje situacija koje izazivaju anksioznost	Gubitak ili povećanje tjelesne težine
Razdražljivost	Izbjegavanje emocionalne bliskosti	Seksualna disfunkcija
Pretjerana zabrinutost	Kompulzivno prejedanje	Križobolja
Oslabljena koncentracija i pažnja	Radoholičarsko ponašanje	Bol i pritisak u prsima
Teškoće pamćenja	Zlouporaba psihoaktivnih tvari	Glavobolja
Neodlučnost	Pretjerano žrtvovanje	Mišićna napetost
Perfekcionizam i opsesivnost	Smanjena učinkovitost	Dispeptične tegobe
Oslabljeni libido	Samoozljeđivanje	Lupanje srca
Osjećaj krivnje	Suicidalno ili nasilničko ponašanje	Trnjenje ili osjećaj pečenja u tijelu
Pesimizam		
Osjećaj beznađa i bespomoćnosti		
Osjećaj vlastite manje vrijednosti		
Hipohondrijske preokupacije		
Razmišljanja o smrti i suicidu		

### **1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIVNOG POREMEĆAJA**

Depresivni poremećaj smatra se velikim javnozdravstvenim, ali i ekonomskim problemom društva zbog visoke stope morbiditeta te radne i opće disfunkcionalnosti koju uzrokuje. Prema podacima iz literature, depresivni poremećaj uzrokuje 1.3-4.4% svih slučajeva invalidnosti i prerane smrti u svijetu.<sup>47</sup> Epidemiološka istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije pokazala su da je prevalencija depresivnog poremećaja tijekom života 10-15%, s time da je poremećaj dvostruko češći u žena nego u muškaraca.<sup>48</sup> Poznata je i činjenica da veliki broj bolesnika ne traži liječničku pomoć zbog depresivnog poremećaja dulje vrijeme. Prema podacima iz literature, kod čak 50% depresivnih bolesnika koji traže pomoć u primarnoj zdravstvenoj zaštiti depresivni poremećaj ostaje neprepoznat.<sup>49</sup>

Depresivni poremećaj povezan je s povećanim rizikom za razvoj i lošijom prognozom tjelesnih bolesti, kao i rizikom od suicida. Depresivni bolesnici imaju stoga dvostruko veći rizik mortaliteta zbog direktnih uzroka – suicida, te indirektnih uzroka, odnosno tjelesnih bolesti u odnosu na opću populaciju. Na primjer, istraživanja su pokazala da je depresija bitan rizični čimbenik za smrtni ishod u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću te rizični čimbenik mortaliteta zbog cerebrovaskularnog infarkta.<sup>50,51</sup>

Rizik od smrti zbog suicida u depresivnih je bolesnika veći 20.9 puta za muškarce te 27 puta za žene u odnosu na opću populaciju.<sup>47,52</sup> Prevalencija depresivnog poremećaja je u porastu. Prema projekcijama Svjetske zdravstvene organizacije, predviđa se da će depresivni poremećaj do 2030. godine biti drugi vodeći zdravstveni uzrok dizabiliteta u svijetu, odmah nakon HIV/AIDS-a.<sup>53</sup>

### **1.3.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I KLINIČKA SLIKA**

Dijagnozu u kliničkoj praksi postavljamo na temelju simptoma i kriterija definiranih u MKB-10 ili DSM-V. U znanstvenim istraživanjima za postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja upotrebljavaju se strukturirani upitnici, poput Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) upitnika, koji se temelji na DSM-IV-TR klasifikaciji. Za određivanje težine simptoma depresivnog poremećaja, u istraživanjima, ali i u kliničkoj praksi također se upotrebljavaju strukturirani upitnici, poput Hamiltonove ocjenske ljestvice za depresiju (HAMD) ili Montgomery-Asbergove ocjenske ljestvice za depresiju (MADRS).

MKB-10 i DSM-IV-TR oslanjaju se na tradicionalni dijagnostički pristup te definiraju depresivni poremećaj kao jednu epizodu ili ponavljane epizode sniženog raspoloženja,

praćenog gubitkom interesa i sposobnosti uživanja u aktivnostima u kojima je prije pojave simptoma bolesnik uživao. Navedeni simptomi smatraju se glavnim simptomima poremećaja. Pri tome je trajanje depresivne epizode od najmanje dva tjedna u kontinuitetu, kao i razina disfunkcionalnosti, važan dijagnostički kriterij za razlikovanje depresivnog poremećaja od reaktivnih stanja s emocionalnim i bihevioralnim simptomima ili fizioloških oscilacija raspoloženja. MKB-10 među glavne simptome depresivne epizode uključuje i smanjenje energije i povećan umor.

Drugi uobičajeni simptomi depresivne epizode koji su navedeni u MKB-10, smanjena su koncentracija i pažnja, smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje, osjećaj krivnje, sumorni i pesimistični pogled na budućnost, ideje o samoozljeđivanju ili suicidu, poremećaj spavanja i smanjeni apetit.

Depresivna epizoda često uključuje i manje karakteristične simptome, poput anksioznosti, psihomotorne agitacije i razdražljivosti. Posebnu kliničku važnost ima u dijagnostici depresivnog poremećaja somatski sindrom opisan u MKB-10 (tablica 1.3.2).

*Tablica 1.3.2. Simptomi i dijagnostički kriteriji za somatski sindrom prema MKB-10*

<b>SIMPTOMI</b>
gubitak interesa ili uživanja u aktivnostima koje su normalno ugodne
gubitak emocionalnih reakcija na normalno ugodne događaje i okolinu
jutarnje buđenje dva ili više sati prije uobičajenog vremena
depresivno stanje lošije ujutro
objektivni dokazi o jasnoj psihomotornoj retardaciji ili agitaciji (uočeno na bolesniku ili zabilježeno od drugih osoba)
očiti gubitak apetita
gubitak težine (definiran kao gubitak od 5% ili više tjelesne težine u posljednjem mjesecu)
uočljivi gubitak libida
<b>DIJAGNOSTIČKI KRITERIJ</b>
prisutna najmanje četiri od gore navedenih simptoma

MKB-10 prema težini simptoma klasificira depresivnu epizodu kao blagu, umjerenu i tešku, od kojih posljednja može biti bez psihotičnih simptoma ili sa psihotičnim simptomima. Razlikovanje težine depresivne epizode temelji se na kliničkoj procjeni broja i težine simptoma te stupnja disfunkcionalnosti bolesnika.<sup>2</sup> (tablica 1.3.3)

Tablica 1.3.3. Klasifikacija težine depresivne epizode prema MKB-10

<b>F 32.0 BLAGA DEPRESIVNA EPIZODA</b>
F 32.00 Bez somatskih simptoma F 32.01 Sa somatskim simptomima
<b>DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI</b>
prisutna su dva tipična i barem dva od ostalih simptoma depresivne epizode niti jedan od simptoma ne mora biti prisutan u intenzivnom obliku poteškoće u obavljanju posla i socijalnih aktivnosti, bolesnik vjerojatno neće potpuno prekinuti aktivnost
<b>F 32.1 UMJERENA DEPRESIVNA EPIZODA</b>
F 32.10 Bez somatskih simptoma F 32.11 Sa somatskim simptomima
<b>DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI</b>
prisutna su dva do tri tipična i barem tri od ostalih simptoma depresivne epizode neki su simptomi izraženi do značajnijeg stupnja težine ili je prisutan posebno širok opseg simptoma poteškoće u socijalnim, radnim i obiteljskim aktivnostima
<b>F 32.2 TEŠKA DEPRESIVNA EPIZODA BEZ PSIHOTIČNIH SIMPTOMA</b>
<b>DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI</b>
prisutna su sva tri tipična simptoma te bar četiri od ostalih simptoma neki od simptoma moraju biti teškog intenziteta bolesnik ne može nastaviti sa socijalnim, radnim i obiteljskim aktivnostima, osim u vrlo ograničenom opsegu
<b>F 32.3 TEŠKA DEPRESIVNA EPIZODA SA PSIHOTIČNIM SIMPTOMIMA</b>
<b>DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI</b>
depresivna epizoda zadovoljava kriterije za tešku depresivnu epizodu prisutne su sumanutosti, halucinacije ili depresivni stupor

Kriteriji za postavljanje dijagnoze depresivne epizode po DSM-IV-TR uglavnom odgovaraju kriterijima iz MKB-10, uz sljedeće razlike: DSM-IV-TR među uobičajene simptome depresivne epizode ubraja i psihomotoričku retardaciju ili agitaciju, promjene apetita osim smanjenja uključuju i povećanje apetita, a poremećaj spavanja uz insomniju uključuju i hipersomniju. Nadalje, DSM-IV-TR navodi i odrednice, koje detaljnije opisuju depresivnu epizodu obzirom na težinu depresivne epizode, početak i tijek poremećaja, te karakteristike kliničke slike (tablica 1.3.4).

Tablica 1.3.4. Odrednice za opis depresivne epizode prema DSM-IV-TR

<b>TEŽINA DEPRESIVNE EPIZODE</b>
blaga, umjerena, teška bez psihotičnih obilježja, teška sa psihotičnim obilježjima u djelomičnoj remisiji u potpunoj remisiji kronična
<b>PODTIPOVI DEPRESIVNE EPIZODE OBZIROM NA KLINIČKU SLIKU</b>
s katatonim obilježjima s melankoličnim obilježjima s atipičnim obilježjima s početkom poslije poroda
<b>OBRAZAC EPIZODA I PRISUTNOST MEĐUEPIZODNE SIMPTOMATOLOGIJE</b>
odrednice usporednoga tijeka (sa ili bez potpunog međuepizodnog oporavka) sa sezonskim obrascem

Bitna razlika u klasifikaciji depresivne epizode između MKB-10 i DSM-IV-TR je podjela na podtipove obzirom na kliničku sliku na katatonu, melankoličnu i atipičnu depresiju, koju navodi DSM-IV-TR.

Katona depresija obilježena je prisustvom barem dvaju od sljedećih simptoma: motorička nepokretnost u obliku katalepsije ili stupora, prekomjerna motorička aktivnost bez vanjskog podražaja, jako izražen negativizam ili mutizam, neobični voljni pokreti, stereotipni položaji, manirizmi ili grimasiranje, te eholalija ili ehopraksija.

Melankolična obilježja u najvećoj mjeri odgovaraju opisu somatskog sindroma u depresiji prema MKB-10, a uključuju: gubitak zadovoljstva u svim ili gotovo svim aktivnostima, izostanak emocionalnog odgovora na obično ugodne podražaje, depresivno raspoloženje posebne kvalitete, pogoršavanje depresije ujutro, rano jutarnje buđenje, gubitak apetita i tjelesne težine te osjećaj krivnje.

Atipična obilježja depresije uključuju: reaktivno raspoloženje (popravlja se kao odgovor na pozitivni događaj), značajno dobivanje na tjelesnoj težini, hipersomniju, olovnu paralizu, odnosno osjećaj težine i umora u rukama ili nogama, te dugotrajan obrazac osjetljivosti na odbacivanje od strane drugih ljudi. Potonji obrazac reagiranja nije ograničen na pojedinačne depresivne epizode i dovodi do značajnog socijalnog i radnog oštećenja. Melankoličnu depresiju obilježava više epizodični tijek, dok je atipična depresija češće kroničnog tijeka.<sup>54</sup>

Opis depresivnog poremećaja u MKB-10 i DSM-IV-TR je ipak ograničavajući, jer je poznato da se depresivni poremećaj prezentira različitim, često netipičnim kliničkim slikama. U kliničkoj praksi često susrećemo bolesnike kod kojih dominiraju tjelesni simptomi, najčešće bolni sindromi ili pak kognitivni simptomi, a bez izraženijih emocionalnih simptoma. Bolesnik s polimorfnim tjelesnim tegobama često posjeduje opsežnu medicinsku dokumentaciju različitih specijalista somatske medicine te može proći i više godina prije nego što se dijagnosticira depresivni poremećaj u podlozi tegoba. Isto tako, bolesniku s dominantno prisutnim kognitivnim simptomima može biti pogrešno dijagnosticirana demencija.

### 1.3.3. ETIOLOGIJA DEPRESIJE

Poremećaji raspoloženja, pa tako i depresivni poremećaj kompleksni su klinički entiteti, kojima je u podlozi složeno međudjelovanje bioloških, genetičkih i psihosocijalnih čimbenika. Etiologija depresije oduvijek se smatrala heterogenom, budući da je dijagnoza deskriptivna i temelji se na simptomima i klasterima simptoma. Brojne biološke i psihosocijalne teorije dosad su nastojale razjasniti etiologiju depresije, a u zadnjih dvadesetak godina provode se sve opsežnija istraživanja međudjelovanja neuroanatomskih, neuroendokrinoloških i neuroimunoloških procesa te genetičkih čimbenika u etiologiji depresije i drugih psihijatrijskih poremećaja. Bez obzira na rastući broj znanstvenih dokaza u ovom području, egzaktnog odgovora na pitanje o uzroku nastanka depresije još uvijek nema.

#### 1.3.3.1. Biološki čimbenici u etiologiji depresivnog poremećaja

##### 1.3.3.1.1. Neurotransmitterska hipoteza depresije

Monoaminska teorija depresije jedna je od najstarijih bioloških teorija prema kojoj je uzrok depresije smanjena koncentracija monoaminskih neurotransmitera, odnosno serotonina, noradrenalina i dopamina u SŽS-u. Serotonin se u mozgu sintetizira u jezgrama rafe u moždanom deblu iz prekursora, aminokiseline triptofana. Nakon oslobađanja iz presinaptičkog neurona veže se na presinaptičke i postsinaptičke receptore, a do danas ih je identificirano više od deset, primjerice 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B/D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>. Regulira brojne funkcije, poput raspoloženja, apetita, spavanja, kognicije ili kontrole impulsa i agresivnosti.<sup>55</sup> Disfunkcija serotoninskog sustava povezuje se s brojnim simptomima psihičkih poremećaja, ovisno o regiji SŽS-a u kojoj nastaje, ali i složenom međudjelovanju serotonina s ostalim neurotransmiterima, kao i neuroimunološkim, neuroendokrinološkim i drugim procesima u SŽS-u. Danas je poznato da serotonin osim u patofiziologiji poremećaja raspoloženja, važnu ulogu ima i u patofiziologiji anksioznih poremećaja, shizofrenije, demencije, bolesti ovisnosti, poremećajima kontrole impulsa itd.<sup>56</sup> Noradrenalin se sintetizira u noradrenergičkim neuronima u locusu ceruleus u ponsu iz aminokiseline tirozina kao prekursora. Lučenje noradrenalina iz neurona regulirano je među ostalim funkcijom presinaptičkog  $\alpha$ -2 autoreceptora, dok postsinaptički noradrenalin djeluje na čitav niz adrenergičkih receptora, uključujući  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\beta_3$  receptore.



Uzlazni noradrenergički putevi obuhvaćaju brojne regije SŽS-a i reguliraju raspoloženje, budnost, kogniciju i druge funkcije. Silazni noradrenergički putevi u spinalnoj moždini reguliraju prijenos bolnih impulsa te se smatra da disfunkcija noradrenergičkog sustava u depresiji uzrokuje pojavu bolnih simptoma.

Sinteza dopamina odvija se u dopaminergičkim neuronima substantije nigre u strijatumu iz prekursorske aminokiseline tirozina. Dopamin se veže za presinaptički D<sub>2</sub> i postsinaptičke D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> i D<sub>5</sub> receptore. Do danas je najdetaljnije istražena funkcija D<sub>2</sub> receptora koji je ciljno mjesto djelovanja većine antipsihotika, kao i agonista dopamina u liječenju Parkinsonove bolesti. Dopamin regulira motoričku aktivnost, sustav nagrade, kogniciju, emocije, sekreciju prolaktina, a dopaminergički putevi nalaze se i u regijama SŽS-a u kojima funkcija dopamina još nije istražena.<sup>55</sup>

Simptomi depresije koji se prvenstveno povezuju s nedostatkom noradrenalina i dopamina su depresivno raspoloženje, anhedonija, nedostatak energije, psihomotorna retardacija i sniženo samopouzdanje. Poznato je da je depresija dio kliničke slike Parkinsonove bolesti, kojoj je u podlozi nedostatak dopamina. Smatra se da u nastanku simptoma poput depresivnog raspoloženja, osjećaja krivnje, straha i anksioznosti, hostilnosti, razdražljivosti i osjećaja usamljenosti u depresiji glavnu ulogu ima disfunkcija serotonina, a u određenoj mjeri i noradrenalina.

Dosadašnje studije koje su nastojale potvrditi monoaminsku hipotezu depresije, istraživale su vezu depresivnih simptoma sa smanjenom funkcijom monoaminskih transportera, međutim imale su nekonzistentne rezultate. Mogući razlog smanjene koncentracije monoamina je povišena koncentracija enzima monoaminooksidaze A (MAO-A) koji nespecifično metabolizira monoamine. U prilog ovoj teoriji govore rezultati neuroimaging studije Meyera i suradnika koja je pokazala povećanu gustoću receptora za MAO-A u svim moždanim regijama kod osoba s neliječenom depresijom.<sup>57</sup>

Smatra se da i drugi neurotransmiteri, u prvom redu acetilkolin (ACh), gamaaminomaslačna kiselina (GABA) i glutamat imaju određenu ulogu u patogenezi depresije. ACh je neurotransmiter čiji se neuroni nalaze difuzno rasprostranjeni u cijelom SŽS-u. Prekursor ACh je kolin čije su snižene koncentracije postmortalno pronađene u mozgu bolesnika koji su bolovali od depresije. Snižena koncentracija kolina vjerojatno je povezana s abnormalnim sastavom staničnih fosfolipida. Agonisti ACh mogu provocirati simptome depresije u zdravih osoba, poput nedostatka energije i psihomotorne retardacije, ili pak mogu pogoršati kliničku sliku kod depresivnih bolesnika. Također agonisti ACh mogu izazvati poremećaj spavanja i

promjene aktivnosti osi HHN slične promjenama koje se mogu detektirati u depresivnih bolesnika.

GABA je inhibitorni neurotransmiter čije su koncentracije smanjene u plazmi, cerebrospinalnom likvoru i mozgu depresivnih bolesnika. Glutamat je ekscitatorni neurotransmiter koji djeluje putem NMDA receptora. Poznato je da ekscesivna aktivnost glutamata ima neurotoksičan učinak. Visoka koncentracija NMDA receptora nalazi se u hipokampusu, te se smatra da upravo glutamat ima važnu ulogu u nastanku neurokognitivnih deficita kod bolesnika s teškim, ponavljajućim depresivnim epizodama.<sup>58</sup>

Meta-analiza 12 neuroradioloških studija pokazala je konzistentno značajno reduciran volumen hipokampusa kod depresivnih bolesnika u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom.<sup>59</sup>

#### ***1.1.3.3.1.2. Neuroendokrina hipoteza depresije***

Oštećenje hipokampusa vjerojatno nastaje i kao rezultat neuroendokrine disregulacije, odnosno abnormalnog mehanizma povratne sprege osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) u depresivnih bolesnika, o čemu govori neuroendokrina hipoteza depresije, koja je patofiziološki usko vezana uz citokinu hipotezu depresije. Prema ovim hipotezama, depresiju možemo smatrati psihoneuroimunološkom bolešću kod koje je aktivacija perifernog imunološkog sustava povezana s brojnim neuroendokrinim i neurokemijskim promjenama te posljedično i s promjenama psihičkog stanja.<sup>60</sup>

Istraživanja su pokazala da je u depresivnih bolesnika povišena aktivnost osi HHN, što rezultira pojačanim lučenjem kortizola iz nadbubrežne žlijezde, odnosno hiperkortizolemijom. Fiziološki se os HHN aktivira kao odgovor na somatski stres, poput infekcije ili traume, ali i kao odgovor na psihološki stres. Stres potiče lučenje čimbenika oslobađanja kortikotropina (CRH) u hipotalamusu što dovodi do povećanog lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) hipofize te konačno do povećanog lučenja kortizola iz nadbubrežne žlijezde. Aktivnost osi HHN fiziološki je regulirana mehanizmom negativne povratne sprege pri čemu porast koncentracije kortizola dovodi do inhibicije lučenja CRH čime se zaustavlja daljnji porast lučenja kortizola. Kronična izloženost stresu dovodi do hipersenzitivnosti osi HHN s povišenjem CRH i produljenom hiperkortizolemijom. Rezultati studija ukazali su na povišenu aktivnost osi HHN kod bolesnika s melankoličnom depresijom kod kojih su nađene povišene koncentracije CRH u cerebrospinalnoj tekućini, povećani volumen nadbubrežnih žlijezda i hipofize te veća pojavnost negativnih rezultata deksametazonskog supresijskog testa (DST) i

kombiniranog DST/CRH testa koji je također češće negativan i kod bolesnika sa psihotičnom depresijom.<sup>61,62</sup> Povišena aktivnost osi HHN prisutna je u 20-40% depresivnih bolesnika koji se liječe ambulantno, te kod 40-60% depresivnih hospitaliziranih bolesnika. Dokazane su povišene vrijednosti kortizola u urinu, plazmi i slini depresivnih bolesnika.<sup>58</sup> Kortizol može uzrokovati niz promjena u funkciji neurona, primjerice povećati pohranu neurotransmitera u sinaptosome, mijenjati intra i ekstracelularnu koncentraciju natrija u neuronu ili smanjiti transport biogenih amina povećanjem aktivnosti intraneuronalne ATP-aze i drugih enzimskih sustava.

#### ***1.1.3.3.1.3. Citokina hipoteza depresije***

Smatra se da u akutnoj fazi upale proupalni citokini aktiviraju osovinu HHN te da najvažniji učinak među njima imaju IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Ovi citokini mogu stimulirati osovinu HHN neovisno jedan o drugome ili sinergistički. IL-1 i TNF- $\alpha$  stimuliraju lučenje IL-6, koji ima snažan učinak na hipofizu i lučenje ACTH i posljedično lučenje kortizola iz nadbubrežne žlijezde. Zajedno s kortizolom, IL-6 potiče sintezu proteina akutne faze poput CRP-a u jetri. S druge strane, IL-6 inhibira lučenje IL-1 i TNF- $\alpha$ . Kortizol inhibira izlučivanje svih proupalnih citokina koji su međutim različito osjetljivi na njegovo inhibitorno djelovanje. Najosjetljiviji je TNF- $\alpha$ , IL-1 je srednje osjetljiv, dok je IL-6 relativno rezistentan.<sup>63</sup> Brojna istraživanja govore u prilog tome da citokini, poput IL-1, IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  i IFN- $\alpha$ , osim što aktiviraju osovinu HHN, u isto vrijeme mogu inhibirati funkciju glukokortikoidnih receptora (GR) različitim mehanizmima, uključujući translokaciju GR ili indukciju sinteze izoformi GR, koje imaju snižen kapacitet za vezanje liganda.<sup>64</sup> Rezistencija GR je vjerojatni mehanizam koji dovodi do narušavanja fiziološkog mehanizma negativne povratne sprege i uzrokuje dugotrajnu hiperaktivnost osovine HHN, koja je dokazana kod depresivnog poremećaja.

Novija literatura proširuje citokinu hipotezu depresije te je dovodi u vezu s monoaminskom hipotezom, odnosno sa sniženom koncentracijom serotonina u depresivnih bolesnika. Smatra se da tijekom imunoloških reakcija IFN- $\gamma$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  induciraju enzim indolamin 2,3-dioksigenazu (IDO) koja povećava razgradnju triptofana u neurotoksične produkte (TRYCAT). Osim što povećana razgradnja triptofana izravno smanjuje sintezu serotonina u SŽS-u, razgradni produkti TRYCAT imaju depresogeni i anksiogeni učinak, aktiviraju oksidativni stresni sustav, uzrokuju mitohondrijsku disfunkciju te imaju ekscitotoksični

učinak koji može uzrokovati neurodegeneraciju. Nadalje, glukokortikoidi, čija je koncentracija povišena u depresivnih bolesnika, induciraju enzim triptofan 2,3-dioksigenazu (TDO), koja također potiče razgradnju triptofana u TRYCAT. Depresivni simptomi koji se javljaju za vrijeme imunoterapije interferonom povezuju se s aktivacijomIDO, povećanom produkcijom TRYCAT i sniženom razinom triptofana. Imunološki procesi izazivaju jaču aktivacijuIDO i veće stvaranje neurotoksičnih TRYCAT kod žena u odnosu na muškarce. Također se oba procesa povezuju i s pojavom afektivnih simptoma u ranom puerperiju.<sup>65</sup> Ulogu citokina u etiologiji depresije prije dvadesetak godina prvi je u svom radu istraživao Maes koji je povezoao simptome depresije s povišenom koncentracijom IL-1 i IL-6.<sup>66</sup> Kao što je ranije navedeno, simptomi depresije podudaraju se sa simptomima „bolesničkog ponašanja“ kao što je umor, smanjena motorička aktivnost, anhedonija, socijalno povlačenje, smanjeni apetit te promjene ritma sna i budnosti.

Dvije metaanalize presječnih studija potvrdile su da su proupalni citokini IL-6, CRP i TNF- $\alpha$  povišeni kod depresivnih bolesnika u usporedbi sa zdravim ispitanicima.<sup>67,68</sup>

Povezanost proupalnih citokina i depresivnog poremećaja potvrdila je i novija metaanaliza Valkanove i suradnika koja je analizirala rezultate longitudinalnih studija.<sup>69</sup>

Istraživanja provedena u zadnjih nekoliko godina nastojala su dodatno rasvijetliti povezanost citokina s depresivnim poremećajem te su istraživala promjene koncentracija citokina kod određenih podskupina depresivnih bolesnika, obzirom na dob, spol, suicidalnost, uzimanje antidepressivne terapije, prisutnost somatskih simptoma itd. Studija Vogelzangsa iz 2012. godine potvrdila je povezanost čimbenika upale i depresije kod muškaraca oboljelih od depresivnog poremećaja s kasnim početkom.<sup>70</sup> Rad Duivisa iz 2013. godine je pokazao povezanost tjelesnih bolnih simptoma u depresiji s čimbenicima upale.<sup>71</sup>

#### ***1.1.3.3.1.4. Neurotrofna hipoteza depresije***

Neurotrofna hipoteza depresije objašnjava ulogu čimbenika rasta u etiologiji depresivnog poremećaja, u prvom redu moždanog neurotrofnog čimbenika (engl. brain derived neurotrophic factor – BDNF). BDNF regulira brojne funkcije SŽS-a, kao što su preživljavanje neurona, migracija i diferencijacija neurona, rast aksona i dendrita ili formiranje sinapse. BDNF regulira neuroplastičnost u nekoliko moždanih regija. Rezultati istraživanja ukazuju da BDNF regulira kognitivno funkcioniranje što ga izravno povezuje s neurobiologijom depresije.<sup>72,73</sup> Pretkliničke i kliničke studije pokazale su da kod produljene izloženosti stresu i depresije postoji disregulacija BDNF-a, odnosno snižena aktivnost gena koji kodira sintezu

BDNF-a. Serumske vrijednosti BDNF-a značajno su niže kod neliječenih depresivnih bolesnika u usporedbi s liječenim bolesnicima ili zdravim osobama.<sup>74</sup>

Postmortalna istraživanja mozga depresivnih bolesnika koji su počinili suicid konzistentno su pokazala sniženu koncentraciju BDNF-a u hipokampusu i u prefrontalnom korteksu. Kod bolesnika koji su počinili suicid, a liječeni su antidepresivima, koncentracija BDNF-a je bila normalna ili čak povišena, što pokazuje da antidepresivi povećavaju koncentraciju BDNF-a.<sup>75</sup>

### **1.3.3.2. Genetički čimbenici u depresiji**

Obiteljske studije pokazale su da u obitelji bolesnika oboljelog od depresije postoji veća pojavnost depresivnog poremećaja među krvnim srodnicima u odnosu na opću populaciju. Korak dalje učinjen je s adoptivnim studijama koje su pokušale razlučiti utjecaj okolinskih od nasljednih čimbenika. Međutim, objavljen je relativno malen broj ovih studija čiji su rezultati bili uglavnom nekonzistentni. Konkretniji doprinos istraživanju odnosa nasljednih i okolinskih čimbenika u etiologiji depresije dale su blizanačke studije koje su pokazale da se kod depresivnog poremećaja nasljeđuje predispozicija za razvoj poremećaja, dok niz okolinskih čimbenika određuje ekspresiju simptoma.<sup>76</sup>

U zadnjih desetak godina provode se brojne genetičke studije usmjerene na identifikaciju specifičnih genskih lokusa koji kodiraju proteine važne za funkciju neurotransmitera i drugih molekula važnih za funkciju SŽS-a te su ti specifični geni povezani s neurokemijskim i neuroanatomskim promjenama u depresiji. Ovakva su istraživanja kompromitirana metodološkim problemima, uglavnom zbog nedostatne veličine uzorka te su njihovi rezultati također zasad nekonzistentni. Neki od istraživanih gena su cAMP response element-binding protein (CREB1), triptofan hidrosilaza-2, BDNF i SLC6A4, koji kodira serotoninski transporter (SERT).<sup>77</sup>

### **1.3.3.3. Psihosocijalni čimbenici i genetička istraživanja**

Odavno je poznato da nepovoljni i stresni životni događaji mogu prethoditi nastupu prve depresivne epizode te povećavaju rizik od razvoja depresivnog poremećaja. Neki kliničari smatraju da stresni događaji imaju ključnu ulogu i u etiologiji depresije, dok drugi ovim čimbenicima pridaju manju važnost. Istraživanja su pokazala da je gubitak roditelja prije 11.

godine povezan s razvojem depresije kasnije u životu. Gubitak bračnog partnera također je povezan s nastupom depresije, kao i gubitak posla. Nezaposlene osobe imaju tri puta veću vjerojatnost za pojavu depresivnih simptoma u odnosu na zaposlene.<sup>58</sup>

Novije genetičke studije pokazale su da se rizik dodatno povećava kod osoba s nepovoljnim životnim događajima kod kojih postoji funkcionalni polimorfizam određenih gena. Primjer ovakvog međudjelovanja genetičkih i okolinskih čimbenika su povezanost polimorfizma gena koji kodiraju BDNF ili SERT i zlostavljanja u djetinjstvu.<sup>78,79</sup> Očekuje se da će buduća genetička istraživanja dodatno rasvijetliti složenu povezanost nasljednih i okolinskih čimbenika u etiologiji mentalnih poremećaja.

## 1.4. SHIZOFRENIJA

O shizofreniji se najčešće govori kao o jedinstvenoj dijagnostičkoj kategoriji koja se smatra najtežim psihijatrijskim poremećajem progresivnog tijeka i često vodi u ozbiljnu disfunkcionalnost, pa i invaliditet oboljelog. Međutim, 100 godina nakon što je Eugen Bleuler skovao termin „shizofrenija“, znamo da klinička slika, odgovor na terapiju, tijek i ishod bolesti znatno variraju među bolesnicima, ali i kod pojedinih bolesnika tijekom vremena. Stoga je vjerojatno da shizofrenija obuhvaća spektar psihijatrijskih poremećaja heterogene etiologije te je ispravnije nazvati je kliničkim sindromom koji čini klaster mentalnih i bihevioralnih fenomena.<sup>80</sup> Akutne epizode shizofrenije karakterizirane su pozitivnim, negativnim, afektivnim, kognitivnim i agresivnim simptomima. Klinička slika je varijabilna, ovisno o intenzitetu i zastupljenosti pojedinih simptoma. U razdobljima remisija kod shizofrenih bolesnika često zaostaju rezidualni negativni i kognitivni simptomi koji narušavaju opće i socijalno funkcioniranje bolesnika. Veći broj akutnih epizoda povezuje se s progresijom deterioracije psihičkog stanja shizofrenog bolesnika.

Opis simptoma, koji odgovaraju simptomima shizofrenije nalazimo još u davnoj povijesti. Stari Grci opisali su sumanute ideje veličine, paranoju te deterioraciju kognitivnih funkcija i ličnosti. Međutim, tek u 19. stoljeću shizofrenija je shvaćena kao medicinski problem kojem su kliničari i znanstvenici počeli posvećivati više pažnje. Francuski psihijatar Benedict Morel u svojim je radovima opisao bolesnike deteriorirane ličnosti i kognitivnih funkcija čija je bolest počela u adolescenciji i nazvao je „démence précoce“. Istaknutiju ulogu u proučavanju shizofrenije imali su njemački psihijatri 19. stoljeća. Karl Ludwig Kahlbaum opisao je psihijatrijske poremećaje koji imaju remitirajući tijek i čiji se simptomi ne mijenjaju tijekom vremena („vecordia“) i poremećaje s progresivnim tijekom čiji je ishod demencija („vesania“). Kahlbaum je također opisao katatoniju. Emil Kraepelin je Morelov i Kahlbaumov koncept razradio i uveo termin „dementia praecox“ za psihijatrijsku bolest progresivnog tijeka. Glavnim simptomima shizofrenije Kraepelin je smatrao halucinacije i sumanute ideje. Eugen Bleuler je 1911. godine opisujući skupinu poremećaja skovao naziv „shizofrenija“ kojim je naglasio rascjep između misaonog tijeka, emocija i ponašanja oboljelih. Suprotno Kraepelinu, tvrdio je da shizofrenija ne mora nužno imati deteriorirajući tijek i ishod u demenciji. Bleuler je definirao primarne simptome shizofrenije: poremećaj asocijacija misli, poremećaj afekta, ambivalenciju i autizam, dok je halucinacije i sumanute ideje smatrao sekundarnim simptomima. Ernst Kretschmer je u svojim radovima opisao karakteristične

tipove tjelesne građe, među kojima je astenični tip smatrao češće prisutnim u shizofrenih bolesnika.

Važno je spomenuti Kurta Schneidera, njemačkog psihijatra 20. stoljeća, koji je definirao simptome prvog i drugog reda u shizofreniji. Schneider je u svojim radovima naglašavao da spomenutu podjelu ne treba odviše kruto shvaćati, već koristiti kao pomoćno sredstvo pri postavljanju dijagnoze. Smatrao je da se dijagnoza shizofrenije može postaviti i na temelju prisustva samo simptoma drugog reda, ukoliko simptomi prvog reda nisu prisutni.<sup>81</sup> Schneiderovo je učenje i danas aktualno u dijagnostici shizofrenije jer su dijagnostički kriteriji u važećoj psihijatrijskoj klasifikaciji MKB-10 temeljeni na simptomima prvog i drugog reda.

Heterogenost kliničke slike i tijeka shizofrenije razlog je formiranja nekoliko psihijatrijskih modela koji se razlikuju prema podjeli tzv. funkcionalnih psihoza i shvaćanju važnosti pojedinih simptoma bolesti.<sup>82</sup> (tablica 1.4.1)

Tablica 1.4.1. Prijedlog podjele funkcionalnih psihoza. Prema: Ritsner M. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders*, 2011.

PSIHIJATRIJSKE ŠKOLE	FUNKCIONALNE PSIHOZE				
KRAEPELIN	DEMENTIA PRAECOX (paranoidna, katatona, hebefrena, simplex)	PARAFRENIA (paranoidno stanje bez deterioracije ostalih kognitivnih ili afektivnih procesa)		MANIČNO-DEPRESIVNA PSIHOZA	
WERNICKE-KLEIST-LEONHARD	SHIZOFRENIJE sistematizirane nesistematizirane	CIKLOIDNE PSIHOZE			AFEKTIVNE BOLESTI (Mono i bipolarnе)
RUSKA ŠKOLA (1962-1982)	SHIZOFRENIJA kontinuirano-progresivna, blago-progresivna, promjenjivo-progresivna, rekurentni tip			MANIČNO-DEPRESIVNA PSIHOZA (uključuje distimiju i ciklotimiju)	
AMERIČKA ŠKOLA (DSM-IV, 1994)	SHIZOFRENIJA dezorganizirana, katatona, paranoidna, nediferencirana, rezidualna	SUMANUTI POREMEĆAJ (PARANOIDNI)	SHIZOFRENIFORMNI I KRATKI PSIHOTIČNI POREMEĆAJ	SHIZO-AFEKTIVNI POREMEĆAJ (bipolarni, depresivni, miješani)	POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA (uključujući ciklotimiju i distiju)
		ANKSIOZNI POREMEĆAJI (OCD, PTSP, panični poremećaj, somatoformni poremećaj)			



### **1.4.1. EPIDEMIOLOGIJA SHIZOFRENIJE**

Prevalencija shizofrenije tijekom života je 0.6-1.9% u općoj populaciji. Javlja se 1.4 puta češće u muškaraca u odnosu na žene.<sup>83</sup> Postoje razlike među spolovima kad je riječ o dobi početka bolesti i tijeku bolesti. Početak bolesti raniji je kod muškaraca, a javlja se najčešće između 10. i 25. godine života. Kod žena postoji bimodalna distribucija dobi nastupa bolesti, tako da se najčešće javlja između 25. i 35. godine, a u 3-10% žena javlja se nakon navršene 40. godine života. Shizofrenija općenito ima povoljniji tijek i bolju prognozu kod žena u odnosu na muškarce.

Približno 90% bolesnika liječenih zbog shizofrenije je u dobi između 15 i 55 godina. Početak bolesti prije 10. godine i nakon 60. godine života iznimno je rijedak. Kad se prva epizoda shizofrenije javi nakon 45. godine života, govorimo o shizofreniji s kasnim početkom. Postoji agregacija shizofrenije unutar obitelji oboljelih, tako da srodnici u prvom koljenu imaju deset puta veću šansu obolijevanja u odnosu na opću populaciju.<sup>58,80</sup>

Unatoč uvriježenom mišljenju da nema bitnije razlike u pojavnosti shizofrenije obzirom na geografska područja, novije studije pokazuju da učestalost varira u različitim dijelovima svijeta, među pojedinim zemljama i na lokalnoj razini, odnosno u određenim populacijama. Na primjer, shizofrenija se češće javlja među imigrantima i njihovim potomcima<sup>84,85</sup> te među stanovništvom nižeg socioekonomskog statusa u velikim gradovima.<sup>86</sup>

U osoba oboljelih od shizofrenije veća je smrtnost i zbog prirodnih uzroka i zbog nesreća u odnosu na opću populaciju. Tjelesni komorbiditeti vrlo su česti, te čak do 80% shizofrenih bolesnika boluje od neke tjelesne bolesti, međutim, u 50% slučajeva tjelesna bolest nije dijagnosticirana.

Zloupotreba psihoaktivnih tvari u bolesnika sa shizofrenijom (izuzev nikotina) je oko 50% tijekom života,<sup>87</sup> a povezuje se s lošijim socijalnim funkcioniranjem bolesnika i češćim akutizacijama bolesti. Najčešće je prisutna zloupotreba alkohola, s prevalencijom do 40% tijekom života.

### **1.4.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I KLINIČKA SLIKA**

Američki model definiran u DSM-IV-TR za postavljanje dijagnoze shizofrenije zahtijeva prisustvo psihotičnih simptoma, potvrđen kronicitet bolesti, simptome koji potvrđuju deterioraciju psihičkih funkcija, a isključuje afektivna obilježja i organske uzroke psihoze.<sup>82</sup>

Ovaj je model pretežno kategorijski, temeljen na Kraepelinovoj dihotomnoj klasifikaciji koja odvaja shizofreniju i afektivne poremećaje kao potpuno različite entitete, pa su tako u DSM-IV-TR i afektivne psihoze odvojene od shizofrenije.

DSM-IV-TR razlikuje paranoidni, dezorganizirani, katatoni, nediferencirani i rezidualni tip shizofrenije (tablica 1.4.2).

Paranoidni tip shizofrenije obilježen je poremećajem mišljenja, odnosno sumanutim idejama i/ili halucinacijama, koje dominiraju kliničkom slikom. Najčešće se radi o sumanutim idejama proganjanja ili veličine, a nerijetko su prisutni i drugi oblici sumanutosti, poput religijskih, somatizacijskih ili ideja ljubomore. Halucinacije su najčešće slušne, sadržajem povezane sa sumanutim idejama. Negativni simptomi načelno su izraženi u manjem stupnju u odnosu na druge tipove shizofrenije, a promjene raspoloženja, poput razdražljivosti, sumnjičavosti ili ustrašenosti češće su prisutni. Paranoidna shizofrenija često ima kasniji početak i općenito se smatra da ima bolju prognozu od ostalih tipova shizofrenije. U razdobljima remisije fasada ličnosti i ponašanje u bolesnika s paranoidnom shizofrenijom mogu biti relativno dobro očuvani.

Dezorganizirani tip shizofrenije odgovara hebefrenoj shizofreniji prema MKB-10, a karakterizira ga poremećaj mišljenja i ponašanja te afektivna zaravnjenost ili neadekvatnost afekta. Bolesnik je često smetenog ili nerazumljivog govora te nesvršishodnog ponašanja koje ga čini disfunkcionalnim u osnovnim dnevnim aktivnostima. Ovaj tip shizofrenije često ima rani i produljeni, podmukli početak, te kronični tijek bolesti bez razdoblja značajnih remisija.

Katatoni tip shizofrenije obilježava u prvom redu poremećaj psihomotorike te se u akutnim epizodama kod bolesnika javlja katatonija, odnosno katalepsija ili stupor, mutizam, negativizam ili izvođenje neobičnih kretnji, što se može izmjenjivati s razdobljima pojačane motoričke aktivnosti. Ovaj tip shizofrenije u zadnjih nekoliko desetljeća javlja se sve rjeđe.

Tablica 1.4.2. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema DSM-IV-TR

TIPOVI	SIMPTOMI
Paranoidni	A. Karakteristični simptomi: dva (ili više), prisutni su tijekom najmanje mjesec dana
Dezorganizirani	1. Sumanutosti
Katatonni	2. Halucinacije
Nediferencirani	3. Dezorganizirani govor
Rezidualni	4. Dezorganizirano ili katatono ponašanje
	5. Negativni simptomi
	B. Socijalne/radne smetnje: disfunkcionalnost na radnom mjestu, u međuljudskim odnosima ili u brizi za samog sebe
	C. Trajanje: najmanje šest mjeseci
	D. Isključuje: shizoafektivni poremećaj, poremećaje raspoloženja, poremećaje povezane s općim somatskim stanjem i poremećaje uzrokovane psihoaktivnim tvarima.

Nediferencirani tip shizofrenije klasificira se kod bolesnika, kod kojih je zadovoljen kriterij A za shizofreniju, ali nisu ispunjeni kriteriji za paranoidni, dezorganizirani ili katatonni tip.

Kod rezidualnog tipa shizofrenije postoje trajno prisutni negativni simptomi, koji ujedno dominiraju kliničkom slikom. Ukoliko su prisutni pozitivni simptomi, slabog su intenziteta i nisu praćeni izraženijim afektivnim odgovorom. Kod bolesnika s rezidualnom shizofrenijom u anamnezi mora biti poznata barem jedna akutna epizoda bolesti.<sup>54</sup>

MKB-10 opisuje shizofreniju kao poremećaj u trajanju od najmanje mjesec dana, te se osim prema trajanju poremećaja od DSM-IV-TR, razlikuje i u klasifikaciji podtipova shizofrenije. MKB-10 opisuje hebefrenu shizofreniju koja odgovara dezorganiziranom tipu, te postshizofrenu depresiju i jednostavnu (simplex) shizofreniju koje nisu navedene u DSM-IV-TR (tablica 1.4.3).

Postshizofrena depresija opisuje epizodu poremećaja raspoloženja, koji nastaje nakon akutne epizode shizofrenije. Bitno je naglasiti da neki simptomi shizofrenije moraju biti i dalje prisutni da bi se postavila ovakva dijagnoza. Simptome postshizofrene depresije teško je razlučiti od negativnih simptoma i od promjena afekta i raspoloženja koje mogu nastati kao nuspojava antipsihotika. Povezuje se s povećanim rizikom od suicida.

Jednostavnu (simplex) shizofreniju obilježava postupni razvoj isključivo negativnih simptoma, bez manifestnih akutnih epizoda sa sumanutostima ili halucinacijama u tijeku bolesti. Razvoj simptoma je polagan, klinička slika je postupno progredirajućeg tijeka, a rezultira smanjenjem ukupne aktivnosti bolesnika i socijalnim povlačenjem.<sup>2</sup>

Unatoč razlikama, u glavnini su ove klasifikacije kompatibilne. Iako obje na prvo mjesto među dijagnostičkim kriterijima stavljaju pozitivne simptome, koji nisu specifični za

shizofreniju, ipak omogućavaju postavljanje dijagnoze samo na temelju prisustva negativnih simptoma, primjerice poremećaja asocijacija misli i zaravnjenog afekta.

Tablica 1.4.3. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10

TIPOVI	SIMPTOMI
Paranoidni Hebefreni Katatoni Nediferencirani Postshizofrena depresija Rezidualni Jednostavni (simplex)	<p>Najmanje prisutan jedan od sindroma, simptoma ili znakova od A do D, ili najmanje dva od simptoma ili znakova od E do J:</p> <p>A. Jeka misli, nametanje ili oduzimanje misli i emitiranje misli</p> <p>B. Sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo i kretanje udova, ili pak na specifične misli, postupke ili osjećaje; i sumanuto percipiranje</p> <p>C. Halucinatorni glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje, ili međusobno razgovaraju o njemu, ili pak druge vrste halucinatornih glasova koji potječu iz nekog dijela tijela</p> <p>D. Trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, kao primjerice o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima</p> <p>E. Perzistentne halucinacije bilo kojeg osjetilnog sustava, praćene prolaznim ili poluuobičajnim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama ili uporno javljanje svakodnevno, tjednima ili mjesecima</p> <p>F. Prekidi misli ili ubacivanje u tijek misli, što kao posljedicu ima nepovezan ili irelevantan govor ili neologizme</p> <p>G. Katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizam i stupor</p> <p>H. „Negativni“ simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti. Jasno da nije posljedica depresije ili neuroleptičke terapije.</p> <p>I. Značajna i konzistentna kvalitativna promjena u nekim aspektima ponašanja koja se očituje kao gubitak inicijative i interesa, besciljnost, ispraznost i neproduktivnost, zaokupljenost sobom i socijalno povlačenje.</p> <p>J. Značajan pad u socijalnom, školskom/fakultetskom ili radnom funkcioniranju</p> <p>Trajanje: najmanje mjesec dana</p> <p>Isključuje: Poremećaje raspoloženja, organsku bolesti mozga i stanje povezano s intoksikacijom alkoholom i drogama.</p>

DSM-V donio je promjene u klasifikaciji shizofrenije te definira skupinu poremećaje iz spektra shizofrenije (tablica 1.4.4).

Tablica 1.4.4. Klasifikacija psihotičnih poremećaja, DSM-V.

POREMEĆAJI IZ SHIZOFRENOG SPEKTRA
Shizotipni poremećaj osobnosti
Sumanuti poremećaj
Kratki psihotični poremećaj
Shizofreniformni poremećaj
Shizofrenija
Shizoafektivni poremećaj
Psihotični poremećaj induciran psihoaktivnim tvarima
Psihotični poremećaj povezan s općim somatskim stanjem

Određena su glavna obilježja psihotičnih poremećaja: sumanute ideje, halucinacije, dezorganizirano mišljenje (govor), znatno dezorganizirana ili abnormalna psihomotorika i negativni simptomi.<sup>88</sup> Ovisno o stupnju izraženosti psihopatologije i trajanju simptoma, definirani su pojedini poremećaji iz spektra shizofrenije.

DSM-V također je napustio je podjelu shizofrenije na tipove. Međutim, dijagnostički kriteriji za shizofreniju ostali su praktički nepromijenjeni. Obzirom da je ovaj rad temeljen na klasifikaciji DSM-IV-TR, daljnji tekst referira se na ovu klasifikaciju.

### 1.4.3. ETIOLOGIJA SHIZOFRENIJE

Dosadašnja istraživanja rezultirala su nizom hipoteza o etiologiji shizofrenije. Uvriježen je stav da je u podlozi shizofrenije složeno međudjelovanje genetičkih i okolinskih čimbenika, međutim, kao i u slučaju drugih psihijatrijskih poremećaja, uzrok nastanka shizofrenije još uvijek nije razjašnjen.

#### 1.4.3.1. Genetički čimbenici u etiologiji shizofrenije

Obiteljske, blizanačke i adoptivne studije pokazale su da postoji nasljedna osnova shizofrenije. Kod braće ili dizigotnih blizanaca osoba oboljelih od shizofrenije vjerojatnost za razvoj bolesti je do 28%, dok je kod monozigotnih blizanaca vjerojatnost 41% do 65%.<sup>89</sup> Genetički rizik za shizofreniju obzirom na agregaciju poremećaja unutar obitelji prikazan je u tablici 1.4.5.

*Tablica 1.4.5. Gradijent genetičkog rizika za shizofreniju. Prema: Castle DJ, Buckley PF. Schizophrenia. Oxford University Press, 2012.*

Oboljeli od shizofrenije	% (približno)
Rizik u općoj populaciji	1
Braća i sestre roditelja, potomci braće i sestara	3
Djed/baka	4
Braća, sestre	10
Dizigotni blizanci	10
Jedan roditelj	13
Oboje roditelja	46
Monozigotni blizanac	50

Iako dokazana agregacija shizofrenije unutar obitelji, kao i relativno visoka stopa nasljeđivanja potvrđuju genetičku komponentu u podlozi shizofrenije, dosad provedena

istraživanja potencijalnih genskih lokusa uključenih u patofiziologiju shizofrenije nisu dala jasne rezultate, odnosno nije identificiran gen, koji bi nedvojbeno bio povezan sa shizofrenijom. Mnogi od gena, koji su predmet istraživanja etiologije shizofrenije, povezani su s neurorazvojnim procesima (tablica 1.4.6).

*Tablica 1.4.6. Genski lokusi s mogućom ulogom u etiologiji shizofrenije. Prema: Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge University Press, 2013.*

Gen	Naziv (engleski)
DTNBP1	dysbindin (dystrobrevin binding protein 1)
NRG1	neuregulin
DISC 1	disrupted in schizophrenia 1
DAOA	D-amino acid oxydase activator;G72/G30
DAAO	D-amino acid oxydase
RGS4	regulator of G protein signaling 4
COMT	catechol-O-methyl-transferase
CHRNA7	$\alpha$ 7-nicotinic cholinergic receptor
GAD1	glutamic acid decarboxylase 1
GRM3 (mGluR <sub>3</sub> )	metabotropic glutamate receptor 3
PPP3CC	protein phosphatase 3 catalytic subunit gamma isoform
PPODH2	proline dehydrogenase 2
AKT1	murine thymoma viral oncogene homolog 1
ErbB4	receptor tyrosine kinase
FEZ1	fasciculation and elongation protein zeta 1
MUTED	
MRDS1 (OFCC1)	
BDNF	brain derived neurotrophic factor
Nur77	nuclear receptor subfamily 4 group A
MAO-A	monoamine oxydase A
	Spinophylin
	Calcyon
	Tyrosine hydroxylase
D <sub>2</sub> R	Dopamine D <sub>2</sub> receptor
D <sub>3</sub> R	Dopamine D <sub>3</sub> receptor

### 1.4.3.2. Okolinski čimbenici u etiologiji shizofrenije

S druge strane, smatra se da i okolinski čimbenici uzrokujući epigenetičke promjene također imaju važnu ulogu u razvoju bolesti. Danas se smatra da nasljedna osnova, koja podrazumijeva multiple rizične gene, čini predispoziciju za razvoj shizofrenije, dok je za fenotipsku ekspresiju poremećaja potrebno dodatno djelovanje multiplih nepovoljnih egzogenih čimbenika.<sup>55</sup>

U traženju povezanosti složenih nasljednih bolesti i određenih gena od velike koristi može biti evaluacija endofenotipa. Složene bolesti karakterizira vrlo raznolika klinička slika pa je važno

identificirati pojedine mjerljive značajke fenotipa koje su vjerojatno više povezane s patološkim genotipom u odnosu na ostale značajke kliničke slike. U shizofrenih bolesnika endofenotipovi uključuju kognitivni deficit, abnormalnosti nalaza elektroencefalograma (EEG) ili neuroanatomske značajke prikazane neuroradiološkim metodama.

Danas se smatra da su in utero infekcije različitim virusnim i bakterijskim agensima povezane s povećanim rizikom za shizofreniju. Epidemiološke studije provedene od 70-ih godina i kasnije pokazale su korelaciju rođenja u kasnim zimskim i ranim proljetnim mjesecima i povećane incidencije shizofrenije.<sup>90</sup> Jedno od mogućih objašnjenja povećanog rizika vezanog za ovo razdoblje godine je češće javljanje virusnih infekcija u majki tijekom trudnoće, s posljedičnim učinkom na neurorazvojne procese. Studija Mednicka i suradnika pokazala je da je infekcija virusom influence u vrijeme epidemije 1957. godine povećala rizik za obolijevanje od shizofrenije kod osoba koje su in utero inficirane tijekom drugog trimestra trudnoće za čak 50%.<sup>91</sup> Osim virusa influence, smatra se da infekcije toksoplazmozom, herpes simpleks virusom, rubeolom i citomegalovirusom također povećavaju rizik za shizofreniju. Nadalje, serološki dokazana povišena razina proinflammatoryh citokina u majčinoj cirkulaciji također se ubraja u čimbenike rizika.<sup>92</sup> Sažeti rezultati dosad provedenih studija sugeriraju da je čak do 1/3 slučajeva shizofrenije povezano s prenatalnim infektivnim agensima.<sup>82</sup>

U literaturi se spominje niz ostalih rizičnih egzogenih čimbenika za razvoj shizofrenije, poput malnutricije ili anemije majke tijekom trudnoće, komplikacija u trudnoći i porođaju, utjecaja socioekonomskog statusa, migracija, zagađenja okoliša, psihosocijalnog stresa itd. Međutim, rezultati istraživanja nekonzistentni su i nerijetko kompromitirani metodološkim manjkavostima, tako da su na ovom području svakako potrebna daljnja istraživanja.

#### **1.4.3.3. Biologijski čimbenici u etiologiji shizofrenije**

Biologijske teorije shizofrenije razvijaju se u zadnjih 50-ak godina, osobito nakon početka primjene prvog antipsihotika, klorpromazina, koji je svojom djelotvornošću u liječenju potvrdio biologijsku osnovu shizofrenije.<sup>93</sup>

#### ***1.4.3.3.1. Neurotransmitterske hipoteze shizofrenije***

Među najstarijima je monoaminska hipoteza shizofrenije koja simptome u shizofreniji povezuje s disfunkcijom dopamina, serotonina i noradrenalina. Pozitivni simptomi shizofrenije povezani su s prekomjernim oslobađanjem dopamina u mezolimbickom dopaminskom putu. Pozitronska emisijska tomografija (PET) dopaminskih receptora pokazala je povećanje broja D<sub>2</sub> receptora u nukleusu kaudatusu shizofrenih bolesnika koji nisu bili liječeni antipsihoticima. Povećana koncentracija dopamina nađena je također u amigdalama.<sup>58</sup> Suprotno tome, negativni i kognitivni simptomi povezuju se sa smanjenom aktivnošću dopamina u mezokortikalnom dopaminskom putu, osobito u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFK), dok se negativni i afektivni simptomi u shizofreniji povezuju sa smanjenom aktivnošću dopamina u ventromedijalnom prefrontalnom korteksu (VMPFK).<sup>55</sup>

Prema aktualnim biologijskim hipotezama, hiperfunkcija serotoninskog sustava ima važnu, vjerojatno i ključnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije, odnosno nastanku i pozitivnih i negativnih simptoma. Stres uzrokuje kronično pojačanu serotoninergičku aktivnost, osobito u prednjem cingularnom korteksu i dorzolateralnom dijelu frontalnog režnja, što posljedično dovodi do disfunkcije u signalnim putevima glutamata, te u konačnici do sinaptičke atrofije i gubitka sive moždane tvari. U prilog ovoj teoriji govori i činjenica da atipični antipsihotici, koji imaju antagonistički učinak na 5-HT<sub>2</sub> receptore, smanjuju pozitivne i negativne simptome te usporavaju progresiju bolesti. Pojačanu serotoninergičku aktivnost u SŽS-u kod shizofrenih bolesnika potvrđuju brojne neuroradiološke studije.<sup>94</sup>

Smatra se da noradrenalin također ima ulogu u patofiziologiji shizofrenije, iako su rezultati studija nedovoljno konzistentni da bi potvrdili ovu hipotezu.<sup>95</sup> Neurodegeneracija u području noradrenergičkog sustava nagrade povezuje se s anhedonijom koja je prominentni negativni simptom shizofrenije. S druge strane, pojačana aktivnost noradrenalina dovodi do pogoršanja pozitivnih simptoma shizofrenije, u prvom redu agitiranosti bolesnika. Ovakav učinak imaju lijekovi, koji pojačavaju aktivnost noradrenalina, dok antagonističko djelovanje na alfa i beta adrenergičke receptore doprinosi antipsihotičnom učinku antipsihotika.

Sljedeća hipoteza govori da je shizofrenija snažno povezana s poremećajem neurotransmisije glutamata. Smatra se da je u podlozi shizofrenije hipofunkcija N-Metil-D-Aspartat (NMDA) receptora za glutamat na GABA interneuronima u prefrontalnom korteksu koja nastaje uslijed abnormalne formacije ovih receptora tijekom neurorazvoja. Hipofunkcija NMDA receptora smanjuje ekscitatorni učinak glutamata na GABA interneurone, odnosno smanjuje



otpuštanje GABA-e, koja ima inhibitorni učinak. Stoga izostaje fiziološka inhibicija kortikalnih piramidnih neurona koji pojačano izlučuju glutamat. Glutamatne izravne projekcije iz korteksa u moždano deblo, odnosno u ventralno tegmentalno područje dovode do pojačanog oslobađanja dopamina u mezolimbickom putu te nastanka pozitivnih simptoma. Prekomjerna aktivnost glutamata također je povezana s negativnim simptomima shizofrenije jer putem neizravnih projekcija glutamat djelovanjem na piramidne interneurone u moždanom deblu inhibira otpuštanje dopamina u mezikortikalnom putu.<sup>55,96</sup> Postoji, dakle, povezanost glutamatne i dopaminske hipoteze shizofrenije.

Uloga GABA-e kao inhibitornog neurotransmitera u patofiziologiji shizofrenije temelji se na činjenici da je kod nekih bolesnika sa shizofrenijom smanjen broj gabaergičkih neurona u prefrontalnom korteksu, amigdalama i hipokampusu.<sup>97</sup>

Potrebno je spomenuti i kolinergički sustav čija je pojačana aktivnost povezana s razvojem negativnih simptoma i pogoršanjem pozitivnih simptoma u shizofrenih bolesnika. Smatra se da muskarinski receptori imaju posebno važnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije.<sup>98</sup>

Muskarinski receptori moduliraju aktivnost kolinergičkih projekcija iz mezencefalona koje inerviraju ventralno tegmentalno područje i substanciju nigru. Kognitivni deficit, koji nastaje progresijom shizofrenije, povezuje se upravo s disfunkcijom muskarinskih receptora.<sup>99</sup>

Postmortalne studije pokazale su smanjeni broj muskarinskih i nikotinskih receptora u nukleusu kaudatusu, putamenu, hipokampusu i prefrontalnom korteksu oboljelih od shizofrenije.<sup>58</sup>

#### ***1.4.3.3.2. Neurodegenerativna hipoteza shizofrenije***

U prilog neurodegenerativnoj hipotezi govore brojne neuroradiološke studije koje su pokazale smanjeni volumen mozga, odnosno redukciju sive moždane tvari u području temporalnog korteksa, hipokampusa i amigdala te proširenje lateralnih ventrikula u oboljelih od shizofrenije. Neurodegeneracija se povezuje s propadanjem GABA neurona kao posljedice hiperaktivnosti glutamatergičkog sustava, odnosno ekscitotoksičnosti, koja vodi u apoptozu neurona. Nadalje, smanjenje volumena moždanih struktura povezuje se s prekomjernom aktivnošću dopamina tijekom akutne psihotične epizode. Tome u prilog govori činjenica da je smanjenje volumena najizraženije u strukturama SŽS-a, koje imaju visoku gustoću dopaminskih receptora, poput nukleusa kaudatusa.<sup>100</sup> Progresija bolesti i rezistencija na psihofarmake u dijela bolesnika, također se povezuje s neurodegenerativnim promjenama SŽS-a u oboljelih od shizofrenije. Keshavan objašnjava neurotoksičnost oksidativnim

oštećenjem neurona koje nastaje uslijed dugotrajno pojačane katekolaminergičke aktivnosti, kao i uslijed produljene aktivacije osi HHN.<sup>101</sup> Kod oboljelih od shizofrenije nađene su promjene strukture i funkcije mitohondrija u SŽS-u i perifernim tkivima što pridonosi oksidativnom oštećenju stanica.<sup>102</sup> Smanjeni broj mitohondrija nađen je u stanicama strijatuma u bolesnika sa shizofrenijom,<sup>103</sup> dok je smanjena aktivnost mitohondrijske citokrom c-oksidge nađena u nukleusu kaudatusu, frontalnom i temporalnom korteksu.<sup>104</sup>

#### ***1.4.3.3.3. Neurorazvojna hipoteza shizofrenije***

Prema neurorazvojnom modelu shizofrenije, djelovanje genetičkih i okolinskih čimbenika tijekom prenatalnog, perinatalnog i razdoblja rane adolescencije dovodi do alteracija u razvojnim procesima SŽS-a. Posljedica može biti razvoj shizofrenije tijekom adolescencije ili u mlađoj odrasloj dobi.<sup>105,106</sup> Prema neurorazvojnoj hipotezi, dva su životna razdoblja ključna za razvoj shizofrenije. Prvo je fetalno doba, kada dolazi do nepravilnosti u razvoju neurona, a drugo je doba adolescencije, kada se fiziološki smanjuje broj sinapsi i dolazi do odumiranja suvišnih neurona. U zdravih osoba ovim procesom povećava se djelotvornost neurotransmisije, međutim u prethodno oštećenom SŽS-u tijekom ovog procesa dolazi do uspostavljanja nefunkcionalnih, odnosno patoloških veza između preostalih neurona. Oštećenja sinapsi rezultiraju pogrešnim prenošenjem signala zbog čega se javljaju sumanutosti i halucinacije.<sup>107</sup> U prilog ovom etiološkom modelu govore rezultati neuroradioloških studija prema kojima u cerebralnoj kortikalnoj sivoj tvari nastaju znatne promjene prije nastupa psihoze u osoba s povećanim rizikom za shizofreniju.<sup>108</sup>

Razvoj shizofrenije na sličan način opisuje i teorija dvostrukog udara („two-hit“ hypothesis), koja govori o shizofreniji kao posljedici poremećaja u razvoju mozga, koji se odigrava u dvije faze: rana - intrauterina i kasna - adolescentna faza. Na temelju genetske ili stečene vulnerabilnosti narušena je migracija neurona u mozgu fetusa u ranoj fazi drugog trimestra trudnoće. Kao posljedica ovih oštećenja dolazi do proširenja lateralnih komora, redukcije sive tvari i potpunog tkiva, pojačane mikroglijarne aktivnosti i neurotransmitorskog disbalansa. Javljaju se smetnje u psihomotornom razvoju, razvoju govora, komunikaciji s okolinom i stjecanju socijalnih vještina.<sup>109</sup> Psihosocijalni stresori u adolescenciji mogu potaknuti razvoj prodromalnih simptoma i kliničke slike shizofrenije.

#### ***1.4.3.3.4. Neuroendokrini hipoteza shizofrenije***

Etiološku hipotezu shizofrenije direktno povezanu s endokrinološkim čimbenicima postavio je Häfner 1991. godine, povežavši kasniju dob početka shizofrenije s povišenom razinom estrogena u oboljelih žena.<sup>110</sup> Dosad su brojne studije pokazale neuroendokrine razlike između skupina shizofrenih bolesnika i kontrolnih skupina. Kod žena oboljelih od shizofrenije nađene su snižene koncentracije luteotropina (LH) i folitropina (FSH), što je vjerojatno u korelaciji s dobi početka bolesti i duljinom trajanja bolesti. Promjene u izlučivanju prolaktina i hormona rasta rezultati ispitivanja povezuju s negativnim simptomima.<sup>58</sup>

Među najviše istraživanim neuroendokrinim mehanizmima je disfunkcija osi HHA. Pokazalo se da sekrecija glukokortikoida povećava aktivnost dopamina u određenim regijama SŽS-a, osobito u mezolimbickom području.<sup>111</sup> S druge strane, u oboljelih od shizofrenije nađen je zaravnjeni odgovor osi HHN nakon stresnog događaja.<sup>112</sup>

Rezultati deksametazonskog supresijskog testa su abnormalni kod bolesnika s različitim tipovima shizofrenije, tako da se izostanak supresije nalazi kod 11-55% bolesnika sa shizofrenijom, a nastaje zbog poremećaja mehanizma povratne sprege sekrecije glukokortikoida.<sup>113</sup> Metaanaliza Girschina i suradnika pokazala je povišene jutarnje vrijednosti kortizola u shizofrenih bolesnika što također ukazuje na dugotrajnu disfunkciju osi HHA.<sup>114</sup> Smatra se da je disfunkcija osi HHN i posljedična hiperkortizolemija u bolesnika sa shizofrenijom inducirana imunološkim promjenama, odnosno citokinima, što povezuje neuroendokrinu i citokinu hipotezu shizofrenije.

#### ***1.4.3.3.5. Citokini hipoteza shizofrenije***

Smatra se da međudjelovanje genetičkih i okolinskih čimbenika izravno i neizravno dovodi do promjena koncentracija citokina što uzrokuje oštećenja tijekom neurorazvojnih procesa. Razvoj kliničke slike shizofrenije događa se kasnije, najčešće u razdoblju nakon adolescencije, a u podlozi je od ranije prisutna znatna disfunkcija SŽS-a.<sup>115</sup>

Dosadašnja istraživanja pokazala su da je shizofrenija povezana s različitim alteracijama imunoloških procesa, uključujući smanjenu limfocitnu proliferaciju induciranu mitogenima, smanjen ukupni broj T i T-helper (Th) limfocita, disbalans Th1 /Th2 limfocita u korist Th2 sustava te promjene koncentracija citokina i receptora za citokine u serumu i cerebrospinalnom likvoru.<sup>116</sup>

Povećani rizik za shizofreniju povezuje se s infekcijama u prenatalnom i perinatalnom razdoblju. Mehanizmi koji dovode u svezu infekciju i patofiziologiju shizofrenije uključuju izravnu infekciju fetusa što se povezuje s abnormalnim neurorazvojem, zatim stvaranje auto-protutijela u majčinoj cirkulaciji koja interferiraju s fetalnim neuralnim tkivom te na koncu stvaranje citokina koji mogu biti uključeni u sve navedene procese.<sup>117</sup>

Nekoliko studija pokazalo je da infekcija virusom influence tijekom trudnoće inducira stvaranje citokina u majčinom i fetalnom imunološkom sustavu te u placenti, a svaki od navedenih procesa povećava rizik za shizofreniju kod potomka.<sup>118,119</sup> Vjerojatno je da citokini tijekom infekcije prenose inflamatorne signale kroz krvno-moždanu barijeru i na taj način dovode do poremećaja u strukturnom i funkcionalnom razvoju nezrelog fetalnog mozga.<sup>115</sup>

Jedan od mogućih patofizioloških mehanizama u shizofreniji je aktivacija glije koja podržava i propagira upalni proces. Posebno je istaknuta uloga mikroglije koja ima sposobnost brzog odgovora na patološke promjene u mozgu kada izlučujući različite proinflamatorne citokine i slobodne radikale, izravno doprinosi neurodegeneraciji.<sup>120</sup>

Mikroglija je primarni rezervoar proinflamatornih citokina, poput IL-6, TNF- $\alpha$  ili IFN- $\gamma$ . Osim toga, aktivirana glija ima i ulogu antigen-prezentirajućih stanica u SŽS-u.<sup>121</sup>

Upala u SŽS-u oštećuje neurogenezu u hipokampusu u odrasloj dobi putem proinflamatornih citokina, među kojima je i TNF- $\alpha$ . Osim što inhibira neurogenezu, TNF- $\alpha$  je također medijator oksidativnog stresa i uzrokuje apoptozu kortikalnih neurona i oligodendrocita.<sup>122</sup>

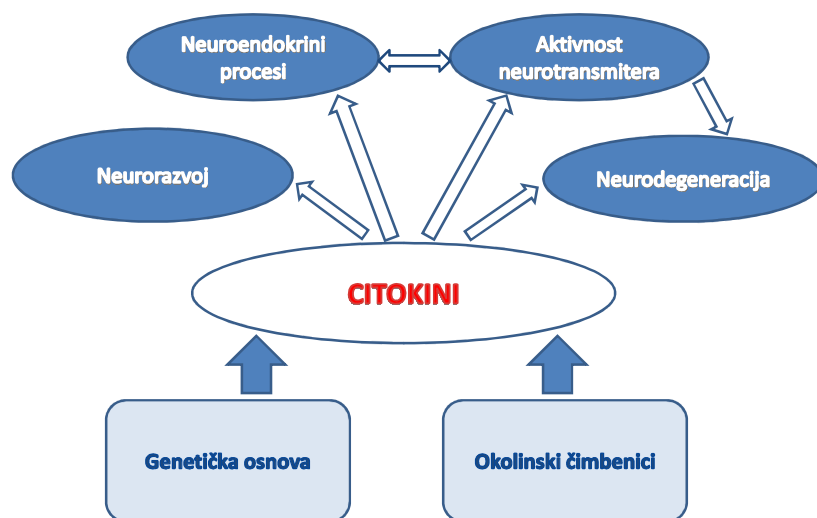
Visoke koncentracije TNF- $\alpha$  i NO kao produkta aktivirane mikroglije utječu na sinaptogenezu, sinaptičku plastičnost i konekcije, ali i na sastav sinaptičke membrane. Poznato je da su promjene u sinaptičkoj organizaciji bitne odlike shizofrenije.<sup>123</sup>

Prethodno spomenuti disbalans Th1/Th2 u korist Th2 sustava u shizofreniji također je još uvijek empirijski nedovoljno jasno potvrđen. Prevladavanje Th2 sustava povezano je s povećanjem koncentracije IL-6, solubilnog receptora za IL-6 i IL-10 te IL-4 u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika sa shizofrenijom.<sup>124</sup> Citokini Th2 sustava stimuliraju aktivnost indolamin 2,3 dioksidogenaze (IDO) što je povezano s povećanom sintezom kinurenske kiseline (KYN-A) koja je antagonist glutamatnih NMDA receptora i na taj način pridonosi njihovoj hipofunkciji. U cerebrospinalnoj tekućini bolesnika sa shizofrenijom nađena je povišena koncentracije KYN-A što je moguća poveznica citokine hipoteze shizofrenije s glutamatnom i dopaminergičkom disregulacijom u shizofreniji.<sup>125</sup>

Dosad su najviše proučavani citokini IL-2, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Dok su rezultati za IL-2 i TNF- $\alpha$  nedovoljno konzistentni, dosadašnje studije najčešće su pokazale povećane koncentracije

proupalnog citokina IL-6 u bolesnika sa shizofrenijom, međutim, niti ovi rezultati nisu replicirani u svim istraživanjima.<sup>126</sup> Istraživanje Zhanga i suradnika iz 2005. godine pokazalo je povišene koncentracije IL-2 i IL-6 u bolesnika s kroničnom shizofrenijom i shizofrenijom rezistentnom na psihofarmake.<sup>113</sup> Rezultati studije O'Brien i suradnika sugeriraju da je akutna egzacerbacija u shizofreniji povezana s povećanom koncentracijom TNF- $\alpha$ .<sup>127</sup>

Upalnu komponentu shizofrenije potvrđuju i rezultati istraživanja koja su pokazala povišenu koncentraciju CRP-a u klinički stabilnih bolesnika sa shizofrenijom, kao i u bolesnika tijekom akutne epizode bolesti.<sup>128,129</sup> Lučenje citokina i njihova funkcija regulirani su različitim genima od kojih neki mogu nositi predispoziciju za shizofreniju. Stoga citokine smatramo poveznicom genetičkih i okolinskih čimbenika koji zajedno povećavaju rizik za razvoj kliničke slike shizofrenije.<sup>130</sup> Uloga citokina u etiologiji shizofrenije shematski je prikazana na slici 1.4.1.



Slika 1.4.1. Citokini u etiologiji shizofrenije

## 1.5. BIPOLARNI POREMEĆAJ

Bipolarni poremećaj (BP) ubraja se u poremećaje raspoloženja. Najčešće se definira kao poremećaj ciklične prirode, karakteriziran izmjenama epizoda manije ili hipomanije i epizoda depresije, između kojih su razdoblja remisije bez manifestnog poremećaja raspoloženja.

Epizode manije su karakteristične za BP, a glavna im je značajka povišeno, euforično ili razdražljivo raspoloženje te povećanje kvantitete i brzine tjelesne i umne aktivnosti. Međutim, depresivne epizode doprinose u velikoj mjeri dizabilitetu bolesnika oboljelih od BP-a.<sup>46</sup> MKB-10 klasificira bipolarni afektivni poremećaj kao jedinstvenu dijagnostičku kategoriju, dok DSM-IV-TR odvaja dva podtipa: BP I i BP II. BP I podrazumijeva barem jednu maničnu ili mješovitu epizodu u anamnezi bolesnika, dok BP II čine ponavljane depresivne epizode s najmanje jednom hipomaničnom epizodom tijekom života bolesnika.

Promjene raspoloženja slične današnjem bipolarnom poremećaju opisane su još u antičko doba izrazima „melankolija“ i „manija“. Hipokrat je u svojoj humoralnoj teoriji tumačio ova stanja kao posljedicu neravnoteže crne i žute žuči u organizmu. Starogrčki liječnik Aretej iz Kapadokije opisao je u svojim radovima ne samo prirodu depresivnog i maničnog raspoloženja, već i izmjene ovih dvaju stanja tijekom života kod svojih bolesnika. S razvojem psihijatrije i psihijatrijskih klasifikacija tijekom 19. stoljeća postupno se razvija i koncept bipolarnog poremećaja. Francuski psihijatri Baillarger i Falret su 1854. godine, neovisno jedan o drugome, opisali kliničku sliku psihijatrijskog poremećaja, koji je Falret nazvao „folie circulaire“.<sup>131</sup> Karl Ludwig Kahlbaum u svojim je radovima govorio o maniji i depresiji kao stadijima iste bolesti koju je nazvao ciklotimija. Početkom 20. stoljeća Emil Kraepelin razradio je Kahlbaumov koncept te skovao termin „manično-depresivne psihoze“. Kraepelin je proučavao tijek bolesti u neliječenih bolesnika i opisao akutne depresivne ili manične epizode između kojih je bolesnik uglavnom bez simptoma i može normalno funkcionirati.<sup>132</sup>

Prema Kraepelinovom učenju, glavna razlika između manično-depresivne psihoze i dementiae praecox je tijek i ishod bolesti. Smatrao je da je dementia praecox deteriorirajućeg tijeka s ishodom u demenciji, dok manično-depresivna psihoza, iako je rekurirajućeg tijeka, ne rezultira demencijom. Na ovom je zaključku Kraepelin utemeljio svoju dihotomnu klasifikaciju psihijatrijskih bolesti koja odvaja shizofreniju i afektivne poremećaje kao nozološki različite entitete.

U prvom izdanju Dijagnostičkog priručnika Američke psihijatrijske udruge iz 1952. godine opisana je „manično-depresivna reakcija“. Njemački psihijatri Kleist i Leonhard su 50-ih godina prošlog stoljeća predložili daljnju podjelu u „unipolarni“ i „bipolarni“ poremećaj, što

prihvaća i Američka psihijatrijska udruga (APA) u DSM-III, u kojem je prvi put odvojen veliki depresivni poremećaj od bipolarnog poremećaja. U DSM-IV je prvi put opisan bipolarni poremećaj tipa II i bipolarni poremećaj s brzim izmjenama raspoloženja što je utemeljeno na radovima američkih psihijatara Dunnera, Gershona, Goodwina i drugih, objavljenih tijekom 70-tih godina prošlog stoljeća.

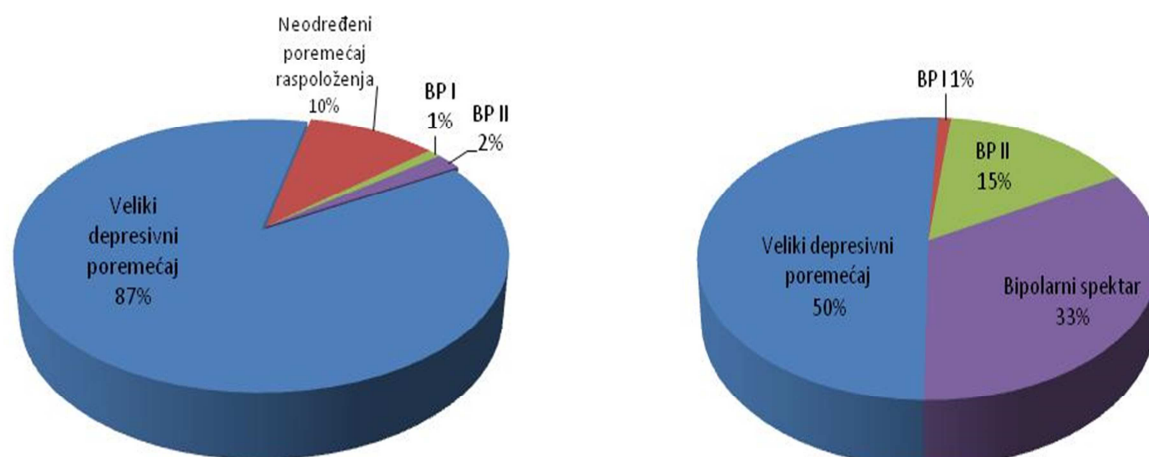
Promjene u klasifikaciji BP-a u DSM-V, kao i promjene predložene u radnim verzijama MKB-11, ukazuju na kompleksnost ovog kliničkog entiteta koji i danas predstavlja i dijagnostički i terapijski izazov za psihijatrijsku struku. U zadnjih desetak godina radovi američkog psihijatra Akiskala i drugih znanstvenika bave se bipolarnim spektrom koji osim BP I i BP II obuhvaća čitav niz različitih kliničkih slika te predstavlja poveznicu između shizofrenije i ostalih psihotičnih poremećaja na jednom ekstremnom polu i depresije na drugom ekstremnom polu kontinuuma psihičkih poremećaja.<sup>133</sup>

### **1.5.1. EPIDEMIOLOGIJA BIPOLARNOG POREMEĆAJA**

Podaci o prevalenciji BP-a variraju u literaturi, a najčešće se procjenjuje se na oko 1% za BP I i 1-2% za BP II. Prevalencija BP I ne razlikuje se bitnije među spolovima<sup>134</sup> dok je BP II češći u žena. Obilježja kliničke slike mogu se također razlikovati između spolova. Kod muškaraca oboljelih od BP I češće su manične epizode, dok žene tijekom života imaju više depresivnih i mješovitih epizoda. Također je kod žena češći BP s brzim izmjenama raspoloženja, kod kojega su tijekom jedne godine prisutne četiri ili više maničnih epizoda.<sup>135</sup> Usporedno s razvojem koncepta bipolarnog spektra, u zadnjih desetak godina raspravlja se o tome da se kod velikog udjela bolesnika s ponavljajućim depresivnim epizodama radi o neprepoznatom BP II ili o nekom od ostalih poremećaja iz bipolarnog spektra. Tome u prilog govori i činjenica da otprilike trećina depresivnih bolesnika ne reagira na terapiju antidepresivima. Bipolarni spektar ne mijenja samo način liječenja bolesnika s poremećajima raspoloženja, već i shvaćanje zastupljenosti pojedinih poremećaja raspoloženja (slika 1.5.1).

Rizik za razvoj BP-a jednak je među različitim rasama i geografskim područjima. Dob u kojoj bolest može započeti izrazito varira kod BP-a, od dječje dobi do nakon 50. godine života. Prva epizoda bolesti kod BP I najčešća je u dobi između 12. i 20. godine. BP II se općenito javlja u nešto kasnijoj dobi u odnosu na BP I. Obiteljska anamneza pozitivna na BP povezuje se s ranijim početkom bolesti, a ujedno je i glavni čimbenik rizika na razvoj poremećaja.

Osoba čiji roditelji ili braća boluju od BP-a ima oko 5 do 10 puta veći rizik za razvoj BP-a u odnosu na rizik u općoj populaciji.



Slika 1. Prevalencija poremećaja raspoloženja, klasična podjela (lijevo) i nova podjela (desno). Prema: Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th edition.

Dosad su istraživani brojni pretpostavljeni okolinski čimbenici rizika, na primjer komplikacije u trudnoći i tijekom porođaja, godišnje doba pri rođenju (zima i proljeće, moguće zbog veće mogućnosti maternalne izloženosti infekcijama), stresni životni događaji, ozljede mozga i multipla skleroza. Kod bolesnika oboljelih od multiple skleroze prevalencija BP-a je otprilike udvostručena u odnosu na opću populaciju, s tim da se razvoj BP-a ne povezuje s neželjenim učincima lijekova za liječenje multiple skleroze. Veća prevalencija BP-a povezuje se i s određenim drugim neurološkim bolestima, primjerice epilepsijom.<sup>136,137</sup>

### 1.5.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I KLINIČKA SLIKA

Bipolarni poremećaj je dijagnostička kategorija, koja je u MKB-10 i DSM-IV-TR svrstana u poremećaje raspoloženja, dok je u DSM-V odvojena od depresivnog poremećaja s jedne i shizofrenije s druge strane te čini poveznicu između afektivnih i psihotičnih poremećaja. Prema DSM-IV-TR i MKB-10, dijagnozu BP-a ne postavljamo prije nastupa manične, hipomanične ili mješovite epizode. U znanstvenim istraživanjima za postavljanje dijagnoze



BP-a koriste se strukturirani upitnici poput MINI, a za procjenu težine kliničke slike upotrebljavamo Youngovu ocjensku ljestvicu manije (YMRS), ljestvicu općeg kliničkog utiska (CGI) te kod depresivne epizode prije spomenute HAMD i MADRS.

Prema MKB-10, dijagnoza bipolarnog afektivnog poremećaja može se postaviti nakon barem dvije odvojene epizode od kojih je jedna manična, hipomanična ili mješovita (tablica 1.5.1).

*Tablica 1.5.1. Klasifikacija bipolarnog afektivnog poremećaja prema MKB-10*

<b>F 31 BIPOLARNI AFEKTIVNI POREMEĆAJ</b>
F 31.0 Sadašnja epizoda hipomanična
F 31.1 Sadašnja epizoda manična bez psihotičnih simptoma
F 31.2 Sadašnja epizoda manična sa psihotičnim simptomima
F 31.3 Sadašnja epizoda depresivna blaga ili umjerena
F 31.4 Sadašnja epizoda depresivna teška bez psihotičnih simptoma
F 31.5 Sadašnja epizoda depresivna teška sa psihotičnim simptomima
F 31.6 Sadašnja epizoda mješovita
F 31.7 Sada u remisiji
F 31.8 Drugi bipolarni afektivni poremećaji
F 31.9 Bipolarni afektivni poremećaj, neodređen

Manična epizoda definirana je povišenim raspoloženjem, povišenom energijom, povećanom govornjivošću i smanjenom potrebom za spavanjem. Manični bolesnik nema normalnih socijalnih inhibicija, ne može održavati pažnju, visokog je samopouzdanja s grandioznim i pretjerano optimističnim idejama. U nekim maničnim epizodama raspoloženje može biti razdražljivo ili sumnjičavo umjesto ushićeno. Epizoda mora trajati najmanje tjedan dana i mora biti dovoljno teška da ometa uobičajeni rad i socijalne aktivnosti manje ili više u potpunosti. MKB-10 razlikuje maničnu epizodu bez psihotičnih simptoma i epizodu sa psihotičnim simptomima kada se povišeno raspoloženje i grandiozne ideje mogu razviti do sumanutih ideja veličine, religijskih ili erotomanskih ideja, a razdražljivo i sumnjičavo raspoloženje do sumanutih ideja proganjanja. U oba slučaja govorimo o sumanutim idejama sukladnim raspoloženju. U težim kliničkim slikama manije javlja se bijeg ideja, uz logoreju, izraženi psihomotorni nemir s mogućim nasilničkim ponašanjem ili pretjeranom tjelesnom aktivnošću koja može dovesti do tjelesnog zapuštanja i iscrpljenosti bolesnika.

Hipomanija je u MKB-10 opisana kao blaži oblik manije kod kojega postoji trajno umjereno povišenje raspoloženja u trajanju od najmanje nekoliko dana i povišena tjelesna aktivnost uz osjećaj dobre kondicije, povećane tjelesne i umne učinkovitosti. Simptomi nisu izraženi u tolikoj mjeri da ometaju rad ili uzrokuju odbacivanje okoline. Važno je naglasiti da u epizodi hipomanije nikada nisu prisutne sumanute ideje niti halucinacije.

Mješovita epizoda karakterizirana je mješavinom ili brzim izmjenama maničnih ili hipomaničnih i depresivnih simptoma. Dijagnoza mješovite epizode prema MKB-10 postavlja se ako su i depresivni i manični simptomi izraženi u većem dijelu epizode i ako je epizoda trajala barem dva tjedna.<sup>2</sup>

Razlika u klasifikaciji bipolarnog poremećaja između MKB-10 i DSM-IV-TR prethodno je spomenuta podjela bipolarnog poremećaja na BP I i BP II u DSM-IV-TR. Nadalje, za postavljanje dijagnoze BP I prema DSM-IV-TR dovoljna je jedna manična ili mješovita epizoda. Opis simptoma za maničnu, hipomaničnu i mješovitu epizodu uglavnom su podudarni u obje klasifikacije, s razlikom što DSM-IV-TR preciznije definira kriterije potrebne za postavljanje dijagnoze (tablica 1.5.2).

*Tablica 1.5.2. Kriteriji za maničnu epizodu prema DSM-IV-TR*

KRITERIJI ZA MANIČNU EPIZODU
A. Određeno razdoblje nenormalnog i trajno povišenog, ekspanzivnog ili razdražljivog raspoloženja koje traje najmanje tjedan dana (ili bilo kojeg trajanja ako je bila potrebna hospitalizacija).
B. Tijekom razdoblja smetnje u raspoloženju, tri (ili više) od slijedećih simptoma bili su trajno prisutni (četiri, ako je raspoloženje samo razdražljivo) i bili su prisutni u značajnom stupnju: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) napuhnuto samopoštovanje ili grandioznost</li> <li>2) smanjena potreba za spavanjem</li> <li>3) razgovorljivost ili potreba da se stalno govori</li> <li>4) bijeg ideja ili subjektivno iskustvo da misli brzaju</li> <li>5) rastresenost</li> <li>6) intenziviranje aktivnosti usmjerenih k cilju ili psiho-motorična agitacija</li> <li>7) pretjerano uključivanje u ugodne aktivnosti koje imaju veliku mogućnost bolnih posljedice</li> </ol>
C. Simptomi ne zadovoljavaju kriterije za mješovitu epizodu.
D. Značajno oštećenje u radnim i socijalnim aktivnostima ili je potrebna hospitalizacija ili su prisutna psihotična obilježja.
E. Simptomi nisu posljedica učinka psihoaktivne tvari ili općeg zdravstvenog stanja.

Hipomanična epizoda prema DSM-IV-TR uključuje simptome istovjetne maničnoj epizodi, uz razliku što epizoda nije dovoljnog intenziteta da bi uzrokovala oštećenje u socijalnom ili radnom funkcioniranju ili da bi zahtijevala hospitalizaciju te nisu prisutna psihotična obilježja. S druge strane, simptomi hipomanije dovoljno su izraženi da promjene u ponašanju

bolesnika budu primjetne okolini. DSM-IV-TR također navodi niz odrednica kojima se može opisati težina manične epizode i druge kliničke značajke poremećaja.<sup>54</sup> (tablica 1.5.3)

*Tablica 1.5.3. Kriteriji za odrednice težine, psihotičnosti i remisije manične epizode*

KRITERIJI ZA ODREDNICE TEŽINE I PSIHOTIČNOSTI MANIČNE EPIZODE
<b>blaga:</b> zadovoljen je minimum kriterija što se tiče simptoma za maničnu epizodu
<b>umjerena:</b> jako povišena aktivnost ili oštećenje u prosudbi
<b>teška bez psihotičnih obilježja:</b> neophodan je gotovo trajan nadzor da bi se spriječilo tjelesno samoozljeđivanje ili ozljeđivanje drugih
<b>teška sa psihotičnim obilježjima:</b> sumanutosti ili halucinacije.
psihotična obilježja sukladna raspoloženju
psihotična obilježja nesukladna raspoloženju
KRITERIJI ZA ODREDNICE REMISIJU MANIČNE EPIZODE
<b>u djelomičnoj remisiji:</b> simptomi manične epizode prisutni su, ali kriteriji nisu u potpunosti zadovoljeni ili postoji razdoblje bez značajnih simptoma koje traje kraće od dva mjeseca nakon završetka manične epizode
<b>u potpunoj remisiji:</b> u posljednja dva mjeseca nije bilo upadljivih znakova ili simptoma poremećaja
<b>neodređena</b>

Važna promjena u klasifikaciji BP-a u DSM-V u odnosu na prethodnu verziju je isključivanje mješovite epizode iz klasifikacije. Mješovita epizoda dijagnosticira se prema MKB-10 i DSM-IV-TR kada su tijekom iste epizode bolesti zadovoljeni kriteriji i za maničnu i za depresivnu epizodu. Prema DSM-V u takvim slučajevima klasificira se manična epizoda s mješovitim odrednicama.<sup>88</sup>

Klinička slika depresivne epizode ne razlikuje se u BP-u u odnosu na unipolarni depresivni poremećaj koji je prethodno detaljno opisan. Ipak, na bipolarnu depresiju možemo posumnjati temeljem kliničkih karakteristika depresivnih epizoda. Početak bolesti prije 20. godine života, učestale depresivne epizode, zbog kojih je bolesnik većinu vremena disfunkcionalan, izostanak terapijskog odgovora na antidepresive, izrazita psihomotorna retardacija, hipersomnija, pojačan apetit, prisustvo psihotičnih simptoma ili suicidalnih ideja često su prisutni kod pacijenata s bipolarnom depresijom.<sup>138,55</sup>

Prema klasičnom Kraepelinovm učenju, BP ima relativno dobru prognozu, međutim u kliničkoj praksi ovakav ishod nalazimo tek kod manjeg dijela bolesnika kod kojih je prisutan „klasični“ oblik ovog poremećaja. Danas znamo da je tijek bipolarnog poremećaja zapravo kroničan, a ishod varijabilan. Veliki dio bolesnika nakon epizoda manije, depresije ili epizoda s mješovitim simptomima ne postiže potpuni oporavak ili je poremećaj raspoloženja prisutan tijekom duljih razdoblja te je vrlo teško razlučiti pojedinačne epizode bolesti. Nadalje, dio

bolesnika razvija nestabilnu kliničku sliku BP-a, s četiri ili više epizoda manije tijekom jedne godine, kada govorimo o BP-u s brzim izmjenama. Liječenje ovakvog oblika bolesti iznimno je složeno, a stupanj disfunkcionalnosti bolesnika je visok.<sup>131</sup>

Poseban problem u liječenju BP-a su rezidualni simptomi, od kojih su najčešći subsindromalni depresivni simptomi te oštećenja kognitivnih funkcija koja ometaju normalno funkcioniranje bolesnika u duljim vremenskim razdobljima. Rezidualni simptomi povećavaju rizik od relapsa te su ujedno i razlog zbog kojeg bolesnici doživljavaju BP kao kroničnu bolest.<sup>139</sup>

BP povezan je s relativno visokim rizikom suicida, naime oko 10-15% bolesnika počini suicid, najčešće tijekom depresivnih ili mješovitih epizoda.<sup>140</sup> Studija Valtonen i suradnika pokazala je suicidalno ponašanje prisutno tijekom života u 80% bolesnika s BP-om, dok 51% bolesnika tijekom života pokuša suicid.<sup>141</sup>

Komorbiditet s drugim psihijatrijskim poremećajima relativno je čest kod bolesnika s BP-om. Najzastupljeniji su komorbidni anksiozni poremećaji koji se tijekom života javljaju kod do 75% bolesnika<sup>88</sup> te zlouporaba i ovisnost o psihoaktivnim tvarima, najčešće alkoholu, koja se javlja u 40% do 60% bolesnika s BP-om tijekom života.<sup>134</sup> Drugi česti komorbidni psihički poremećaji su borderline, histrionski i opsesivno-kompulzivni poremećaji ličnosti u oko 40% bolesnika<sup>142</sup> i poremećaji hranjenja koji se češće javljaju u bolesnika oboljelih od BP II.<sup>88</sup> Smatra se da BP s komorbiditetom ima lošiju prognozu, odnosno ishod bolesti, te je povezan s većim rizikom suicida. Tijek bolesti s predominantnim depresivnim simptomima, brzim izmjenama raspoloženja i slabijim oporavkom između epizoda bolesti također se povezuje s lošijom prognozom. U bolesnika s BP-om česte su i komorbidne tjelesne bolesti, na prvom mjestu metabolički sindrom, bronhijalna astma, migrena i osteoartritis, koje također nepovoljno utječu na tijek i ishod BP-a.<sup>143</sup>

### **1.5.3. ETIOLOGIJA BIPOLARNOG POREMEĆAJA**

U zadnjih pedesetak godina provode se brojna istraživanja koja nastoje razjasniti etiologiju BP-a. Uz klasične monoaminske hipoteze, genetička istraživanja i psihodinamske hipoteze, dosad su istraživani i drugi mogući uzročni čimbenici, primjerice promjene u staničnim koncentracijama kalcija u neuronima bolesnika s BP-om,<sup>144</sup> upalni procesi<sup>145</sup> ili smanjena gustoća i veličina neurona i glije. Novija istraživanja usmjerena su na ispitivanje disfunkcije mitohondrija i učinak oksidativnog stresa u BP-u.<sup>146,102</sup> Unatoč velikom broju istraživanja

koja su ukazala na neurobiološki abnormalnosti u bolesnika s bipolarnom depresijom i manijom, još uvijek ne postoji jedinstveni etiološki model BP-a koji bi objedinio postojeće znanstvene spoznaje.

### **1.5.3.1. Biološki čimbenici u etiologiji bipolarnog poremećaja**

#### ***1.5.3.1.1. Neurotransmitterske hipoteze i hipoteze vezane uz sustav drugog glasnika***

Prema klasičnoj monoaminskoj hipotezi, serotonin ima središnju ulogu u patofiziologiji unipolarne depresije te se snižena razina serotonina jasno povezuje s depresivnim simptomima. Osim kliničkog učinka antidepressiva koji povećavaju koncentraciju serotonina u sinapsi te dovode do povlačenja depresivnih simptoma, ovu hipotezu potvrđuje i test deplecije triptofana, prekursora serotonina, koji kod bolesnika s unipolarnom depresijom dovodi do egzacerbacije depresivnih simptoma. U bipolarnoj depresiji test deplecije triptofana ne pokazuje jasnu povezanost serotonina i depresivnih simptoma, a također ni antidepressivi ne pokazuju konzistentnu djelotvornost u liječenju bipolarne depresije. Stoga je vjerojatno da osim serotonina i ostalih monoamina i drugi neurotransmiteri, poput GABA-e, glutamata i acetilkolina imaju važnu ulogu u patofiziologiji bipolarne depresije.<sup>131</sup>

Dopaminergički sustav je opsežno proučavan u etiologiji BP-a i smatra se da ima važnu ulogu. Studije provedene 70-ih i 80-ih godina prošlog stoljeća pokazale su da antipsihotici otklanjaju maniformnu kliničku sliku induciranu amfetaminima u zdravih osoba,<sup>147</sup> a također je i novija meta-analiza Ciprianija i suradnika potvrdila ulogu dopamina u etiologiji BP-a pokazavši djelotvornost antipsihotika u liječenju manije.<sup>148</sup>

Noviji podaci sugeriraju da je manija kao kompleksan psihopatološki fenomen udružena s disregulacijom neurokemijskih i neurobioloških procesa u brojnim moždanim regijama. Stoga se zapravo ne može nedvosmisleno utvrditi smanjena ili povišena aktivnost nekog od neurotransmitera u podlozi manije, već se vjerojatnije radi o složenijem poremećaju neurobiološke ravnoteže u SŽS-u. Tome u prilog govori i učinak litija ili valproata u liječenju manije koji ostvaruju antimanični učinak djelovanjem na unutarstanične kaskadne signalne puteve. Iako je jedan od najstarijih lijekova za liječenje BAP-a, učinak litija još uvijek nije do kraja razjašnjen. Smatra se da djeluje inhibitorno na sustav drugog glasnika u stanici, poput enzima inozitol-monofosfataze, glikogen sintetaze kinaze (GSK-3) ili G-

proteina te interferira i s drugim procesima tijekom signalne transdukcije u neuronu. Valproat inhibira enzim GSK-3 i protein kinazu C (PKC) te također interferira s nizom kaskadnih staničnih procesa. Smatra se da aktivira signalne puteve koji potiču neuroprotektivne procese i neuroplastičnost.<sup>149</sup>

Drugi mehanizam djelovanja valproata i ostalih antikonvulzivnih lijekova je smanjenje osjetljivosti voltažnih natrijevih kanala u membrani neurona čime se smanjuje utok natrija u neuron i posljedično tome smanjuje oslobađanje ekscitatornog neurotransmitera glutamata. Stoga se smatra da glutamat također ima važnu ulogu u patofiziologiji manije, odnosno inhibitorni učinak na ovaj neurotransmiter važan učinak u liječenju manije.<sup>55</sup>

#### ***1.5.3.1.2. Citokina hipoteza***

U zadnjih desetak godina opsežno se istražuje upala kao mogući patofiziološki mehanizam u podlozi BP-a. Naime, brojne studije nedvojbeno su pokazale povezanost BP-a s nizom komorbidnih tjelesnih bolesti, koje su prisutne u više od 50% oboljelih.<sup>150</sup> Upravo je ovo preklapanje psihijatrijskog poremećaja i tjelesne bolesti usmjerilo istraživanje patofiziologije BP-a prema sistemskim mehanizmima.<sup>151</sup> Najčešće su u bolesnika s BP-om prisutne kardiovaskularne bolesti, dijabetes melitus, pretilost, dislipidemija i inzulinska rezistencija - sastavnice metaboličkog sindroma koji je povezan s upalom. Na primjer, kod pretilosti postoji kronična upala u uvećanim adipocitima i masnom tkivu što rezultira povećanom sekrecijom proupalnih citokina.<sup>152</sup>

Infektivni i alergijski čimbenici kao aktivatori upale također su predmet istraživanja u kontekstu etiologije BP-a. Frank i suradnici istraživali su moguću ulogu humanog endogenog retrovirusa čija reaktivacija drugim infektivnim čimbenikom u vrijeme trudnoće, adolescencije ili ranog djetinjstva može biti povezana s epizodama poremećaja raspoloženja. Reaktivirani virus ima neurotoksični i proupalni učinak što može biti okidač za epizodu poremećaja raspoloženja.<sup>153,154</sup> Upalnu hipotezu podupire i 10-godišnja prospektivna studija Chena i suradnika koja je pokazala da adolescenti liječeni zbog bronhijalne astme imaju veću vjerojatnost za razvoj BP-a tijekom života.<sup>155</sup>

Kao što je prethodno opisano, danas je dobro poznato da citokini mogu prolaziti krvno-moždanu barijeru. Tijekom upalnog odgovora, citokini se pojačano sintetiziraju te u SŽS-u aktiviraju patološke neuroimunološke mehanizme koji zahvaćaju neuralne krugove važne za modulaciju raspoloženja. Osim toga, progresivno oštećenje kognitivnih funkcija, koje je dokazano u kasnijim stadijima BP-a, također se povezuje s upalnim procesom u SŽS-u.

SŽS sadrži veliki broj makrofaga koji se nazivaju i mikroglija. Stanice mikroglije imaju važnu ulogu u sinaptogenezi, kao i u procesu eliminacije sinapsi i neurona tijekom adolescencije kada smanjenje ukupnog broja sinapsi i neurona povećava učinkovitost neurotransmisije.<sup>156</sup> Mikroglija se aktivira tijekom odgovora na oštećenje tkiva ili infekciju SŽS-a na način sličan aktivaciji makrofaga u perifernim tkivima te ima obrambenu ulogu u SŽS-u. Prag aktivacije mikroglije viši je u odnosu na prag aktivacije makrofaga u perifernim tkivima. Okolni zdravi neuroni održavaju mikrogliju u inaktivnom stanju putem specifičnih signalnih mehanizama, neurotransmitera i neurotrofnih čimbenika kako bi SŽS bio zaštićen od oštećenja prekomjernom upalnom reakcijom. Kad u određenim okolnostima dođe do narušavanja ovih kontrolnih mehanizama, na primjer kod oštećenja mozga, aktivirana mikroglija izlučuje proupalne citokine, poput TNF- $\alpha$ , koji u povećanim koncentracijama mogu izravno oštetiti neurone. Aktivirana mikroglija sudjeluje u nastanku kronične upale u SŽS-u za koju se smatra da je važna u patofiziologiji brojnih neurodegenerativnih bolesti. S druge strane, proupalni citokini, u prvom redu TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , mogu isto tako aktivirati mikrogliju i na taj način pojačavati upalni proces.<sup>157,158</sup>

Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali su povezanost BP-a s neuroinflamacijom, odnosno aktivacijom mikroglije. Studija Raoa iz 2010. godine pokazala je značajno povišene upalne markere, te markere aktivirane mikroglije u postmortalnim uzorcima frontalnog korteksa u bolesnika s BP-om.<sup>159</sup> Istraživanja su također pokazale alterirane vrijednosti citokina u različitim epizodama BP-a, odnosno kod eutimičnih, maničnih i depresivnih bolesnika. U bolesnika s maničnom i u bolesnika s depresivnom epizodom značajno je povišena koncentracija TNF- $\alpha$  u odnosu na zdrave osobe.<sup>160,161</sup> Studija Kima i suradnika pokazala je povišene koncentracije IL-6 kod maničnih bolesnika u odnosu na zdrave osobe, dok su O'Brien i suradnici pokazali da je povišena koncentracija IL-6 i TNF- $\alpha$  prisutna i u maniji i u bipolarnoj depresiji.<sup>162</sup> Rezultati istraživanja Brietzke i suradnika pokazala je da je razina proupalnih citokina povišena tijekom epizode manije i depresije u odnosu na zdrave osobe, s time da je manija povezana s povećanjem koncentracije više različitih proupalnih citokina (IL-6, IL-2 i IL-4), dok je u bolesnika s bipolarnom depresijom nađen povišen samo IL-6. Kod eutimičnih bolesnika s BP-om u odnosu na zdrave osobe razlika je nađena samo u koncentraciji IL-4.<sup>163</sup> Koncentracije serumskog CRP-a povišene su u bolesnika s maničnom epizodom BP-a u usporedbi s depresivnim i eutimičnim bolesnicima te zdravim osobama.<sup>164,165</sup> Nadalje, istraživanja pokazuju da su u bolesnika s BP-om tipa I vrijednosti citokina značajno više u odnosu na bolesnike s BP-om tipa II.<sup>166</sup>

### ***1.5.3.1.3. Disfunkcija mitohondrija i oksidativni stres***

Mitohondriji su stanične organele neophodne za stvaranje adenozin-trifosfata (ATP) kao izvora energije u stanici u procesu oksidativne fosforilacije koji se još naziva mitohondrijska respiracija.<sup>167</sup>

Osim stvaranja energije potrebne za funkciju stanice, mitohondriji štite stanicu od prekomjernog nakupljanja kationa kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ) u citoplazmi i posljedične ekscitotoksičnosti. Mitohondriji preuzimaju kalcij koji u stanicu ulazi putem NMDA glutamatnih receptora ili se oslobađa iz endoplazmatskog retikuluma te ga potom postupno otpuštaju i na taj način sprečavaju povećanje koncentracije kalcija u citoplazmi.

Sljedeća funkcija mitohondrija je regulacija procesa apoptoze putem proteina koji ovisno o staničnim procesima mogu i sprječavati i poticati apoptozu. Ovaj je proces izuzetno važan tijekom neurorazvoja u ranoj adolescenciji kad se aktivacijom apoptoze posredovane mitohondrijima eliminira gotovo polovina prekobrojnih neurona.

Mitohondriji imaju važnu ulogu u zaštiti stanice od oštećenja reaktivnim kisikovim spojevima (ROS) koji nastaju kao nusprodukt i fiziološkog i abnormalnog transporta elektrona u mitohondrijima. U fiziološkim uvjetima tek 1-5% kisika u stanici se konvertira u ROS, međutim, u određenim uvjetima, razina stvaranja ROS bitno je veća. Disregulacija dopaminergičkog sustava, neurotrofnih čimbenika i kalcijjskih signalnih puteva dovodi do oštećenja funkcije mitohondrija koja nadalje uzrokuje povećano oksidativno oštećenje staničnih proteina, lipida i DNA. Uslijed toga nastaje oštećenje stanica koje u konačnici rezultira aktiviranjem apoptoze.<sup>102,146</sup> Osim disregulacije neurotransmiterskih sustava, patološke promjene mitohondrija mogu nastati kao posljedica međudjelovanja genetičke predispozicije i okolinskih čimbenika, poput izloženosti toksinima i infekcijama ili zlouporabe psihoaktivnih supstanci.<sup>168</sup>

Kod bolesnika oboljelih od BP-a nađena je abnormalna struktura mitohondrija te mutacije i polimorfizmi mitohondrijske DNA (mDNA). Mitohondriji su značajno manji u prefrontalnom korteksu u bolesnika s BP-om u odnosu na zdrave osobe. Osim toga, promjene strukture mitohondrija prisutne su i u perifernim tkivima bolesnika s BP-om, posebno u fibroblastima i limfoblastima.<sup>169</sup> Rezultati istraživanja ukazuju i na alteraciju funkcije mitohondrija u bolesnika s BP-om, odnosno smanjenu razinu zaštite neurona od slobodnih kisikovih radikala te smanjen utjecaj na staničnu homeostazu kalcija. U prefrontalnom korteksu bolesnika s BP-om nađena je povećana oksidacija proteina i stvaranje nitrata. Studija Regengolda pokazala je povišene vrijednosti glukoze i laktata u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s BP-om što



ukazuje na pomak od mitohondrijske respiracije ka glikolizi, odnosno oštećenu funkciju mitohondrija.<sup>170</sup> Ovi su rezultati sukladni rezultatima funkcionalnih neuroradioloških studija koje su također pokazale pomak od oksidativne fosforilacije ka glikolizi kod bolesnika s depresivnim i mješovitim epizodama BP-a.<sup>171</sup>

S druge strane, primarne bolesti mitohondrija povezane s čitavim nizom teških tjelesnih oštećenja, poput epileptičnih napadaja, sljepoće, kardiomiopatije i mišićne slabosti, a često su u komorbiditetu sa psihotičnim simptomima te se pogrešno dijagnosticiraju kao BP ili shizofrenija.<sup>172</sup> Iako niz studija povezuje disfunkciju mitohondrija sa životnim stilom i uporabom različitih psihoaktivnih supstanci, novije animalne i genetičke studije sugeriraju da bi primarno oštećenje mitohondrija moglo biti povezano sa psihijatrijskim poremećajima poput BP-a, što će razjasniti buduća istraživanja.

### **1.5.3.2. Genetički čimbenici u etiologiji bipolarnog poremećaja**

Smatra se da genetički čimbenici imaju važno mjesto u etiologiji BP-a. Međutim, dosadašnja istraživanja nisu dala dovoljno konzistentne rezultate koji bi omogućili identificiranje specifičnog genetičkog čimbenika rizika za manifestaciju bolesti.<sup>173</sup>

Poznato je da je BP među psihijatrijskim poremećajima koji se često nasljeđuju. Rizik razvoja BP I je deset puta veći u najbližih rođaka osoba oboljelih od BP-a nego u općoj populaciji. Konkordantnost kod monozigotnih blizanaca iznosi 40-70%, dok je kod dizigotnih blizanaca 10-20%. Rizik od nasljeđivanja BP II je bitno niži. Obzirom da je BP kompleksan klinički entitet, smatra se da nasljeđivanje ovog poremećaja određuje više gena, odnosno da su i različiti podtipovi poremećaja određeni različitim genetičkim čimbenicima, čiju ekspresiju modificiraju okolinski čimbenici. U zadnjih dvadesetak godina genetičke su studije identificirale više kromosomskih regija i potencijalnih gena koji bi mogli biti važni u etiologiji BP-a. Ipak, dosad nije identificiran niti jedan genski lokus, koji bi nedvojbeno bio povezan s BP-om. Dijelom je razlog tome što rezultati nekih studija još uvijek nisu replicirani pa samim time nisu znanstveno potvrđeni. Dosadašnja istraživanja sugeriraju da bi važnu ulogu u nasljeđivanju BP-a mogli imati genski lokusi vezani uz funkciju neurotransmitera kao što su: DRD IV i SLC 683, koji su povezani s dopaminom, zatim SLC 6A4 i TPH 2, koji su povezani sa serotoninom, ili DAOA i DTNBP1, povezani s glutamatom. Također se važnima smatraju i drugi genski lokusi vezani uz fiziologiju neurona kao što su geni koji kodiraju COMT, CREB proteine, BDNF, DISC1 i NRG1.<sup>174</sup>

Studije genetičke povezanosti prvo su pokazale povezanost gena za katehol-O-metiltransferazu (COMT) s BP-om.

COMT je enzim koji ekstracelularno razgrađuje dopamin do homovanilične kiseline.

Dosad je najviše proučavan funkcionalni polimorfizam COMT-a, posebno varijanta Val<sup>158</sup>Met, koja znatno smanjuje aktivnost COMT-a u prefrontalnom korteksu i povezuje se s BP-om.<sup>175</sup> Nadalje, istraživanja povezuju promjene u metilaciji COMT-a s rizikom od razvoja BP-a, naime kod oboljelih od BP-a češća je hipometilacija u promotorskoj regiji COMT-a u frontalnom režnju u odnosu na zdrave osobe.<sup>176</sup> Studije genetičke povezanosti također ukazuju na važnost transkripcijskog čimbenika CREB-a u etiologiji BP-a.

Vežanje liganda na receptore povezane s G-proteinom pokreće kaskadu biokemijskih događaja vezanih uz cAMP u stanici koji u konačnici reguliraju transkripciju gena. Fosforilacija CREB proteina završni je korak ovog signalnog puta. Istraživanja pokazuju moguću povezanost polimorfizma gena koji kodiraju CREB proteine i BP-a, kao i povezanost ovog polimorfizma s odgovorom na terapiju litijem.<sup>177</sup>

Metaanaliza Fernandes i suradnika pokazala je da je u bolesnika s BP-om snižena koncentracija BDNF-a u serumu tijekom manične ili depresivne epizode.<sup>178</sup> Smanjena koncentracija BDNF-a nepovoljno se odražava se na preživljavanje neurona te njihovu migraciju i diferencijaciju. Gen koji kodira BDNF nalazi se na 11. kromosomu i polimorfan je. Do danas je identificirano nekoliko polimorfizama BDNF-a, a Val<sup>66</sup>Met polimorfizam se povezuje s promjenama volumena hipokampusa kod bolesnika s BP-om koji su liječeni litijem.<sup>179,180</sup> Moguću ulogu u etiologiji BP-a također ima gen CACNA1C koji kodira alfa-1 podjedinicu voltažnih kalcijevih kanala L-tipa. Ovi kanali reguliraju utok kalcija u stanicu s ciljem održavanja fiziološke intracelularne koncentracije kalcija. Poznato je da povećana intracelularna koncentracija kalcija pokreće niz staničnih procesa koji dovode do ekscitotoksičnosti.

Istraživanja su pokazala da kod oboljelih od BP-a postoji alteracija homeostaze intracelularnog kalcija tijekom manije, depresije i u eutimiji, tako da kalcij ujedno predstavlja i jedan od biomarkera BP-a koji svakako ima važno mjesto u budućim istraživanjima.<sup>181</sup>

Moguće je i da opisane promjene na molekularnoj razini u SŽS-u, koje nastaju kao rezultat genetičkih modifikacija, međusobno interferiraju i u konačnici dovode do manifestacije kompleksne kliničke slike kakvu susrećemo u bolesnika oboljelih od BP-a.

### **1.5.3.5. Neuroradiološke studije u bipolarnom poremećaju**

Neuroradiološke i postmortalne studije razjasnile su anatomske i neuropatološke abnormalnosti u bolesnika s BP-om, poput uvećanih ventrikula, smanjenog volumena sive moždane tvari i smanjene gustoće neurona i stanica glije.<sup>182</sup> Smanjena gustoća neurona ili smanjeni broj neurona nađen je kod bolesnika s BP-om u brojnim regijama: prefrontalnom korteksu, prednjem cingularnom korteksu, hipotalamičkoj paraventricularnoj jezgri, hipokampusu i u amigdalama.<sup>183</sup> Nekoliko studija pokazalo je da je kod bolesnika s BP-om smanjena gustoća stanica glije u prefrontalnom korteksu.<sup>184</sup>

Zaključno, rezultati postmortalnih i neuroradioloških studija upućuju na oštećenje neurona i glije u specifičnim moždanim regijama, u prvom redu u prefrontalnom korteksu.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

### **2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Ispitati razliku u serumskim koncentracijama upalnih čimbenika (IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP) između skupine ispitanika s depresivnim poremećajem i zdravih dobrovoljaca iz kontrolne skupine.
2. Ispitati razliku u serumskim koncentracijama upalnih čimbenika (IL-6, TNF-  $\alpha$  i CRP) između skupine ispitanika sa shizofrenijom i zdravih dobrovoljaca iz kontrolne skupine.
3. Ispitati razliku u serumskim koncentracijama upalnih čimbenika (IL-6, TNF-  $\alpha$  i CRP) između skupine ispitanika s bipolarnim poemećajem i zdravih dobrovoljaca iz kontrolne skupine.
4. Ispitati ima li korelacije između koncentracije upalnih čimbenika (IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP), podtipa depresivnog poremećaja i težine simptoma depresivnog poremećaja na psihijatrijskim ocjenskim ljestvicama.
5. Ispitati ima li korelacije između koncentracije upalnih čimbenika (IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP) i težine simptoma shizofrenije na psihijatrijskim ocjenskim ljestvicama.
6. Ispitati ima li korelacije između koncentracije upalnih čimbenika (IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP) i težine simptoma BP-a na psihijatrijskim ocjenskim ljestvicama.

### **2.2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

1. Bolesnici s depresivnim poremećajem imaju značajno različite serumske koncentracije IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a u odnosu na zdrave dobrovoljce iz kontrolne skupine.
2. Bolesnici sa shizofrenijom imaju značajno različite serumske koncentracije IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a u odnosu na zdrave dobrovoljce iz kontrolne skupine.
3. Bolesnici s bipolarnim poremećajem imaju značajno različite serumske koncentracije IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a u odnosu na zdrave dobrovoljce iz kontrolne skupine.
4. Vrijednosti serumskih koncentracija IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a koreliraju s težinom simptoma depresivnog poremećaja prema psihijatrijskim ocjenskim ljestvicama, a

nema razlike u koncentraciji upalnih čimbenika obzirom na podtip depresivnog poremećaja (melankolična, atipična depresija).

5. Vrijednosti serumske koncentracije IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a koreliraju s težinom simptoma shizofrenije prema psihijatrijskim ocjenskim ljestvicama.
6. Vrijednosti serumskih koncentracija IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a koreliraju s težinom simptoma BP-a prema psihijatrijskim ocjenskim ljestvicama.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

#### 3.1. ISPITANICI

U ovu presječnu studiju uključeni su bolesnici obaju spolova koji su u vrijeme uključivanja u istraživanje bili bolnički liječeni zbog depresivnog poremećaja, shizofrenije ili bipolarnog poremećaja na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“.

U istraživanje je uključeno ukupno 245 ispitanika u dobi od 18 do 60 godina, podijeljenih u četiri skupine: 51 ispitanik u zdravoj kontrolnoj skupini, 84 ispitanika s depresivnim poremećajem, 76 ispitanika sa shizofrenijom i 34 ispitanika s bipolarnim poremećajem.

Kontrolnu skupinu čini 51 zdravi dobrovoljac, od kojih su 22 žene i 29 muškaraca, prosječne životne dobi 42,5 godine, bez somatske ili psihijatrijske bolesti. Većinu ispitanika iz kontrolne skupine čine zaposlenici bolnice. Svi zdravi dobrovoljci dali su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Skupinu ispitanika s depresivnim poremećajem čini ukupno 84 bolesnika, od toga 38 žena i 46 muškaraca, prosječne životne dobi 54,9 godina. Skupinu ispitanika sa shizofrenijom čini ukupno 76 bolesnika, od toga 14 žena i 62 muškarca, čija je prosječna životna dob 42,4 godine. Skupinu ispitanika s bipolarnim poremećajem čini 34 bolesnika, od toga 10 žena i 24 muškarca, prosječne životne dobi 44,2 godine.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje bili su zajednički za bolesnike s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem:

1. Potpisan informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju
2. Prije uključivanja u istraživanje najmanje tri mjeseca nisu uzimali psihofarmakoterapiju
3. Nisu stariji od 60 godina
4. Nemaju somatske ili psihijatrijske dijagnoze u komorbiditetu s depresivnim poremećajem, shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem.

Svim bolesnicima koji su bili prikladni za sudjelovanje u istraživanju objašnjena je svrha i cilj istraživanja, zatražen je i dobiven njihov informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Pri tome je svakom ispitaniku objašnjeno da u svakom trenutku tijekom istraživanja može



povući informirani pristanak bez potrebe za obrazloženjem takve odluke i da povlačenje informiranog pristanka ni na koji način neće utjecati na nastavak liječenja.

Općim tjelesnim i neurološkim pregledom te rutinskim laboratorijskim pretragama isključen je somatski komorbiditet.

Kriteriji za neuključivanje i isključivanje iz istraživanja:

1. Odbijanje davanja informiranog pristanka ili povlačenje informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju.
2. Postojanje somatskog ili psihijatrijskog komorbiditeta.
3. Uzimanje psihofarmaka u razdoblju od tri mjeseca prije uključivanja u istraživanje.
4. Dob iznad 60 godina.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ i Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Izvedeno je sukladno Pravilniku o dobroj kliničkoj praksi i Helsinškoj deklaraciji. Eksperimentalni dio istraživanja proveden je na Klinici za psihijatriju i u Kliničkom zavodu za kemiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“.

## **3.2. DIJAGNOSTIČKI INSTRUMENTI**

U istraživanju je korišten strukturirani upitnik koji sadrži sociodemografske varijable i obilježja kliničke slike kao što su: spol, dob, stručna sprema, radni status, bračni status, sredina u kojoj ispitanik živi, odgovor na psihofarmakoterapiju, aktualna suicidalnost, prethodni pokušaji suicida, obiteljski psihijatrijski hereditet i trenutna faza bolesti. Strukturirani upitnik je popunjavao liječnik istraživač prema podacima dobivenim od ispitanika tijekom intervjua, izuzevši podatke o odgovoru na psihofarmakoterapiju i aktualnoj fazi bolesti koji su dobiveni iz bolničke medicinske dokumentacije.

### **3.2.1. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)**

Svim bolesnicima koji su sudjelovali u istraživanju dijagnosticiran je depresivni poremećaj, shizofrenija ili bipolarni afektivni poremećaj, odnosno isključene su ostale psihijatrijske dijagnostičke kategorije pomoću MINI upitnika (Mini International Neuropsychiatric Interview) koji se temelji na DSM-IV-TR kriterijima. MINI je kratki strukturirani intervju,

razvijen u suradnji europskih i američkih psihijatara kliničara, sastavljen prema DSM-IV-TR i MKB-10 klasifikacijama psihijatrijskih poremećaja. Vrijeme određeno za ispitivanje je oko 15 minuta, a upitnik je sačinjen tako da bude kratak i točan strukturirani psihijatrijski intervju, prikladan za primjenu u multicentričnim kliničkim istraživanjima i epidemiološkim studijama, kao i u dijagnostici u svakodnevnoj kliničkoj praksi.<sup>185</sup> Pomoću MINI upitnika određen je i podtip depresivnog poremećaja (melankolični ili atipični).

### **3.2.2. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD)**

Kao dodatno dijagnostičko sredstvo u postavljanju dijagnoze i dijagnostičko sredstvo u procjeni težine kliničke slike depresivnog poremećaja korištena je Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD – *engl. Hamilton rating scale for depression*). HAMD je mjerni instrument koji sumira težinu depresivnih simptoma. Ponekad se u literaturi može susresti pod nazivom Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) ili Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Najčešće se upotrebljava i jedna je od najpopularnijih ocjenskih ljestvica za procjenu težine kliničke slike depresije. Postoje dvije verzije HAMD: verzija koja sadrži 21 česticu i verzija koja sadrži 17 čestica. U ovom radu za procjenu težine kliničke slike depresivnog poremećaja i procjenu težine kliničke slike depresivne epizode u bipolarnom poremećaju korištena je HAMD-17. Zbog lakšeg razlikovanja rezultata, HAMD u procjeni kliničke slike depresivne epizode bipolarnog poremećaja označena je s HAMD-BP. Čestice se ocjenjuju bodovima u rasponu od 0 do 4 ili od 0 do 2 ovisno o težini ispitivanih simptoma te se ukupni zbroj bodova interpretira na sljedeći način: kod blage depresije ukupni zbroj bodova ne prelazi 18, kod umjereno teške depresivne epizode zbroj bodova kreće se između 18 i 25, a kod teške depresivne epizode zbroj bodova premašuje 25.<sup>186</sup>

### **3.2.3. Youngova ocjenska ljestvica manije (YMRS)**

Kao dodatno dijagnostičko sredstvo u postavljanju dijagnoze i procjeni težine kliničke slike u bipolarnom poremećaju korištena je Youngova ocjenska ljestvica manije (YMRS – *engl. Young Mania Rating Scale*).

Ova ocjenska ljestvica je jedna od najčešće korištenih u procjeni težine simptoma manije. Ljestvica se sastoji od 11 čestica, a sustav ocjenjivanja sličan je sustavu HAMD, gdje se svakoj čestici pridružuje određeni broj bodova ovisno o težini simptoma te se konačnim zbrojem bodova svih čestica procjenjuje težina kliničke slike manije. Četiri čestice se

ocjenjuju bodovima od 0 do 8, dok se ostalih sedam čestica ocjenjuju bodovima od 0 do 4. Kod kliničke slike manije zbroj bodova najčešće je veći od 12 i tu vrijednost smo koristili u ovom istraživanju kao dijagnostički prag. Prednosti Youngove ocjenske ljestvice manije su kratkoća i jednostavnost za primjenu.<sup>187</sup>

#### **3.2.4. Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS)**

Kao dodatno dijagnostičko sredstvo u postavljanju dijagnoze i procjeni težine kliničke slike shizofrenije korištena je ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS – *engl. Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*) te ocjenska ljestvica općeg kliničkog utiska (CGI – *engl. Clinical Global Impression*). Ovu su ljestvicu osmislili i publicirali 1987. Stanley Kay, Lewis Opler i Abraham Fiszbein.<sup>188</sup>

Naziv ljestvice odnosi se na dva tipa simptoma u shizofreniji: pozitivne simptome, koji predstavljaju patološki pojačane ili poremećene psihičke funkcije u odnosu na normalno stanje (npr. halucinacije ili sumanute ideje), i negativne simptome, koji predstavljaju patološki smanjene ili ugašene psihičke funkcije u odnosu na normalno stanje. PANSS ljestvica ispunjava se tijekom strukturiranog intervjua. Nekoliko čestica ispunjava se osim na temelju podataka od bolesnika i na temelju podataka od informatora - člana obitelji ili druge osobe upoznate sa stanjem bolesnika. Nekoliko čestica ispunjava se samo na temelju iskaza informatora.

PANSS se sastoji od 7 čestica na ljestvici pozitivnih simptoma (PANSS-P), 7 čestica negativnih simptoma (PANSS-N) i 16 čestica općih psihopatoloških simptoma (PANSS-O), dakle ukupno 30 čestica koje se ocjenjuju bodovima od 1 do 7. Najmanji ukupni zbroj bodova je 30, a najveći 210. Ukupni zbroj bodova razmjernan je težini kliničke slike shizofrenije. PANSS se najviše primjenjuje u istraživanjima, ali je u upotrebi i u svakodnevnoj kliničkoj praksi jer je, ne samo korisna u procjeni težine kliničke slike shizofrenije, već i izuzetno korisno dijagnostičko sredstvo.

### **3.3. METODOLOGIJA ODREĐIVANJA ISPITIVANIH LABORATORIJSKIH PARAMETARA**

Ispitanicima koji boluju od depresivnog poremećaja, shizofrenije ili bipolarnog poremećaja, kao i zdravim dobrovoljcima, uzeti su uzorci krvi za analizu upalnih parametara. Uzorci krvi uzeti su iz kubitalne vene u vakumirane epruvete bez antikoagulansa, ujutro oko 8 h nakon cjelonoćnog gladovanja u trajanju od 12 sati, te nakon 30 minuta odmora neposredno prije uzimanja uzorka. Nakon što se krv zgrušala, uzorci su centrifugirani na 3000 okretaja, a serum je izdvojen i pohranjen na temperaturi od -20°C do analize.

IL-6 je određivan standardnim ELISA postupcima komercijalnim kitovima (DRG Instruments GmbH, Germany). TNF- $\alpha$  je određen metodom automatiziranog imunoenzimskog postupka (DPC Immulite, Siemens, Germany). CRP je određivan u serumu imunoturbidimetrijskom metodom pomoću komercijalnih kitova (BC, Co.Clare, Ireland).

#### **3.3.1. Princip kvantitativnog određivanja IL-6 metodom ELISA**

DRG IL-6-ELISA je osjetljivi imunoesej solidne faze pojačan enzimima koji se izvodi na mikrotitarskoj pločici. Esej koristi monoklonalna protutijela usmjerena protiv određenih epitopa IL-6. Standardi i uzorci (100 $\mu$  standarda i 50 $\mu$  uzorka) reagiraju s monoklonalnim protutijelom (Mab1) prevučeni preko jažica mikrotitarskih pločica i s monoklonalnim protutijelom (Mab2) označenim peroksidazom (HRP – *engl. horseradish peroxidase*). Nakon inkubacijskog razdoblja (jedan sat na sobnoj temperaturi uz stalno miješanje na miješalici), nužnog za stvaranje kompleksa prevučeni Mab1 – ljudski IL-6 – Mab2 – HRP, pločica mikrotitra se ispiru kako bi se uklonila označena protutijela koja nisu vezana enzimom. Označena protutijela vezana enzimom se mjere kromogenom reakcijom. Kromogena otopina (TMB) dodaje se i inkubira (15 minuta na sobnoj temperaturi uz stalno miješanje i zaštićeno od svjetla). Reakcija se zaustavlja dodavanjem Stop otopine, a nakon toga se mikrotitarska pločica očitava na valnoj duljini od 450 nm prema referentnom filteru od 630 nm, a drugo očitavanje je na valnoj duljini od 490 nm, odnosno referentnom filteru od 630 nm. Koncentracije nepoznatih uzoraka očitavaju se iz standardne krivulje, čije je konstruiranje iz koncentracija standarda (očitanja s bočica) programski zadano ELISA čitaču. Količina supstrata određuje se kolorimetrijski mjerenjem absorbancije koja je razmjerna koncentraciji IL-6. Ucertava se kalibracijska krivulja te se koncentracija IL-6 u uzorcima određuje interpolacijom s kalibracijske krivulje. Korištenje ELISA-AID čitača i softvera (linearnost do 3 OD jedinice) te sofisticirana metoda redukcije

podataka (polikromatska redukcija podataka) rezultiraju visokom osjetljivošću u niskom rasponu i povećanim kalibracijskim rasponom. Testovi su provedeni prema uputama proizvođača u duplikatu. Osjetljivost testa za IL-6 bila je 4 pg/ml, „intra-assay“ CV (CV - *engl. coefficient of variation*) iznosio je 3,1-7,1%, a „inter-assay“ CV 3,5-7,9%.

### **3.3.2. Princip kvantitativnog određivanja TNF- $\alpha$ automatiziranim imunoenzimskim postupkom**

Kvantitativno određivanje TNF- $\alpha$  izvedeno je na uređaju DPC Immulite.

U automatiziranom kompjuterski vođenom postupku sve se faze određivanja zbivaju u jednoj reakcionoj posudici. Na dnu reakcijske posudice nalazi se kuglica za koju su vezana različita protutijela. Uređaj pipetira određeni volumen uzorka u reakcijsku posudicu. Na taj način antigen iz uzorka dolazi u dodir s odgovarajućim protutijelom te tijekom inkubacije dolazi do njihovog povezivanja. Slijedi ispiranje puferom uz brzu rotaciju oko osi pri čemu dolazi do izbacivanja pufera u predviđenu komoricu. Slijedi dodavanje drugog protutijela obilježenog enzimom i inkubacija. Nakon ispiranja automatski se dodaje luminogeni supstrat. Enzim razgrađuje supstrat stvarajući luminiscentni kemijski spoj. Uzorci putuju na pokretnoj traci do čitača luminometra. Kada uzorak ne sadrži TNF- $\alpha$ , ne stvara se imunokompleks pa dodatak supstrata neće dovesti do svjetlucanja u reakcionoj posudi. Osjetljivost metode je 1,7 pg/ml.

### **3.3.3. Principi imunoditurbidimetrijskog testa kvantitativnog određivanja CRP-a**

Nakon što se uzorak pomiješa s Tris puferom (pH 7,5) i antiderumskom otopinom (Kozja anti-CRP protutijela, NaCl, polietilenglikol 6000), CRP specifično reagira s anti-humanim CRP protutijelima te dolazi do stvaranja netopljivih agregata. Absorbancija ovih agregata razmjerna je koncentracijama CRP-a u uzorku. Testovi su provedeni u skladu s uputama proizvođača u duplikatu. Osjetljivost testa za CRP bila je 0,1 mg/mL, „intra-assay“ CV iznosio je 1-2,8%, a „inter-assay“ CV 1,29-6%.

### 3.4. STATISTIČKE METODE

U statističkoj obradi podataka korištene su deskriptivne te neparametrijske i parametrijske statističke metode ovisno o distribuciji podataka. Kategorijske varijable prikazane su deskriptivno statistički kao frekvencija i postotak, dok su kontinuirane varijable prikazane kao aritmetička sredina i standardna devijacija. U daljnjoj obradi pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa ispitana je normalnost distribucije parametrijskih podataka. Neparametrijske varijable i one koje odstupaju od normalne raspodjele analizirane su pomoću  $\chi^2$ -testa i Fisherovog egzaktnog testa gdje je to bilo potrebno te analizom varijance (ANOVA). Varijable koje pokazuju normalnu distribuciju uspoređivane su pomoću t-testa. Nakon provedene analize varijance, za utvrđivanje razlike koncentracija upalnih čimbenika između skupina ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem koristili smo Bonferronijev post hoc test. Kako bismo utvrdili povezanost između koncentracija upalnih čimbenika i težine kliničke slike depresivnog poremećaja, shizofrenije i bipolarnog poremećaja, korištene su linearna regresijska analiza i analiza varijance. Distribucija uzorka testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Ukoliko je vrijednost razine vjerojatnosti (p) bila 0.01, odnosno na razini 1%, smatrali smo rezultat statistički značajnim. Analize su učinjene pomoću komercijalnog statističkog paketa SPSS verzija 20.

## **4. REZULTATI**

## 4. REZULTATI

### 4.1. SOCIODEMOGRAFSKA I KLINIČKA OBILJEŽJA ISPITANIKA

U istraživanje je uključeno ukupno 245 ispitanika podijeljenih u četiri skupine: 51 ispitanik u zdravoj kontrolnoj skupini, 84 ispitanika s depresivnim poremećajem, 76 ispitanika sa shizofrenijom i 34 ispitanika s bipolarnim poremećajem.

Sociodemografska obilježja, dob i spol ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i kontrolne skupine prikazani su u tablici 4.1.1.

U skupini ispitanika s depresivnim poremećajem bilo je 46 muškaraca i 38 žena, u skupini ispitanika sa shizofrenijom bilo je 62 muškarca i 14 žena, u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem 26 muškaraca i 10 žena te u kontrolnoj skupini 29 muškaraca i 22 žene. Dobivena je statistički značajna razlika ispitivanih skupina prema spolu ( $X^2= 15,3;df=3; p=0,002$ ) jer je broj muških ispitanika statistički značajno veći u odnosu na žene. Prosječna dob u godinama u skupini ispitanika s depresivnim poremećajem bila je 54,9 godina, u skupini ispitanika sa shizofrenijom 42,4 godine, u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem 44,2 godine te u kontrolnoj skupini 42,5 godina. Razlika između skupina ispitanika prema dobi statistički je značajna, a iz tablice je vidljivo da su bolesnici s depresivnim poremećajem prosječno starije životne dobi u odnosu na bolesnike sa shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i kontrolnu skupinu.

Dobivena je statistički značajna razlika između skupina ispitanika vezano uz stručnu spremu ( $X^2= 39,5;df=6; p<0,01$ ), bračni status ( $X^2= 52,7;df=6; p<0,01$ ), status zaposlenja ( $X^2= 33,5;df=6; p<0,01$ ) i sredinu u kojoj žive ( $X^2= 12,0;df=3; p=0,007$ ). Ispitanici iz kontrolne skupine u većem broju imaju visoku stručnu spremu, što je očekivano obzirom da kontrolnu skupinu u velikoj mjeri čine zaposlenici bolnice. Jednako je tako i najveći broj zaposlenih u kontrolnoj skupini. Ispitanici s depresivnim poremećajem češće imaju završenu samo osnovnu školu u odnosu na ostale skupine ispitanika, dok je u sve tri skupine bolesnika najveći udio bolesnika sa srednjom stručnom spremom, kao i u kontrolnoj skupini. Najveće razlike među skupinama ispitanika su između ispitanika s bipolarnim poremećajem koji najčešće imaju srednju stručnu spremu, a niti jedan ispitanik iz ove skupine nije imao visoku stručnu spremu. Bolesnici sa shizofrenijom češće su samci u odnosu na bolesnike s depresivnim i bipolarnim poremećajem. Depresivni bolesnici češće žive u ruralnoj sredini, a rjeđe u urbanoj u odnosu na sve ostale skupine ispitanika.



*Tablica 4.1.1. Sociodemografska obilježja ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i ispitanika iz kontrolne skupine.*

	Depresivni poremećaj N=84	Shizofrenija N=76	Bipolarni poremećaj N=34	Kontrolna skupina N=51	Statistika
Spol: N (%)					
Muški	46 (54,8)	62 (81,6)	24 (72,2)	29 (56,9)	<b>X<sup>2</sup>= 15,3;df=3; p=0,002</b>
Ženski	38 (45,2)	14 (18,4)	10 (27,8)	22 (43,1)	
Stručna sprema: N (%)					
Osnovna	22 (26,2)	6 (7,9)	2 (5,9)	2 (3,9)	<b>X<sup>2</sup>= 39,5;df=6; p&lt;0,01</b>
Srednja	49 (58,3)	52 (68,4)	32 (94,1)	29 (56,9)	
Visoka	13 (15,5)	18 (23,7)	0 (0,0)	20 (39,2)	
Bračni status: N (%)					
U braku	61 (72,6)	22 (28,9)	26 (76,5)	35 (68,6)	<b>X<sup>2</sup>= 52,7;df=6; p&lt;0,01</b>
Samci	15 (17,9)	50 (65,8)	8 (23,5)	16 (31,4)	
Rastavljen(a)/ udovac(ica)	8 (9,5)	4 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Zaposlenje: N(%)					
Zaposlen(a)	36 (42,9)	24 (31,6)	20 (58,8)	40 (78,4)	<b>X<sup>2</sup>= 33,5;df=6; p&lt;0,01</b>
Nezaposlen(a)	19 (22,6)	22 (28,9)	10 (29,4)	5 (9,8)	
Umirovljenik(ica)	29 (34,5)	30 (28,9)	4 (11,8)	6 (11,8)	
Sredina u kojoj živi: N (%)					
Urbana	52 (61,9)	63 (82,9)	28 (82,4)	41 (80,4)	<b>X<sup>2</sup>= 12,0; df=3; p=0,007</b>
Ruralna	32 (38,1)	13 (17,1)	6 (17,6)	10 (19,6)	
Dob u godinama (mean±SD)	54,9±9,3	42,4±13,03	44,2±11,1	42,5±12,9	<b>F=20,4;df=3;p&lt;0,01</b>

Također smo ispitivali klinička obilježja ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem: trenutnu fazu bolesti, odgovor na farmakoterapiju, aktualnu suicidalnost i pokušaj suicida u osobnoj anamnezi. Navedena klinička obilježja ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem prikazana su u tablici 4.1.2.

Nije nađena statistički značajna razlika između skupina ispitanika vezano uz trenutnu fazu bolesti, odnosno pogoršanje, remisiju ili djelomičnu remisiju. Također nije nađena statistički značajna razlika među skupinama ispitanika vezano uz obiteljski psihijatrijski hereditet.

Nađena je statistički značajna razlika između skupina ispitanika obzirom na odgovor na farmakoterapiju, koji je definiran kao potpuni, djelomični ili terapijska rezistencija ( $X^2=23,9;df=2; p<0,01$ ). Iz tablice je vidljivo da je kod ispitanika s depresivnim poremećajem češći potpuni terapijski odgovor u odnosu na ispitanike sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem, a jednako tako se kod depresivnih ispitanika rjeđe javlja terapijska rezistencija u odnosu na ostale skupine. Također je nađena statistički značajna razlika između ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem uspoređujući navedene skupine obzirom na aktualnu suicidalnost ( $X^2=11,8;df=1; p=0,001$ ) i pokušaje suicida u

osobnoj anamnezi ( $X^2=9,6;df=1; p=0,002$ ). Ispitanici sa shizofrenijom rjeđe su bili aktualno suicidalni u odnosu na ispitanike s depresivnim poremećajem i bipolarnim poremećajem, a slična razlika je vidljiva i obzirom na pokušaje suicida u osobnoj anamnezi koji su također rjeđi u skupini ispitanika sa shizofrenijom u odnosu na druge dvije skupine.

Iz tablice 4.1.2. također je vidljivo da je unutar skupine ispitanika s depresivnim poremećajem veći broj ispitanika s obilježjima melankolične depresije u odnosu na atipičnu depresiju.

*Tablica 4.1.2. Klinička obilježja ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem.*

	Depresivni poremećaj N=84	Shizofrenija N=76	Bipolarni poremećaj N=34	Statistika
Odgovor na farmakoterapiju:				
Potpun	36 (42,9)	16 (21,1)	10 (29,4)	$X^2=23,9;df=2;$ $p<0,01$
Djelomičan	47 (56,0)	41 (53,9)	15 (44,1)	
Terapijska rezistencija	1 (1,2)	19 (25,0)	9 (26,5)	
Suicidalnost – aktualna				
Suicidalni	31 (36,9)	10 (13,2)	15 (44,1)	$X^2=11,8;df=1;$ $p=0,001$
Nisu suicidalni	53 (63,1)	66 (86,8)	19 (55,9)	
Pokušaj suicida u anamnezi				
Da	33 (39,3)	13 (17,1)	13 (38,2)	$X^2=9,6;df=1;$ $p=0,002$
Ne	51 (60,7)	63 (82,9)	21 (61,8)	
Faza bolesti				
Pogoršanje	14 (16,7)	17 (22,4)	7 (20,6)	$X^2=1,5;df=2;$ $p=0,476$
Remisija	52 (61,9)	40 (52,6)	18 (52,9)	
Djelomična remisija	18 (21,4)	19 (25,0)	9 (26,5)	
Obiteljski psihijatrijski hereditet				
Pozitivan	40 (47,6)	28 (36,8)	19 (55,9)	$X^2=1,9;df=1;$ $p=0,168$
Negativan	44 (52,4)	48 (63,2)	15 (44,1)	
Podtip depresivnog poremećaja				
Melankolični	63 (75,0)			
Atipični	21 (25,0)			

## 4.2. TEŽINA KLINIČKE SLIKE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA, SHIZOFRENIJE I BIPOLARNOG POREMEĆAJA

Nadalje smo usporedili ispitanike s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem obzirom na težinu kliničke slike. Težina kliničke slike kod ispitanika s depresivnim poremećajem procijenjena je pomoću Hamiltonove ocjenske ljestvice za depresiju (HAMD), težina kliničke slike ispitanika sa shizofrenijom pomoću ocjenske ljestvice pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS), a težina kliničke slike kod ispitanika s bipolarnim poremećajem pomoću Youngove ocjenske ljestvice za maniju

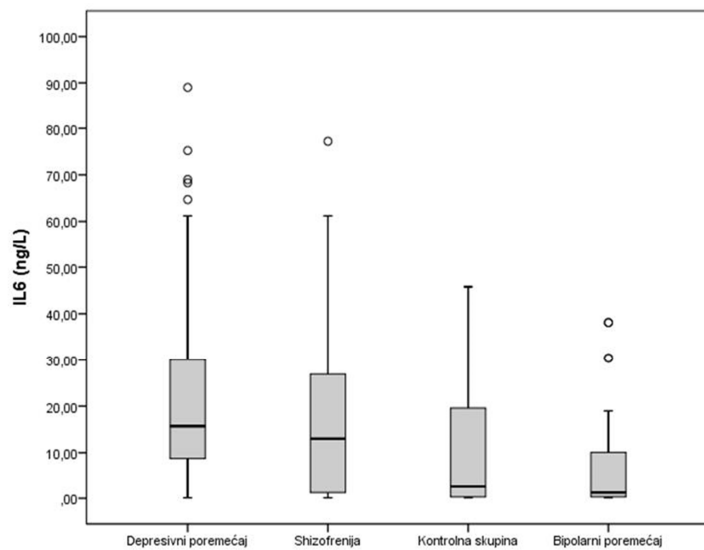
(YMRS) i HAMD-BP. Srednja vrijednost (mean±SD) HAMD u ispitanika s depresivnim poremećajem bila je 16,2±8,2; srednja ukupna vrijednost PANSS 90,3±24,8, srednja vrijednost YMRS bila je 33,1±11,9 i na kraju srednja vrijednost HAMD-BP u ispitanika s bipolarnim poremećajem bila je 15,1±7,4. Težina kliničke slike kod skupina ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem procijenjena pomoću ocjenskih ljestvica prikazana je u tablici 4.2.1.

*Tablica 4.2.1. Težina kliničke slike ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem.*

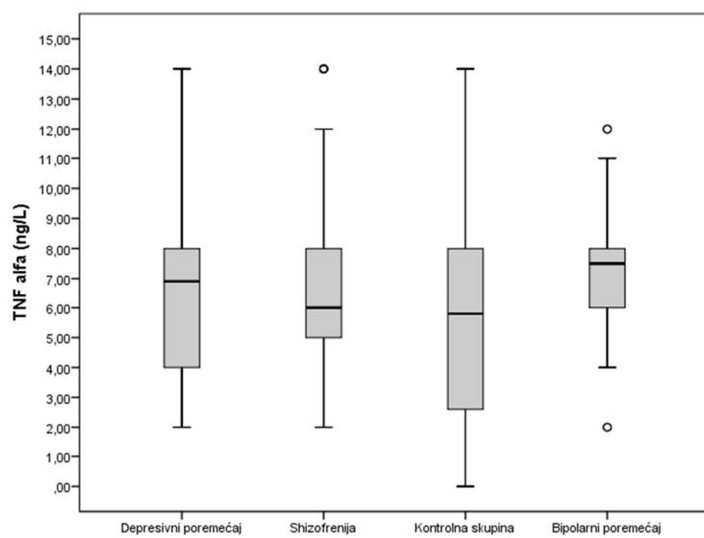
Ocjenska ljestvica	Mean±SD
HAMD depresivni poremećaj	16,2±8,2
PANSS - ukupni	90,3±24,8
PANSS - opći klinički utisak	48,2±13,9
PANSS – pozitivni simptomi	17,6±6,9
PANSS – negativni simptomi	24,4±6,8
YMRS	33,1±11,9
HAMD bipolarni poremećaj	15,1±7,4

#### **4.3. KONCENTRACIJE ČIMBENIKA UPALE IL-6, TNF- $\alpha$ I CRP-a U SKUPINAMA BOLESNIKA S DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM, SHIZOFRENIJOM, BIPOLARNIM POREMEĆAJEM I U KONTROLNOJ SKUPINI**

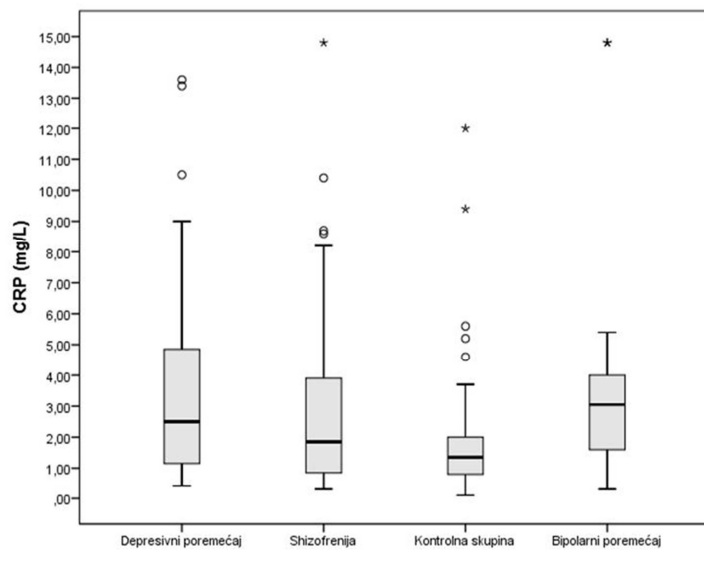
Ispitali smo koncentracije upalnih čimbenika IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a u skupinama ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i kod kontrolne skupine te smo uspoređivali sve četiri skupine obzirom na razlike u koncentracijama upalnih čimbenika (slike 4.3.1- 4.3.3).



Slika 4.3.1. Koncentracija IL-6 u skupinama ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i u kontrolnoj skupini.



Slika 4.3.2. Koncentracija TNF- $\alpha$  u skupinama ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i u kontrolnoj skupini.



Slika 4.3.3. Koncentracija CRP-a u skupinama ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i u kontrolnoj skupini.

Obilježja ispitanika obzirom na navedene laboratorijske pokazatelje prikazane su i u tablici 4.3.1. Dobivena je statistički značajna razlika u koncentracijama IL-6 ( $F=3,87$ ;  $p=0,01$ ),  $TNF-\alpha$  ( $F=5,04$ ;  $p=0,002$ ) i CRP-a ( $F=4,9$ ;  $p=0,002$ ) između ispitivanih skupina. Kako bismo utvrdili zbog čega nastaje statistički značajna razlika, učinjen je post hoc Bonferronijev test.

Tablica 4.3.1. Koncentracije čimbenika upale IL-6,  $TNF-\alpha$  i CRP-a kod ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i u kontrolnoj skupini.

Čimbenici upale	Depresivni poremećaj N=84	Shizofrenija N=76	Bipolarni poremećaj N=34	Kontrolna skupina N=51	Statistika
IL-6 Mean±SD	23,2±20,4	20,2±30,2	7,3±11,2	14,5±30,8	<b>F=3,9;p=0,01</b>
$TNF-\alpha$ Mean±SD	6,8±2,8	6,5±2,6	7,3±2,4	5,2±3,3	<b>F=5,0;p=0,002</b>
CRP Mean±SD	4,2±4,9	2,9±2,8	3,4±3,2	1,9±2,1	<b>F=4,9;p&lt;0,01</b>

Navedena statistički značajna razlika za IL-6 nastaje zbog razlike u koncentracijama IL-6 između ispitanika s depresivnim poremećajem i ispitanika s bipolarnim poremećajem, u smislu da je vrijednost IL-6 statistički značajno viša u ispitanika s depresivnim poremećajem ( $p=0,01$ ).

Statistički značajna razlika u koncentraciji TNF- $\alpha$  nastaje zbog razlike između skupina ispitanika s depresivnim poremećajem i kontrolne skupine ( $p=0,009$ ), zatim zbog razlike između ispitanika s bipolarnim poremećajem i kontrolne skupine ( $p=0,004$ ) te zbog razlike između ispitanika sa shizofrenijom i kontrolne skupine ( $p=0,043$ ). U svim slučajevima vrijednosti TNF- $\alpha$  statistički su značajno više kod ispitanika sa navedenim psihijatrijskim poremećajima u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu.

Statistički značajna razlika u koncentraciji CRP-a u ispitivanim skupinama nastaje zbog statistički značajne razlike između ispitanika s depresivnim poremećajem i kontrolne skupine ( $p=0,001$ ) gdje je također vrijednost CRP-a viša u ispitanika s depresivnim poremećajem.

#### **4.4. POVEZANOST TEŽINE KLINIČKE SLIKE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA, SHIZOFRENIJE I BIPOLARNOG POREMEĆAJA S KONCENTRACIJAMA UPALNOG ČIMBENIKA IL-6**

##### **4.4.1. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD) i tipovi depresivnog poremećaja**

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na HAMD, odnosno težine kliničke slike depresije i koncentracije IL-6, učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija IL-6 bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja (melankolična i atipična depresija) prediktorske varijable.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s depresivnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,013$ . Drugim riječima, vrijednost IL-6 može se objasniti s 1,3% zbroja bodova na HAMD i tipovima depresivnog poremećaja.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija IL-6 ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja prediktorske varijable, nije statistički značajan ( $F=0,540$ ;  $p=0,585$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s depresivnim poremećajem, koncentracija IL-6 ne ovisi o zbroju bodova na HAMD niti o tipu depresivnog poremećaja, odnosno o tome radi li se o melankoličnoj ili atipičnoj depresiji. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.4.1.1.

*Tablica 4.4.1.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s depresivnim poremećajem. Prediktorske varijable su zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
HAMD	0,311	0,308	0,125	1,010	0,315	-0,302	0,924
Tip depresivnog poremećaja Melankolična/ atipična	3,917	5,804	0,084	0,675	0,502	-7,631	15,465

#### 4.4.2. Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na PANSS-u, odnosno težine kliničke slike shizofrenije i koncentracije IL-6, učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija IL-6 bila ovisna varijabla, a prediktorske varijable bile su ukupni zbroj bodova na PANSS-u, zbroj bodova na ljestvici pozitivnih simptoma PANSS-P, zbroj bodova na ljestvici negativnih simptoma PANSS-N i zbroj bodova na ljestvici općeg kliničkog utiska PANSS-O.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika sa shizofrenijom utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,020$ . Drugim riječima, vrijednost IL-6 može se objasniti s 2,0% ukupnog zbroja bodova na PANSS-u.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija IL-6 ovisna varijabla, a prediktorske varijable bile su ukupni zbroj bodova na PANSS-u, zbroj bodova na ljestvici pozitivnih simptoma PANSS-P, zbroj bodova na ljestvici negativnih simptoma PANSS-N i zbroj bodova na ljestvici općeg kliničkog utiska PANSS-O, nije statistički značajan ( $F=0,367$ ;  $p=0,832$ ).

Dakle, u skupini ispitanika sa shizofrenijom, koncentracija IL-6 ne ovisi o zbroju bodova na ukupnom PANSS-u, PANSS-P, PANSS-N niti PANSS-O. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.4.2.1.

*Tablica 4.4.2.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika sa shizofrenijom. Prediktorske varijable su zbroj bodova na ukupnom PANSS-u, zbroj bodova na PANSS-P, zbroj bodova na PANSS-N i zbroj bodova na PANSS-O.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
Ukupni PANSS	-8,424	14,022	-6,922	-0,601	0,550	-36,384	19,535
PANSS-P	8,607	14,037	1,981	0,613	0,542	-19,382	36,596
PANSS-N	7,678	14,070	1,744	0,546	0,587	-20,377	35,734
PANSS-O	8,666	13,970	4,004	0,620	0,537	-19,189	36,520

#### 4.4.3. Youngova ocjenska ljestvica za maniju (YMRS)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na YMRS, odnosno težine kliničke slike manije i koncentracije IL-6, učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija IL-6 bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na YMRS prediktorska varijabla.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,023$ . Drugim riječima, vrijednost IL-6 može se objasniti s 2,3% zbroja bodova na YMRS.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija IL-6 ovisna varijabla, a zbroj bodova na YMRS prediktorska varijabla, nije statistički značajan ( $F=0,785$ ;  $p=0,382$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem, koncentracija IL-6 ne ovisi o zbroju bodova na YMRS. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.4.3.1.

*Tablica 4.4.3.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s bipolarnim poremećajem. Prediktorska varijabla je zbroj bodova na YMRS.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
YMRS	0,142	0,161	0,150	0,886	0,382	-0,184	0,468



#### 4.4.4. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD-BP)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na HAMD-BP, odnosno težine kliničke slike depresije u bipolarnom poremećaju i koncentracije IL-6, učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija IL-6 bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD-BP prediktorska varijabla.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,018$ . Drugim riječima, vrijednost IL-6 može se objasniti s 1,8% zbroja bodova na HAMD-BP.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija IL-6 ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD-BP prediktorska varijabla, nije statistički značajan ( $F=0,627$ ;  $p=0,434$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem, koncentracija IL-6 ne ovisi o zbroju bodova na HAMD-BP. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.4.4.1.

*Tablica 4.4.4.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s bipolarnim poremećajem. Prediktorska varijabla je zbroj bodova na HAMD-BP.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
HAMD-BP	-0,204	0,257	-0,135	-0,792	0,434	-0,727	0,319

#### 4.5. POVEZANOST TEŽINE KLINIČKE SLIKE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA, SHIZOFRENIJE I BIPOLARNOG POREMEĆAJA S KONCENTRACIJAMA UPALNOG ČIMBENIKA TNF- $\alpha$

##### 4.5.1. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD) i tipovi depresivnog poremećaja

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na HAMD, odnosno težine kliničke slike depresije i koncentracije TNF- $\alpha$ , učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija TNF- $\alpha$

bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja (melankolična i atipična depresija) prediktorske varijable.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s depresivnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,2$ . Drugim riječima, vrijednost TNF- $\alpha$  može se objasniti s 0,2% zbroja bodova na HAMD i tipovima depresivnog poremećaja.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija TNF- $\alpha$  ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja prediktorske varijable, nije statistički značajan ( $F=0,096$ ;  $p=0,908$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s depresivnim poremećajem, koncentracija TNF- $\alpha$  ne ovisi o zbroju bodova na HAMD niti o tipu depresivnog poremećaja, odnosno o tome radi li se o melankoličnoj ili atipičnoj depresiji. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.5.1.1.

*Tablica 4.5.1.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s depresivnim poremećajem. Prediktorske varijable su zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
HAMD	0,006	0,044	0,017	0,133	0,895	-0,082	0,094
Tip depresivnog poremećaja Melankolična/ atipična	-0,253	0,814	-0,039	-0,311	0,757	-1,873	1,367

#### 4.5.2. Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na PANSS-u, odnosno težine kliničke slike shizofrenije i koncentracije TNF- $\alpha$ , učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija TNF- $\alpha$  bila ovisna varijabla, a prediktorske varijable bile su ukupni zbroj bodova na PANSS-u, zbroj bodova na ljestvici pozitivnih simptoma PANSS-P, zbroj bodova na ljestvici negativnih simptoma PANSS-N i zbroj bodova na ljestvici općeg kliničkog utiska PANSS-O.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika sa shizofrenijom utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,054$ . Drugim riječima, vrijednost TNF- $\alpha$  može se objasniti s 5,4% zbroja bodova na PANSS-u.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija TNF- $\alpha$  ovisna varijabla, a prediktorske varijable bile su ukupni zbroj bodova na PANSS-u, zbroj bodova na ljestvici pozitivnih simptoma PANSS-P, zbroj bodova na ljestvici negativnih simptoma PANSS-N i zbroj bodova na ljestvici općeg kliničkog utiska PANSS-O, nije statistički značajan ( $F=0,990$ ;  $p=0,419$ ).

Dakle, u skupini ispitanika sa shizofrenijom, koncentracija TNF- $\alpha$  ne ovisi o zbroju bodova na ukupnom PANSS-u, PANSS-P, PANSS-N niti PANSS-O. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.5.2.1.

*Tablica 4.5.2.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika sa shizofrenijom. Prediktorske varijable su zbroj bodova na ukupnom PANSS-u, zbroj bodova na PANSS-P, zbroj bodova na PANSS-N i zbroj bodova na PANSS-O.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
Ukupni PANSS	1,042	1,210	9,845	0,861	0,392	-1,372	3,455
PANSS-P	-0,984	1,211	-2,617	-0,812	0,419	-3,400	1,432
PANSS-N	-1,015	1,214	-2,656	-0,836	0,406	-3,437	1,407
PANSS-O	-1,038	1,205	-5,482	-0,861	0,392	-3,442	1,366

#### 4.5.3. Youngova ocjenska ljestvica za maniju (YMRS)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na YMRS, odnosno težine kliničke slike manije i koncentracije TNF- $\alpha$ , učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija TNF- $\alpha$  bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na YMRS prediktorska varijabla.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,168$ . Drugim riječima, vrijednost TNF- $\alpha$  može se objasniti sa 16,8% zbroja bodova na YMRS.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da je model u kojem je koncentracija TNF- $\alpha$  ovisna varijabla, a zbroj bodova na YMRS prediktorska varijabla, statistički značajan ( $F=6,889$ ;  $p=0,013$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem, koncentracija TNF- $\alpha$  ovisi o zbroju bodova na YMRS. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.5.3.1.

*Tablica 4.5.3.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s bipolarnim poremećajem. Prediktorska varijabla je zbroj bodova na YMRS.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
YMRS	0,083	0,031	0,410	2,625	0,013	0,019	0,147

#### 4.5.4. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD-BP)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na HAMD-BP, odnosno težine kliničke slike depresije u bipolarnom poremećaju i koncentracije TNF- $\alpha$ , učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija TNF- $\alpha$  bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD-BP prediktorska varijabla.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,027$ . Drugim riječima, vrijednost TNF- $\alpha$  može se objasniti s 2,7% zbroja bodova na HAMD-BP.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance, koja je pokazala da model u kojem je koncentracija TNF- $\alpha$  ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD-BP prediktorska varijabla, nije statistički značajan ( $F=0,949$ ;  $p=0,337$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem, koncentracija TNF- $\alpha$  ne ovisi o zbroju bodova na HAMD-BP. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.5.4.1.

*Tablica 4.5.4.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s bipolarnim poremećajem. Prediktorska varijabla je zbroj bodova na HAMD-BP.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
HAMD-BP	-0,053	0,055	-0,165	-0,974	0,337	-0,164	0,058

#### **4.6. POVEZANOST TEŽINE KLINIČKE SLIKE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA, SHIZOFRENIJE I BIPOLARNOG POREMEĆAJA S KONCENTRACIJAMA UPALNOG ČIMBENIKA CRP-a**

##### **4.6.1. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD) i tipovi depresivnog poremećaja**

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na HAMD, odnosno težine kliničke slike depresije i koncentracije CRP-a, učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija CRP-a bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja (melankolična i atipična depresija) prediktorske varijable.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s depresivnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,004$ . Drugim riječima, vrijednost CRP-a može se objasniti s 0,4% zbroja bodova na HAMD i tipovima depresivnog poremećaja.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija CRP ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja prediktorske varijable, nije statistički značajan ( $F=0,170$ ;  $p=0,844$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s depresivnim poremećajem, koncentracija CRP-a ne ovisi o zbroju bodova na HAMD niti o tipu depresivnog poremećaja, odnosno o tome radi li se o melankoličnoj ili atipičnoj depresiji. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.6.1.1.

*Tablica 4.6.1.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s depresivnim poremećajem. Prediktorske varijable su zbroj bodova na HAMD i tipovi depresivnog poremećaja.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
HAMD	0,025	0,074	0,042	0,334	0,739	-0,123	0,172
Tip depresivnog poremećaja Melankolična/ atipična	0,806	1,396	0,072	0,577	0,565	-1,971	3,582

#### 4.6.2. Ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na PANSS-u, odnosno težine kliničke slike shizofrenije i koncentracije CRP-a, učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija CRP-a bila ovisna varijabla, a prediktorske varijable bile su ukupni zbroj bodova na PANSS-u, zbroj bodova na ljestvici pozitivnih simptoma PANSS-P, zbroj bodova na ljestvici negativnih simptoma PANSS-N i zbroj bodova na ljestvici općeg kliničkog utiska PANSS-O. Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika sa shizofrenijom utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,085$ . Drugim riječima, vrijednost CRP-a može se objasniti s 8,5% zbroja bodova na PANSS-u.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija CRP-a ovisna varijabla, a prediktorske varijable bile su ukupni zbroj bodova na PANSS-u, zbroj bodova na ljestvici pozitivnih simptoma PANSS-P, zbroj bodova na ljestvici negativnih simptoma PANSS-N i zbroj bodova na ljestvici općeg kliničkog utiska PANSS-O, nije statistički značajan ( $F=1,646$ ;  $p=0,172$ ).

Dakle, u skupini ispitanika sa shizofrenijom, koncentracija CRP-a ne ovisi o zbroju bodova na ukupnom PANSS-u, PANSS-P, PANSS-N niti PANSS-O. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.6.2.1.

*Tablica 4.6.2.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika sa shizofrenijom. Prediktorske varijable su zbroj bodova na ukupnom PANSS-u, zbroj bodova na PANSS-P, zbroj bodova na PANSS-N i zbroj bodova na PANSS-O.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
Ukupni PANSS	-2,850	1,264	-25,115	-2,255	0,027	-5,370	-0,330
PANSS-P	2,885	1,265	7,121	2,280	0,026	0,362	5,408
PANSS-N	2,876	1,268	7,002	2,268	0,026	0,347	5,404
PANSS-O	2,797	1,259	13,860	2,222	0,029	0,287	5,308

#### 4.6.3. Youngova ocjenska ljestvica za maniju (YMRS)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na YMRS, odnosno težine kliničke slike manije i koncentracije CRP-a, učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija CRP-a bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na YMRS prediktorska varijabla.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,010$ . Drugim riječima, vrijednost CRP-a može se objasniti s 1% zbroja bodova na YMRS.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija CRP-a ovisna varijabla, a zbroj bodova na YMRS prediktorska varijabla, nije statistički značajan ( $F=0,326$ ;  $p=0,572$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem, koncentracija CRP-a ne ovisi o zbroju bodova na YMRS. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.6.3.1.

*Tablica 4.6.3.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s bipolarnim poremećajem. Prediktorska varijabla je zbroj bodova na YMRS.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
YMRS	0,026	0,045	0,097	0,571	0,572	-0,066	0,118

#### 4.6.4. Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (HAMD-BP)

Kako bismo utvrdili povezanost zbroja bodova na HAMD-BP, odnosno težine kliničke slike depresije u bipolarnom poremećaju i koncentracije CRP-a, učinjena je linearna regresija u kojoj je koncentracija CRP-a bila ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD-BP prediktorska varijabla.

Linearnom regresijskom analizom u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s  $r^2=0,003$ . Drugim riječima, vrijednost CRP-a može se objasniti s 0,3% zbroja bodova na HAMD-BP.

U sljedećem koraku linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojem je koncentracija CRP-a ovisna varijabla, a zbroj bodova na HAMD-BP prediktorska varijabla, nije statistički značajan ( $F=0,091$ ;  $p=0,765$ ).

Dakle, u skupini ispitanika s bipolarnim poremećajem, koncentracija CRP-a ne ovisi o zbroju bodova na HAMD-BP. Koeficijenti linearne regresijske analize nalaze se u tablici 4.6.4.1.

*Tablica 4.6.4.1. Koeficijenti linearne regresijske analize za skupinu ispitanika s bipolarnim poremećajem. Prediktorska varijabla je zbroj bodova na HAMD-BP.*

	NESTANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI		STANDARDIZIRANI KOEFICIJENTI	t	p	GRANICE POUZDANOSTI (CI) 95%	
	B	St. greška	$\beta$			donja vrijednost	gornja vrijednost
HAMD-BP	-0,022	0,073	-0,052	-0,301	0,765	-0,170	0,126



## **5. RASPRAVA**

## 5. RASPRAVA

Cilj rada bio je istražiti koncentracije upalnih čimbenika IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a u bolesnika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem te usporediti vrijednosti navedenih upalnih čimbenika s vrijednostima u zdravoj kontrolnoj skupini, zatim ispitati korelaciju koncentracije upalnih čimbenika s težinom kliničke slike i podtipovima depresivnog poremećaja te ispitati korelaciju koncentracije upalnih čimbenika s težinom kliničke slike shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Do sada nije provedeno istraživanje koje obuhvaća sva tri navedena poremećaja u svjetlu citokine hipoteze i na taj način razjašnjava radi li se o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja ili o nozološki potpuno različitim entitetima, sukladno Kraepelinovoj dihotomiji.

Obzirom na ispitivana sociodemografska obilježja, u skupini depresivnih ispitanika dobili smo statistički značajnu razliku prema dobi. Ispitanici s depresivnim poremećajem su stariji u odnosu na ispitanike sa shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i kontrolnu skupinu. Ovaj je rezultat očekivan iz nekoliko razloga. Depresivni poremećaj može prvi put nastupiti u bilo kojoj životnoj dobi, a u 50% slučajeva nastupa u dobi od 20-50 godina.<sup>47</sup> Srednja životna dob razdoblje je u kojem psihosocijalni čimbenici, odnosno životni događaji, poput rastave braka, gubitka životnog partnera ili odlaska odrasle djece iz roditeljskog doma mogu precipitirati depresivnu epizodu, a u aktualnom trenutku našeg društva izuzetno važno je spomenuti teškoće vezane uz radni status u srednjoj životnoj dobi s kojima se osobe oboljele od depresivnog poremećaja teže suočavaju obzirom na oštećene kognitivne kapacitete te opću socijalnu disfunkcionalnost kao posljedicu psihičkog poremećaja.

U bolesnika u srednjoj i starijoj životnoj dobi češća je melankolična depresija koja jednako tako zbog svojih obilježja u velikoj mjeri onesposobljava bolesnika i češće dovodi do hospitalizacije. Ovaj je podatak u skladu s dobivenim podatkom da je broj ispitanika s melankoličnom depresijom u našem istraživanju veći od broja ispitanika s atipičnom depresijom, uzevši u obzir da se radi o hospitaliziranim bolesnicima. Iz istraživanja smo isključili bolesnike starije od 60 godina, obzirom da se u ovoj skupini očekuje veća učestalost utjecaja somatskih bolesti na psihičko stanje, ali i na promjene koncentracija upalnih čimbenika jer upala ima potencijalno važnu ulogu u brojnim patofiziološkim procesima, na primjer u aterosklerozi koja napreduje s dobi bolesnika.<sup>189</sup>

Pokazalo se da je razlika u stručnoj spremi i statusu zaposlenja između skupina ispitanika također statistički značajna. Ispitanici iz kontrolne skupine češće imaju visoku stručnu spremu

i češće su zaposleni, što je i očekivano jer su ovu skupinu sačinjavali uglavnom zaposlenici KBC „Sestre milosrdnice“. Uspoređujući međusobno skupine ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem, uočljivo je da ispitanici s depresivnim poremećajem češće imaju završenu samo osnovnu školu u odnosu na ostale skupine ispitanika. U sve tri skupine bolesnika najveći je udio bolesnika sa srednjom stručnom spremom, što odgovara situaciji u općoj populaciji, pa tako i u našoj kontrolnoj skupini. Dobiveni podatak u skladu je s činjenicom da se depresivni poremećaj, shizofrenija i bipolarni poremećaj najčešće javljaju u nekom životnom razdoblju nakon adolescencije, stoga ne utječu u bitnoj mjeri na sposobnost bolesnika da završi srednju školu.

Bolesnici sa shizofrenijom statistički su značajno češće samci u odnosu na ostale skupine ispitanika te se može ustvrditi da je shizofrenija poremećaj koji, obzirom na emocionalno osiromašenje kao jedno od ključnih obilježja, ali i izraženu opću socijalnu disfunkcionalnost, utječe na sposobnost bolesnika da se ostvari kroz partnerski odnos i stvaranje vlastite obitelji. Uzevši u obzir da kod depresivnog poremećaja i bipolarnog poremećaja nema značajnije razlike obzirom na bračno stanje, ovaj rezultat ne ide u prilog hipotezi o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja. Sljedeći sociodemografski podatak za koji je dobivena statistički značajna razlika je sredina u kojoj ispitanici žive. Pokazalo se da ispitanici s depresivnim poremećajem češće žive u ruralnoj sredini u odnosu na ostale skupine ispitanika, što je u skladu i s dobivenim rezultatom o većem broju depresivnih ispitanika sa završenom osnovnom školom te ukazuje na to da osim biologijskih čimbenika postoji i znatan utjecaj psihosocijalnih čimbenika na ekspresiju depresivnog poremećaja, odnosno također je u koliziji s konceptom kontinuumu psihijatrijskih poremećaja.

U sljedećem koraku istraživanja usporedili smo skupine ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem obzirom na klinička obilježja. Statistički značajnima pokazale su se razlike u odgovoru na farmakoterapiju, aktualnu suicidalnost i pokušaje suicida u osobnoj anamnezi, dok razlike među skupinama ispitanika obzirom na fazu bolesti i obiteljski psihijatrijski hereditet nisu bile statistički značajne. Rezultati su pokazali da je kod ispitanika s depresivnim poremećajem potpuni terapijski odgovor češći u odnosu na ispitanike sa shizofrenijom, odnosno bipolarnim poremećajem. Jednako tako terapijska rezistencija rjeđa je u depresivnom poremećaju u odnosu na ostale ispitivane poremećaje. Obzirom da je poznato da je odgovor na farmakoterapiju kliničko, odnosno fenotipsko mjerljivo obilježje, koje je dijelom određeno genetički, možemo ga smatrati endofenotipom u psihijatrijskim poremećajima. Za očekivanje je da bi endofenotip

trebao biti manje podložan promjenama uslijed djelovanja okolinskih čimbenika, a više podložan promjenama vezanima uz patofiziološki proces u podlozi poremećaja. Drugim riječima, odgovor na terapiju trebao bi biti podjednak u svim poremećajima ukoliko se radi o jedinstvenom patofiziološkom procesu u podlozi. Iz te perspektive, razlike u odgovoru na farmakoterapiju kod ispitanika s depresivnim poremećajem govore suprotno hipotezi kontinuuma psihijatrijskih poremećaja.

Statistički značajnima pokazala se učestalost aktualne suicidalnosti, kao i pokušaja suicida u osobnoj anamnezi. U ispitanika sa shizofrenijom oba navedena parametra statistički su značajno rjeđa u odnosu na skupine ispitanika s depresivnim i bipolarnim poremećajem. Ovaj podatak također govori suprotno hipotezi kontinuuma psihijatrijskih poremećaja.

Zaključno možemo reći da sociodemografski podaci te klinička obilježja depresivnog poremećaja, shizofrenije i bipolarnog poremećaja ne potvrđuju hipotezu kontinuuma psihijatrijskih poremećaja.

U ovom istraživanju najprije smo uspoređivali koncentracije proupalnih citokina IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a između skupina ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom, bipolarnim poremećajem i kontrolne skupine. Provedena analiza varijance (ANOVA) pokazala je da postoji statistički značajna razlika sva tri ispitivana upalna čimbenika između sve četiri ispitivane skupine. Stoga smo naknadno proveli Bonferronijev post hoc test kako bismo utvrdili koje su razlike u koncentracijama upalnih čimbenika ključne za nastanak navedenih statistički značajnih razlika.

Pokazalo se da se koncentracije IL-6 ne razlikuju statistički značajno između ispitanika s depresivnim poremećajem i kontrolne skupine. Dobivena je statistički značajna razlika između koncentracija TNF- $\alpha$  kod ispitanika s depresivnim poremećajem u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Također je statistički značajna razlika u koncentraciji CRP-a između skupine ispitanika s depresivnim poremećajem u odnosu na kontrolnu skupinu.

Aktualne biološke hipoteze stavljaju upalni proces, odnosno proupalne citokine u središte patofiziološkog procesa depresivnog poremećaja. Prije dvadesetak godina objavljeni su prvi radovi koji su simptome depresije povezali s „bolesničkim ponašanjem“ prisutnim kod tjelesnih bolesti, a koji obuhvaćaju umor, smanjenu motoričku aktivnost, anhedoniju, socijalno povlačenje, smanjeni apetit te promjene ritma sna i budnosti. Također je klinička slika depresije povezana s povišenom koncentracijom proupalnih citokina.<sup>66</sup> Danas je poznato da u akutnoj fazi upale proupalni citokini aktiviraju osovinu HHN, a osim toga mogu inhibirati funkciju GR različitim mehanizmima. Rezistencija GR vjerojatni je mehanizam koji

dovodi do narušavanja fiziološke negativne povratne sprege i uzrokuje dugotrajnu hiperaktivnost osovine HHN koja je dokazana kod depresivnog poremećaja. Na taj su način proupalni citokini, među kojima su najviše istraženi IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ , izravno u vezi s neuroendokrinim mehanizmima u podlozi depresije.<sup>64,190</sup> Proširena citokina hipoteza depresije povezuje proupalne citokine sa sniženom koncentracijom serotonina u depresivnih bolesnika. Proupalni citokini posreduju putem aktivacije enzimaIDO u patološkoj razgradnji triptofana koja, osim što rezultira sniženom razinom serotonina u SŽS-u, dovodi do stvaranja neurotoksičnih produkata koji imaju depresogeni i anksiogeni učinak, aktiviraju oksidativni stresni sustav, uzrokuju mitohondrijsku disfunkciju, te imaju ekscitotoksični učinak.<sup>65</sup> Obzirom na izostanak statističke značajnosti razlike u koncentraciji IL-6 između depresivnih ispitanika i kontrolne skupine, naši su rezultati samo djelomično podudarni s rezultatima dvije metaanalize presječnih studija koje su potvrdile su da su proupalni citokini IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP povišeni kod depresivnih bolesnika u usporedbi sa zdravim ispitanicima.<sup>67,68</sup> Povezanost proupalnih citokina i depresivnog poremećaja potvrdila je i novija meta-analiza Valkanove i suradnika koja je analizirala rezultate longitudinalnih studija.<sup>69</sup>

Nadalje je naše istraživanje pokazalo da se serumske koncentracije IL-6 u skupini ispitanika sa shizofrenijom ne razlikuju statistički značajno od serumskih koncentracija IL-6 u kontrolnoj skupini. Nađena je statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama TNF- $\alpha$  između skupine ispitanika sa shizofrenijom i kontrolne skupine, a nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama CRP-a između skupine ispitanika sa shizofrenijom i kontrolne skupine.

Citokina hipoteza shizofrenije dovodi u vezu međudjelovanje genetičkih i okolinskih čimbenika koji izravno i neizravno mijenjaju koncentracije upalnih čimbenika i uzrokuju oštećenja tijekom neurorazvojnih procesa. Razvoj kliničke slike shizofrenije događa se najčešće u razdoblju nakon adolescencije, a u podlozi je od ranije prisutna znatna disfunkcija SŽS-a.<sup>115</sup> Mehanizmi koji dovode u svezu upalni proces i patofiziologiju shizofrenije uključuju izravnu infekciju fetusa što se povezuje s abnormalnim neurorazvojem, zatim stvaranje auto-protutijela u majčinoj cirkulaciji koja interferiraju s fetalnim neuralnim tkivom te na koncu stvaranje citokina koji mogu biti uključeni u sve navedene procese.<sup>117</sup> Smatra se da citokini tijekom infekcije prenose s periferije upalne signale kroz krvno-moždanu barijeru i na taj način dovode do poremećaja u strukturnom i funkcionalnom razvoju nezrelog fetalnog mozga. U patofiziologiji shizofrenije istaknuta je uloga mikroglije koja ima sposobnost

aktivacije, odnosno brzog odgovora na patološke promjene u mozgu, kada izlučujući različite proinflammatorne citokine i slobodne radikale izravno doprinosi neurodegeneraciji.<sup>120</sup>

Nadalje, citokini stimuliraju aktivnost enzima IDO što dovodi do povećane sinteze KYN-A koja je antagonist glutamatnih NMDA receptora i na taj način pridonosi njihovoj hipofunkciji. Upravo ovo djelovanje citokina na sintezu KYN-A moguća je poveznica citokine hipoteze shizofrenije s glutamatnom i dopaminergičkom disregulacijom u shizofreniji.<sup>125</sup>

Kad je riječ o studijama koje su dosad objavljene na temu povezanosti shizofrenije i upalnih čimbenika, dosad su najviše proučavani citokini IL-2, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Dok su rezultati za IL-2 i TNF- $\alpha$  nedovoljno konzistentni, dosadašnje studije najčešće su pokazale povećane koncentracije proupalnog citokina IL-6 u bolesnika sa shizofrenijom, što nije podudarno s našim rezultatima. Međutim, važno je naglasiti da dosadašnji rezultati vezani uz povišene koncentracije IL-6 u bolesnika sa shizofrenijom nisu replicirani u svim istraživanjima.<sup>126</sup>

Rezultati studije O'Brien i suradnika iz 2008. godine sugeriraju da je akutna egzacerbacija u shizofreniji povezana s povećanom koncentracijom TNF- $\alpha$ <sup>127</sup> što je sukladno rezultatima ovog istraživanja. Akanji i suradnici pokazali su povišenu koncentraciju CRP-a u klinički stabilnih bolesnika sa shizofrenijom, kao i u bolesnika tijekom akutne epizode bolesti,<sup>128,129</sup> što nije podudarno s našim rezultatima koji nisu pokazali statistički značajnu razliku u koncentraciji CRP-a u odnosu na kontrolnu skupinu.

Slijedeći cilj bio je ispitati razlike u serumskim koncentracijama upalnih čimbenika u skupini ispitanika s BP-om u usporedbi s kontrolnom skupinom. Razlika u serumskim koncentracijama IL-6 između skupine ispitanika s BP-om i kontrolne skupine nije se pokazala statistički značajnom. Dobivena je statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama TNF- $\alpha$  između skupine ispitanika s BP-om i kontrolne skupine, dok u slučaju serumske koncentracije CRP-a nije bilo statistički značajne razlike između navedenih skupina ispitanika.

Upala se smatra mogućim patofiziološkim mehanizmom u podlozi BP-a te se opsežno istražuje u zadnjih desetak godina. Istraživanja su naime pokazala povezanost bipolarnog poremećaja s nizom komorbidnih tjelesnih bolesti koje su prisutne u više od 50% oboljelih<sup>150</sup> te je ovo preklapanje psihijatrijskog poremećaja i tjelesne bolesti usmjerilo istraživanje patofiziologije BP-a prema sistemskim mehanizmima.<sup>151</sup> U ovo smo istraživanje uključili samo ispitanike bez dokazane somatske bolesti upravo stoga što su tjelesna komorbidna stanja često povezana s upalnim procesom, odnosno povišenim koncentracijama citokina, što bi kompromitiralo naše rezultate. Danas je dobro poznato da citokini mogu prolaziti krvno-

moždanu barijeru. Tijekom upalnog odgovora citokini se pojačano sintetiziraju te u SŽS-u aktiviraju patološke neuroimunološke mehanizme koji zahvaćaju neuralne krugove važne za modulaciju raspoloženja. U kasnijim stadijima bipolarnog poremećaja dokazano je progresivno oštećenje kognitivnih funkcija koje se također povezuje s upalnim procesom u SŽS-u. Slično kao i kod patofiziološkog modela shizofrenije, smatra se da aktivirana mikroglia ima važnu ulogu u patofiziologiji BP-a. Fiziološki mikroglia sudjeluje u sinaptogenezi, kao i u procesu eliminacije sinapsi i neurona tijekom adolescencije kada smanjenje ukupnog broja sinapsi i neurona povećava učinkovitost neurotransmisije.<sup>156</sup>

Kad u određenim okolnostima dođe do narušavanja kontrolnih mehanizama koji mikrogliju održavaju u stanju mirovanja, na primjer kod oštećenja mozga, aktivirana mikroglia izlučuje proupalne citokine, poput TNF- $\alpha$ , koji u povećanim koncentracijama mogu izravno oštetiti neurone.

Nekoliko studija pokazalo je povišene koncentracije IL-6 kod maničnih bolesnika u odnosu na zdrave osobe što je suprotno našim rezultatima koji nisu pokazali povezanost IL-6 i BP-a. Istraživanja su također pokazala alterirane vrijednosti citokina u različitim epizodama BP-a, odnosno kod eutimičnih, maničnih i depresivnih bolesnika. U bolesnika s maničnom i u bolesnika s depresivnom epizodom značajno je povišena koncentracija TNF- $\alpha$  u odnosu na zdrave osobe,<sup>160-162</sup> što je sukladno našim rezultatima koji su pokazali statistički značajno višu razinu TNF- $\alpha$  u ispitanika s BP-om u odnosu na kontrolnu skupinu. Rezultati metaanalize iz 2013. godine također su pokazali povezanost BP-a i TNF- $\alpha$ . Ova je metaanaliza obuhvatila 15 različitih citokina, citokinskih receptora ili antagonista citokina te je pokazala najčvršću povezanost BP-a upravo s TNF- $\alpha$ . Nađena je povišena koncentracija TNF- $\alpha$  u bolesnika s maničnom epizodom u odnosu na eutimične bolesnike i u bolesnika s bipolarnim poremećajem u odnosu na zdrave osobe što odgovara rezultatima ovog istraživanja. Ova metaanaliza također ukazuje na nekonzistentne rezultate dosadašnjih studija čemu je razlog dijelom u heterogenosti upalnih čimbenika i dizajnu studija te je stoga potrebno u svakom slučaju nastaviti istraživanja na ovom području.<sup>191</sup>

Studije su pokazale da su koncentracije serumskog CRP-a povišene u bolesnika s maničnom epizodom BP-a u usporedbi s depresivnim i eutimičnim bolesnicima te zdravim osobama.<sup>164,165</sup> Ovi se rezultati razlikuju od rezultata našeg istraživanja u kojem je statistički značajno povišena koncentracija CRP-a nađena samo kod ispitanika s depresivnim poremećajem, ali ne i kod bolesnika s BP-om.

Usporedbom skupina ispitanika obzirom na serumske koncentracije upalnih čimbenika dobivena je statistički značajna razlika između koncentracije IL-6 između ispitanika s depresivnim poremećajem i ispitanika s BP-om, s time da je koncentracija IL-6 kod depresivnih ispitanika značajno viša. Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da promjene IL-6 ne potvrđuju hipotezu o kontinuumu psihoze jer očekivane razlike između skupina sa psihijatrijskim poremećajima i kontrolne skupine nije bilo. S druge strane, postoji razlika između dviju skupina ispitanika sa psihijatrijskim poremećajima, što u slučaju jedinstvenog patofiziološkog procesa za oba poremećaja ne bi bilo izraženo.

Nadalje je dobivena statistički značajna razlika između koncentracija TNF- $\alpha$  kod ispitanika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i BP-om u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, dok razlike u koncentracijama TNF- $\alpha$  između pojedinih skupina ispitanika sa psihijatrijskim poremećajima nisu statistički značajne. Stoga dobiveni rezultati za TNF- $\alpha$  govore u prilog kontinuumu psihijatrijskih poremećaja, odnosno jedinstvenog patofiziološkog procesa za navedene poremećaje.

Vezano uz koncentraciju CRP-a, razlika je statistički značajna između skupine ispitanika s depresivnim poremećajem u odnosu na kontrolnu skupinu, dok značajne razlike između pojedinih skupina ispitanika sa psihijatrijskim poremećajima nije bilo.

Dobiveni rezultati ukazuju na prisutnu aktivaciju imunološkog sustava u bolesnika s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i BP-om. Među ispitivanim čimbenicima upale, najizraženija je povezanost navedenih poremećaja i TNF- $\alpha$  za koji se ujedno može reći da jedini govori u prilog kontinuumu psihijatrijskih poremećaja. Povezanost CRP-a i depresivnog poremećaja djelomično potvrđuje koncept kontinuumu, dok rezultati vezani uz koncentracije IL-6 ne podržavaju ovaj koncept.

U sljedećoj fazi istraživanja ispitali smo povezanost koncentracija IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a s težinom kliničke slike i podtipovima (melankolična i atipična depresija) depresivnog poremećaja te s težinom kliničke slike shizofrenije i BP-a. Za procjenu težine kliničke slike upotrijebili smo psihijatrijske ocjenske ljestvice: HAMD za depresivni poremećaj, YMRS i HAMD-BP za BP te PANSS za procjenu težine kliničke slike shizofrenije. Dobivene podatke statistički smo obradili primjenom linearne regresijske analize, a statističku značajnost ispitali smo primjenom analize varijance.

Rezultati pokazuju da povezanost koncentracije IL-6 i težine kliničke slike depresije prikazane pomoću zbroja bodova na ocjenskoj ljestvici HAMD nije statistički značajna. Jednako tako koncentracija IL-6 nije statistički značajno povezana ni s različitim dvama



podtipovima depresivnog poremećaja. Također nije bilo statistički značajne povezanosti između koncentracije IL-6 i težine kliničke slike shizofrenije prikazane pomoću zbroja bodova na ocjenskoj ljestvici PANSS i to uzevši u obzir ukupni zbroj te pojedinačne zbrojeve na ljestvici pozitivnih simptoma (PANSS-P), ljestvici negativnih simptoma (PANSS-N) i ljestvici općeg kliničkog utiska (PANSS-O). Nije bilo statistički značajne povezanosti između koncentracije IL-6 i težine kliničke slike BP-a prikazane pomoću zbroja bodova na ocjenskoj ljestvici YMRS i HAMD-BP. Prema dobivenim rezultatima ne postoji povezanost između IL-6 i težine kliničke slike ispitivanih psihijatrijskih poremećaja niti postoji razlika u koncentraciji IL-6 kod dvaju podtipova depresivnog poremećaja.

Vezano uz TNF- $\alpha$ , nije bilo statistički značajne povezanosti koncentracije TNF- $\alpha$  i težine kliničke slike depresije, podtipova depresivnog poremećaja i težine kliničke slike shizofrenije. Rezultati su pokazali statistički značajnu povezanost koncentracije TNF- $\alpha$  i težine kliničke slike BP-a prikazane pomoću zbroja bodova na ocjenskoj ljestvici YMRS. Nije bilo statistički značajne povezanosti koncentracije TNF- $\alpha$  i kliničke slike BP-a prikazane pomoću zbroja bodova na ocjenskoj ljestvici HAMD-BP. Stoga možemo zaključiti da postoji povezanost koncentracije TNF- $\alpha$  i težine kliničke slike jedino u slučaju manične epizode BP-a.

Koncentracije CRP-a nisu se pokazale statistički značajno povezane s težinom kliničke slike depresivnog poremećaja, shizofrenije i BP-a, a jednako tako nisu statistički značajno povezane niti s podtipovima depresivnog poremećaja.

Iz dobivenih rezultata možemo zaključiti da upalni čimbenici IL-6 i CRP nisu povezani s težinom kliničke slike depresivnog poremećaja niti s podtipovima depresivnog poremećaja. Također nisu povezani niti s težinom kliničke slike shizofrenije i BP-a.

Stoga promjene ovih citokina iz perspektive težine kliničke slike ne govore u prilog kontinuumu psihijatrijskih poremećaja. Naime, ukoliko je u podlozi ovih psihijatrijskih poremećaja jedinstveni patofiziološki proces, očekivalo bi se da kod težih kliničkih slika stupanj izraženosti ovog procesa bude veći. Drugim riječima, teže kliničke slike trebale bi biti povezane s višim koncentracijama upalnih čimbenika. Mogući razlog izostanka ove povezanosti je u metodologiji ovog istraživanja. Naime, naša studija je presječna, što znači da su koncentracije upalnih čimbenika analizirane u jednom trenutku akutizacije bolesti, pri tome ne uzimajući u obzir koliko je trajanje aktualne epizode. Obzirom da porast koncentracije IL-6 i CRP-a nastaje naglo, odnosno dolazi do trenutačnog i snažnog oslobađanja, ovakvim dizajnom studije teško je „zahvatiti“ upravo tu fazu epizode psihijatrijskog poremećaja kada je porast koncentracije najizraženiji.<sup>192</sup>

Rezultat koji ipak govori u prilog hipotezi o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja jest povezanost koncentracije TNF- $\alpha$  i težine kliničke slike BP-a. Ovaj rezultat sukladan je s prethodno opisanim rezultatima ovog istraživanja za TNF- $\alpha$ , koji je među ispitivanim upalnim čimbenicima jedini povezan s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i BP-om.

Jedan od ciljeva znanstvenih istraživanja u psihijatriji identifikacija je biomarkera pomoću kojih bi dijagnostika psihijatrijskih poremećaja imala i strukturnu, a ne isključivo prediktivnu validnost. Iz rezultata ovog istraživanja može se zaključiti da je TNF- $\alpha$  između ispitivanih upalnih čimbenika jedini potencijalni biomarker za sva tri poremećaja: depresivni poremećaj, shizofreniju i BP. Stoga je uputno provesti daljnja istraživanja na ovom području s težištem upravo na TNF- $\alpha$ .

Iako postoji veći broj dosad objavljenih studija koje istražuju ulogu upalnih čimbenika u depresivnom poremećaju, shizofreniji ili BP-u, bitno je naglasiti da među njima postoje velike razlike u dizajnu studija i metodologiji. Na primjer, bitne su razlike u broju i tipovima istraživanih upalnih čimbenika, zatim u ispitivanim obilježjima psihijatrijskih poremećaja koji su uzeti u obzir u istraživanjima, kao i relativno malen uzorak u mnogim studijama. U ovom istraživanju također postoje ograničenja. Nismo modificirali rezultate obzirom na indeks tjelesne mase i koncentraciju serumskih lipida ispitanika, a dokazano je da navedeni parametri izravno utječu na koncentraciju upalnih čimbenika, osobito IL-6.<sup>193</sup>

Također nismo uključili sve podtipove depresivnog poremećaja (psihotičnu depresiju, sezonsku, postpartalnu i katatonu depresiju), pa tako niti analizirali promjene upalnih čimbenika kod ovih podtipova. Jednako tako nismo uključili podtipove BP-a, tip I i tip II, što je također ograničenje ovog istraživanja.

Zaključno, ovo je istraživanje pokazalo da postoji aktivacija imunološkog procesa u depresivnom poremećaju, shizofreniji i BP-u. Koncentracije IL-6 nisu značajno različite između skupina ispitanika s ovim psihijatrijskim poremećajima i kontrolne skupine. Koncentracije CRP-a različite su samo kod depresivnih bolesnika u odnosu na kontrolu skupinu, a jedino su koncentracije TNF- $\alpha$  značajno povišene u depresivnom poremećaju, shizofreniji i BP-u u odnosu na kontrolnu skupinu. Također postoji povezanost TNF- $\alpha$  s težinom kliničke slike BP-a, dok povezanost s težinom kliničke slike ostalih poremećaja nije dokazana. Također nije dokazana niti povezanost IL-6 i CRP-a s težinom kliničke slike ispitivanih poremećaja.

Hipotezu o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja podupiru samo rezultati vezani uz TNF- $\alpha$ , ali ne i rezultati vezani uz IL-6 i CRP. Također dobiveni sociodemografski podaci i podaci

vezani uz klinička obilježja depresivnog poremećaja, shizofrenije i bipolarnog poremećaja ne podupiru hipotezu o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja. Stoga iz ovog istraživanja možemo zaključiti da upalna hipoteza ima važno mjesto u patofiziologiji psihijatrijskih poremećaja, međutim hipoteza o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja temeljena na upali kao zajedničkom patofiziološkom procesu u podlozi depresivnog poremećaja, shizofrenije i bipolarnog poremećaja nije potvrđena.

## **6. ZAKLJUČCI**

## 6. ZAKLJUČCI

1. Postoje statistički značajne razlike u koncentracijama TNF- $\alpha$  i CRP-a između skupina ispitanika sa depresivnim poremećajem i kontrolne skupine, a ne postoji razlika u koncentracijama IL-6 između navedenih skupina.
2. Koncentracija TNF- $\alpha$  značajno se razlikuje u skupini ispitanika sa shizofrenijom u odnosu na kontrolu skupinu, dok nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama IL-6 i CRP-a između ispitanika sa shizofrenijom u odnosu na kontrolnu skupinu.
3. Postoji statistički značajna razlika u koncentracijama TNF- $\alpha$  između skupina ispitanika s BP-om i kontrolne skupine. Nije nađena statistički značajna razlika u koncentracijama IL-6 i CRP-a u navedenim skupinama.
4. Nije nađena korelacija između koncentracija upalnih čimbenika IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a i težine simptoma depresivnog poremećaja. Također nije nađena korelacija između koncentracija upalnih čimbenika i podtipova depresivnog poremećaja.
5. Nije nađena korelacija između koncentracija upalnih čimbenika IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a i težine simptoma shizofrenije.
6. Nađena je korelacija između koncentracije TNF- $\alpha$  i težine kliničke slike manične epizode BP-a procijenjene prema ocjenskoj ljestvici YMRS. Nije nađena korelacija između koncentracija IL-6 i CRP-a i težine kliničke slike BP-a.

Obzirom da postoje razlike u koncentracijama IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a između skupina ispitanika sa shizofrenijom, depresivnim i bipolarnim poremećajem i kontrolne skupine, možemo zaključiti da je u psihijatrijskim poremećajima aktiviran imunološki sustav.

Među ispitivanim upalnim čimbenicima, najčvršću povezanost s depresivnim poremećajem, shizofrenijom i bipolarnim poremećajem utvrdili smo za TNF- $\alpha$ . Koncentracija TNF- $\alpha$  značajno se razlikuje u depresivnih ispitanika, ispitanika sa shizofrenijom i ispitanika s bipolarnim poremećajem u odnosu na kontrolnu skupinu te postoji korelacija koncentracija TNF- $\alpha$  i težine kliničke slike bipolarnog poremećaja. Stoga promjene TNF- $\alpha$  govore u prilog

hipotezi o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja. TNF- $\alpha$  je također jedini među ispitivanim upalnim čimbenicima potencijalni biomarker psihijatrijskih poremećaja, no u tom smislu je potrebno provesti daljnja istraživanja.

Hipotezu o kontinuumu psihijatrijskih poremećaja podržavaju rezultati vezani uz TNF- $\alpha$ , ali ne i rezultati vezani uz IL-6 i CRP, stoga ovo istraživanje nije potvrdilo hipotezu kontinuuma psihijatrijskih poremećaja s upalom kao zajedničkim patofiziološkim procesom.

## **7. LITERATURA**

## 7. LITERATURA

1. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 6th ed. Leipzig: Johann Ambrosius Barth;1899.
2. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10. Zagreb: Medicinska naklada;1994.
3. Maier W, Lichtermann D, Minges J, Hallmayer J, Heun R, Benkert O, Levinson DF. Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993;50:871-83.
4. Crow TJ. The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. Br J Psychiatry 1986;149:419-29.
5. Alexander FG, Selesnick ST. The history of psychiatry. New York:Harper and Row;1966.
6. Okasha A, Okasha T. Notes on mental disorders in Pharaonic Egypt. History of Psychiatry (Sage Journals Online) 2000;11:413–24.
7. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. Schizophrenia Research 2002;57:5-13.
8. Weckowitz TE. A History of Great Ideas in Abnormal Psychology. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV;1990.
9. Guislain J. Traité Des Phrénopathies ou Doctrine Nouvelle des Maladies Mentales. Brussels: Etablissement Encyclopédique;1833.
10. Zeller E. Bericht über die Wirksamkeit der Heilanstalt Winnenthal von ihrer Eröffnung den 1. März 1834 bis zum 28. February 1837. Beil. Med Corresp-BI Würtemb Ärztl 1837;7:321-35.



11. Griesinger W. Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende, 1st ed. Stuttgart: A Krabbe;1845.
12. Noll R. The Encyclopedia of Schizophrenia and other Psychotic Disorders. New York: Infobase Publishing; 2007.
13. Beer MD. Psychosis: A history of the concept. *Comprehensive Psychiatry* 1996;37: 273–91.
14. Morel BA. Etudes Cliniques Traité Theorique et Pratique des Maladies Mentales. Paris:Victor Masson;1851.
15. Kahlbaum K. Die Gruppierung der Psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen. Danzig: AW Kafemann;1863.
16. Berrios GE, Hauser R. The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychological Medicine* 1988;18:813-21.
17. Gach J. Biological psychiatry in the nineteenth and twentieth centuries in history of psychiatry and medical psychology. New York: Springer; 2008.
18. Kraepelin E. Die Erscheinungsformen der Irreseins. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1920;62:1-29.
19. Beluler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. New York: International Universities Press; 1911/1950.
20. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933;13:97-126.
21. Cobb S. Borderlands of psychiatry. Cambridge:Harvard University Press;1943.
22. Berrios GE, Beer D. The notion of unitary psychosis: a conceptual history. *History of Psychiatry* 1994;5:13-36.

23. Ey H. *La Conscience*. Paris: Presses Universitaires de France;1963.
24. Rennert H. Die Universalgenese der endogenen Psychosen. Ein Beitrag zum Problem „Einheitspsychose“. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1965;33:251-72.
25. Janzarik W. *Nosographie und Einheitspsychose*. U: Huber G (ur): *Schizophrenie und Zykllothymie. Ergebnisse und Probleme*. Stuttgart: Thieme; 1969.
26. Gelder M. *Adolf Meyer and his influence on British psychiatry*. U: Berrios GE i Freeman H (ur): *150 Years of British Psychiatry: 1841-1991*. London: Gaskell; 1991.
27. Menninger K, Ellenberger H, Pruyser P, Mayman M. The unitary concept of mental disease. *Bulletin Menninger Clinic*, 1958, 4-12.
28. Kendell RE, Brockington IF. The definition of disease entities and the relationship between schizophrenics and affective psychoses. *Br J Psychiatry* 1980;137:324-31.
29. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Psychiatric illness in first-degree relatives of schizophrenic and surgical control patients: a family study using DSM-III criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:770-79.
30. Coryell W, Zimmerman M. The heritability of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:323-7.
31. Frangos E, Althanassenas G, Tsitourides S, Katsanou N, Alexandrakou P. Prevalence of DSM-III schizophrenia among the first-degree relatives of schizophrenic probands. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:382-6.
32. Maj M. A family study of two subgroups of schizoaffective patients. *Br J Psychiatry* 1989;154:640-3.

33. Maier W, Lichtermann D, Minges J, Hallmayer J, Heun R, Benkert O, Levinson DF. Continuity and Discontinuity of Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:871-83.
34. Coryell W, Tsuang MT, McDaniel J. Psychotic features in major depressions: is mood congruence important? *J Affect Disord* 1984;7:227-36.
35. Coryell W, Endicott J, Keller M, Andreasen NC. Phenomenology and family history in DSM-III psychotic depression. *J Affect Disord* 1985;9:13-8.
36. Van Snellenberg JX, de Candia T. Meta-analytic Evidence for Familial Coaggregation of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:748-54.
37. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; 157:683–94.
38. Stöber G, Ben-Shachar D, Cardon M, Falkai P, Fonteh AN, Gawlik M. i sur. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers. A consensus paper of WFSBP task force on biological markers. *The World J Biol Psychiatry* 2009;10:127-55.
39. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Human Psychopharmacology Clin Exp* 2004;19:397-403.
40. Plotnikoff N (ur): Cytokines, Stress and Immunity. Boca Raton: CRC Press; 2006.
41. Licinio J, Kling MA, Hauser P. Cytokines and brain function: relevance of interferon  $\alpha$ -induced mood and cognitive changes. *Semin Oncol* 1998;25:30-8.
42. Muller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: Implications for psychiatric disorders. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:1-33.

43. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The Blood Brain Barrier and the Role of Cytokines in Neuropsychiatry. *Psychiatry* 2009;6:18-22.
44. Aubert A, Vega C, Dantzer R, Goodall G. Pyrogens specifically disrupt the acquisition of a task involving cognitive processing in the rat. *Brain Behav Immun* 1995;9:129-48.
45. Yirmiya R. Depression in medical illness. The role of the immune system. *West J Med* 2000;173:333-6.
46. Stern TA, Rosenbaum JF, Fava M, Biederman J, Rauch SL. *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry*, 1st ed. Philadelphia: Mosby Elsevier;2008.
47. Lam RW. *Depression*. Oxford: Oxford University Press;2012.
48. Lepine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:3-7.
49. Jakovljević M. *Depresivni poremećaji. Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja*. Zagreb: Pro Mente d.o.o; 2004.
50. Barth J, Schumacher M, Hermann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802-13.
51. Gump BB, Matthews KA, Eberly LE, Chang YF; MRFIT Research Group. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke* 2005;36:98-102.
52. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:844-50.
53. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease. *PLoS Med* 2006;3:e442.

54. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, četvrto izdanje, DSM-IV. Jastrebarsko: Naklada Slap;1996.
55. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press;2013.
56. Nordquist N, Orelund L. Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders - a review. *Ups J Med Sci* 2010;115:2–10.
57. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A i sur. Elevated Brain Monoamine Oxidase-A: An Explanation for the Monoamine Imbalance of Major Depression. *Arch Gen Psych* 2006;63:1209-16.
58. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsys of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer;2014.
59. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007;61:2030-40.
60. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 2003;17:119-24.
61. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994;28:341–56.
62. Karlović D, Serretti A, Vrkić N, Martinac M, Marčinko D. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res* 2012;198:74-80.
63. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary adrenal axis: from molecule to melancholia. *Q J Med* 2000;93:323–33.

64. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun.* 2007;21:9–19.
65. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:702-21.
66. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34:301–9.
67. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
68. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.
69. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders* 2013;150:736-44.
70. Vogelzangs N, Duijvis HE, Beekman AT, Kluft C, Neuteboom J, Hoogendijk W i sur. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry* 2012;2:e79.
71. Duijvis HE, Vogelzangs N, Kupper N, de Jonge P, Penninx BW. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings of the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1573-85.

72. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effect of antidepressants. *J Psychiatric Res* 2007;45:521-5.
73. Jevtović S, Karlović D, Mihaljević-Peleš A, Šerić V, Vrkić N, Jakšić N. Serum Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): the severity and symptomatic dimensions of depression. *Psychiatria Danubina* 2011;23:363-9.
74. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C i sur. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54:70–5.
75. Kunugi H, Hori H, Adachi N, Numakawa T. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry and Clin Neurosci* 2010;64:447–59.
76. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:109-14.
77. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2014;48:1-9.
78. Karlović D. Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism and efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors--do we have sufficient evidence for clinical practice. *Acta Clin Croat* 2013;52:353-62.
79. Brown GW, Ban M, Craig TK, Harris TO, Herbert J, Uher R. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction. *Depress Anxiety* 2013;30:5–13.
80. Jones PB, Buckley PF. *Schizophrenia*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006.
81. Schneider K. *Clinical Psychopathology*. New York: Grune and Stratton; 1959.

82. Ritsner MS (ur). Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders. Dordrecht: Springer; 2011.
83. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ* 2007;335:91-5.
84. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011;41:897-910.
85. Coid JW, Kirkbride JB, Barker D, Cowden F, Stamps R, Yang M, Jones PB. Raised incidence rates of all psychoses among migrant groups: findings from the East London first episode psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1250-8.
86. Kirkbride JM. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:250-8.
87. Thoma P, Daum I. Comorbid substance disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013;67:367-83.
88. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje, DSM-V. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2014.
89. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000;97:12-7.
90. Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:51-7.
91. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-92.
92. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010;167:261-80.



93. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:495-500.
94. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 2013;80:791-4.
95. Leszczyńska-Rodziewicz A, Czerski PM, Kapelski P, Godlewski S, Dmitrzak-Weglarczyk M, Rybakowski J, Hauser J. A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: lack of association. *Neuropsychobiology* 2002;45:182-5.
96. Laruelle M, Frankle WG, Narendran R, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D2 receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clin Ther* 2005;27:16-24.
97. Enomoto T, Tse MT, Floresco SB. Reducing Prefrontal Gamma Aminobutyric Acid Activity Induces Cognitive, Behavioral, and Dopaminergic Abnormalities That Resemble Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69:432-41.
98. Langmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacol Ther* 2008;117:232-43.
99. Scarr E, Brian D. Muscarinic receptors: do they have role in pathology and treatment of schizophrenia? *J Neurochem* 2008;107:1188-95.
100. Crespo-Facorro B<sup>1</sup>, Roiz-Santiañez R, Pelayo-Terán JM, González-Blanch C, Pérez-Iglesias R, Gutiérrez A i sur. Caudate nucleus volume and its clinical and cognitive correlations in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;91:87–96.
101. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* 1999;33:513–21.
102. Clay H, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial Dysfunction and Pathology in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Int J Dev Neurosci* 2011;29:311-24.

103. Kung L, Roberts RC. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study. *Synapse* 1999;31:67-75.
104. Maurer I, Zierz S, Möller H. Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48:125-36.
105. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 2012;17:1228–38.
106. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and Neurodegenerative Models of Schizophrenia: White Matter at the Center Stage. *Schizophrenia Bulletin* 2014;40:721–8.
107. Mitterauer B. The incoherence hypothesis of schizophrenia: based on decomposed oligodendrocyte-axonic relations. *Med Hypotheses* 2007;69:1299-304.
108. Sun D, Phillips L, Velakoulis D, Yung A, McGorry PD, Wood SJ i sur. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in ‘at risk’ individuals. *Schizophr Res* 2009;108:85–92.
109. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler’s “fragmented phrene” as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:781-7.
110. Häfner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:65-8.
111. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2008;4:189-216.
112. Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, Di Forti M, Aas M, D’Albenzio A i sur. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 2010;116:234-42.

113. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and Cytokines in Chronic and Treatment-Resistant Patients with Schizophrenia: Association with Psychopathology and Response to Antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1532-8.
114. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49:187-206.
115. Watanabe Y, Someya T, Nava H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clin Neurosci* 2010; 64:217–30.
116. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002;57:247-58.
117. Pearce BD. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol Psychiatry* 2001;6:634–46.
118. Urakubo A, Jarskoq LF, Lieberman JA, Gilmore JH. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophr Res* 2001;47:27-36.
119. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M i sur. Serologic Evidence of Prenatal Influenza in the Etiology of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-80.
120. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:257-65.
121. Chew L, Fusar-Poli P, Schmitz T. Oligodendroglial Alterations and the Role of Microglia in White Matter Injury: Relevance to Schizophrenia. *Dev Neurosci* 2013;35:102–29.

122. Buntinx M, Moreels M, Vandenabeele F, Lambrechts I, Raus J, Steels P i sur. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res* 2004;76:834-45.
123. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha. *Nature* 2006;440:1054-9.
124. Na KS, Kim YK. Monocytic, Th1 and Th2 cytokine alterations in the pathophysiology of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2007;56:55-63.
125. Müller N, Schwartz MJ. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *J Neural Transm Suppl* 2007;72:269-80.
126. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biol Psychiatry* 2008;63:801-8.
127. O'Brien S, Scully P, Dinan G. Increased tumor necrosis factor-alpha concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;160:256-62.
128. Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009;169:56-61.
129. Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:267-71.
130. Meyer U, Feldon J, Yee BK. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:959-72.
131. Yatham LN, Malhi GS (ur). *Bipolar Disorder*. Oxford: Oxford University Press; 2011.

132. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: an historical perspective. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:49-52.
133. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22:517-34.
134. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52.
135. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR i sur. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord* 2005;7:465-70.
136. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003;5:231-42.
137. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:1173-6.
138. Philip B, Mitchell PB, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, Roberts G, Corry J i sur. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *BJP* 2011;199:303-9.
139. Samalin L, Bellivier F, Giordana B, Yon L, Milhiet V, El-Hage W i sur. Patients' perspectives on residual symptoms in bipolar disorder: a focus group study. *J Nerv Ment Dis* 2014;202:550-5.
140. Webb RT, Lichtenstein P, Larsson H, Geddes JR, Fazel S. Suicide, Hospital-Presenting Suicide Attempts, and Criminality in Bipolar Disorder: Examination of Risk for Multiple Adverse Outcomes. *J Clin Psychiatry* 2014;75: 809–16.

141. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä ET. Suicidal Ideation and Attempts in Bipolar I and II Disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1456-62.
142. Bezerra-Filho S, Galvão-de Almeida A, Studart P, Rocha MV, Lopes FL, Miranda-Scippa Â. Personality disorders in euthymic bipolar patients: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 2015; 37:162-7.
143. Forty L, Ulanova A, Jones L, Jones I, Gordon-Smith K, Fraser C. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014;205:465-72.
144. Kato T. Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? *Trends Neurosci* 2008;31:495-503.
145. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1078-90.
146. Konradi C, Sullivan SE, Clay HB. Mitochondria, oligodendrocytes and inflammation in bipolar disorder: evidence from transcriptome studies points to intriguing parallels with multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2012; 45:37–47.
147. Silverstone T, Cookson J. Examining the dopamine hypotheses of schizophrenia and of mania using the prolactin response to antipsychotic drugs. *Neuropharmacology* 1983;22:539-41.
148. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1306-15.
149. Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang DM. Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid: Beyond Bipolar Disorder. *Pharmacol Rev* 2013;65:105-42.

150. Magalhães PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, Berk M. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:303-8.
151. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multisystem inflammatory disease? *J Affect Disord* 2012;141:1-10.
152. Gustavsson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:332-41.
153. Frank O, Giehl M, Zheng C, Hehlmann R, Leib-Mösch C, Seifarth W. Human endogenous retrovirus expression profiles in samples from brains of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Virol* 2005;79:10890-901.
154. Hamdani N, Tamouza R, Leboyer M. Immuno-inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. *Front Biosci* 2012;42170-82.
155. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH. Higher risk of developing major depression and bipolar disorder in later life among adolescents with asthma: a nationwide prospective study. *J Psychiatr Res* 2014;49:25-30.
156. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 2011;333:1456-8.
157. Weitz TM, Town T. Microglia in Alzheimer's disease: it's all about context. *Int J Alzheimers Dis* 2012;2012:314185.
158. Stertz L, Magalhães PV, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:19-26.
159. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry* 2010;15:384-92.

160. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;104:91-5.
161. Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavón L. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord* 2007;9:596-602.
162. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006;90:263-7.
163. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;116:214-7.
164. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, da Silveira LE, Gonçalves CA, Kapczinski F. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:300-4.
165. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:952-5.
166. Bai YM, Su TP, Tsai SJ, Wen-Fei C, Li CT, Pei-Chi T, Mu-Hong C. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;166:187-92.
167. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press; 2007.
168. Brown JM, Yamamoto BK. Effects of amphetamines on mitochondrial function: role of free radicals and oxidative stress. *Pharmacol Ther* 2003;99:45-53.



169. Cataldo AM, McPhie DL, Lange NT, Punzell S, Elmiligy S, Ye NZ i sur. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *Am J Pathol* 2010;177:575-85.
170. Regenold WT, Phatak P, Marano CM, Sassan A, Conley RR, Kling MA. Elevated cerebrospinal fluid lactate concentrations in patients with bipolar disorder and schizophrenia: implications for the mitochondrial dysfunction hypothesis. *Biol Psychiatry* 2009;65:489-94.
171. Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopoulos C, Stoll AL, Lyoo IK i sur. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:450-8.
172. Rollins B, Martin MV, Sequeira PA, Moon EA, Morgan LZ, Watson SJ i sur. Mitochondrial variants in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *PLoS One* 2009;4:e4913.
173. Schulte TG. Genetic research into bipolar disorder: the need for a research framework that integrates sophisticated molecular biology and clinically-informed phenotype characterization. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:67–82.
174. Escamilla MA, Zavala JM. Genetics of bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:141-52.
175. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté A, Weizman A, Reznik I i sur. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Gene*. 2004;128:61-4.
176. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F i sur. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2006;15:3132-45.

177. Mamdani F, Alda M, Grof P, Young LT, Rouleau G, Turecki G. Lithium Response and Genetic Variation in the CREB Family of Genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;5:147:500–4.
178. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G i sur. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2011;45:995-1004.
179. Rybakowsky JK. Factors associated with lithium efficacy in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22:353-7.
180. Sears C. Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Bipolar Disord* 2011;13:630-7.
181. Altamura AC, Serati M, Albano A, Paoli RA, Glick ID, Dell'Osso B. An epidemiologic and clinical overview of medical and psychopathological comorbidities in major psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:489-508.
182. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002;15:52:93-100.
183. Andreazza AC, Young LT. The neurobiology of bipolar disorder: identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014; 17:1039–52.
184. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:741-52.
185. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E i sur. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a

structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33.

186. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.

187. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.

188. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.

189. Conti P, Shaik-Dasthagirisab Y. Atherosclerosis: a chronic inflammatory disease mediated by mast cells. *Cent Eur J Immunol* 2015;40:380-6.

190. Wiches M, Maes M. The psychoneuroimmunopathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:375-88.

191. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013;144:16-27.

192. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Molecular Psychiatry* 1999;4:182-8.

193. Pan A, Ye X, Franco OH, Li H, Yu Z, Wang J i sur. The association of depressive symptoms with inflammatory factors and adipokines in middle-aged and older Chinese. *PloS One* 2008;3:e1392.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Ana Kovak Mufić rođena je 19. studenog 1971. godine u Šibeniku. Osnovnu i srednju školu te srednju glazbenu školu završila je u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1990., a diplomirala je 1996. Jednogodišnji pripravnički staž završila je 1997. te je iste godine položila državni ispit. U razdoblju od 1997. do 1998. radila je kao liječnik obiteljske medicine u Domu zdravlja Trnje i Domu zdravlja MUP-a. Od 1998. do 2006. radila je u Plivi dd u razvoju poslovanja. Poslijediplomski stručni studij iz kliničke farmakologije s toksikologijom završila je 2004., a 2006. započela je specijalizaciju iz psihijatrije na Klinici za psihijatriju KBC „Sestre milosrdnice“. Specijalistički ispit položila je 2010.

Poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu upisala je 2008., a 2010. Sveučilište u Zagrebu je donijelo odluku da joj se odobri pokretanje postupka stjecanja doktorata znanosti.

Užu specijalizaciju iz biologijske psihijatrije završila je 2015.

Sudjelovala je na više domaćih i međunarodnih kongresa i simpozija, autor je i koautor više stručnih i znanstvenih članaka. Govori i piše engleski i švedski jezik.

Zaposlena je na Klinici za psihijatriju KBC „Sestre milosrdnice“ kao specijalist psihijatar, uži specijalist biologijske psihijatrije.

## POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

1. **Kovak Mufić A**, Karlović D. Cytochrome P4502D6 and serotonin transporter polymorphism in patient with bipolar disorder type II. *Alcoholism and Psychiatry Research* 2015;51:41-8.
2. Ljubičić R, Jakovac H, Ljubičić Bistrović I, Frančeski T, **Kovak Mufić A**, Karlović D. Prevalence of Metabolic Syndrome among Patients with Major Depressive Disorder – Differences Between Newly Diagnosed First Episode and Recurrent Disease. *Coll. Antropol.* 2013;37:1065-9.
3. Bundalo-Vrbanac D, Buljan D, Sindik I, **Kovak-Mufić A**, Zdunić D, Orban M. Psychiatric aspects of AIDS. *Alcoholism* 2013;49:37-43.
4. Vidrih B, Karlović D, Bošnjak Pašić M, Uremović M, **Kovak Mufić A**, Matošić A. A Review of the Psychoimmunologic Concepts on the Etiology of Depressive Disorders. *Acta Clin Croat* 2012;51:404-9.
5. Buljan D, Šitum N, **Kovak Mufić A**. Bolesti ovisnosti i demencija. *Medix* 2012;18:202-6.
6. Gnjidić Ž, Karlović D, Buljan D, Malenica M, **Kovak Mufić A**, Kostanjšak L. Psychiatric Disorders in Patients With Cushing's Disease Before and After Neurosurgery. *Turkish Journal of Psychiatry* 2011; 22:35-9.
7. **Kovak Mufić A**, Buljan D. Farmakologija kokaina i liječenje ovisnosti o kokainu. *Alcoholism* 2011;47:155-77.
8. Gašpar V, **Kovak Mufić A**, Buljan D, Sindik I. Farmakologija kanabisa i farmakoterapija ovisnika o kanabisu. *Alcoholism* 2011;47:137-54.

9. Frančeski T, Karlović D, **Kovak-Mufić A**, Madžarac V, Torre R. The correlation of concentration of plasma lactates and blood alcohol concentration in patients acutely intoxicated by alcohol. *Alcoholism* 2010;46:3-8.
10. Vrbanac D, Buljan D, **Kovak Mufić A**, Sindik I. Zlouporaba kanabisa i psihijatrijski komorbiditet. *Alcoholism* 2010;46:195-8.
11. Buljan D, **Kovak Mufić A**, Gašpar V, Ljubičić R. Psihijatrijski komorbiditet alkoholizma (dvojne dijagnoze). *Alcoholism* 2010;46:89-112.
12. **Kovak Mufić A**, Karlović D, Jagodić T, Kostanjšak L, Katinić K, Vidrih B. Substance Abuse in Patients Hospitalizes with First-episode Psychosis. *Alcoholism* 2009;45:17-25.
13. **Kovak Mufić A**, Jagodić T, Karlović D, Katinić K. Nuspojave antipsihotika - uzrok u mozgu ili u jetri? *Soc.psihijat.* 2009;37:137-9.
14. Jauhar S, Gerber S, Andlauer O, Marques JG, Mendonca L, Dumitrescu I, Roventa C, Lydall G, Guloksuz S, Dobrzynska E, Vriendt ND, **Mufić A**, Riese JV, Favre G, Nazaralieva A, Bendix M, Nwachukwu I, Soriano S, Nawka A. Treatment choice in psychiatry? Would trainees choose similar treatments to those prescribed, and what influences decision-making? A survey of the European Federation of Trainees' (EFPT) Research Group. *Acta Neuropsychiatr* 2009;21:64-5.
15. Matošić A, Karlović D, Samošanec K, Marušić S, **Kovak Mufić A**, Vidrih B. Changes of Serum Trace Elements During Three Weeks of Abstinence From Alcoholic Beverages in Patients With Alcohol Dependence *Alcoholism* 2008,44:3-10.
16. **Kovak Mufić A**, Karlović D, Marčinko D, Martinac M, Letinić K, Vidrih B. Metaboličke nuspojave novijih antipsihotika. *Biochemia Medica* 2007;17:178-87.

17. Matošić A, Karlović D, Marušić S, Vrkić N, **Kovak Mufić A**. Serum Lipids and Lipoproteins Changes During Three Weeks of Abstinence in Patients with Alcohol Dependence. *Alcoholism* 2007;43:81-89.