

Povezanost sustavnog oksidacijskog stresa s težinom psihotičnih simptoma tijekom longitudinalnog praćenja pacijenata s akutnom psihotičnom epizodom

Ćelić Ružić, Mirela

Doctoral thesis / Disertacija

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:236:276543>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Doctoral School, Josip Juraj University in Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković
Doktorski studij Molekularne bioznanosti

Mirela Čelić Ružić

**Povezanost sustavnog oksidacijskog stresa s težinom
psihotičnih simptoma tijekom longitudinalnog praćenja
pacijenata s akutnom psihotičnom epizodom**

Doktorski rad

Osijek, 2023.

Doktorski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Sveti Ivan i Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu pod vodstvom mentora izv.prof.dr.sc. Martine Rojnić Kuzman, izvanredne profesorice Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i naslovnog prof.dr.sc. Nevena Žarkovića, znanstvenog savjetnika u trajnom izboru Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković
Doktorski studij Molekularne bioznanosti

Doktorski rad

Znanstveno područje: Interdisciplinarno područje znanosti
Znanstvena polja: biologija, temeljne medicinske znanosti

POVEZANOST SUSTAVNOG OKSIDACIJSKOG STRESA S TEŽINOM PSIHOTIČNIH SIMPTOMA TIJEKOM LONGITUDINALNOG PRAĆENJA PACIJENATA S AKUTNOM PSIHOTIČNOM EPIZODOM

Mirela Čelić Ružić

Disertacija je izrađena u: Klinika za psihijatriju Sveti Ivan u Zagrebu, Institut Ruđer Bošković u Zagrebu, Laboratorij za oksidacijski stres.

Mentor/i:

1. Izv.prof.dr.sc. Martina Rojnić Kuzman, Medicinski fakultet u Zagrebu, Katedra za psihijatriju i psihološku medicinu
2. Naslovni prof.dr.sc. Neven Žarković, znanstveni savjetnik u trajnom izboru Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu

Kratki sažetak doktorske disertacije:

Cilj studije bio je ispitati povezanost vrijednosti 4-hidroksi-2-nonenala (HNE) s težinom psihotičnog poremećaja (PP) na početku akutne faze i nakon tri mjeseca liječenja. Bolesnici s PP-om u akutnoj fazi imali su povišeni ukupni oksidacijski kapacitet (TOC) i HNE, a sniženi ukupni antioksidacijski kapacitet (TAC) u odnosu na zdravu populaciju. TAC je bio povezan s negativnim psihotičnim simptomima (dominantno s avolucijom i anhedonijom), a TAC i TOC s funkcionalnim sposobnostima (primarno socijalnim funkcioniranjem i aktivnostima svakodnevnog života). Vrijednosti HNE-a bile su neovisne o učincima liječenja akutne epizode PP nakon tri mjeseca.

Broj stranica: 147

Broj slika: 10

Broj tablica: 17

Broj literaturnih navoda: 286

Jezik izvornika: Hrvatski

Ključne riječi: psihotični poremećaj, 4-hidroksi-2-nonenal, ukupni oksidacijski kapacitet, ukupni antioksidacijski kapacitet

Datum obrane: 14.11.2023. Institut Ruđer Bošković Zagreb

Stručno povjerenstvo za obranu:

- 1 .dr. sc. Morana Jaganjac, znanstvena savjetnica Instituta Ruđer Bošković, predsjednica;
2. prof. dr. sc. Zdravko Petanjek, redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, član;
3. prof. dr. sc. Igor Filipčić, redoviti profesor Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, član;
4. prof. dr. sc. Dunja Degmečić, redovita profesorica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku, zamjena člana.

Disertacija je pohranjena u: Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

BASIC DOCUMENTATION CARD

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
University of Dubrovnik
Ruđer Bošković Institute
Doctoral Study of Molecular biosciences

PhD thesis

Scientific Area: Interdisciplinary area of science
Scientific Fields: biology, basic medical sciences

ASSOCIATION OF SYSTEMIC OXIDATIVE STRESS WITH PSYCHOTIC SYMPTOMS SEVERITY DURING LONGITUDINAL FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH AN ACUTE PSYCHOTIC EPISODE

Mirela Ćelić Ružić

Thesis performed at: Psychiatric Clinic Sveti Ivan, Zagreb, Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Laboratory for oxidative stress

Supervisor/s:

1. Ass.prof. Martina Rojnić Kuzman, PhD
2. Prof. Neven Žarković, PhD, scientific advisor in permanent position

Short abstract:

The aim of the study was to examine the association of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) values with the severity of psychotic disorder (PP) at the beginning of the acute phase and after three months of treatment. Patients with PP in the acute phase had increased total oxidant capacity (TOC) and HNE, and decreased total antioxidant capacity (TAC) compared to the healthy population. TAC was associated with negative psychotic symptoms (dominantly with avolition and anhedonia), and TAC and TOC with functional abilities (primarily social functioning and activities of daily living). HNE values were independent of the treatment effects of the acute episode of PP after three months.

Number of pages: 147

Number of figures: 10

Number of tables: 17

Number of references: 286

Original in: Croatian

Key words: psychotic disorder, 4-hydroxy-2-nonenal, total oxidation capacity, total antioxidant capacity

Date of defendig the doctoral thesis: 14.11.2023. Institut Ruđer Bošković Zagreb

Reviewers:

1. Ph.D. Morana Jaganjac, scientific adviser of the Ruđer Bošković Institute, president;
2. prof. Ph.D. Zdravko Petanjek, full professor at the Faculty of Medicine, University of Zagreb, member;
3. prof. Ph.D. Igor Filipčić, full professor at the Faculty of Dental Medicine and Health, J. J. Strossmayer University in Osijek, member;
4. prof. Ph.D. Dunja Degmečić, full professor at the Faculty of Medicine, University of Osijek, replacement member

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

Zahvala

Zahvaljujem mentorici izv.prof.dr.sc. Martini Rojnić Kuzman na uloženom trudu, moralnoj podršci i toplim riječima, kao i na stručnim i znanstvenim savjetima u provedbi istraživanja i pisanju disertacije.

Zahvaljujem komentoru prof.dr.sc. Nevenu Žarkoviću, znanstvenom savjetniku u trajnom izboru s Instituta Ruđer Bošković na stručnim i znanstvenim savjetima tijekom istraživanja i pisanja rada, na povjerenju i strpljivosti te na širokogrudnom ustupku provođenja istraživanja u Laboratoriju za oksidacijski stres IRB-a (beskrajno hvala na nesebičnoj pomoći dragoj Tei Vuković).

Hvala svim kolegama koji su pomogli i pridonijeli istraživanju, uz osobite zahvale prof.dr.sc. Igoru Filipčiću na korisnim znanstvenim i praktičnim savjetima tijekom pisanja doktorske disertacije, prof.dr.sc. Vladimiru Grošiću i mag.med.tech. Sandri Coha na nesebičnoj podršci i razumijevanju svih ovih godina. Hvala gđinu. Žarku Bajiću na savjetima i pomoći oko statističkih podataka. Hvala cijeloj ekipi Zavoda integrativne psihijatrije KP Sveti Ivan 11 A na podršci i pomoći.

Hvala Goranu, mojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju i podršci, a ponajviše mami bez čije pomoći ništa od ovoga ne bi bilo moguće izvesti.

Rad posvećujem Jani i Roku.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Psihотиčni poremećaji.....	1
1.1.1. <i>Epidemiologija</i>	3
1.1.2. <i>Klinička slika i dijagnoza</i>	5
1.1.3. <i>Tijek bolesti</i>	10
1.1.4. <i>Uzroci</i>	13
1.1.5. <i>Liječenje</i>	19
1.2. Oksidacijski stres	25
1.2.1. <i>Kisik</i>	25
1.2.2. <i>Prooksidansi</i>	25
1.2.3. <i>Antioksidansi</i>	27
1.2.4. <i>Oksidacijski stres</i>	28
1.2.5. <i>Posljedice oksidacijskog stresa</i>	29
1.2.6. <i>Hidroksinonenal</i>	31
1.2.7. <i>Osjetljivost mozga na oksidacijski stres</i>	32
1.3. Oksidacijski stres i psihottični poremećaji iz spektra shizofrenije	33
1.3.1. <i>HNE i psihottični poremećaji iz spektra shizofrenije</i>	37
1.4. Problematika i svrha istraživanja	38
2. CILJ RADA	39
2.1. Opći cilj.....	39
2.2. Specifični ciljevi	39
2.3. Hipoteza	39
3. MATERIJALI I METODE	39
3.1. Ustroj istraživanja	39
3.2. Etičko povjerenstvo	40
3.3. Ciljana populacija	40
3.3.1. <i>Vrsta uzorka</i>	41
3.3.2. <i>Veličina uzorka</i>	42
3.4. Primarni ishodi.....	42
3.4.1. <i>Prospektivna kohortna studija</i>	42
3.4.2. <i>Ugniježđena presječna analiza</i>	43
3.5. Sekundarni ishodi	43
3.5.1. <i>Prospektivna kohortna studija</i>	43
3.5.2. <i>Ugniježđena presječna analiza</i>	46
3.5.3. <i>Zakriveno mjerenje ishoda</i>	46
3.6. Nezavisne varijable.....	47
3.7. Zbunjujuće varijable	50
3.8. Ostale varijable	52
3.9. Statistička analiza podataka	52
4. REZULTATI.....	54
4.1. Karakteristike ispitanika	54
4.1.1. <i>Sociodemografske, vitalne i karakteristike životnog stila</i>	55
4.1.2. <i>Opće kliničke karakteristike pri uključivanju</i>	56
4.1.3. <i>Psihopatološke karakteristike pri uključivanju i nakon tri mjeseca</i>	58
4.1.4. <i>Psihofarmakoterapija</i>	60

4.1.5. Laboratorijski parametri	62
4.2. Pokazatelji oksidacijskog stresa	66
4.2.1. Korelacije parametara oksidacijskog stresa pri uključivanju	68
4.2.2. Usporedba skupine s PP-om i kontrolne skupine	69
4.2.3. Promjena parametara oksidacijskog stresa tijekom liječenja	71
4.2.4. Korelacije parametara oksidacijskog stresa nakon tri mjeseca liječenja	74
4.3. Povezanost parametara oksidacijskog stresa s psihopatologijom	76
4.3.1. Pri uključivanju	76
4.3.2. Nakon tri mjeseca liječenja	78
4.3.3. Povezanost promjena parametara oksidacijskog stresa s promjenama psihopatologije tijekom liječenja	79
4.4. Povezanost parametara oksidacijskog stresa s krvnim parametrima	80
4.4.1. Skupina s PP-om	80
4.4.2. Kontrolna skupina	81
5. RASPRAVA	82
5.1. Povezanost oksidacijskog stresa s poremećajima iz psihotičnog spektra	82
5.2. Povezanost oksidacijskog stresa sa psihopatologijom	86
5.3. Povezanost oksidacijskog stresa s učincima liječenja	91
5.4. Korelacije tri indikatora oksidacijskog stresa	92
5.5. Biokemijski parametri	93
5.6. Buduća istraživanja	95
5.7. Ograničenja istraživanja	96
6. ZAKLJUČCI	99
7. LITERATURA	100
8. SAŽETAK	132
9. SUMMARY	134
10. PRILOZI	136
10.1. Pretraživanje literature	136
10.2. Upitnik	137
10.2.1. PANSS	137
10.2.2. FROGS	141
10.2.3. CUDIT	143
10.2.4. MARS	144
11. ŽIVOTOPIS	146

Popis oznaka i kratica

CGI	Opći klinički dojam (od engl. <i>Clinical Global Impression</i>)
DSM	Dijagnostičko statistički priručnik (od engl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5</i>)
FROGS	Ljestvice funkcionalne remisije opće shizofrenije (od engl. <i>Functional Remission of General Schizophrenia</i>)
g	Hedgesov g odnosno standardizirana razlika aritmetičkih sredina
GAF	Ljestvica općeg funkcioniranja (od engl. <i>General Assessment of Functioning</i>)
GWAS	Cijelogenomska studija (od engl. <i>Genome-wide association study</i>)
HNE	4-hidroksi-2-nonenal
IKR	Interkvartilni raspon
IP	Interval pouzdanosti
ITM	Indeks tjelesne mase
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
n	Broj ispitanika
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
OI	Omjer izgleda
PANSS	Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (od engl. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PP	Psihotični poremećaji
QLS	Heinrich-Carpenterosva Ljestvica kvalitete života (eng. <i>Quality of Life Scale</i>)
RSWG	Radna grupa za remisiju u shizofreniji (od engl. <i>Remission in Schizophrenia Working Group</i>)
SANS	Ljestvica za procjenu negativnih simptoma (od engl. <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>)
SD	Standardna devijacija
TAC	Ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. <i>Total antioxidative capacity</i>)
TOC	Ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. <i>Total oxidative capacity</i>)
V	Cramerov V
\bar{x}	Aritmetička sredina
Δ	Apsolutna razlika
$\Delta\%$	Relativna razlika
Δ_{HL}	Hodges-Lehman estimator

1. UVOD

1.1. Psihotečni poremećaji

Mentalne ili psihičke bolesti dovode do psiholoških, bioloških i socijalnih disfunkcija pojedinca, nanose veliku subjektivnu patnju, narušavaju kvalitetu života oboljelog, ali i cijele obitelji, a uključuju čitav niz simptoma i smetnji (1). Ovo istraživanje usmjereno je na shizofreniju i srodne psihotečne poremećaje. Prije nego što se pojave tipični simptomi shizofrenije, obično se ranije uoče tzv. prodromi, odnosno nespecifični simptomi (socijalna izolacija, gubitak interesa, izostajanje s posla ili iz škole, osjećaj razdražljivosti, preosjetljivost, nesanica) (2). Oni ne moraju ukazivati ni na jednu dijagnozu, ali odudaraju od uobičajenog zdravog stanja pojedinca (2). Prodromalno razdoblje je od velike važnosti za daljnji tijek bolesti. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema Svjetske zdravstvene organizacije, deseta revizija (MKB-10) (3) u našem istraživanju sudjelovali su muški pacijenti s dijagnozama od F20 - F29. Iako je svaka od tih dijagnoza bila ključni kriterij (navedeno u poglavlju Materijali i metode), nakon što se dosegao zadani broj ispitanika, ispostavilo se da su zastupljene tri dijagnoze i to: F23 Akutni psihotečni poremećaj, F29 Nespecificirana neorganska psihoza, F20 Shizofrenija. Bolesnici su birani susljedno dolasku na liječenje na Zavod integrativne psihijatrije Klinike za psihijatriju Sveti Ivan u razdoblju u kojem se provodilo istraživanje i nakon njihova dobrovoljnog pristanka.

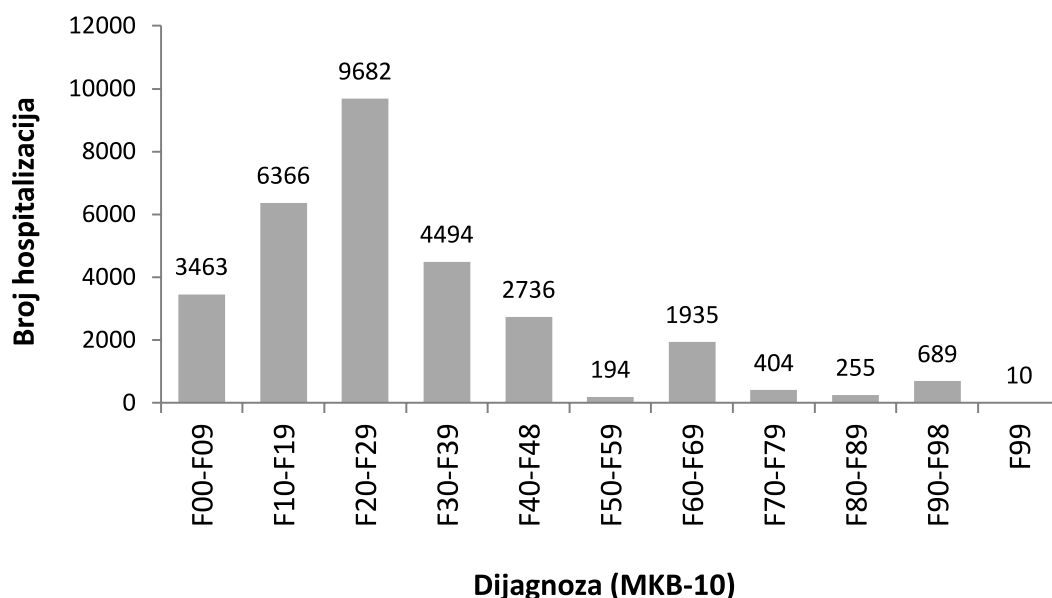
MKB-10 priručnik je u dijagnostici mentalnih bolesti orijentiran fenomenološki, odnosno prema simptomima koji čine kliničku sliku (3). U uvodu priručnika, odnosno u napomenama o izabranim kategorijama klasifikacije mentalnih poremećaja objašnjeno je trajanje simptoma nužnih za dijagnozu shizofrenije, kao i razlike između akutnih i prolaznih psihotečnih poremećaja (F23) i shizofrenije (F20). Tako trajanje tipičnih simptoma za shizofreniju (sumanutosti, halucinacije i drugi) od mjesec dana čini prijelaznu točku između dijagnoze akutnog psihotečnog poremećaja do shizofrenije. Mnoge nacionalne klasifikacije usvojile su trajanje simptoma od šest mjeseci kao ključno za dijagnozu shizofrenije, iako je u dvije velike međunarodne kolaborativne studije o shizofreniji i srodnim poremećajima, praćen veliki broj bolesnika s tipičnim shizofrenim simptomima s trajanjem dulje od jedan, a kraće od šest mjeseci, s dobrim, ali nepotpunim oporavkom od poremećaja (4).

Iako shizofrenija sa svojim kliničkim implikacijama predstavlja krajnji ishod oboljelih od psihotičnih poremećaja s udjelom od 30%, i dalje se "sve psihotično" shvaća kao shizofrenija (4). Više sam sklona tezama brojnih istraživanja (4) da je koncept dijagnoze shizofrenija zastario modalitet 20. stoljeća te da različite dijagnostičke kategorije spektra psihoze sa svojim fenotipskim karakteristikama nikako ne treba gledati kao shizofreniju bez obzira na trajanje možda dulje od mjesec dana. Stoga sam odlučila dijagnoze pod kojima se vode pacijenti koji su uključeni u ovo istraživanje, a to su kao što sam gore navela F23, F29, F20 (s naglaskom na ranu fazu bolesti, odnosno unutar pet godina od javljanja simptoma), u daljnjem tekstu nazivati psihotični poremećaji (PP) (4).

PP skupina su srodnih mentalnih sindroma, odnosno karakterističnih simptoma nedovoljno objašnjenih uzroka i raznolike kliničke slike (2). Izraz „psihoza“ zapravo nema jedinstvenu definiciju, pa možemo reći da je klinički konstrukt sastavljen od više simptoma (4). Svaki psihotični poremećaj karakteriziraju grupe pozitivnih (deluzije, halucinacije), negativnih (abulija, anhedonija), kognitivnih (poteškoće koncentracije, apstraktnog mišljenja i izvršne funkcije), afektivnih (depresija) i psihomotornih (agitacija) simptoma. Specifična konfiguracija različitih simptoma određuje fenotip poremećaja (2). Svi pojedinci oboljeli od PP-a imaju smanjenu sposobnost kontrole vlastitih mentalnih procesa. Iako postoje uvidi u etiopatologiju i patofiziologiju psihotičnih simptoma, još uvijek ne možemo sa sigurnošću utvrditi točne mehanizme koji djeluju u pojedinačnim slučajevima psihotičnih kliničkih manifestacija. Dakle, psihoza je još uvijek definirana kliničkom slikom, a ne laboratorijskim, genetskim ili *neuroimaging* istraživanjima (2). PP-i (prema MKB-10) obuhvaćaju: shizofreniju (F20), shizotipni poremećaj (F21), perzistirajući sumanuti poremećaj (F22), akutni i prolazni psihotični poremećaj (F23), inducirani sumanuti poremećaj (F24), shizoafektivni poremećaj (F25), druge neorganske psihotične poremećaje (F28) te neodređene neorganske psihoze (F29) (5).

1.1.1. Epidemiologija

Prema istraživanju prevalencije psihotičnih poremećaja iz 2018. godine koje je uključilo 73 primarne studije, 12-mjesečna prevalencija bila je 3,89, odnosno 4,03 na 1000; a medijan doživotne prevalencije bio je 7,49 na 1000 stanovnika (6). Procjene prevalencije PP-a veće su u studijama rađenim na općoj populaciji nego na populaciji u zdravstvenom sustavu, pa proizlazi kako nije zanemariv broj osoba s neprepoznatim PP-om (6). Globalna dobno prilagođena trenutna prevalencija shizofrenije tijekom 2019. godine procijenjena je na 0,29%, odnosno 287.4 na 100.000 stanovnika (7), a cjeloživotna prevalencija na oko 1% (2). Globalna stopa incidencije shizofrenije iznosi 21,7 novih slučajeva na 100.000 osoba - godina (8). Čini se da je dobno prilagođena trenutna prevalencija shizofrenije usporediva između različitih zemalja (7,8). Prevalencija je nešto veća u muškaraca (0,30%) nego u žena (0,27%) (7). U razdoblju od 1990. do 2019. godine procijenjeni broj bolesnika sa shizofrenijom povećan je za 66% (7). U Hrvatskoj su 2020. godine od ukupno 30.228 hospitalizacija zbog mentalnih poremećaja, najučestalije dijagnoze bile iz podskupine shizofrenija, shizotipni i sumanutni poremećaji, poremećaji zbog uzimanja psihoaktivnih tvari i poremećaji raspoloženja (Slika 1) (1).



Slika 1. Broj hospitalizacija zbog mentalnih poremećaja prema dijagnostičkim podskupinama u Hrvatskoj 2020. godine (1)

Prema broju dana bolničkog liječenja vodeća dijagnostička kategorija je shizofrenija. Vodeći uzroci hospitalizacija u skupini PP-a u Hrvatskoj 2020. godine za muškarce u dobi od 20 do 39 godine su shizofrenija (F20), akutni psihotični poremećaj (F23) i nespecificirana neorganska psihoza (F29) (što se podudara s dijagnozama iz ovog istraživanja) (Tablica 1).

Tablica 1. Najčešći uzroci hospitalizacija muškaraca dobi od 20 do 39 godina u Hrvatskoj tijekom 2020. godine (1)

	n	(%)
Shizofrenija (F20)	989	(20,7)
Mentalni poremećaji uzrokovani alkoholom (F10)	877	(18,4)
Akutni i prolazni psihotični poremećaji (F23)	602	(12,6)
Nespecificirana neorganska psihoza (F29)	461	(9,7)
Specifični poremećaji ličnosti (F60)	235	(4,9)
Prvih pet uzroka hospitalizacija	3164	(66,2)
Ukupno (F00-F99)	4777	(100,0)

Prevalencija Akutnog psihotičnog poremećaja je varijabilna zbog veće učestalosti u zemljama u razvoju (7) te zbog heterogenih kliničkih simptoma koji imaju utjecaj na pravodobno dijagnosticiranje poremećaja (9). Približno 19% bolesnika s prvom epizodom PP-a imat će dijagnosticiran akutni i prolazni psihotični poremećaj s globalnom incidencijom od 26,6 na 100.000 osoba godišnje (9). Tako velika incidencija, međutim, u značajnoj je mjeri posljedica činjenice da je u velikom broju tih slučajeva zapravo riječ o shizofreniji (10). Kod približno 55% bolesnika ta će inicijalna dijagnoza ostati nepromijenjena tijekom prvih šest godina dok će u 25% slučajeva biti promijenjena u neki drugi PP, a 12% u afektivni poremećaj (10). Štoviše, oko 70% svih nedovoljno određenih slučajeva PP-a koje bi prema dijagnostičko-statističkim sustavima trebalo razvrstati u „ostalo“ ili „nespecificirano“, pri prvoj prezentaciji dobije dijagnozu akutni i prolazni psihotični poremećaj (9). Na koncu, kliničari nepoznatom broju tih bolesnika ostavljaju inicijalnu dijagnozu i nakon što su se stekli uvjeti za dijagnozu shizofrenije iz razloga što je pojam akutni i prolazni psihotični poremećaj manje stigmatiziran za bolesnika. Čini se da je ovo jedini PP veće incidencije u žena nego u muškaraca te da su varijacije njegove učestalosti između zemalja puno veće nego u shizofreniji (9).

Prevalencija perzistirajućeg sumanutog poremećaja iznosi oko 0,2% (11). Pretpostavlja se da je kod sumanutog poremećaja posebno velik broj nedijagnosticiranih slučajeva jer je kod ovih bolesnika često očuvano umjereno dobro funkcioniranje, pa oni rjeđe traže psihijatrijsku pomoć (11). U žena je češći i inducirani sumanutog poremećaj procjene čije

incidencije variraju od 0,09% do 0,2% (11). Životna prevalencija shizoafektivnog poremećaja iznosi oko 0,3% (12).

1.1.2. Klinička slika i dijagnoza

Dijagnoza shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja postavlja se na temelju simptoma bolesti sukladno dijagnostičkim kriterijima navedenim u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i ozljeda (MKB) i/ili Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; DSM) (13). U kategorijalnoj i na simptomima temeljenoj nozologiji i klasifikaciji u verziji 10 Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10), PP-i su svrstani u širu skupinu „Shizofrenija, shizotipni i sumanuti poremećaj“ (F20-F29) (5). U MKB-11 uvedenoj 1. siječnja 2022. godine razvrstani su u skupinu: „Shizofrenija ili drugi primarno psihotični poremećaji“ (6A20-6A2Z), a u Dijagnostičko statističkom priručniku-5 (DSM-5, od engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), američkog psihijatrijskog društva u skupinu: „Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi psihotični poremećaji“ (13). Te tri klasifikacije su kategorijalne i utemeljene na simptomima. Alternativna nozologija i klasifikacija bio bi sustav temeljen na neurobiologiji i/ili kvantitativnim dimenzijama. Kategorijalna klasifikacija pati od velike heterogenosti unutar pojedinih kategorija, često neprepoznatih komorbiditeta različitih poremećaja unutar iste šire skupine, gubitka vrijednih informacija ako se nekritički koristi u istraživanjima, ali s druge strane, omogućava jednostavniju komunikaciju unutar zdravstvenog sustava, jednostavniju izradu smjernica i odlučivanje o terapiji (14). U ovom istraživanju dijagnoze su kategorizirane prema MKB-10 klasifikaciji.

Shizofrenija F 20

Porijeklo pojma „shizofrenija“ je grčko, što znači „podvojeni um“. Shizofreniju karakterizira spektar pozitivnih, negativnih, afektivnih, kognitivnih, agresivnih i psihomotornih simptoma (2). Bolest ima kronični tijek uz stabilna razdoblja te pogoršanja, odnosno psihotične dekompenzacije ili relapse. Prema MKB-10, dijagnoza shizofrenije postavlja se ako je prisutan najmanje jedan jasno izražen simptom iz prve navedene skupine simptoma ili najmanje dva jasno izražena simptoma iz druge skupine. Ti simptomi trebaju trajati veći dio vremena pojedine epizode poremećaja, a epizoda treba trajati najmanje mjesec dana. **Prva skupina simptoma** od kojih treba biti jasno izražen barem jedan jesu: 1.1. nametanje, oduzimanje ili emitiranje, jeka misli; 1.2. sumanute percepcije

ili ideje kontrole i upravljanja, utjecaja ili pasivnosti koje se odnose na tijelo ili kretanje, na specifične misli, postupke ili osjete; 1.3. auditivne halucinacije u kojima glasovi komentiraju ili raspravljaju bolesnikovo ponašanje ili osobu ili, pak, druge vrste auditivnih halucinacija, glasova kojima su izvori u drugim dijelovima tijela; 1.4. trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i posve nemoguće kao što su sumanute ideje o političkom ili vjerskom identitetu, o nadljudskim sposobnostima, primjerice, sposobnosti upravljanja meteorološkim pojavama ili komunikacije s izvanzemaljskim bićima. **Druga skupina simptoma** od kojih barem dva trebaju biti jasno izraženi su: 2.1. trajne halucinacije bilo koje vrste popraćene prolaznim ili ne posve uobličanim sumanutim idejama bez bjelodanog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama ili dugo, tjednima ili mjesecima trajanje te svakodnevno pojavljivanje halucinacija; 2.2. prekidanje, disocijacija misli ili umetanje sadržaja u tijek misli te nepovezan, dezorganiziran ili irelevantan govor i upotreba neologizama; 2.3. katatono ponašanje poput izrazite ukočenosti ili, pak, savitljivosti, uzbuđenje, neprirodni položaji tijela, mutizam, stupor ili negativizam; 2.4. negativni simptomi koji nisu uzorkovani depresijom ili psihofarmacima, poput apatije, alogije, tuposti, nesklada emocija te socijalnog povlačenja, smanjenja socijalne učinkovitosti; 2.5. trajni i značajan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, fokusiranje pažnje na samoga sebe, socijalno povlačenje i udaljavanje ako predstavljaju promjene ponašanja u odnosu na ranije. Prema MKB-10 priručniku postoji devet podtipova shizofrenije: paranoidna, hebefrena, katatona, nediferencirana, postshizofrena depresija, rezidualna shizofrenija, jednostavna ili simpleks, druga i neodređena shizofrenija.

Prema američkom Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje DSM-5, nekoliko je dijagnostičkih kriterija za shizofreniju (13). Prema prvome, nužno je da veći dio vremena tijekom mjesec dana, odnosno i manje od mjesec dana u slučaju da su simptomi bili uspješno liječeni, postoje najmanje dva od sljedećih simptoma, ali obavezno barem jedan od njih mora biti u prva tri od navedenih: 1. sumanutosti, 2. halucinacije, 3. disocirani, nekoherentni govor, 4. izrazito dezorganizirano ili katatono ponašanje, 5. negativni simptomi poput avolicije ili smanjenog izražavanja emocija. Prema drugom kriteriju tegobe trebaju trajati najmanje šest mjeseci, uključujući i ranije opisano trajanje simptoma od najmanje mjesec dana, odnosno kraće u slučaju uspješnog liječenja, a tegobe mogu uključivati i prodromalne i rezidualne, primarno negativne simptome ili, pak, slabije izražene simptome iz prvog kriterija. Treći kriterij odnosi se na posljedice tegoba. One trebaju rezultirati izrazitim slabljenjem razine funkcioniranja u barem jednom važnom životnom području poput međuljudskih odnosa ili

brige o sebi, a u slučaju da su gornji kriteriji zadovoljeni već tijekom djetinjstva ili adolescencije, da postoji izraziti neuspjeh u ostvarivanju očekivanih međuljudskih odnosa, akademskog ili profesionalnog funkcioniranja primjerenog dobi. Prema četvrtom kriteriju za dijagnozu shizofrenije nužno je isključiti shizoafektivni, depresivni i bipolarni poremećaj sa psihotičnim simptomima. Prema petom kriteriju tegobe se ne mogu objasniti fiziološkim učincima različitih tvari poput lijekova ili droga. Na koncu, u slučaju da postoji povijest poremećaja iz spektra autizma ili poremećaj komunikacije još iz djetinjstva, shizofreniju je opravdano dijagnosticirati isključivo ako su prisutne izražene deluzije ili halucinacije, naravno, uz zadovoljene sve ostale kriterije.

Shizotipni poremećaj F21

Shizotipni poremećaj također je heterogeni sindrom pozitivnih, negativnih i dezorganiziranih simptoma (15), primarno karakteriziran slabostima interpersonalne komunikacije, promjenama kognicije i percepcije te ekscentričnim ponašanjem (15). Kod njega se ne javljaju tipični shizofreni simptomi kao što su sumanute misli i halucinacije. U klasifikaciju bolesti prvi put je uključen 1980. godine (DSM-3), ali do danas ne postoje dijagnostički kriteriji utemeljeni na empirijskim dokazima velike kvalitete (15). Prema MKB-10 shizotipni poremećaj se dijagnosticira ako je prisutno najmanje pet sljedećih simptoma: 1. neadekvatan ili hladan afekt, 2. bizarno ponašanje ili ekscentričan ili neuobičajen vanjski izgled, 3. siromaštvo socijalnih odnosa i socijalno povlačenje, 4. ideje odnosa (isključujući sumanute odnose), 5. bizarna uvjerenja i fantazije ili magijsko mišljenje koje nije u skladu s referentnom kulturom, a jest od utjecaja na ponašanje, 6. opsesivne ruminacije često seksualnih ili agresivnih sadržaja, 7. bizaran, metaforičan, stereotipan ili opširan, ali konzistentan govor i mišljenje, 8. halucinacije, iluzije ili neobična iskustva. Poremećaj je kroničnog tijeka s promjenjivim intenzitetom, a nalazi se u „genetskom“ spektru shizofrenije.

Sumanuti poremećaj F22

Sumanuti poremećaj dijagnosticira se prema MKB-10 kod postojanja sumanutih ideja u trajanju od najmanje tri mjeseca uz isključenje organskih i afektivnih poremećaja i shizofrenije, odnosno kada ne postoje izrazite i dugotrajne auditivne halucinacije, zaravnjeni afekt ili drugi simptomi shizofrenije, osim što mogu postojati prolazne halucinacije i kratkotrajne depresivne epizode. Za razliku od shizofrenih halucinacija, sumanute ideje, deluzije, nemaju nemoguće sadržaje i neke od njih nisu rijetke ni u općoj

populaciji (16). Štoviše, osim same sumanute ideje ili više njih, osjećaji, govor i ponašanje u ostalom najčešće nisu oštećeni (17). DSM-5 u kategoriji Sumanuti poremećaji, razlikuje sedam vrsta sumanutih ideja: ideje proganjanja, somatizacije, ljubomore, ideje veličine, erotomanske, mješovite i nespecificirane. Osim što ima blaže simptome i bolje funkcioniranje, sumanuti se poremećaj razlikuje od shizofrenije po tome što se javlja u starijoj životnoj dobi (16,18).

Akutni i prolazni psihotični poremećaji F23

Akutni i prolazni psihotični poremećaji dijagnosticiraju se prema MKB-10 ako je prisutan akutni početak psihotičnih simptoma unutar dva tjedna ili nagli početak tijekom 48 sati, a gdje je akutna epizoda određena kao promjena od stanja bez psihotičnih simptoma u nedvosmisleno psihotično stanje; ako su prisutni polimorfni, tipični, shizofreni simptomi s dominantnim sumanutostima te ako je prisutan akutni popratni stres. Razlikuje se šest podtipova: 1. akutni polimorfni psihotični poremećaj bez simptoma shizofrenije ili 2. sa simptomima shizofrenije, 3. akutni psihotični poremećaj sličan shizofreniji, 4. drugi akutno psihotični poremećaji pretežno sa sumanutošću, 5. drugi akutni i prolazni psihotični poremećaji, 6. neodređeno te ako su isključene psihoze inducirane zlouporabom psihoaktivnih tvari, organski poremećaj, manični i depresivni poremećaj.

Shizoafektivni poremećaj F 25

Prvi put je izraz „akutna shizoafektivna psihoza“ upotrijebio dr. Jacob Kasanin 1933. godine u naslovu svog članka u časopisu American Journal Psychiatry za pacijente koji su patili od halucinacija i/ili deluzija koje su se javile naglo, a također su imali jasne manične i/ili depresivne simptome (12). Ti su pacijenti većinom imali adekvatno premorbidno funkcioniranje, a psihoze su trajale kratko - od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, nakon čega bi se oporavili i nastavili dobro funkcionirati. Kao poremećaj je proglašen 1952. godine u prvom Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje. Shizoafektivni poremećaj je vrlo varijabilan u svom tijeku te ima mješavinu simptoma shizofrenije i poremećaja raspoloženja. U ranom tijeku može započeti s poremećajem raspoloženja iz kojeg se potom mogu razviti dugotrajniji psihotični simptomi koji ukazuju na shizoafektivni poremećaj, ali uz neke istodobne simptome poremećaja raspoloženja (npr. uzbuđeno raspoloženje ili subjektivna depresija). Shizoafektivni poremećaj je prema MKB-10 epizodni poremećaj s kombiniranim, istovremenim ili samo nekoliko dana udaljenim izrazitim simptomima i shizofrenije i umjerenog ili teškog depresivnog ili

bipolarnog afektivnog poremećaja, ali ako nisu zadovoljeni kriteriji za postojanje samo jednoga od ta tri poremećaja (19). MKB-10 razlikuje dva podtipa shizotipnog poremećaja: manični i depresivni tip. Prema DSM-4 ovaj je poremećaj definiran: a) istovremenom pojavom, u nekom trenutku tijekom razdoblja bolesti, maničnog, velikog depresivnog ili mješovitog sindroma i simptoma koji ispunjavaju kriterij A za shizofreniju; b) prisutnost, tijekom istog razdoblja bolesti, deluzija ili halucinacija najmanje dva tjedna u odsutnosti izraženih simptoma raspoloženja; c) prisutnost simptoma koji zadovoljavaju kriterije za epizodu raspoloženja tijekom značajnog dijela ukupnog trajanja aktivnog i rezidualnog razdoblja bolesti. Smetnja ne smije biti posljedica izravnih fizioloških učinaka nekih tvari ili općeg zdravstvenog stanja.

Ostali neorganski psihotični poremećaj F28

Nespecificirana neorganska psihoza F29

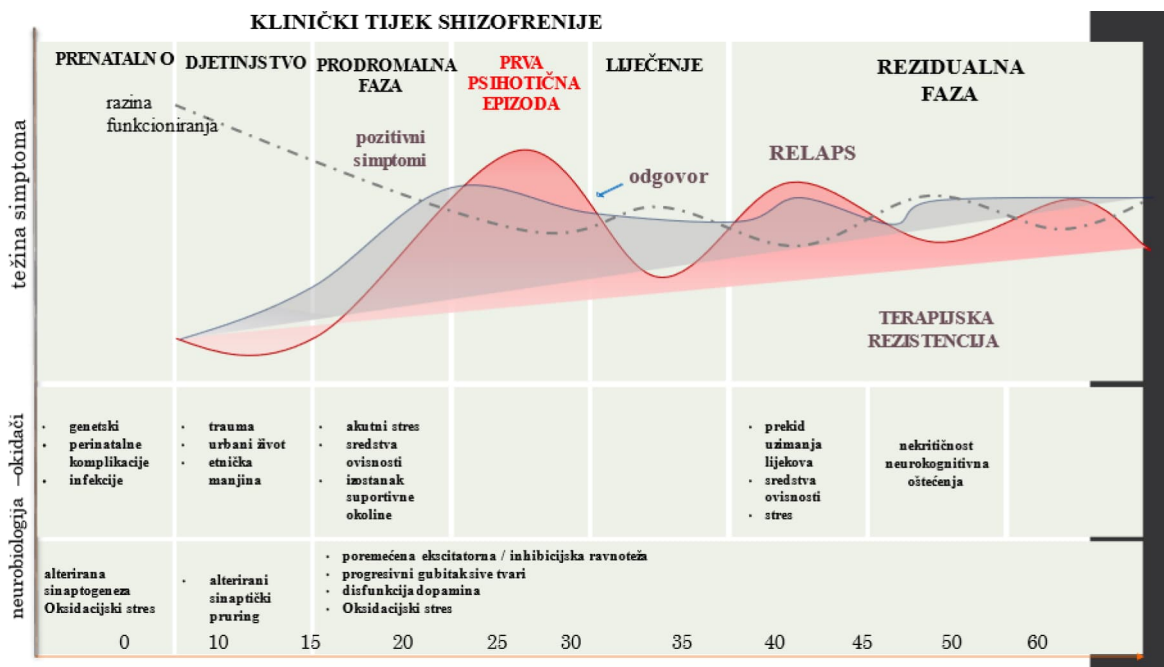
Ove dvije dijagnoze predstavljaju psihotične poremećaje kojima su isključene organske promjene u organizmu i moždanom tkivu (neorganska psihoza) i nemaju dovoljno definiranih simptoma psihoze kao što su sumanute misli i simptomi karakteristični za shizofreniju (nespecificirana psihoza). Iako psihotični simptomi nisu jasno definirani, kod pacijenata je ipak izgubljena veza s realitetom te ne mogu normalno funkcionirati u svakodnevnim aktivnostima. Ove se dijagnoze najčešće postavljaju u ranim fazama psihoze, prije nego što su zadovoljeni dijagnostički kriteriji za shizofreniju ili neku drugu varijantu psihoze-sumanuti poremećaj (18). Upravo zato njih je potrebno opetovano dijagnostički procjenjivati pri javljanju „novih“ simptoma tijekom bolesti, pa možemo reći da su kriteriji privremene dijagnostičke kvalitete i niske dijagnostičke stabilnosti (18). Postojeće studije pokazuju da će se kod dvije trećine pacijenta s F29 dijagnosticirati neka druga dijagnoza nakon praćenja od 4,5 godina, a od čega se jedna trećina promijeni u shizofreniju (18). Neke studije sugeriraju da pacijenti s F29 imaju manje psihotičnih epizoda, manje teške psihotične simptome, bolje kratkoročne ishode i bolje funkcioniranje nego pacijenti sa shizofrenijom (18). Unatoč boljoj prognozi, F29 je ozbiljno stanje sa značajnim oštećenjima, čak i za one pacijente koji ne poprime sliku shizofrenije što ukazuje da je potrebno sveobuhvatno i kontinuirano liječenje. Simptomi obuhvaćeni ovom dijagnozom su heterogeni pa uključuju biološke i različite psihosocijalne metode liječenja (18).

Prema MKB-10 dijagnoza F28 uključuje i kroničnu halucinatornu psihozu.

1.1.3. *Tijek bolesti*

Psihotični poremećaji se najčešće pojavljuju tijekom kasne adolescencije ili rane odrasle dobi, između 20. i 30. godine života (2). Nema dovoljno dokaza za čestu hipotezu o drugom vrhu incidencije u žena starije dobi (2), a incidencija u dječjoj dobi ispod 13 godina je vrlo niska ($< 1/40.000$), no poremećaj je tada najčešće izrazito težak i često u komorbiditetu s drugim neurorazvojnim poremećajima poput poremećaja iz spektra autizma ili s poremećajem pažnje i hiperaktivnosti (20). Dosadašnja istraživanja ukazuju da se simptomi Akutnog psihotičnog poremećaja F23 javljaju većinom kao reaktivna reakcija na neki stres. Ako su dominantni „pozitivni“ psihotični simptomi, idu u prilog bolje prognoze bolesti dok su kognitivna oštećenja povezana s podmuklijim početkom psihoze, s negativnim simptomima i lošijim ishodom (9,10,21). Akutni psihotični poremećaj češće se javlja kod žena rane i srednje odrasle dobi za razliku od shizofrenije koja je češća kod mlađih muškaraca (2). Čini se da fazni modeli nastanka i razvoja psihotičnih poremećaja odgovaraju empirijskim podacima koji omogućuju stupnjevanje, odnosno razlikovanje faza bolesti (22). Razvijen je veći broj takvih modela, no neovisno o pojedinoj nomenklaturi moguće je razlikovati **premorbidnu** ili kako se često naziva „nultu“ fazu s blagim kognitivnim, neurorazvojnim, tjelesnim i socijalnim disfunkcijama (Slika 2). U toj fazi nije još moguće uočiti psihotične simptome, ali postoji povišeni rizik od njihova kasnijeg razvoja. Mnogi autori kao sljedeću razlikuju **prodromalnu fazu (faza 1a i 1b)** u kojoj se pojavljuju izrazitiji, često nespecifični negativni i afektivni simptomi, gubitak sive moždane tvari i daljnje slabljenje svakodnevnog funkcioniranja. Prodromalnu fazu doživjet će $>70\%$ bolesnika i ona može trajati od svega tjedan dana do više godina, pri čemu je medijan trajanja oko 12 mjeseci (2). Tijekom prodromalne faze mogu se javiti i specifični, kratkotrajni i ograničeni, blagi psihotični simptomi u trajanju od nekoliko dana. Sljedeću fazu predstavlja **prva epizoda psihoze**, odnosno akutna pojava psihotičnih simptoma s kognitivnim oštećenjima i socijalnim deficitom. To je faza u kojoj se najčešće prvi put dijagnosticira bolest nakon što bolesnika psihijatru uputi liječnik obiteljske ili školske medicine, odnosno hitna služba ili dođu sami (23). Tada se započinje i s prvom terapijom, odnosno liječenje psihofarmacima uz druge rane intervencijske metode. **Rezidualna faza (faza 3a, 3b i 3c)** nastaje kada se ne uspije ostvariti potpuna remisija akutne epizode ili pojavom prvog relapsa, povrata psihotične epizode. Tijekom te treće faze ukupno funkcioniranje dodatno je oslabljeno uz narušene izvršne neurokognitivne funkcije i slabosti socijalne kognicije te smanjivanje volumena hipokampusu (22). Faza

nepotpune remisije i relapsa može prijeći u višestruka ponavljanja psihotičnih epizoda, gdje nakon svake dolazi do daljnjeg pogoršanja stanja bolesnika. U četvrtoj, u nekim nomenklaturama i petoj, **subkroničnoj i kroničnoj fazi** simptomi mogu trajati neprestano, bez mogućnosti remisije, što zahtijeva trajno psihijatrijsko liječenje (23).



Slika 2. Klinički tijek shizofrenije

Faze psihotičnog poremećaja moguće je razlikovati i prema trajanju poremećaja te dominantnim simptomima mjerenim pomoću Ljestvice pozitivnih i negativnih sindroma (od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*; PANSS) (24). U prvoj prema tim kriterijima određenoj fazi koja najčešće traje do tri godine, dominantni su pozitivni simptomi. U drugoj (2a i 2b) fazi koja najčešće traje od 3 do 12 godina dominantni su simptomi uzbuđenje, agitacija, agresivnost uz stabilne pozitivne simptome te pogoršanje afektivnih i negativnih simptoma, odnosno pred kraj (faza 2a) i propadanje neurokognitivnog funkcioniranja. Primarno obilježje četvrte, posljednje faze koja traje po 25 godina, jest slabo neurokognitivno funkcioniranje. Tijekom poremećaja dakle primarno pozitivni simptomi izmjenjuju se s afektivnim i negativnim te na koncu izrazitim neurokognitivnim simptomima/oštećenjima. Važno je uočiti kako depresivni i anksiozni simptomi imaju manju trajnost od negativnih i počinju se smanjivati već početkom četvrte faze dok negativni simptomi blago, ali uporno rastu gotovo do samog kraja bolesti. Drugi važan uvid iz ovakve konceptualizacije fazne ili stadijske naravi PP-a je u rapidnom

propadanju neurokognitivnih funkcija čije ubrzanje počinje već tijekom treće faze, da bi u četvrtoj, posebice u fazi 4b, postalo glavno obilježje poremećaja uz rezistenciju na antipsihotike. Prema svemu gore navedenom, ponovno naglašavam kako su psihotični poremećaji heterogena bolest s promjenjivim kliničkim tijekom i ishodom (2).

Odgovor na liječenje može se definirati kao klinički značajno poboljšanje psihopatologije bez obzira na prisutnost još nekih simptoma (25). Definicija se obično temelje na CGI-ljestvici ili na graničnom presjeku u smislu postotnog smanjenja drugih sofisticiranih skala. Psihotične poremećaje, kao što sam već navela, karakteriziraju višestruki relapsi (2). *Relaps* je definiran kao pogoršanje psihotičnih simptoma i smanjenje funkcioniranja (26) ili kao hospitalizacija zbog pogoršanja simptoma (27). Kohortna istraživanja sugeriraju da se rani znakovi (npr. anksioznost, nesanica) pojavljuju nekoliko tjedana prije psihotičnog relapsa, ali imaju skromnu prediktivnu valjanost (28). Otkriće i evolucija u nastanku psihofarmaka, napredak u psihosocijalnim, radno terapijskim, grupnim, individualnim, suportivnim oblicima terapijskih intervencija u posljednjih 10 godina, veća uključenost pacijenta i članova obitelji u samo liječenje, doveli su do učinkovitije kontrole psihotičnih simptoma (29). Sve vodi ka remisiji i oporavku kao ciljevima liječenja u značajnom udjelu bolesnika sa shizofrenijom (29,30).

Remisija se može definirati kao stanje u kojem pacijent nema klinički značajnih simptoma. Radna grupa Remission in Schizophrenia 2005. godine objavila je izvješće o konsenzusnoj normiranoj definiciji remisije u shizofreniji (prema PANSS-u) (30). Predložena definicija remisije je u skladu s konceptima remisije i oporavka opisanih i za druge psihijatrijske bolesti, poput poremećaja raspoloženja i anksioznih poremećaja (29). Parametri za procjenu remisije shizofrenije odnose se na sveukupno funkcioniranje i dobrobit pacijenta, ali ih treba razlikovati jer simptomatska remisija nije uvijek praćena poboljšanim socijalnim funkcioniranjem (29). Predloženi kriteriji prema Andreasenu iz 2005. godine za simptomatsku remisiju čine dvije vrste kriterija, i to oni temeljeni na „jačini“ simptoma najkarakterističnijih za dijagnozu shizofrenije te njihovo trajanje šest mjeseci. Od kriterija koji se uzimaju za procjenu remisije su „ocjena najviše 3 na skali od mogućih 6“ za 8 simptoma najznačajnijih za dijagnozu shizofrenije prema skali PANSS. Ocjena 3 (blago) prema pojašnjenju kriterija skale PANSS ukazuje da simptom može postojati, no nije stalno prisutan i ne utječe na mišljenje, socijalne odnose i ponašanje pacijenta. Sljedećih osam relevantnih pozitivnih i negativnih simptoma u skali PANSS koriste se za procjenu remisije: 1. sumanutosti, 2. neobičan sadržaj misli, 3. halucinatorno ponašanje, 4. konceptualna dezorganizacija, 5. manirizmi i stav tijela, 6. zatupljen afekt (smanjen

emocionalni odgovor), 7. pasivno/apatično socijalno povlačenje, 8. nedostatak spontanosti i tijekom razgovora, uz uvjet da su svi ti simptomi blagi ili minimalni šest mjeseci. Zadovoljavajući značaj ovih kriterija je što su konceptualizirani (30).

Medijan ukupnog rezultata Ljestvice funkcionalne remisije opće shizofrenije (*Functional Remission of General Schizophrenia; FROGS*) (31) nakon tri mjeseca liječenja, prilagođen za ukupni rezultat FROGS pri uključivanju i za sedam kovarijata. FROGS ispunjava psihijatar tijekom strukturiranog intervjua s pacijentom. Ovu smo ljestvicu također koristili za procjenu remisije u istraživanju.

1.1.4. Uzroci

Osim složene kliničke slike, shizofreniju i druge PP-e karakterizira i etiološka heterogenost i kompleksnost pa ne iznenađuje da uzroci i patofiziologija PP-a nisu objašnjeni u zadovoljavajućoj mjeri (32,33). Međutim, prema Rantala i suradnicima nezanemariv uzrok nedovoljno objašnjenih uzroka PP-a jest u manjku integracije, odnosno sinteze velikog broja monofaktorskih etioloških hipoteza i teorija (34). Neke od najpoznatijih teorija su psihološke (psihodinamske, bihevioralne, kognitivne), biološke, te teorija modela stres-dijateza.

a) Geni u etiologiji psihotičnih poremećaja

Značajna uloga u nastanku PP-a je nasljedna genetička osnova, ali isključivo u kombinaciji s različitim okolinskim faktorima (32,34,35). Zaključci temeljeni na studijama obitelji blizanaca također su pretpostavili da je shizofrenija uglavnom genetski poremećaj uz ograničenu ulogu okolišnih čimbenika (35). Oni su na temelju šest nacionalnih studija registra blizanaca izračunali da je stopa nasljednosti shizofrenije kod jednojajčanih blizanaca bila samo 28% (i 6% kod dvojajčanih blizanaca). Drugim riječima, od svih monozigotnih parova blizanaca (tj. onih s identičnim genetskim naslijeđem; $n = 268$), oba blizanca ($n = 74$) razvila su shizofreniju samo u 28% slučajeva, dok je samo jedan od jednojajčanih blizanaca obolio u 72% slučajeva (71). Znači zbog mutacija i epigenetskih promjena genomi se mogu razlikovati, iako je genetsko nasljeđe identično (36).

Ne postoji pojedinačni gen ili alel koji uzrokuje shizofreniju. Postoje tisuće varijanti gena koje sadržavaju čimbenike rizika za shizofreniju, a mnoge od njih također su povezane i s bipolarnim afektivnim poremećajem i drugim mentalnim poremećajima (37,38).

Identificirano je više od 100 genetskih lokusa povezanih sa shizofrenijom, pa je vjerojatno kako malog etiološkog učinka ima možda i više tisuća gena u različitim složenim interakcijama (2,32,33).

Rezultati profila rizika konstruirani iz alela povezanih sa shizofrenijom objašnjavaju samo oko 7,7% varijacija u sklonosti razvoju shizofrenije (38). Iako između žena i muškaraca postoje razlike u parametrima PP-a, najveća do sada učinjena cjelogenomska studija povezanosti (GWAS, od engl. *Genome-Wide Association Study*), provedena na uzorcima od gotovo 77.000 bolesnika sa shizofrenijom i drugim PP-ima u odnosu na više od 243.000 osoba bez PP-a, utvrdila je gotovo identične obrasce povezanosti pojedinih genskih lokusa s PP-ima između dva spola te potvrdila izrazitu multifaktorijalnost, odnosno izrazito poligensku nasljednu osnovu PP-a (32). S druge strane, nepotpuna konkordancija u homozigotnih blizanaca ukazuje na važnu ulogu i nenasljednih čimbenika. Prema većini studija nasljednost shizofrenije je blizu 80% (32,35,39). Velika švedska studija otkrila je da muškarci sa shizofrenijom imaju stope plodnosti koje su čak 23% referentne populacije (računajući dob, spol i veličinu obitelji), dok su stope plodnosti kod žena sa shizofrenijom bile 47% referentne populacije (40). Prema tome, rizik od shizofrenije je visoke nasljednosti, ali smanjene reproduktivnosti (40).

b) Uloga patogena u nastanku psihotičnih poremećaja

Toksoplazmoza je parazitska bolest koju uzrokuje jednostanični intracelularni parazit protozoa *Toxoplasma gondii*. Ona direktnim prijenosom s majke kroz posteljicu može inficirati dijete. Protozoa povećava proizvodnju dopamina u stanicama koje inficira i modificira signalne sustave serotonina i GABA, a također povećava proizvodnju neurotransmitera glutamata (41). Glutamat regulira razmjenu poruka između živčanih stanica na način da ako se izluči previše glutamata, živčane stanice više neće moći međusobno komunicirati nego će odumrijeti. Astrociti uklanjaju višak glutamata kako ne bi oštetio živčane stanice i pretvaraju ga u glutamin koji se može preraditi za proizvodnju energije. Također je dokazano da toksoplazma inhibira funkciju astrocita u mozgu (42). Kao rezultat toga, previše glutamata nakuplja se u živčanim stanicama i one počinju odumirati. Toksoplazma prema istraživanjima može zaraziti do 30% mikroglialnih stanica mozga i 10% astrocita te može uzrokovati upalu središnjeg živčanog sustava (43,44). Povezanost toksoplazmoze i shizofrenije umjerena je do velika (41). Velike su, međutim, i heterogenosti rezultata i razlike u kvaliteti opservacijskih studija kojima je ovaj mogući

etiološki čimbenik istraživani (41). Temeljni metodološki problem jest u tome što je u zanemarivom broju studija pravilno kontroliran vremenski slijed između zaraze i dijagnoze shizofrenije (41).

Studije na ljudima su ukazale da samo subpopulacija seropozitivnih osoba s toksoplazmom razvije aktivni oblik toksoplazmoze koji rezultira stvaranjem cista (41), a samo infekcije koje dovode do stvaranja cista u mozgu osobe dovode do promjena u ponašanju i psihotičnih simptoma uzrokovanih toksoplazmom. To objašnjava zašto samo mala manjina ljudi s toksoplazmozom ima shizofreniju ili psihozu. Genetski čimbenici također imaju važnu ulogu u osjetljivosti na *T. gondii* (41)

Pregledavajući literaturu uočeno je kako do promjene ponašanja, odnosno nastanka PP-a dolazi interakcijom genotipa, infekcije i kroničnog psihosocijalnog stresa. Točnije, kronični psihosocijalni stres slabi imunološki sustav i dovodi do infekcije koja uzrokuje poremećaj dopaminergičkog sustava i nastaju simptomi PP-a (34,45). Takav moderatorski učinak stresa dokazan je i kod nekih drugih patogena koji su također visoko povezani s rizikom od PP-a, primjerice, *Chlamydia psittaci* ili *Chlamydia pneumoniae*, *Toxocara canis* ili *Toxocara cati* (34). Stoga je zaključak da postoji interakcija parazit-genotip-okolina koja utječe na to hoće li osoba razviti shizofreniju ili ne.

c) Okolišni čimbenici i upala u nastanku shizofrenije

Poznat je stari etiološki model stres-dijateza, odnosno važnost stresora u socijalnom i biološkom okolišu za razvoj psihoze (45,46,47). I u gore opisanoj parazitskoj hipotezi shizofrenije također ulogu ima kronični stres, i to na način da slabi imunitet, pa time aktivira latentne toksoplazmoze. To dovodi do disregulacije dopaminergičkog sustava mozga kod osoba s genetskom predispozicijom za shizofreniju, pa se javljaju simptomi bolesti. Poznato je da traumatski događaji tijekom života ili djetinjstva povećavaju osjetljivost na poteškoće s kojima se osoba susreće u odrasloj dobi, što dovodi do veće osjetljivosti na kronični stres (48). Ovaj hipotetski mehanizam ukazuje i na povezanost stresa s imunološkom funkcijom. Dugotrajni stres može potaknuti inače urođeni i adaptivni imunološki odgovor na indukciju systemske upale niskog stupnja koja dovodi do neravnoteže citokina tipa 1 i 2, smanjenja broja i funkcije imunoprotektivnih stanica (48) i tako dolazi do patoloških stanja. No ne treba svaku stresnu situaciju tumačiti kao rizičnu jer kratkotrajni stres može biti i koristan. On poboljšava neke funkcije i djeluje imunoprotektivno u kritičnim situacijama (48). Kada situacija koja uzrokuje stres prođe,

hormoni stresa vraćaju se na normalnu razinu. Sam stres postaje problem ako postane kroničan i kumulativan (48). Tradicionalniji stilovi života u ruralnim i manjim sredinama štite od kroničnog psihološkog stresa, a zapadnjačka prehrana i urbaniji stil života povećavaju sustavnu upalu niskog stupnja u tijelu (34). Trajanje takve sustavne upale povećava osjetljivost na stres, povećava vjerojatnost neuropale (48) što može povećati rizik od psihotičnih i drugih mentalnih poremećaja kao što su depresija i bipolarni afektivni poremećaj (BAP) (34).

Osim stresa, postoje i drugi rizični čimbenici u nastanku psihotičnih poremećaja. Tako, primjerice, deficitarna prehrana majke tijekom trudnoće može dovesti do kongenitalnih anomalija središnjeg živčanog sustava, potom starija životna dob roditelja, zlouporaba kanabisa, migracije, zlostavljanje u dječjoj dobi (posebice seksualno) (45). Prema nekim istraživanjima, zlouporaba kanabisa dovodi do 40% novih slučajeva psihoze (49). Vulnerabilnost pojedinca za razvoj PP-a je različita, pa osobe koje imaju visoku razinu vulnerabilnosti mogu razviti psihotične simptome prilikom izloženosti stresorima malog intenziteta dok osobe s niskom vulnerabilnosti razviju psihozu tek prilikom izloženosti velikim stresorima (47).

Bolesnici sa shizofrenijom i PP-om imaju relevantno više koncentracije proupalnih, a niže koncentracije protuupalnih citokina i drugih bioloških biljega kronične, sustavne upale u krvi i cerebrospinalnom likvoru od psihijatrijski zdrave populacije (34). Polazeći od tog uvida razvijene su neuropalne i imunološke etiološke hipoteze koje posredno potvrđuju i dokazi povoljnih učinaka protuupalnih lijekova poput nesteroidnih antireumatika, monociklina ili monoklonskih antitijela na psihotične simptome (50). Neuroinflamacija dovodi do pretjerane aktivacije mikroglija stanica, otpuštanja proupalnih citokina i slobodnih radikala, što sve može uzrokovati degeneraciju živčanih stanica, poremećaje bijele tvari i slabiju neurogenezu (34). Neuroinflamatorna etiološka hipoteza ima i brojne slabosti. U literaturi nisu u zadovoljavajućoj mjeri objašnjeni mehanizmi kojima bi sustavna neuroinflamacija uzrokovala halucinacije i deluzije, kao ni činjenica da je kronična sistemska upala redovito obilježje i brojnih drugih mentalnih poremećaja poput velikog depresivnog ili bipolarnog afektivnog poremećaja koji se u najvećem broju slučajeva ne prezentiraju psihotičnim simptomima (34).

d) Neurotransmiteri u nastanku shizofrenije

Postoji veći broj različitih neurotransmitterskih hipoteza i teorija u nastanku shizofrenije i srodnih psihotičnih poremećaja. Iako se disbalans na neurotransmitterskoj razini nalazi u gotovo svim receptorskim sustavima, ipak je najpoznatija i najzastupljenija teorija vezana uz dopaminski sustav (51). Ona je bila dugo dominantna, a *dopaminska etiološka hipoteza* pretpostavlja da je poremećaj metabolizma neuroprijenosnika dopamina, odnosno njegovo pretjerano oslobađanje uzrok psihotičnog poremećaja. Dopamin je neurotransmitter koji spada u skupinu katekolamina zajedno s adrenalinom i noradrenalinom. Proizvodi se u određenim regijama mozga poput substantia nigra i ventralnom tegmentalnom području. Za shizofreniju su značajna četiri dopaminska puta: mezolimbčki, mezokortikalni, tuberoinfundibularni i nigrostrijatalni put, dok uloga petog dopaminskog puta (talamičkog) još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (51). Izvorni poticaj ovoj hipotezi bili su uvidi u razvoj simptoma sličnih psihozi u zdravih osoba nakon uzimanja većih doza dopaminskih agonista poput metamfetamina ili kokaina. Također, potvrda ovoj teoriji su učinci antipsihotika koji blokiraju dopaminske receptore te reduciraju psihotične simptome (51). Kliničke studije su potvrdile da disregulacija dopamina može biti prisutna prije početka psihotične epizode i prije primjene antipsihotika. Pojačana dopaminska aktivnost u mezolimbickom putu povezana je s pozitivnim psihotičnim simptomima, a smanjena aktivnost u mezokortikalnom putu dovodi do negativnih i kognitivnih simptoma bolesti (52).

Serotoninska hipoteza pretpostavlja učinak serotoninskih receptora na regulaciju ponašanja te učinak na dopaminski sustav (53). Serotonin je spoj, odnosno kemikalija koju proizvode živčane stanice, a osim u mozgu, nalazi se u probavnom sustavu i trombocitima. Nastaje iz aminokiseline triptofana koja se u tijelo može unositi i putem hrane (meso, mliječni proizvodi, jaja, orašasti plodovi) (54). Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (5-HT) je indolamin koji je najčešće povezan s regulacijom raspoloženja i tjeskobe, no koordinira i brojne kognitivne, autonomne i druge funkcije kao što su cirkadijalni ritam, apetit, agresija, seksualne funkcije, pa su abnormalnosti u serotoninskoj neurotransmisiji povezane s patogenezom ne samo shizofrenije nego i depresije, anksioznosti i opsesivno-kompulzivnog poremećaja (53). Serotonin utječe i na osjećaj straha, odgovor tijela na stres, pamćenje, modulaciju boli, disanje, cijeljenje rana, na tjelesnu temperaturu (53). Serotoninska hipoteza shizofrenije razvila se iz ispitivanja povezanosti između halucinogenih droga (dietilamid D-lizerginske kiseline, LSD) i serotonina koji svoj učinak ispoljavaju preko serotoninskih 5-HT_{2A} receptora (53). Otkriće antipsihotika klopapina učvrstilo je hipotezu o ulozi serotoninskog sustava u shizofreniji jer klopapin ima dobar

antipsihotički učinak djelujući na niz receptora s posebno visokim afinitetom prema serotoninским receptorima, a ima malu vjerojatnost za ekstrapiramidne nuspojave u usporedbi s tipičnim antipsihoticima (55). Noviji atipični antipsihotici koji se koriste u liječenju shizofrenije djeluju na razne serotoninске receptore (5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT6 i 5HT7), a učinkoviti su u liječenju pozitivnih i negativnih simptoma (55).

Glutaminska hipoteza pretpostavlja ključni kauzalni učinak poremećaja N-Metil-D-Aspartat (NMDA) glutamatnih sinapsi, pa stoga i smanjen neposredni ili GABA interneuronima posredovani utjecaj glutaminske aktivnosti na dopaminski, ali i različite druge neurotransmitterske sustave (56). Glutamat je jedan od glavnih ekscitacijskih neurotransmitera u mozgu, a iznimno je bitan jer stimulira rast neurona, sudjeluje u sazrijevanju sinapsi, u diferencijaciji stanica uključujući i oligodendrocite koji proizvode mijelin (57). Njegovo je djelovanje zabilježeno u prefrontalnom korteksu i ekscitacijskim krugovima koji povezuju prefrontalni korteks i strijatum, talamus i limbički sustav, pa disbalans glutamata može uzrokovati kognitivne deficite i negativne simptome psihoze (56).

Gabaerگیčka hipoteza pretpostavlja da smanjena aktivnost GABA (gama-aminomaslačna kiselina) inhibicijskog, neurotransmitterskog sustava može uzrokovati pretjerano oslobađanje dopamina, pa posljedično psihotične simptome. Glutamat i GABA su najzastupljeniji neurotransmiteri u mozgu (58), a GABA se smatra glavnim inhibicijskim neurotransmiterom u središnjem živčanom sustavu

e) Neurorazvojna i neurodegenerativna teorija shizofrenije

Prema neurorazvojnoj etiološkoj hipotezi, u interakciji s genetskim i vanjski pre-, peri- i postnatalni čimbenici mogu povećati rizik, odnosno uzrokovati kasniju pojavu psihotičnih simptoma (59). Neurorazvojne aberacije ne uzrokuju odmah kliničke manifestacije bolesti kao što se to događa kod drugih neurorazvojnih poremećaja poput autizma ili Downovog sindroma. Temeljna hipoteza jest da će zbog nepovoljnih okolnosti tijekom trudnoće, posebno posljednjeg trimestra (59), poroda i ranog razvoja doći do poremećaja razvoja mozga, sinaptičkih disfunkcija i poremećene mijelinizacije, a da se tako nastali poremećaji kasnije i nakon djelovanja drugih čimbenika poput stresa, mogu manifestirati psihozom. Između bolesnika s PP-om i zdravih osoba utvrđene su brojne morfološke i strukturalne razlike mozga. Prema longitudinalnoj studiji morfologije mozga metodama neuroimaginga

kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije dokazano je povećanje ventrikula i smanjenje volumena prednjeg hipokamusa (60).

Brojna istraživanja ukazala su na povećanje ventrikula, smanjenje veličine moždanih struktura mekih tkiva, manji hipokampus, talamus, temporalni, prefrontalni korteks i smanjenje ukupnog volumena sive tvari kod oboljelih od shizofrenije (61). Usporedbe studija kroničnih bolesnika u odnosu na bolesnike s ranijim početkom ili s prvom epizodom shizofrenije, otkrile su nešto veće stope morfoloških abnormalnosti (odražene brojem zahvaćenih regija i veličinom razlika u volumenu) kod starijih i kroničnih pacijenata (60,61). Rezultati ovih usporedbi presjeka pacijenata u različitim fazama bolesti mogu se protumačiti na dva načina. Kronični bolesnici u podmaklom stadiju bolesti dulje boluju pa imaju i teži oblik bolesti, a to se očituje težom patologijom mozga do koje će u konačnici napredovati i oni s ranim početkom (60).

Različite studije dale su mješovite nalaze, ali svima je zajedničko da podskupina pacijenata s lošijim ishodom liječenja ili lošijim tijekom bolesti ima veću vjerojatnost da će pokazati progresivnije promjene u morfologiji mozga, pri čemu je proširenje ventrikula najkonzistentnije pogođena struktura (60).

Meta-analiza iz 2000. godine pokazala je da pacijenti sa shizofrenijom, u usporedbi sa zdravim osobama, imaju smanjenu veličinu mozga, povećanje lateralne i treće klijetke, smanjen volumen frontalnog režnja, smanjen volumen temporo-limbičkih struktura i corpus callosum te povećani volumen bazalnih ganglija (61). Neke moždane abnormalnosti prisutne su već i kod bolesnika s prvom epizodom shizofrenije, međutim, meta-analiza nije potvrdila značajno smanjenje volumena temporalnog režnja ili amigdale u prvoj epizodi shizofrenije (62).

1.1.5. Liječenje

Suvremeno liječenje psihotičnih poremećaja podrazumijeva kombinaciju bioloških i drugih psihosocijalnih intervencija. Cilj liječenja PP-a je postići i održati simptomatsku, potom funkcionalnu remisiju te konačno oporavak (45). Liječenje je potrebno započeti što ranije kako bi bilo uspješnije i kako bi se izbjegao kronicitet bolesti koji započinje s kognitivnom deterioracijom, koja se kod oboljelih od psihoze javlja već u prve dvije do pet godina od pojave simptoma bolesti (to je tzv. „kritično razdoblje“) (60). Svakom bolesniku treba pristupiti individualizirano, što podrazumijeva detaljno ispitivanje svih područja

psihopatologije kao dio sveobuhvatnog mentalnog statusa s osvrtom na cjeloživotnu prezentaciju značajki pacijenta.

a) Biološke metode liječenja

Primjena antipsihotika je temelj biološkog liječenja psihotičnih poremećaja. Antipsihotici su heterogena skupina lijekova koji djeluju na različite receptorske sustave u mozgu koji su odgovorni za nastanak psihoze. Značajan trenutak u liječenju shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja bilo je otkriće prvog antipsihotika klorpromazina početkom 50-ih godina 20. stoljeća, što je označilo početak farmakoterapijske ere. Tijekom narednih godina došlo je do revolucije u otkriću velikog broja antipsihotika različitog molekularnog sastava i različitih mehanizama djelovanja. Antipsihotici se proizvode u raznim formulacijama, a sve kako bi se poboljšala adherencija pacijenta, ubrzala i očuvala remisija te izbjegao relaps. Tako danas imamo lijekove u formi tableta, kapsula, tablete s mogućnošću brze raspadljivosti, s mogućnošću postupnog oslobađanja u organizmu, depot pripravke, oralne pripravke. Registrirani su inhalacijski te dermalni pripravci.

Postoji više podjela antipsihotika, no najčešće se koristi ona prema vremenu otkrića, pa ih dijelimo na antipsihotike prve, druge i treće generacije.

Mehanizam djelovanja *antipsihotika prve generacije* temelji se na antagonističkom učinku na postsinaptičke dopaminske receptore (primarno haloperidol i flufenazin), adrenergičke α_1 receptore (primarno haloperidol i levomepromazin), te muskarinske receptore (primarno promazin i levomepromazin) (23).

Djelovanje *antipsihotika druge generacije*, osim antagonističkog djelovanja na dopaminske D2 receptore (primarno risperidon, paliperidon, amisulpirid, sulpirid, ziprasidon i lurasidon), temelji se i na antagonističkom djelovanju na serotonininske 5HT_{2A} receptore (primarno lurasidon, risperidon, paliperidon, asenapin i iloperidon), adrenergičke α_1 receptore (primarno klozapin, risperidon, kvetiapin), histaminske H1 receptore (primarno klozapin, olanzapin, kvetiapin i asenapin), te na antagonističkom djelovanju na muskarinske M1 receptore klozapina i u manjoj mjeri olanzapina i kvetiapina (23).

Antipsihotici treće generacije parcijalni su dopaminski agonisti/antagonisti, poput aripiprazola i kariprazina na D2 te breksiprazola na D2 i D3 receptore. Kariprazin je i snažan antagonist histaminskih H1 receptora (23).

Antipsihotici dokazano smanjuju težinu primarno pozitivnih, a u manjoj mjeri i negativnih psihotičnih simptoma te poboljšavaju socijalno funkcioniranje (2). Učinak pojedinih

antipsihotika manje je različit od razlika u njihovoj sigurnosti i podnošljivosti zbog nuspojava koje izazivaju (63). Čini se da su klozapin, amisulpirid i zotepin među najučinkovitijima za ukupno ublažavanje simptoma, a levomepromazin, brekspriprazol, trifluoperazin i flufenazin među najmanje učinkovitima (63). Prema učinku na pozitivne simptome, nešto su učinkovitiji amisulpirid, risperidon, klozapin, olanzapin, paliperidon, klorpromazin. Prema učinku na negativne simptome najučinkovitiji su klozapin, zotepin, amisulpirid, a na depresivne simptome aripiprazol, sulpirid, klozapin, amisulpirid (63). Za ovu skupinu lijekova karakteristične su brojne nuspojave poput sedacije, dobitka na tjelesnoj težini, metaboličke promjene, ekstrapiramidne nuspojave, akutne distonične reakcije, akatizija i tardivna diskinezija (2).

Osim antipsihotika, u liječenju PP-a koriste se i antiepileptici kao stabilizatori raspoloženja (primjerice, lamotrigin, karbamazepin, Na-valproat ili litij), anksiolitici - benzodiazepini (diazepam, klonazepam, lorazepam, alprazolam, bromazepam, oksazepam, flurazepam, midazolam ili nitrazepam), ne-benzodiazepinski anksiolitici, benzodiazepinski agonisti, inhibitori kolinesteraze (donepezil), antidepresivi te protuupalni lijekovi.

Od drugih bioloških metoda koristi se i elektrostimulativna terapija, i to posebno kod katatonih stanja, rezistencije ili težih nuspojava na psihofarmake (64). Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) koristi se za slušne halucinacije kod shizofrenije (65). Referentni centar za TMS u Republici Hrvatskoj je u Klinici za psihijatriju Sveti Ivan od 2020. godine.

Stupanj do kojeg će se simptomi psihotičnog poremećaja poboljšati uz antipsihotike vrlo je različit. Za neke pacijente antipsihotici mogu biti vrlo učinkoviti odmah u prvoj epizodi, a za neke samo djelomično. Ne postoje univerzalne smjernice za liječenje psihotičnog poremećaja, kao što ne postoji ni antipsihotik specifično indiciran i formalno registriran za liječenje prve epizode ovog poremećaja. Ona se najčešće liječi prema smjernicama za prvu epizodu psihoze koje su većinom u vidu ranih intervencija uz niže doze psihofarmaka (9). Tijekom prve epizode psihoze od 10% do 15% bolesnika doživjet će terapijsku rezistenciju, a taj će se udio povećavati sa svakim relapsom sve do >40% kod bolesnika s kroničnim, ponavljajućim psihotičnim epizodama. Ukupno će oko 30% bolesnika doživjeti terapijsku rezistenciju (66). Terapijska rezistencija označava neuspjeh ostvarivanja barem minimalnog kliničkog poboljšanja shizofrenije nakon primjerenog farmakološkog liječenja, odnosno primjene najmanje dva antipsihotika od kojih je barem jedan druge ili treće generacije, ako je svaki lijek primjenjivan najmanje šest mjeseci u dovoljnoj dozi koja se određuje kao 300 - 1000 mg klorpromazin ekvivalenta dnevno te ako je izražena

disfunkcionalnost bolesnika (67). Ozbiljna prepreka bržem napretku istraživanja terapijske rezistencije jest nepostojanje konsenzusa, odnosno postojanje velikog broja različitih definicija toga fenomena (67). Lijek prvog izbora u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije i PP-a je klozapin, pa zatim u slučaju lošeg odgovora, dodaju se antipsihotici druge ili treće generacije, a klozapinu komplementarnog mehanizma djelovanja kao što su risperidon, flufenazin, amisulpirid, sulpirid i aripiprazol (23).

b) Druge metode liječenja

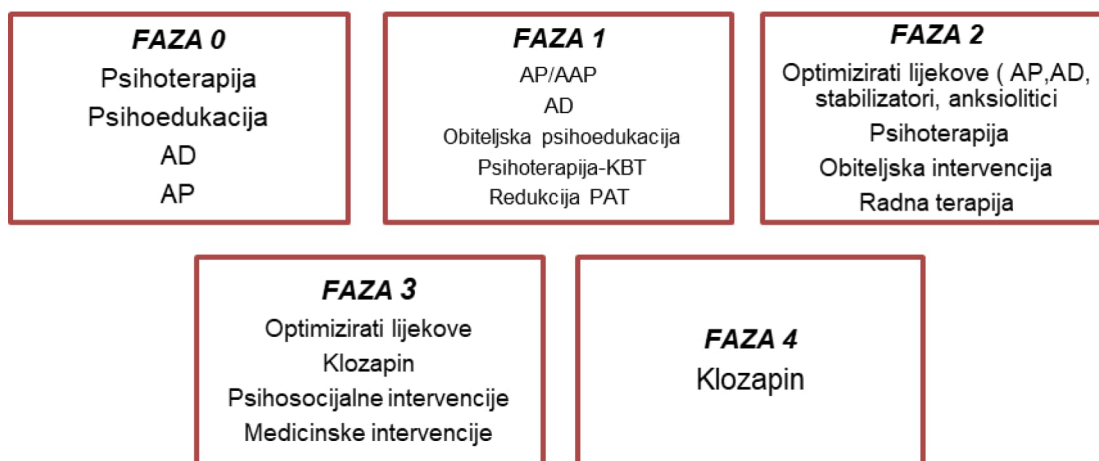
Nebiološko liječenje psihotičnih poremećaja uključuje različite psihoterapijske, socioterapijske tehnike i intervencije koje su implementirane u program hospitalnog liječenja, Dnevnih bolnica, ambulantnog i izvanbolničkog liječenja.

U Klinici za psihijatriju Sveti Ivan u Zagrebu liječenje psihoza je multidisciplinarno, što podrazumijeva timski rad educiranih psihijatara, psihologa, medicinskih sestara i tehničara, radnih terapeuta, socijalnih pedagoga, socijalnih radnika, fizioterapeuta. Od intervencija koje se koriste su individualna, grupna ili obiteljska psihoterapija, psihoedukacija bolesnika i obitelji, grupe podrške, radna terapija, tehnike relaksacije, mindfulness, art terapija, trening socijalnih vještina, poticanje fizičke aktivnosti (redoviti odlasci u teretanu tijekom bolničkog liječenja) metakognitivni trening, kognitivna remedijacija i program socijalne psihijatrije kao što su mobilni timovi i *case management* (68).

c) Liječenje prema stadiju bolesti

Modeli liječenja prema stadiju bolesti široko su rasprostranjeni i primjenjuju se u različitim područjima medicine, poput onkologije i kardiologije (22).

Mišljenja sam da su vrlo korisni za primjenu i u psihijatriji u liječenju psihotičnih poremećaja s obzirom na njihovu heterogenu sliku. Model liječenja prema stadijima je klinički alat koji se koristi za definiranje razvoja bolesti tijekom vremena i na taj način omogućuje integraciju kliničkih informacija zajedno s biomarkerima, komorbidnim poremećajima i drugim relevantnim čimbenicima bolesti kojim se pacijentu pristupi na individualizirani način (69).



Slika 3. Liječenje prema stadiju bolesti; prepravljeno prema: Martínez-Cao i suradnici (22)
 AD-antidepresiv; AP-antipsihotik; AAP-atipični antipsihotik, KBT-kognitivno-bihevioralna terapija; PAT-psihoaktivne tvari

U **stadiju 1 bolesti** autori su predložili uporabu različitih antipsihotika (66,70). Dominantno su to atipični antipsihotici - olanzapin, kvetiapin, riperidon, asenapin. U toj fazi liječenje antidepresivima može biti učinkovito u smanjenju progresije nespecifičnih simptoma. Preporučena je i psihoedukacija o mogućim okidačima bolesti kao što su razni okolišni čimbenici, primjerice, zlouporaba supstanci i stres (71). Od psihosocijalnih i psihoterapijskih intervencija predložili su kognitivnu, suportivnu i kognitivno-bihevioralnu terapiju (CBT), koje mogu ublažiti rizik i smanjiti napredovanje bolesti do psihotičnih simptoma (71).

U **stadiju 2**, gdje su već prisutni jasni psihotični simptomi i oštećeno funkcioniranje, farmakološki i psihosocijalni tretmani korisni su kako bi se potaknuo funkcionalni i klinički oporavak. Većina autora je složna da su atipični antipsihotici (olanzapin, kvetiapin, asenapin, amisulpirid) bolje podnošljiviji i korisniji u ovim ranim fazama (71). Naglašava se uloga obitelji u tretmanu i pružanju skrbi i podrške pacijentima, što pridonosi boljoj prognozi bolesti (72).

U **kasnijim stadijima** odabiru se različiti psihofarmaci i agresivniji tretmani (polifarmacija, više doze antipsihotika, tipični antipsihotici, stabilizatori raspoloženja) (66,72). Psihosocijalne intervencije i dalje su neophodne jer mogu pomoći u sprječavanju rizika od budućih recidiva i razvoja invaliditeta (Slika 3) (22).

Pacijenti koji boluju od shizofrenije žive 13 do 16 godina kraće od zdravih osoba svoga spola u istoj populaciji. Tako je očekivano trajanje života 68 godina za žene, te 60 godina

za muškarce (73). Prema tome, farmakoterapija univerzalne i dovoljne učinkovitosti još nije dostupna za sve bolesnike (74).

Glavni uzroci smrti u općoj populaciji su kardiovaskularne, cerebrovaskularne, respiratorne i maligne bolesti. U općoj populaciji se ipak s razvojem medicine smanjuju stope smrtnosti zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, ali ne i kod pacijenata oboljelih od shizofrenije (75). Čimbenici rizika kod osoba oboljelih od shizofrenije (SCH) su međusobno povezani, a uključuju: povećano pušenje cigareta, nezdravu i neraznovrsnu prehranu, izostanak tjelovježbe, sjedilački način života, pretilost, lošiji ekonomski status i slabiju zdravstvenu njegu (76).

S obzirom na nuspojave antipsihotika, provedena su brojna istraživanja i meta analize koliko one utječu na povećan mortalitet oboljelih od shizofrenije. Uglavnom je zaključak da antipsihotici, kada se koriste u odgovarajućim dozama, nisu čimbenici rizika za povećanu smrtnost kod bolesnika oboljelih od shizofrenije i srodnih PP-a (77).

Razmjerno česti i višestruki relapsi jedna su od važnih karakteristika PP-a čak i kod bolesnika kod kojih se postigla adekvatna simptomatska i funkcionalna remisija prethodno učinkovitom terapijom antipsihoticima (78,79). No svaki novi relaps bolesti povezan je sa sve lošijom prognozom, intenzivnijim simptomima, progresivnim slabljenjem kognitivnih i funkcionalnih sposobnosti, sve duljim oporavkom i sve višim troškovima liječenja, pa je jedan od najvažnijih ciljeva liječenja PP-a prevencija relapsa (78). Dosadašnjim istraživanjima slaba suradljivost ili adherencija prepoznata je kao jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika relapsa (78). Dobro su dokumentirani nepovoljni učinci duljeg trajanja neliječene psihoze iako je dio tih rezultata često nekonzistentan između različitih studija (80). Izostanak pravodobnog i adekvatnog liječenja dovodi do progresije kognitivnih i negativnih simptoma psihotičnog procesa, što znatno pridonosi redukciji kapaciteta bolesnika za samostalno funkcioniranje i dodatno limitira uspješnost liječenja. Zato možemo zaključiti da je trajanje neliječene psihoze vrlo bitan parametar koji determinira niz komponenti ishoda psihotičnih poremećaja (9).

Ostali rizični čimbenici relapsa su češći prethodni relapsi, mlađa dob prve psihotične epizode, teži pozitivni simptomi, muški spol, slabija socijalna i obiteljska potpora, zlouporaba psihoaktivnih tvari, pušenje duhana, suicidalnost i slabiji uvid u bolest (78). Rana predikcija relapsa koja bi omogućila ciljane intervencije prije njegova potpunog razvoja nije zadovoljavajuća (28). Zato je u istraživanja predikcije relapsa nužno uvesti nove varijable. Poseban skup tih novih varijabli s potencijalom za prediktivnu valjanost i

za objašnjenje patogeneze bolesti, a time i relapsa su procesi povezani s oksidacijskim stresom.

Iako se dugo mislilo da remisija shizofrenije nije moguća, brojne publikacije pokazuju da pacijenti nakon prve epizode često postižu remisiju nakon jedne godine (80–87%) (81), a značajan dio bolesnika s više epizoda postigao je remisiju u dugoročnim praćenjima (82). Tijekom prvih sedam godina kod 23% do 38% bolesnika dođe do oporavka određenog kao simptomatska i funkcionalna remisija u trajanju najmanje dvije godine (80). Ukupno je moguće očekivati da će potpuni oporavak doživjeti oko 14% oboljelih (2).

1.2. Oksidacijski stres

1.2.1. Kisik

Procjenjuje se da je stvaranje kisika fotosintezom na Zemlji počelo prije približno 3,8 milijardi godina, ali je njegova koncentracija u atmosferi značajno povećana tek prije kojih 600 milijuna godina, da bi tijekom karbonskog razdoblja prije 358 do 298 milijuna godina te permskog razdoblja prije približno 298 do 251 milijuna godina vjerojatno dosegla 35% (83). Zemljina atmosfera je okoliš izrazito visoko saturiran kisikom (84). Danas ga je u suhom zraku približno 21% (83). U živim bićima sadrži ga većina biomolekula poput proteina, lipida, nukleinskih kiselina (molekula DNK) ili ugljikohidrata te čini oko 61% mase ljudskog tijela, a jedan atom kisika spojen s dva atoma vodika u vodi (H_2O) do 90% mase živih bića i 70% površine Zemlje (83).

1.2.2. Prooksidansi

Molekula kisika (O_2) ima dva nesparena elektrona (biradikal), ali kod normalnog tlaka i temperature nije reaktivna prema mnogim drugim molekulama sa sparenim elektronima zbog paralelnosti spinova elektrona molekule kisika smještenih u različitim orbitalama u tom osnovnom, tripletnom stanju. Istovremeno, brojni životno važni procesi u organizmu trebaju reakcije s kisikom i on je nužan svim aerobnim organizmima za proizvodnju energije (85). Reaktivnost kisika ostvaruje se tijekom oksidacijsko-redukcijskih (redoks) procesa pri kojima atomi, ioni ili molekule otpuštaju (oksidacija) ili primaju (redukcija) elektrone i tako mijenjaju svoj oksidacijski broj, odnosno stupanj oksidacije. Taj broj se povećava u oksidaciji, odnosno otpuštanjem elektrona, a smanjuje u redukciji, odnosno

primanju elektrona i do toga može doći na nekoliko načina. Jedan je reakcija s drugim slobodnim radikalima, odnosno česticama s nesparenim elektronima u vanjskoj orbitali, ako su oni drugačijeg spina od kisikovih elektrona, primjerice, s ionima prijelaznih metala poput željeza ili bakra. Druga je dodavanje jednog elektrona, kao tijekom oksidacijske fosforilacije u mitohondrijima, čime nastaje superoksid, odnosno radikal superoksidni anion ($O_2^{\cdot-}$) ili daljnjom dismutacijom O_2^- , spontanom ili potaknuto djelovanjem superoksid dismutaze, kada nastaje reaktivni vodikov peroksid (H_2O_2), koji ima važnu ulogu u brojnim putovima prijenosa signala (86,87). Superoksid i vodikov peroksid sami su slabo reaktivni u vodenoj otopini i ne mogu izravno oštetiti DNK, lipide i proteine. Međutim, prekomjerno stvaranje superoksida i vodikova peroksida uvijek prati molekularna oštećenja. Značajni dokazi sugeriraju da pretvorba ovih slabo reaktivnih intermedijara kisika u visoko reaktivne oblike zahtijeva sudjelovanje iona prijelaznih metala, osobito željeza (88). Tako Fentonova reakcija uključuje stvaranje hidroksilnog radikala ($\cdot OH$) i hidroksilnog iona (HO^-) iz vodikovog peroksida, prijenosom elektrona između redoks aktivnog metala (obično dvovalentnog željeza) i H_2O_2 (89). Opisanim neenzimskim endogenim procesima nastaju „reaktivni metaboliti kisika“ ili „reaktivne kisikove vrste“ (ROS; od engl. *Reactive oxygen species*), te usporedive reaktivne dušikove vrste (RNS, od engl. *Reactive nitrogen species*) poput dušikova oksida (NO^{\cdot}), dušikova dioksida (NO_2^{\cdot}) ili peroksinitrita ($ONOO^{\cdot}$). Svi kisikovi slobodni radikali, dakle, jesu ROS, ali nisu svi ROS radikali (90). Uz to, reaktivnost pojedinih ROS vrlo je različita, pa je tako H_2O_2 slabo, a primjerice OH^{\cdot} izrazito reaktivan (87,90).

ROS mogu nastati i enzimskim reakcijama koje su povezane s disanjem ili sintezom prostanglandina, primjerice, djelovanjem ksantin oksizade, nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksizadom (NADPH) te vanjskim čimbenicima, i to utjecajem pušenja (91), ionizirajućeg i ultraljubičastog zračenja, lijekova, pesticida, insekticida, infekcija patogenima, itd. (85,86). Svi navedeni spojevi predstavljaju prooksidanse, a među njima je najreaktivniji hidroksilni radikal (87), možda jedini bez dobrih funkcija u organizmu. Mnogi ROS imaju važne uloge u razvoju neurona, neuroplastičnosti, proizvodnji energije i funkcioniranju mozga, apoptozi, zaštiti stanica od invazivnih mikroorganizama, koordinaciji kontrole upalnih procesa, kao prijenosnici staničnih signala nužnih za normalno fiziološko funkcioniranje stanice, a čini se da su važni i u najranijim fazama embrionalnog razvoja, kada priječe polispermiju i upravljaju diobom zigote (86).

1.2.3. Antioksidansi

Antioksidacijsku zaštitu, odnosno neutralizaciju djelovanja slobodnih radikala, prooksidanasa obavljaju antioksidansi. Antioksidansi mogu spriječiti ili odgoditi nastanak oštećenja stanica, no njihova osnovna uloga nije u popravljanju oštećenja stanica, nego eventualno u uklanjanju reverzibilnih oksidacijskih promjena, npr. proteina (aminokiseline Cistein i Metionin). To su molekule sposobne inhibirati oksidaciju drugih molekula (87). Antioksidansi načelno djeluju pomoću dva mehanizma. Prvi je redukcijom, odnosno doniranjem elektrona slobodnom radikal (SET, od engl. *Single electron transfer*), a drugi donacijom atoma vodika (HAT, od engl. *Hydrogen atom transfer*) (92).

Najveći dio antioksidacijske zaštite obavljaju **enzimi**, primjerice superoksid dismutaza (bakar-cink SOD1, odnosno Cu-Zn-SOD i mangan SOD2, odnosno Mn-SOD) ili izvanstanična SOD3 koje kataliziraju dismutazu superoksid radikalnog aniona ($O_2^{\cdot-}$) na kisik (O_2) i peroksid (O_2^{2-}) odnosno vodikov peroksid (H_2O_2), katalaza (CAT), koja katalizira razgradnju vodikova peroksida na molekule vode i kisika, glutation peroksidaza (GPx) u oblicima ovisnim i neovisnim o selenu, koja također katalizira razgradnju vodikova peroksida, te lipidnih hidroperoksida do vode ili odgovarajućih alkohola, tioredoksin reduktaza (TrxR), itd. (84,92). Tri spomenuta antioksidansa (SOD, CAT i GPx) djeluju sinergijski (93). Primjerice, nakon što SOD razgradi superoksid anion ($O_2^{\cdot-}$) u vodikov peroksid (H_2O_2), CAT dalje reducira vodikov peroksid na kisik, a GPx u alkohole, time neutralizirajući i reaktivnost slobodnog radikala $O_2^{\cdot-}$ i reaktivnost H_2O_2 koji ima potencijal stvaranja izrazito reaktivnog hidroksil radikala (HO^{\cdot}) pomoću Fentonove i Haber-Weissove reakcije koje su zajedno, najčešći izvor radikala odgovornih za nastanak oksidacijskog stresa (87,93).

Manji dio antioksidacijske zaštite obavljaju **neenzimski antioksidansi**, proteini i spojevi niske molekularne mase koji nastaju kao rezultat metaboličkih procesa. Neki od njih su glutation, koenzim Q, lipoična kiselina ili mokraćna kiselina ($C_5H_4N_4O_3$), kao jedan od najvažnijih antioksidansa posebice u središnjem živčanom sustavu, te bilirubin kao otpadni produkti staničnog metabolizma. Djeluju neposredno ili kao kofaktori enzimskih antioksidanasa (84,92). Na koncu dio neenzimskih antioksidansa unosi se u organizam izvana, primjerice hranom: vitamin E (α -tokoferol), posebno važan u sprječavanju peroksidacije višestruko nezasićenih masnih kiselina (PUFA; od engl. *Polyunsaturated fatty acids*), vitamin C (askorbinska kiselina), A, K ili minerali selen i cink, flavonidi,

fenoli, karotenoidi poput β -karotena, likopena, luteina ili kao lijekovi, primjerice, ibuprofen ili acetilsalicilna kiselina (84,87,92,94).

Kao što prooksidansi imaju brojne dobre fiziološke funkcije, tako djelovanje antioksidanasa može imati i negativne posljedice. Primjerice, čini se daje pretjerana aktivnost SOD1 povezana s Downovim sindromom i amiotrofičnom lateralom sklerozom, pretjerana aktivnost SOD2 s hepatotoksičnošću ili sa smanjivanjem učinka zračenja u liječenju malignih bolesti, pretjerana ekspresija CAT može biti povezana sa slabijim odgovorom tumora na kemoterapiju, unos selena ili vitamina E u previsokoj dozi sa šećernom bolešću tip 2, itd. (95).

Kod psihotičnih poremećaja prooksidansi također mogu imati negativne učinke. Tako je, primjerice, značajno niža aktivnost katalaze zabilježena kod pacijenta u prvim godinama klinički manifestirane shizofrenije koji su liječeni istodobno antipsihoticima prve i druge generacije nego kod onih koji su primali samo jednu vrstu antipsihotika (96). Poznato je da se u neuronima nakupljaju ROS i na taj način pridonose oksidacijskom stresu koji je važan čimbenik u nastanku psihotičnih poremećaja. Jedan od bitnih razloga je taj što neuroni imaju iznimno slabu antioksidacijsku zaštitu. Primjerice, neuroni imaju 50 puta manji sadržaj katalaze u usporedbi s hepatocitima (97).

1.2.4. Oksidacijski stres

U fiziološkom stanju, produkcija prooksidansa (ROS, RNS i drugih slobodnih radikala), te antioksidacijski mehanizmi nalaze se u ravnoteži u tzv. redoks homeostazi (94). Poremećaj te ravnoteže naziva se oksidacijski stres. Pojam „oksidacijski stres“ prvi je upotrijebio Ernest Beutler 1970. godine. Tijekom sljedećih petnaestak godina u znanstvenoj literaturi na različite načine upotrijebljen je nekoliko desetaka puta (98), a prvi cjeloviti znanstveni koncept uveli su Sies i Cadenas u istraživanjima i člancima objavljivanim od 1985. godine (99). Prema toj prvoj definiciji oksidacijski stres je poremećaj ravnoteže prooksidanasa i antioksidanasa u prilog prooksidansima (99). Do poremećaja te ravnoteže tijekom oksidacijsko-redukcijskih procesa dolazi zbog povećane produkcije i akumuliranja oksidanasa, slobodnih radikala, odnosno nakupljanja molekula oštećenih slobodnim radikalima, te uslijed smanjene antioksidacijske zaštite. Prema intenzitetu, negativnom ili pozitivnom djelovanju prooksidanasa i antioksidanasa, mogu se razlikovati bazalni, fiziološki, pozitivni ili dobri „eustres“, te prekomjerni i toksični, negativni, loš ili oksidacijski „distres“ (84,86). Hoće li oksidacijski stres imati pozitivnu ili negativnu ulogu, dijelom ovisi i tome koji su prooksidansi i antioksidansi poremećene ravnoteže, pa je

primjerice akumulacija hidroksil radikala najčešći uzrok oksidacijskog stresa odgovorna za približno 80% oštećenja DNK (86). Moguće je razlikovati i akutni, kronični i ponavljajući oksidacijski stres (84). Pozitivne ili negativne fiziološke posljedice oksidacijskog stresa ovisit će, među ostalim, o intenzitetu i trajanju, vrsti, načinu i mjestu djelovanja specifičnih oksidanasa i antioksidanasa, sposobnosti oporavka stanica, odnosno akumulaciji i vrsti oštećenja (84).

Zbog kratkog poluživota, ROS i RNS često je teško neposredno mjeriti, pa su mjerenja oksidacijskog stresa većinom temeljena na biološkim biljezima ROS-a, odnosno posljedicama oksidacijskih procesa (100). Oni mogu imati slabiju specifičnost zbog više mogućih mehanizama nastanka, dakle i mehanizama koji nisu povezani s ROS-om. Tako možemo izdvojiti asimetrični dimetil L-arginin (ADMA), koji je često prisutan metabolit, a nastaje modifikacijom i razgradnjom proteina (101). Kao drugi primjer markera nepovezanog s ROS-om je fosforilirani fosfoprotein stimuliran vazodilatatorom (P-VASP), koji je označen kao marker za fiziološku signalizaciju cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) (98,102).

Prisutnost slabije reaktivnih prooksidansa ne mora nužno dovesti do oksidacijskog stresa. Ukupni antioksidacijski kapacitet (TAC, od engl. *Total antioxidative capacity*) mjera je ukupne sposobnosti zaštite organizma od djelovanja slobodnih radikala, odnosno mjera kumulativnog učinka antioksidacijskih mehanizama (87,92). Razvijen je veliki broj metoda za mjerenje TAC-a, ali bi zbog njihovih pojedinačno nedovoljno dobrih mjernih karakteristika ili češće nedovoljnog obuhvata relevantnih procesa, uvijek valjalo kombinirati više metoda (87,90,92). Poseban problem predstavlja činjenica da različitost metoda mjerenja TAC-a često vodi slabijoj usporedivosti rezultata tih mjerenja (87). Tehnike određivanja TAC-a dijele se u tri kategorije: spektrometrijske, elektrokemijske i kromatografske (92). Metode određivanja ovise o mehanizmu njihova djelovanja. Prema mehanizmu antioksidacijskog djelovanja, testovi staničnih antioksidansa mogu se podijeliti na one koji traže: 1. izravnu reakciju antioksidansa s ROS/RNS, 2. antioksidacijsku aktivnost specifičnu za organele/membrane, 3. inhibiciju oksidacijskih enzima i 4. aktivatore faktora transkripcije koji potiču antioksidacijsku obranu (103).

1.2.5. Posljedice oksidacijskog stresa

Oksidacijski stres može biti citotoksičan, odnosno oštetiti makromolekule lipida, proteina, šećera, nukleinskih kiselina i ugljikohidrata (90). Oštećenje dovodi do fizikalno-kemijskih

promjena u DNK, koje mogu utjecati na prijenos genetskih informacija, a time uzrokovati i različite oblike molekularnih modifikacija (84). ROS mogu ireverzibilno utjecati na purinske i pirimidinske baze (85). Gvanin je posebno osjetljiv na oksidacijsko oštećenje, na šećer deoksiriboza i ribozu, pri čemu može uzrokovati razgradnju baza ili lomove lanaca DNK, što za posljedicu može imati genetske mutacije ili pak, promjene u aktivnosti i ekspresiji gena (84). Postoje uvjerljivi dokazi da disregulacija ROS-a pridonosi patogenezi malignih tumora, kao i kemorezistenciji i radio-rezistenciji malignih bolesti (104).

Promjene proteina izazvane oksidacijskim stresom osim u patogenezi tumora, imaju ulogu i u velikom broju neurodegenerativnih bolesti (105).

Lipidi najviše podložni oksidacijskom stresu su PUFA, pri čemu ROS uklanjaju atome vodika iz metilenske jedinice između dvostrukih veza. Tako pokreću lančanu reakciju lipidne peroksidacije i potiču stvaranje novih slobodnih radikala susljedno uništavajući membranu bogatu PUFA-om (94,106). Lančana reakcija počet će fazom inicijacije, odnosno inicijalnim stvaranjem slobodnog radikala oduzimanjem jednog atoma vodika, pa propagacijom najčešće u lipidne hidroperokside, lipidne peroksilne ili alkoksilne radikale (primjerice, superoksid anion nema potencijal pokretanja lipidne peroksidacije), te stvaranjem reaktivnih aldehida akroleina, malondialdehida (MD) i 4-hidroks-2-nonenala (HNE) (85,106,107). MD je najmutageniji proizvod peroksidacije lipida, dok je HNE najotrovniji (108).

Osim opisanih procesa, u literaturi je opisano i stvaranje HNE-a lipidnom peroksidacijom kataliziranom enzimima (109). Peroksidaciju lipida definirao je Tappel kao oksidativno propadanje višestruko nezasićenih lipida (108). Do peroksidacije lipida može doći na dva načina, enzimskom i neenzimskom reakcijom. Enzimska oksidacija je posredovana djelovanjem peroksidaza kao što su ciklooksigenaza (COX), lipooksigenaza (LOX), fosfolipaza A2 i citokrom p450 (CYP450), te može služiti za stvaranje upalnih medijatora izvedenih iz lipida (108).

Za ovo istraživanje značajnije je stvaranje aldehida HNE neenzimskim putem, lipidnom peroksidacijom koja dovodi do oštećenja stanica zbog oksidacijskog stresa. Odvija se na način samo-katalizirane lančane reakcije PUFA. HNE djeluje kao drugi glasnik slobodnih radikala i kao faktor regulacije rasta. Može potjecati iz astrocita kao i iz krvnih žila, čak i unutar krvno-moždane barijere (BBB). Na funkcionalnost BBB-a snažno utječe HNE jer stvara relativno stabilne proteinske konjugate čime se omogućuje postojanost i širenje peroksidacije lipida, što je otkriveno imunohistokemijskim nalazima (108,110).

1.2.6. Hidroksinonenal

Prvi puta je otkriven 60-ih godina 20. stoljeća (108). HNE se smatra "drugim toksičnim glasnikom slobodnih radikala", "jednim od fiziološki najaktivnijih lipidnih peroksida", "jednim od glavnih generatora oksidacijskog stresa", "kemotaktičkim aldehidnim krajnjim proizvodom i glavnim proizvodom peroksidacije lipida" (108). HNE je dobro poznati biomarker oksidacijskog stresa koji nastaje peroksidacijom lipida, većinom iz ω -6 PUFA, kao što su arahidonska i linolna kiselina kroz enzimske ili neenzimske procese. Nastaje u velikim količinama i iznimno je reaktivan aldehid. HNE ima dvojaku funkciju. Fiziološku i zaštitnu funkciju ispoljava na način da kao signalna molekula stimulira ekspresiju gena, a "lošiju" citotoksičnu ulogu iskazuje u inhibiciji ekspresije gena, te promicanju razvoja i napredovanja različitih patoloških stanja (108). HNE ima utjecaj na signalne putove koji kontroliraju rast, diferencijaciju i apoptozu stanica, a narav njegovih učinaka ovisi o koncentraciji (107). Intracelularni HNE brzo reagira s tiolnim skupinama glutationa i cisteina, s ϵ -amino skupinama lizina i s histidinskim ostacima proteina (107). Dokumentirana je povezanost produkata reakcije HNE-proteina u tijelu, odnosno povišenih razina oksidativno modificiranih proteina s etiopatogenezom mnogih bolesti. Neke od njih su: maligne, kardiovaskularne, neurodegenerativne, upalne, autoimune bolesti, bolesti kostiju, dijabetes, ateroskleroza, proces starenja (107).

Reaktivni aldehid HNE kao sekundarni glasnik reagira s različitim biomolekulama. Između ostalih, važna je njegova reakcija s humoralnim i staničnim proteinima pri čemu dolazi do promjene strukture i funkcije proteina. HNE vežući se na proteine stvara relativno stabilne konjugate koji se smatraju najvjerojatnijim oblikom njegove pojave u živim sustavima. Tako je HNE aldehidno-proteinski konjugat vrijedan biljeg brojnih patofizioloških procesa (111). Molekula HNE je vrlo reaktivna zbog svoje tri funkcionalne skupine koje djeluju usklađeno, a to su: karbonilna skupina na C1, dvostruka veza (alken) između ugljika C2 i C3 i hidroksilna skupina na C4 (107). Ugljici C1 i C3 su elektrofilna mjesta dok je ugljik C1 redoks centar. Za biološke učinke HNE-a bitno je da su lipofilna svojstva izraženija od njegovih hidrofilnih svojstava. Zato se HNE koncentrira u biomembranama, a ne u vodenom prostoru stanica. HNE ostaje povezan s membranama u kojima se stvara, ali je također sposoban kretati se unutar i između staničnih odjeljaka (112). Niske koncentracije ($< 1,2 \mu\text{M}$) čine HNE važnom signalnom molekulom povezanom sa stimulacijom rasta, proliferacijom stanica, autofagijom, regulacijom diferencijacije i apoptoze, a visoke koncentracije sa supresijom rasta, citotoksičnosti, učinkom na genetske mutacije (106,113)

te na brojne maligne, metaboličke, upalne i neurodegenerativne bolesti povezane sa stresom i starenjem (114). Fiziološke koncentracije HNE-a u ljudi su između 0,07 i 2,8 μM , dok blizu mjesta lipidne peroksidacije i u patološkim stanjima mogu biti $> 100 \mu\text{M}$ (106). U odnosu na slobodne radikale najčešće kratkog poluživota, primjerice, 10^{-9} sekundi hidroksil radikala, nekoliko sekundi alkoksilnog ili približno sedam sekundi peroksilnog radikala (87), HNE i drugi aldehidi imaju veću stabilnost i mogućnost duljeg djelovanja, odnosno djelovanje i dalje od mjesta inicijalnog oštećenja, te imaju mogućnost modificirati različite proteine.

Enzimski antioksidansi koji djeluju na HNE su glutathion-S-transferaza, aldoza reduktaza i aldehyd dehidrogenaza (ALDH) (107). Glutathion S-transferaze (GST) mogu modulirati intracelularne koncentracije HNE-a utječući na njegovo stvaranje tijekom peroksidacije lipida redukcijom hidroperoksida i pretvaranjem u konjugat glutathiona (109). Većina studija bavila se proučavanjem uloge GST-a na metabolizam i detoksikaciju HNE-a (109).

ALDH je ključni enzim za detoksikaciju endogenih i egzogenih aldehydskih supstrata. Tako sudjeluje i u oksidativnom metabolizmu toksičnih aldehyda u mozgu, kao što je i HNE. Nedostatak ALDH smanjuje uklanjanje toksičnih aldehyda, što rezultira dodatnom proizvodnjom ROS-a, uz dodatak aldehyda proteinima mitohondrija, što dovodi do disfunkcije mitohondrija, smanjenja ATP-a i nakupljanja ROS-a (109). Ove patološke promjene u neuronima i astrocitima dovode do neuroinflamacije koja je preteča patološkim stanjima (48).

1.2.7. Osjetljivost mozga na oksidacijski stres

Mozak je osjetljiviji na oksidacijski stres od većine drugih organa (115). Uzroci tome su povećane energetske potrebe, povećana potrošnja kisika i glukoze, više prijelaznih metalnih iona, više PUFA koje su zbog dvostrukih ugljikovih veza posebno podložne lipidnoj peroksidaciji (udio lipida u mozgu može iznositi i do 60% suhe tvari). Nadalje, pojačana proizvodnja prooksidanasa radi njihovih vrijednih signalnih funkcija u mozgu te povišena koncentracija kalcija važnog za dvosmjernu sinaptičku plastičnost nužnu za pamćenje i učenje, a i uloge koju kalcij može imati u proizvodnji prooksidanasa. Također, osjetljivosti mozga na oksidacijski stres pridonosi i samooksidacija neurotransmitera poput dopamina, izrazito velika diferencijacija stanica, slabija endogena antioksidacijska zaštita te drugi razlozi (115,116). Velika potrošnja elementarnog kisika (O_2) koji nije posebno reaktivan radi istog spina dva elektrona koje sadrži, problem je zbog njegova potencijala za

proizvodnju slobodnih radikala. HNE se stvara kao neurotoksični rezultat lipidne peroksidacije u mozgu, a s druge strane, također ga fiziološki proizvode glija stanice, primarno astrociti, radi još nedovoljno poznatih neuroloških ili neuroregenerativnih funkcija (116). No astrociti su važni u razvoju sinapse još od ranog postnatalnog razvoja. Oni potiču sinaptogenezu, održavaju sinaptičku homeostazu, utječu na sinaptičku aktivnost i plastičnost otpuštanjem neuroaktivnih tvari. Sinaptička disfunkcija je značajka raznih neurorazvojnih poremećaja, uključujući i shizofreniju (117).

Kao što sam već navela, održavati stabilnu redoks ravnotežu u mozgu prilično je izazovno zbog visokog udjela lipida i njihova brzog metabolizma, ali i zbog neregenerativne prirode samih neurona CNS-a. Tijekom razvoja čak i suptilni utjecaji na redoks ravnotežu prooksidansa i antioksidansa mogu mijenjati signalizaciju putova koji su uključeni u neurogenezu i diferencijaciju neurona te tako imati ulogu u nizu bolesti.

Patološka uloga oksidacijskog stresa dokazana je u nastanku različitih neurodegenerativnih bolesti (118) poput Parkinsonove bolesti (113), Alzheimerove bolesti (119) i drugih demencija (113), multiple skleroze (120,121), amiotrofične lateralne skleroze (122). Čini se kako oksidacijski stres ima ulogu i u epilepsiji (123) te brojnim drugim bolestima središnjeg živčanog sustava (124). Oksidacijski stres povezan je i s većim brojem mentalnih poremećaja (125,126) poput anksioznosti (127), depresije (128), bipolarnog afektivnog poremećaja (129–131), posttraumatskog stresnog poremećaja (132), te shizofrenije (126,129,131,133–139). Uloga HNE-a do sada je istraživana kod Alzheimerove (113), Parkinsonove (113) i Huntingtonove bolesti, multiple skleroze, amiotrofične lateralne skleroze, bolesti iz spektra autizma, poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (139), kod velikog depresivnog poremećaja, bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije. Najčešće, međutim, ostaje nejasno u kojoj su mjeri oksidacijski stres, odnosno visoke koncentracije ROS/RNS-a uzročni i rizični čimbenici, a u kojoj posljedica drugih patoloških procesa karakterističnih za te poremećaje (113).

1.3. Oksidacijski stres i psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije

Probleme s metabolizmom kisika kod bolesnika sa shizofrenijom uočio je još Hoskins 1937. godine (140). Do danas je, osim razumijevanja fiziologije i biokemije redoks procesa, velikim brojem istraživanja dokazana povezanost shizofrenije i srodnih psihotičnih poremećaja s različitim parametrima oksidacijskog stresa (126,129,142–144,131,133–138,141). Niže razine antioksidanasa, niži TAC, a više koncentracije biljega

sustavne upale i oksidanasa, uočene su kod bolesnika s prvom epizodom psihoze, odnosno u ranoj fazi PP-a, kao i kod bolesnika u akutnoj fazi relapsa shizofrenije, pa i u osoba s visokim rizikom za psihozu, u premorbidnoj i prodromalnoj fazi (133,137,142,145,146).

Važno je uočiti kako su veličine povezanosti biljega oksidacijskog stresa s PP-om manje što je u istraživanjima pravilnije učinjena kontrola za moguće zbunjujuće čimbenike poput pušenja, indeksa tjelesne mase ili uzimanja protuupalnih i lijekova s oksidacijskim ili antioksidacijskim učinkom, suplemenata te liječenja antipsihoticima (145). U osoba s PP-om oksidacijski stres je uzrokovan i povišenom produkcijom oksidanasa i smanjenom antioksidacijskom zaštitom, a niže koncentracije antioksidansa utvrđene su u bolesnika s PP-om u cerebrospinalnoj tekućini, u perifernoj krvi te u postmortem analizama u moždanom tkivu (136).

U populaciji bolesnika s PP-om česta je zlouporaba psihoaktivnih supstanci, poput alkohola ili droga (147). Posebno bih izdvojila uporabu kanabisa kod pacijenata s PP-om (148) s obzirom na to da su neki od pacijenata uključenih u ovo istraživanje povremeno ili češće u određenim životnim razdobljima konzumirali kanabis, što smo i dokumentirali pomoću upitnika za konzumaciju kanabisa (CUDIT) (149) za svakog ispitanika. Globalni prosjek prevalencije zlouporabe bilo koje psihoaktivne supstance iznosi 42%, a gotovo je dvostruko češća u muškaraca nego u žena (147). Zlouporaba psihoaktivnih supstanci pridonosi ranijem početku i težoj kliničkoj slici PP-a, slabljenju kognitivnih funkcija i težim negativnim simptomima, ali je povezana i s povišenim oksidacijskim stresom (150). Taj mehanizam nije u potpunosti objašnjen, no dokazana je, primjerice, smanjena koncentracija glutationa u mozgu nakon konzumacije alkohola, što za posljedicu može imati slabljenje njegove antioksidacijske funkcije te slabljenje učinaka drugih antioksidanasa poput vitamina E (150).

Iz perspektive povezanosti oksidacijskog stresa s pušenjem, koje pridonosi generiranju slobodnih radikala te slabi antioksidacijsku zaštitu (91), važno je istaknuti da je prevalencija pušenja u bolesnika sa shizofrenijom između 70% i 80%, a u prvoj epizodi psihoze oko 58% (151). Dobno standardizirana prevalencija u općoj srednjeeuropskoj populaciji staroj 15 i više godina, 2019. godine iznosila je 34% u muškaraca i 26% u žena (152). Bolesnici sa shizofrenijom imaju 5,3 puta veće izgleda za pušenje nego osobe bez shizofrenije (153), puno veći rizik od teške ovisnosti o nikotinu (154) te upola manje izgleda za prestanak pušenja u odnosu na populaciju bez SCH-a, ali i za petinu manje izgleda za prestanak od osoba s drugim mentalnim poremećajima (155).

Jedna od karakteristika bolesnika s PP-om relevantna za ovo istraživanje jest i velika učestalost nezdravih dijetetskih navika i loš nutritivni status. Svega oko 11% bolesnika sa SCH-om u odnosu na 23% u općoj populaciji ima zdrave prehrambene navike (156) što osim moguće povezanosti s većom incidencijom metaboličkog sindroma u ovoj populaciji, povišenog rizika od drugih kroničnih tjelesnih bolesti poput dijabetesa ili kardiovaskularnih bolesti i kraćeg očekivanog trajanja života (157), može neposredno biti povezano i s manjim unosom egzogenih, neenzimskih antioksidanasa poput vitamina E, C, A, selena, cinka ili flavonida. Za ovu su populaciju karakteristični brojni poremećaji prehrane, čak i kada ne zadovoljavaju kriterije samostalne dijagnoze takvog poremećaja (157), a koji mogu pridonijeti slabosti antioksidacijske zaštite i povećanju incidencije oksidacijskog stresa. Procjene, primjerice, simptoma opsesivnog prejedanja u bolesnika s PP-om liječenih antipsihoticima kreću se od 9% do 45%, pri čemu je raspon dokumentiranih dijagnoza tog poremećaja od 4% do 16% (157).

Pokušaji kauzalnih objašnjenja povezanosti oksidacijskog stresa i PP-a s naglaskom najčešće na shizofreniju, navode genske polimorfizme povezane i sa shizofrenijom i s ograničenjima sinteze glutaciona u uvjetima oksidacijskog stresa, kao i s nižim koncentracijama glutaciona u medijalnim, prefrontalnim režnjevima (144), oksidacijskim stresom inducirane disfunkcije stanica prekursora prefrontalnih oligodendrocita i posljedičnu hipomijelinaciju u prefrontalnom korteksu (144), poremećaje funkcija neurotransmitera uzrokovanih oksidacijskim oštećenjima staničnih membrana (136), smanjenje volumena sive tvari dijelom uzrokovano smrću stanica zbog smanjenja propusnosti staničnih membrana (142), lipidnom peroksidacijom uzrokovanom oštećenjima neurona (144), redoks regulacijom imunoloških reakcija i sustavne upale (158), te učinke na propusnost krvno-mozgovne barijere (159). Međutim, učinci oksidacijskog stresa na patogenezu PP-a nisu u zadovoljavajućoj mjeri objašnjeni. Razumijevanje tog odnosa otežava činjenica da je povezanost oksidacijskog stresa i PP-a dvosmjerna ili, pak, uzrokovana zbunjujućim čimbenicima, odnosno zajedničkim uzrocima. Procesima autooksidacije dopamina, disfunkcijom mitohondrija, neurodegeneracijom, prooksidacijskim djelovanjem pojedinih antipsihotika te posebnostima životnog stila osoba s PP-om, dakle, manjom tjelesnom aktivnošću (160,161), nezdravim dijetetskim navikama (156,157), češćim i intenzivnijim pušenjem duhana (151,153–155), češćom zlouporabom alkohola (150) i psihoaktivnih supstanci (147), generiranje prooksidanasa je kod PP-a povišeno (136). Ta dvosmjerna narav povezanosti oksidacijskog stresa i PP-a otežava zaključivanje na kauzalne odnose i

zahtjeva složenije ustroje studija. Važan čimbenik te dvosmjernosti su i psihofarmaci. No unatoč većem broju studija, nije do kraja razjašnjeno u kojoj je mjeri povišeni oksidacijski stres u bolesnika s PP-om uzrok mentalnog poremećaja, njegova posljedica ili posljedica liječenja antipsihoticima. Novija meta-analiza 51. istraživanja provedenog od 1964. do 2021. godine na 3001 bolesniku s dijagnosticiranom shizofrenijom te na 2584 osoba bez verificiranog psihičkog poremećaja, nije jednoznačno odgovorila na spomenuto pitanje (141). Iako su biljezi oksidacijskog stresa i lipidne peroksidacije bili povišeni u skupini neliječenih bolesnika sa shizofrenijom u odnosu na zdrave osobe, pa je utoliko indicirana povezanost oksidacijskog stresa sa shizofrenijom neovisno o terapiji, unutar skupine osoba sa shizofrenijom zaključci su u određenoj mjeri bili zbunjujući. Dio biljega bio je povišen u skupini nikada liječenih i trenutno neliječenih, a dio u skupini liječenih antipsihoticima. Štoviše, prekid liječenja antipsihoticima u skupini koja inicijalno nije bila liječena, dovodio je do većeg povećanja koncentracija nekih biljega oksidacijskog stresa nego u bolesnika koji su kontinuirano liječeni (141). Autori su razlikovali antipsihotike prve i druge generacije pa je možda dio problema bio u takvoj nedovoljno preciznoj analizi. Naime, iako su dokazane razlike u antioksidacijskom kapacitetu antipsihotika prve i druge generacije (162,163), dosadašnja su istraživanja uočila i razlike u oksidacijskom i antioksidacijskom kapacitetu pojedinih lijekova unutar tih dviju širih skupina (136,164). Primjerice, olanzapin i klopazapin sadrže atome dušika vezane na alkilnu skupinu radi čega lakše doniraju elektrone slobodnim radikalima i vodik pa neutraliziraju oksidanse, dok risperidon i ziprasidon imaju manju sposobnost donacije elektrona, a haloperidol i kvetiapin uopće nemaju antioksidacijski kapacitet (165). Haloperidol značajno povećava oksidacijski stres pa su time dijelom izazvani karakteristični ekstrapiramidni simptomi (163). Međutim, istraživanja oksidacijskog i antioksidacijskog potencijala pojedinih antipsihotika u PP-u, dijelom su nekonzistentna, pa je tako u nekima kvetiapin prepoznat kao antipsihotik najvećeg antioksidacijskog kapaciteta (166,167). Aripiprazol, čini se, nema nepovoljnih učinaka na lipidnu peroksidaciju, iako u niskim dozama ima određeni, vrlo mali prooksidacijski učinak (166), no prema jednom istraživanju, za razliku od olanzapina, ima zaštitni učinak na oksidacijski stres stanica jetre (168). Čini se kako je povezanost antipsihotika s oksidacijskim stresom ovisna o dozi u kojoj su upotrijebljeni u liječenju (166). Uočen je umjereni antioksidativni učinak kvetiapina jer ima zaštitne učinke na katalazu i ukupnu superoksid dismutazu te blokira oksidativni stres izazvan etanolom (169).

U istraživanju Sadowska-Bartosz i suradnika napravljena je usporedba između antioksidativnih aktivnosti šest atipičnih antipsihotika-klozapina, kvetiapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona i aripiprazola, kao i tipičnog antipsihotika, haloperidola. Autori su koristili više različitih testova za procjenu antioksidativne aktivnosti u *in vitro* uvjetima generiranog oksidativnog stresa. U većini testova najveću antioksidacijsku aktivnost pokazao je olanzapin, potom klozapin dok su ostali spojevi bili znatno manje aktivni ili uopće nisu bili aktivni. Klozapin i olanzapin, slično kvetiapinu, molekule su koje sadrže dušik i ponašaju se kao Lewisove baze koje doniraju elektrone. U tim lijekovima, dušik je povezan s alkilnom skupinom, što olakšava donaciju elektrona i vodika iz amino skupine. Proizvedeni radikal može rezonirati s aromatskim prstenom (170,171).

Nema dokaza nepovoljnih učinaka elektrokonvulzivne terapije na oksidacijski stres (172). Osim spomenute dvosmjerne povezanosti, kauzalno zaključivanje otežava i uočena varijabilnost pojedinih biljega oksidacijskog stresa, primjerice, antioksidansa glutaciona mjerena *in vivo*, intrakortikalno protonskom magnetnom rezonantnom spektroskopijom (134). Ta varijabilnost je uočljiva čak i kad je biljeg mjeran u istoj moždanoj regiji, primjerice u prednjem cingularnom korteksu.

1.3.1. HNE i psihotični poremećaji iz spektra shizofrenije

Bolesnici sa psihozom rezistentnom na farmakološko liječenje imaju povišenu lipidnu peroksidaciju indiciranu povišenim koncentracijama HNE-a u serumu u odnosu na psihoze koje dobro reagiraju na liječenje, a u obje te skupine koncentracije HNE-a u serumu povišene su u odnosu na osobe bez psihotičnog poremećaja (129,173,174). Povišene koncentracije HNE-a povezane su s intenzivnijim deluzijama, emocionalnim povlačenjem i s težom psihopatologijom (174). U postmortem analizi tkiva čeonog režnja koji ima važnu funkciju u patogenezi psihoze kod bolesnika sa shizofrenijom uočene su 47% više koncentracije HNE-a nego kod zdravih osoba (175). Povišene koncentracije serumskog HNE-a mogu indicirati poremećaje afiniteta membranskih receptora za kolinergičke, dopaminergičke, GABA i glutamatne neurotransmitere, što bi moglo biti povezano s lošijim odgovorom na liječenje antipsihoticima pa posljedično i na brže slabljenje remisije, odnosno veći rizik od relapsa poremećaja. Čini se da su koncentracije HNE-a više kod muškaraca nego kod žena sa psihotičnim poremećajem neovisno o dobi bolesnika (176,177). To je dijelom moguće objasniti poznatom neuroprotektivnom ulogom estrogena u odnosu na oksidacijski stres te posljedičnim povišenim rizikom za psihozu kod žena u

menopauzi (177). Drugačiji su rezultati istraživanja koje je mjerilo dva biomarkera lipidne peroksidacije, malondialdehida i F(2)-izoprostana u 298 zdravih odraslih osoba i u kojem su žene imale više razine oba biomarkera u plazmi, čak i nakon prilagodbe za indeks tjelesne mase i druge varijable. Kao objašnjenje tog rezultata se pretpostavio viši postotak tjelesne masti kod žena (178).

Studije povezanosti HNE-a s tijekom i različitim fazama psihotičnog poremećaja imaju razmjerno nekonzistentne rezultate što bi moglo biti uzorkovano heterogenošću samog psihotičnog poremećaja, mogućnošću da su disfunkcije redoks reakcija dijelom vezane uz psihotični poremećaj, a dijelom specifične za pojedina tkiva, zbunjujućim učinkom antipsihotičke terapije na staničnu homeostazu (129,167) ili, pak, razlikama u učincima HNE-a ovisno o njegovoj koncentraciji (159). Ni povezanost antipsihotičke terapije s koncentracijama HNE-a nije dovoljno razjašnjena. Wang i suradnici su u postmortem studiji kod shizofrenih bolesnika liječenih antipsihoticima detektirali niže koncentracije HNE-a nego kod bolesnika koji u trenutku smrti nisu bili liječeni antipsihoticima (175). Na temelju tog nalaza moguće je postaviti hipotezu kako antipsihotici dovode do snižavanja HNE-a. Međutim, učinak različitih antipsihotika vrlo je vjerojatno različit. Dobro je dokumentirana povišena lipidna peroksidacija kod bolesnika liječenih antipsihoticima prve generacije u odnosu na bolesnike liječene antipsihoticima druge generacije (163), pa je moguće kako usporediva razlika postoji i u slučaju koncentracija HNE-a.

1.4. Problematika i svrha istraživanja

Iako se veći broj istraživanja bavio povezanošću HNE-a s poremećajima iz psihotičnog spektra, najčešće shizofrenijom, te iako je ta veza dobro dokumentirana, nakon opsežnog pretraživanja literature nisam pronašla istraživanje koje bi analiziralo povezanost težine akutnih psihotičnih simptoma s HNE-om. Također, nema specifičnog istraživanja koje je usmjereno na koncentraciju HNE-a tijekom liječenja od faze akutne psihotične epizode do barem parcijalne remisije, a prvenstveno uz primjenu antipsihotika.

2. CILJ RADA

2.1. Opći cilj

Opći cilj bio je ispitati povezanost vrijednosti HNE-a s težinom simptoma psihotične epizode na početku liječenja i nakon tri mjeseca.

2.2. Specifični ciljevi

- 1) Usporediti vrijednosti HNE-a, TOC-a i TAC-a između bolesnika i zdravih kontrola
- 2) Usporediti vrijednosti HNE-a, TOC-a i TAC-a kod bolesnika na početku liječenja i tri mjeseca poslije
- 3) Ispitati korelaciju koncentracija TOC-a i TAC-a mjernom ljestvicom PANSS kod inicijalnog mjerenja i nakon tri mjeseca liječenja
- 4) Ispitati korelaciju HNE-a, TOC-a i TAC-a s krvnim parametrima (leukociti, lipidogram, CRP, ureja, kreatinin, TSH i prolaktin) kod bolesnika na početku liječenja i zdravih kontrola

2.3. Hipoteza

Hipoteza istraživanja: Promjena težine psihotične epizode tijekom tri mjeseca liječenja korelirati će s koncentracijom HNE-a.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Provedena je prospektivna kohortna studija u Klinici za psihijatriju Sveti Ivan u Zagrebu i Laboratoriju za oksidacijski stres Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu. Probir i uključivanje ispitanika trajali su do uključivanja potrebne veličine uzorka (120 bolesnika), odnosno od siječnja 2020. do travnja 2022. godine. Nulto vrijeme početka praćenja bilo je određeno kao datum početka bolničkog liječenja bolesnika zbog akutne psihotične epizode, a praćenje je trajalo tri mjeseca, kada je provedeno drugo mjerenje (Slika 4).

KP Sveti Ivan	Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu
122 bolesnika s PP <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laboratorij: krv/urin 1. dan i 3. mjesec ▪ Uzorci pohranjeni u IRB na -70 stupnjeva ▪ Ljestvice težine psihotičnih simptoma 1. do 10. dan liječenja i nakon 3 mjeseca 	102 dobrovoljna darivatelja krvi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laboratorij: krv/urin 1. dan ▪ Uzorci pohranjeni u IRB na -70 stupnjeva ▪ Sociodemografski upitnik
IRB Laboratorij za oksidacijski stres	
346 uzoraka krvi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dva mjerenja: 1. i 2. mjesec ▪ HNE, plazma, ELISA ▪ TOC, serum spektrofotometar ▪ TAC, serum spektrofotometar 	

Slika 4. Učinjena mjerenja

3.2. Etičko povjerenstvo

Protokol ispitivanja odobrila su Etička povjerenstva Klinike za psihijatriju Sveti Ivan (Zagreb, 25. lipnja, 2020. URBROJ: 03-1707120-I) i Hrvatskog Zavoda za transfuzijsku medicinu (Klasa: 003-06/20-04/14, URBROJ: 251-541-06/6-21-2, Zagreb, 19.4.2021.) Svi sudionici potpisom su ovjerali vlastiti informirani pristanak za sudjelovanje. Identitet uključenih ispitanika bio je poznat samo voditeljici istraživanja. To zakrivanje provedeno je tako što je pri uključivanju voditeljica istraživanja svakom ispitaniku dodijelila brožčanu šifru na koju su se referirali svi drugi istraživači. Potpisane dokumente informiranog pristanka koji sadrže osobne podatke pohranjeni su i čuvani odvojeno od ispunjenih instrumenata za prikupljanje podataka. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije kako je dorađena 2013. godine (179) i načelima dobre kliničke prakse.

3.3. Ciljana populacija

Kriteriji uključivanja skupine bolesnika:

- Muškarci u dobi od 18 do 45 godina koji su hospitalizirani na Zavodu integrativne psihijatrije Klinike za psihijatriju Sveti Ivan zbog Akutne psihotične epizode u ranoj fazi bolesti (unutar pet godina) i koji imaju zadovoljene kriterije za psihotični poremećaj (šifre

F20, F23, F29), prema 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10)

- Najviše tri epizode relapsa psihoze tijekom života i trajanje bolesti maksimalno pet godina u trenutku uključivanja u istraživanje (rani tijek bolesti)
- Liječenje bilo kojim antipsihotikom u terapijskoj dozi šest mjeseci prije uključivanja u istraživanje, osim ograničene doze klopazina do maksimalno 100 mg dnevno
- Neliječenje antipsihoticima do uključivanja u istraživanje

Kriteriji neuključivanja:

- Ženski spol
- Dob <18 i < 45 godina
- Mentalna retardacija
- Neurorazvojni poremećaji (autizam)
- Druge psihijatrijske bolesti
- Neurološki poremećaji
- Alkoholizam i druge ovisnosti u komorbiditetu, ne računajući pušenje duhana
- Ovisnost o psihoaktivnim tvarima u komorbiditetu, ne računajući zlouporabu kanabisa
- U istraživanje nisu uključeni pacijenti kod kojih je procijenjeno da je psihoza uzrokovana organskim uzrocima ili psihoaktivnim tvarima, pacijenti na prisilnoj hospitalizaciji kao ni pacijenti kojima je oduzeta poslovna sposobnost

Kontrolna skupina:

- Muškarci, dobrovoljni darivatelji krvi registrirani u bazi darivatelja Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu u Zagrebu, u dobi od 18 do 45 godina, bez dijagnosticiranog mentalnog poremećaja, bez dijagnosticiranih kroničnih tjelesnih bolesti i bez samoprijavljene kronične upotrebe lijekova

3.3.1. Vrsta uzorka

Prigodno je izabrana Klinika za psihijatriju Sveti Ivan kao jedini centar u kojem će uzorak biti biran. Uključena je cijela ciljana populacija bolesnika dostupna tijekom probira i uključivanja, pa je unutar ustanove vjerojatnost izbora svih kvalificiranih ispitanika bila jednaka i poznata, kao da je biran slučajni uzorak.

U kontrolnoj populaciji biran je prigodni uzorak registriranih darivatelja krvi u Zavodu za transfuzijsku medicinu u Zagrebu. Probir i uključivanje ispitanika učinila je pristupnica.

3.3.2. Veličina uzorka

Ciljana razina statističke značajnosti određena je na $p < 0,05$, a statistička snaga na 80%. Minimalnu standardiziranu veličinu učinka, nakon kontrole za očekivanih osam zbunjujućih varijabli, koju smatramo klinički relevantnom odredili smo prema Cohenovoj nomenklaturi kao „umjerenu“ ($f^2=0,15$). Pod tim uvjetima završno je bila potrebna veličina uzorka od 109 ispitanika. Uz očekivanih najviše 15% izgubljenih za praćenje, inicijalno potrebna veličina uzorka određena je na $n = 122$. Potrebna veličina uzorka izračunata je pomoću programa PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass.

3.4. Primarni ishodi

Upotrijebljena su dva primarna ishoda, jedan za glavnu prospektivnu kohortnu studiju i testiranje hipoteze, a drugi za sporednu, ugniježđenu presječnu analizu podataka prikupljenih pri uključivanju ispitanika.

3.4.1. Prospektivna kohortna studija

Primarni ishod u kohortnoj studiji bio je medijan ukupnog rezultata Ljestvice pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS) (180) nakon tri mjeseca liječenja, prilagođen za ukupni rezultat PANSS-a pri prijemu u bolnicu i moguće zbunjujuće čimbenike (u daljnjem tekstu: „kovarijati“).

PANSS je najčešće upotrebljavana ljestvica za mjerenje težine psihotičnih simptoma. Sadrži 30 čestica prema kojima psihijatar tijekom strukturiranog intervjua procjenjuje težinu psihotičnih simptoma na ordinalnoj ljestvici sa sedam kategorija: odsutno, minimalno, slabo, umjereno, umjereno jako, jako i izrazito jako (Prilog). Iako je izvorno konceptualizirana kao trodimenzionalna ljestvica, u najvećem broju istraživanja PANSS je pokazao petofaktorsku latentnu strukturu: pozitivni simptomi, negativni simptomi, kognitivni simptomi ili dezorganizacija, afektivni ili depresivno-anksiozni simptomi, otpor, hostilnost ili uzbuđenje/aktivnost (181,182). Štoviše, dokazane su slabosti jednofaktorskog

modela, odnosno razmjerno velike sustavne pogreške ukupnog rezultata nastalog zbrajanjem rezultata pojedinih čestica (183). Kao primarni ishod u ovom je istraživanju ipak odabran ukupni rezultat radi usporedivosti s literaturom i kliničkom praksom. Instrument se rutinski koristi u kliničkoj praksi u Hrvatskoj, a primijenjen je i na velikom broju istraživanja na različitim hrvatskim populacijama.

3.4.2. Ugniježdjena presječna analiza

Primarni ishod u ugniježdjenoj presječnoj analizi bila je razlika medijana koncentracije HNE-a između ispitanika iz populacije s PP-om i onih iz psihijatrijski zdrave, kontrolne populacije dobrovoljnih darivatelja krvi, nakon prilagodbe za moguće zbunjujuće čimbenike. Postupak mjerenja HNE-a opisan je u poglavlju o nezavisnim varijablama.

3.5. Sekundarni ishodi

3.5.1. Prospektivna kohortna studija

Sekundarni ishodi u kohortnoj studiji bili su:

- 1) Medijan sume čestica PANSS-a saturiranih pojedinim, niže navedenim, latentnim faktorom nakon tri mjeseca liječenja te nakon prilagodbe za rezultat pri uključivanju u istraživanje i sedam kovarijata:
 - a. Pozitivni simptomi (p1. deluzije, g9. neobičan sadržaj misli, p3. halucinatorno ponašanje, p6. sumnjičavost i proganjanje, p5. grandioznost),
 - b. Negativni simptomi (n2. emocionalno povlačenje, n1. zaravnjeni afekt, n4. pasivnost/apatično socijalno povlačenje, n6. nedostatak spontanosti i nesmetanog odvijanja konverzacije, n3. siromaštvo odnosa/loš transfer, g7. motorička retardacija, g16. aktivno socijalno izbjegavanje) nakon tri mjeseca liječenja prilagođen za inicijalni rezultat i sedam kovarijata,
 - c. Kognitivni simptomi ili dezorganizacija (p2. konceptualna dezorganizacija, g11. slaba pažnja, n5. teškoće u apstraktnom mišljenju, g13. poremećaj volje, n7. stereotipno mišljenje, g5. manirizmi i stav tijela, g15. zaokupljenost, g10. dezorijentacija) nakon tri mjeseca liječenja prilagođen za inicijalni rezultat i sedam kovarijata,

- d. Afektivni ili depresivno-anksiozni simptomi (g2. anksioznost, g6. depresija, g3. osjećaj krivnje, g4. tenzija/napetost, g1. somatske brige) nakon tri mjeseca liječenja prilagođen za inicijalni rezultat i sedam kovarijata,
 - e. Otpor, hostilnost ili uzbuđenje/aktivnost (p7. neprijateljstvo, g14. slaba kontrola impulsa, p4. uzbuđenje, g8. nesuradljivost) nakon tri mjeseca liječenja prilagođen za inicijalni rezultat i sedam kovarijata,
- 2) Postotak ispitanika koji su ostvarili simptomatsku remisiju određenu prema kriterijima Radne grupe za remisiju u shizofreniji (*Remission in Schizophrenia Working Group*; RSWG) (30). Prema tim kriterijima simptomatska remisija bila je određena kao suma rezultata osam čestica PANSS-a: P1) deluzije, P2) konceptualna dezorganizacija, P3) halucinacije, N1) zaravnjeni afekt, N4) socijalno povlačenje, N6) pomanjkanje spontanosti i tijeka konverzacije, G5) manirizam i stereotipni pokreti, G9) neobične misli > 21, ako rezultat nijedne od tih čestica nije bio > 3. Izvorni kriterij zahtijeva da ti uvjeti traju najmanje šest mjeseci, ali je to razdoblje u ovom istraživanju skraćeno na tri mjeseca. Zato se u ovom istraživanju govori o indikaciji simptomatske remisije, odnosno o postizanju većine uvjeta simptomatske remisije, ali ne i o njezinu stvarnom postizanju kako je određeno RSWG kriterijima.
- 3) Medijan ukupnog rezultata Ljestvice funkcionalne remisije opće shizofrenije (*Functional Remission of General Schizophrenia*; FROGS) (31) nakon tri mjeseca liječenja, prilagođen za ukupni rezultat FROGS-a pri uključivanju i za sedam kovarijata. FROGS ispunjava psihijatar tijekom strukturiranog intervjua s pacijentom. Ljestvica sadrži 19 čestica koje mjere pet dimenzija funkcioniranja: svakodnevni život (DL), aktivnosti (AC), odnosi (R), kvalitete prilagodbe (AQ) te zdravlje i liječenje (HT). Procjena se čini na ordinalnoj ljestvici s pet kategorija: ne obavlja, obavlja djelomično, obavlja u značajnoj mjeri, obavlja gotovo u potpunosti, obavlja izvrsno, a rezultat pojedinih dimenzija i ukupni rezultat cijele ljestvice dobiva se zbrajanjem rezultata svih čestica. Ukupni raspon ljestvice je od 20 do 100, gdje viši rezultat ukazuje na bolje funkcioniranje. FROGS se u dvije izvorne, multicentrične validacijske studije pokazao ljestvicom izrazito visoke unutarne konzistencije te s trofaktorskom strukturom (184).

- 4) Medijan rezultata ljestvice za procjenu negativnih simptoma (engl. *Scale for assessment of negative symptoms, SANS*) (185) nakon tri mjeseca liječenja, prilagođen za rezultat pri uključivanju u istraživanje i sedam kovarijata. Ljestvica sadrži 25 čestica, indikatora negativnih simptoma kojima psihijatar u strukturiranom, kliničkom razgovoru te na temelju opažanja i drugih izvora, procjenjuje intenzitet na ordinalnoj ljestvici sa šest kategorija: ne/nema, upitno, blago, umjereno, značajno, teško te dodatnoj kvalitativnoj kategoriji: „nepoznato/ne može biti ocijenjeno“. Pojedine dimenzije mjerene su različitim brojem čestica. SANS je konstruiran s ciljem mjerenja pet dimenzija negativnih simptoma shizofrenije: afektivna zaravnjenost, alogija, avolicija/apatija, anhedonija/asocijalnost i pozornost. Međutim, veći je broj studija ukazao na dvodimenzionalnu strukturu ljestvice: smanjena izražajnost i anhedonija/asocijalnost (186).
- 5) Promjena kvalitete života mjerena pomoću Heinrich-Carpenterove Ljestvice kvalitete života (eng. *Quality of Life Scale; QLS*) (187).
- 6) Medijan rezultata ljestvice Globalne procjene funkcioniranja (GAF) (188) prilagođen za inicijalne vrijednosti i sedam kovarijata. GAF je subjektivna numerička ljestvica raspona od 1 do 100 gdje viši rezultat ukazuje na bolje ukupno funkcioniranje.
- 7) Trenutno pušenje duhana, broj godina pušenja te broj dnevno popušanih cigareta kod ispitanika mjereni su pomoću upitnika prilagođenog prema *Global Adult Tobacco Survey* Svjetske zdravstvene organizacije u kojoj je „broj godina-pakiranja“ (engl. *pack-years*) standardna najčešća mjera koja se koristi u medicinskim istraživanjima i kliničkoj praksi za kvantifikaciju izloženosti pušenju tijekom dužeg razdoblja. Ona uzima u obzir trajanje i intenzitet pušenja. Jedna „godina-pakiranja“ znači da je osoba pušila jedno standardno pakiranje cigareta, najčešće 20 cigareta, svaki dan tijekom jedne godine. „Broj godina-pakiranja“ izračunava se prema formuli: (broj cigareta popušanih dnevno / 20) x broj godina pušenja, gdje znak „/“ znači podijeljeno, a znak „x“ pomnoženo. Primjerice, ako osoba puši pola standardnog pakiranja cigareta (10 cigareta) dnevno tijekom dvije

godine, to je jednako jednoj godini-pakiranja (0.5 pakiranja x 2 godine = 1 godina-pakiranja). To je najčešća mjera pušenih cigareta tijekom dužeg razdoblja.

3.5.2. Ugniježđena presječna analiza

Sekundarni ishodi u presječnoj analizi bili su:

- 1) Razlika medijana koncentracije TOC-a između ispitanika iz populacije s PP-om i onih iz zdrave kontrolne populacije dobrovoljnih darivatelja krvi, nakon prilagodbe za sedam mogućih zbunjujućih čimbenika. Postupak mjerenja TOC-a opisan je u poglavlju o nezavisnim varijablama.
- 2) Razlika medijana koncentracije TAC-a između ispitanika iz populacije s PP-om i onih iz zdrave kontrolne populacije dobrovoljnih darivatelja krvi, nakon prilagodbe za sedam mogućih zbunjujućih čimbenika. Postupak mjerenja TAC-a opisan je u poglavlju o nezavisnim varijablama.
- 3) Razlika u medijanu koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola, triglicerida, glukoze u krvi. Laboratorijski parametri analizirani su standardnim laboratorijskim metodama u okviru rutinske dijagnostičke obrade. Vađenje krvi opisano je u poglavlju o nezavisnim varijablama.

3.5.3. Zakriveno mjerenje ishoda

Mjerenje ishoda u prospektivnoj studij bilo je zakriveno. Pristupnica u trenutku mjerenja nije znala rezultate analize koncentracije HNE-a za pojedine ispitanike. Mjerenje TOC-a, TAC-a i HNE-a učinjeno je u Laboratoriju za oksidacijski stres na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu objektivnim metodama. U prospektivnoj studiji bilo je zakriveno, dakle, bez dostupnosti podatka o psihopatološkom statusu i uspjehu liječenja ispitanika s PP-om čiji se uzorak analizira. Mjerenje TOC-a, TAC-a i HNE-a za potrebe ugniježđene, presječne analize nije bilo zakriveno, odnosno osoblju laboratorija bilo je poznato potječe li konkretni uzorak od ispitanika iz skupine s PP-om ili od ispitanika iz kontrolne skupine.

3.6. Nezavisne varijable

Nezavisne varijable u kohortnoj studiji bile su TOC, TAC i HNE.

Ispitanicima s PP-om krv i urin analizirani su dva puta tijekom istraživanja. Prvi put krv i urin uzeti su prvo jutro nakon prijema u bolnicu, a potom tri mjeseca kasnije.

Kontrolnoj skupini krv je vađena ujutro na tašte, kada su došli dobrovoljno dati krv u Zavod za transfuzijsku medicinu u Zagrebu, a nakon prospavane noći.

Ispitanicima s PP-om i kontrolnoj skupini vađeno je približno 4 ml venske krvi. Za dobivanje uzorka seruma korištene su plastične epruvete volumena 6 ml s podtlakom, bez antikoagulansa, sa silikonom obloženom unutrašnjosti kao aktivatorom zgrušavanja (naziv BD Vacutainer® CAT, proizvođač Becton Diciknson, Kanada). Za dobivanje uzorka plazme korištene su plastične epruvete s podtlakom, volumena 3 ml s antikoagulansom K2EDTA (naziv BD Vacutainer® K2E 5.4mg, proizvođač Becton Diciknson, Kanada).

Postupak centrifugiranja uzoraka krvi u laboratoriju Klinike za psihijatriju Sveti Ivan:

- Centrifugiranje uzorka krvi bez antikoagulansa provodilo se 60 minuta nakon uzorkovanja, 10 minuta na 2500 g
- Centrifugiranje uzorka krvi s antikoagulansom provodilo se odmah nakon uzorkovanja, 10 minuta na 2500 g
- Korištena je centrifuga Eppendorf 5702, proizvođača Eppendorf, Njemačka.
- Nakon centrifugiranja uzorci su spremljeni u zamrzivač na -20 stupnjeva te su kroz 72 sata dopremljeni u Laboratorij za oksidacijski stres IRB-a, gdje su pohranjeni u zamrzivač na -70 stupnjeva do analize.

Ispitanicima su analizirana fizikalna i kemijska svojstva urina pomoću test trake i mikroskopski pregled sedimenta urina. Uzimao se srednji mlaz prvog jutarnjeg urina u sterilnu posudu te je zajedno s epruvetama krvi u što kraćem roku (do jedan sat) dostavljen u bolnički laboratorij.

Korištene su test trake za fizikalno kemijski pregled urina za određivanje urobilinogena, bilirubina, ketona, krv, proteina, nitrita, leukocita, glukoze, specifična težina, pH, za urinski čitač Combilyzer 13, proizvođača Human, Njemačka. Mikroskopskim pregledom sedimenta pretražuju se organizirani (epitelne stanice (pločasti epitel), pojedinačni leukociti i eritrociti) i neorganizirani (različite soli u kristalnom ili amorfnom obliku) elementi sedimenta urina.

Za probir sredstava ovisnosti u urinu korištene su imunokromatografski testovi za simultano otkrivanje 10 vrsta opojnih droga i njihovih metabolita u urinu (amfetamini,

metamfetamini, benzodiazepini, barbiturati, kokain, metadon, MDMA, morfij, THC, buprenorfin) proizvođača Guangzhou Wondfo Biotech Co. Ltd, Kina.

Vrijednosti TAC-a i TOC-a za ukupno 346 uzoraka određivane su u Laboratoriju za oksidacijski stres Instituta Ruđer Bošković, iz seruma pomoću kolorimetrijskih metoda, a rezultati su očitani na spektrofotometru čitaču mikrotitarskih pločica, koji se temelji na enzimskoj reakciji između peroksidaze i peroksida te promjeni boje kromogenog supstrata tetrametilbenzidina (TMB).

TOC je mjereno pomoću enzimskog testa za mjerenje peroksida u biološkim tekućinama (Omnignostica Forschungs GmbH & Co KG, Austria).

Sam princip testa je sljedeći: određivanje endogenog peroksida bazirano je na reakciji peroksida s peroksidazom nakon čega slijedi reakcija s bojom u kojoj se razvija plavo obojenje kromogenog supstrata (TMB boja). Što ima više peroksida u uzorku, to će doći do jače reakcije s peroksidazom i jačeg oksidiranja boje TMB-a, koja u oksidiranom obliku postane plave boje. Nakon dodavanja stop otopine (2M H₂SO₄) kojom se reakcija zaustavlja plava boja proporcionalno prelazi u žutu. Intenzitet obojenja se mjeri na čitaču pločica na 450 nm. Sama kvantifikacija endogenog peroksida je napravljena u odnosu na standardnu krivulju koja podrazumijeva različita razrjeđenja H₂O₂.

Postupak određivanja TOC-a u laboratoriju Zavoda za oksidacijski stres Instituta Ruđer Bošković na ukupno 346 uzoraka krvi (122x2 ispitanika s PP-om, 102 zdrave kontrole) bio je sljedeći:

1. pipetirano je 10 µL standarda/kontrole/uzorka u bunarić
2. dodano je 200 µL reakcijske mješavine (pufer+supstrat+peroksidaza)
3. izmjerio se OD na 450 nm (1. mjerenje - potrebno je raditi jer pufer taloži proteine iz plazme/seruma)
4. inkubirala se pločica 20 min.
5. dodano je 50 µL stop otopine i ostavilo 2 do 3 min. prije mjerenja, potom lagano protreslo da se boja u bunariću jednako raspodjeli
6. izmjerio se OD na 450 nm - 2. mjerenje

REZULTAT je bio srednja vrijednost između rezultata 2. i 1. mjerenja

S kolorimetrijski/fotometrijskim brzim testom kvantitativno je određivan **TAC i EDTA** plazme (Omnignostica Forschungs GmbH & Co KG, Austria), također u laboratoriju Zavoda za oksidacijski stres Instituta Ruđer Bošković.

Princip određivanja TAC-a baziran je na inkubaciji standarda/uzorka s peroksidom nakon čega slijedi reakcija s peroksidazom i bojom u kojoj se razvija plavo obojenje kromogenog

supstarta (TMB boja) s obzirom na to da antioksidansi iz uzorka uklanjaju peroksid tijekom inkubacije. Što ima više antioksidanasa u uzorku, to će doći do slabije reakcije s peroksidazom i slabijeg oksidiranja boje TMB koja u oksidiranom obliku postane plave boje. Nakon dodavanja stop otopine (2M H₂SO₄) kojom se reakcija zaustavlja, a plava boja proporcionalno prelazi u žutu. Intenzitet obojenja se mjeri na čitaču pločica na 450 nm. Sama kvantifikacija ukupnih antioksidanasa iz plazme napravljena je u odnosu na standardnu krivulju koja podrazumijeva različita razrjeđenja mokraćne kiseline kao najučestalijeg antioksidansa u krvi.

Postupak rada određivanja TAC-a na 346 uzoraka je bio sljedeći:

1. pipetirano je 25 µL standarda/kontrole/uzorka u bunarić
2. dodano je 100 µL reakcijske mješavine A (pufer + H₂O₂)
3. pričekalo se 3 min., pa se izmjerio OD na 450 nm- 1. mjerenje (potrebno je raditi jer pufer taloži proteine iz plazme/seruma)
4. dodano je 50 µL reakcijske mješavine B (pufer+supstrat+peroksidaza)
5. inkubiralo se pločicu 15 min.
6. dodano je 50 µL stop otopine, pa se ostavilo 2 do 3 minute prije mjerenja, potom se lagano potreslo da se boja u bunariću jednako raspodjeli
7. izmjerio se OD na 450 nm - 2. mjerenje

REZULTAT je bio srednja vrijednost rezultata 2. i 1. mjerenja

HNE vrijednosti su mjerene iz krvne plazme imunoenzimskim testom (ELISA) prema internom protokolu (189,190). ELISA je metoda za otkrivanje HNE proteinskih adukata u plazmi i serumu. Mi smo u istraživanju koristili metodu koju su razvili Žarković i suradnici, a koja je jedinstvena u svijetu kao takva i koju ću u nastavku teksta opisati.

Kemikalije najboljeg dostupnog analitičkog stupnja kupljene su od Sigma-Aldrich (Taufkirchen, Njemačka) ili Carl Roth (Karlsruhe, Njemačka). Za pripremu svih otopina cijelo je vrijeme korištena destilirana voda.

Primarna protutijela korištena u cijelom postupku bila su: komercijalna Ab (c-Ab): mišje monoklonsko anti-4-Hidroksinonenal protutijelo (klon HNEJ-2; Abcam, Cambridge, UK); i nekomercijalni Ab (nc-Ab): pravo monoklonsko mišje anti-HNE-His antitijelo u supernatantu stanične kulture (klon HNE 1g4; proizveo i osigurao dr. Georg Waeg, Sveučilište Karl-Franzen u Grazu, Institut za molekularne bioznanosti, Austrija). Sekundarno protutijelo bilo je EnVision+ System-HRP Labeled Polymer anti-mouse (Dako, Danska).

HNE-BSA standardna priprema

Otopina HNE-dimetilacetala (Enzo Life Sciences) osušena je pod strujom dušika i otopljena u 1 mM HCl na sobnoj temperaturi (RT) preko noći. Koncentracija ove otopine određena je mjerenjem apsorbanije na 223 nm ($\epsilon_{13,750 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}}$) s vodom kao slijepom probom (Shimadzu, UV160-A). Nakon toga otopina je razrijeđena vodom do 1 mM.

Za pripremu HNE-BSA standarda, BSA bez masnih kiselina razrijeđen je u PBS-u do koncentracije proteina od 10 mg/ml. Nulti standardi sastojali su se od BSA bez masnih kiselina (bez HNE). Najviša standardna koncentracija pripremljena je dodavanjem različitih količina 1 mM HNE BSA bez masnih kiselina dajući koncentracije od 250 pmol/mg (ELISA s nc-Ab) i 5000 pmol/mg (ELISA s c-Ab). Pripremljene osnovne otopine inkubirane su 3 sata na 37°C ili preko noći na 4°C, kako bi se postiglo potpuno vezanje HNE na BSA, i pohranjene na -20 stupnjeva do analize.

ELISA postupak

Ovaj ELISA protokol prilagođen je iz Borović i suradnici (191).

Standardi su pripremljeni iz osnovnih otopina (pohranjenih na -20 stupnjeva) u koncentracijama u rasponu od 0 do 250 pmol/mg (ELISA s nc-Ab), odnosno od 0 do 5000 pmol/mg (ELISA s c-Ab), redom, pomoću miješajući različite udjele HNE-BSA i BSA bez masnih kiselina dok je ukupna koncentracija proteina ostala 10 mg/ml. Standardi i uzorci razrijeđene plazme/seruma (10 mg/ml), redom, razrijeđeni su 10 puta u 0,05 M puferu za vezanje karbonata (pH 9,6; 0,015 M natrijev karbonat, 0,035 M natrijev bikarbonat). 100 μ l ove smjese prebačeno je u jažice ELISA ploče za analizu u tri primjerka.

Apsorpcija je očitana na 450 nm s referentnim filtrom postavljenim na 620 nm. Sve su analize izvedene u tri ili četiri primjerka, a količine HNE-proteinskih adukata izmjerene ELISA-om izražene su kao pmol HNE/mg proteina.

Priprema uzorka: Ukupna koncentracija proteina standarda i plazme/seruma određena je pomoću - BioRad test prema Bradfordu (189).

HNE-ELISA- Uzorci plazme i seruma razrijeđeni su do koncentracije proteina od 10 mg/ml s PBS-om za ELISA analiza. HNE-proteinski adukti analizirani su pomoću ELISA postupka.

3.7. Zbunjujuće varijable

U presječnoj analizi razlika između ispitanika s PP-om i kontrolne skupine potencijalno zbunjujuće (engl. *confounding*) varijable, čiji smo učinak kontrolirali multivarijabilnom statističkom analizom, bile su dob izražena u godinama i zabilježena objektivno iz medicinskog zdravstvenog kartona, najviša postignuta razina obrazovanja grupirana u dvije kategorije: osnovna ili srednja škola te viša škola, fakultet, indeks tjelesne mase izračunat kao kg/m^2 , trenutno pušenje duhana, broj godina pušenja te broj dnevno popušanih cigareta mjenjenih pomoću upitnika prilagođenog prema *Global Adult Tobacco Survey* Svjetske zdravstvene organizacije, samoprijavljeno postojanje kroničnih tjelesnih bolesti.

U analizama unutar skupine s PP-om kao potencijalno zbunjujuće varijable, osim gore opisanih, dodatno su kontrolirani učinci primarne dijagnoze kategorizirane kao shizofrenija (MKB-10: F20), akutni i prolazni psihotični poremećaj (MKB-10: F23) te neorganske psihoze (MKB-10: F29), dob u vrijeme prve dijagnoze PP-a, trajanje PP-a u godinama, broj relapsa PP-a, hereditet, ukupna težina poremećaja mjerena pomoću Opće kliničke procjene - ljestvica težine (engl. *Global Clinical Impression Scale - Severity*), te učestalost upotrebe kanabisa tijekom šest mjeseci prije uključivanja grupirana u tri kategorije: nikada, do četiri puta mjesečno, dva puta tjedno ili češće te psihijatrijska terapija.

Psihijatrijska terapija koju su pacijenti koristili ispitivana je za razdoblje od šest mjeseci prije početka liječenja, tijekom i tri mjeseca nakon liječenja. Učinak je kontroliran i mjenjen pomoću sljedećih varijabli.

- Broj korištenih antipsihotika grupiran u kategorije: bez antipsihotika (samo u presječnim analizama povezanosti parametara oksidacijskog stresa i psihopatologije u kojima je kao zbunjujuća korištena terapija antipsihoticima šest mjeseci prije uključivanja), monoterapija, kombinacija dva antipsihotika, kombinacija tri ili više antipsihotika

- Liječenje antipsihoticima prve generacije, druge generacije (samo u presječnim analizama u kojima je kontroliran učinak terapije šest mjeseci prije uključivanja jer su pri otpustu iz bolnice nakon uključivanja gotovo svi ispitanici bili liječeni i antipsihoticima druge generacije), liječenje klorzapinom do 100 mg, liječenje antidepresivima, benzodiazepinima, hipnoticima i sedativima, stabilizatorima raspoloženja

- Prosječna doza antipsihotika izražena u dozama ekvivalentnima dozi 100 mg klorpromazina izračunatima metodom najmanje učinkovite doze (192). Metode temeljene na definiranoj dnevnoj dozi (DDD) (193) ne bi bile valjane zbog razlika u stvarnim prosječnim dnevnim dozama antipsihotika propisivanima u ustanovi u kojoj je istraživanje provedeno, ali i u svim psihijatrijskim ustanovama u Hrvatskoj, u odnosu na referentne DDD Svjetske zdravstvene organizacije. Klasične metode temeljene na prosječnoj dozi

(194) dijele slabost aritmetičke sredine kao mjere lokacije izračunate na prirodno snažno asimetričnim ljestvicama i slabosti izračuna na temelju DDD-a. Upotreba prosječnih doza antipsihotika učinjena je zbog usporedivosti s literaturom.

Tijekom istraživanja ispitanici iz skupine s PP-om primali su aripiprazol, risperidon ili olanzapin u per os ili depo obliku. Dob u vrijeme prve dijagnoze PP-a nije korištena u svim analizama radi multikolinearnosti s dobi i trajanjem poremećaja. Zbog multikolinearnosti s brojem relapsa, nije korišten broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija. Te dvije varijable: broj relapsa i broj prethodnih psihijatrijskih hospitalizacija mjere sličan iako nejednak sadržaj su izrazito visoko povezane.

Tijekom istraživanja bolesnici su nakon mjesec dana i nakon tri mjeseca samostalno prijavljivali nuspojave antipsihotika ako su ih imali te su zabilježene u tablicu.

3.8. Ostale varijable

Ostale varijable koje smo koristili samo u opisu uzorka ispitanika bile su bračni ili stabilni partnerski odnos, broj članova kućanstva, djeca, radni status, prihodi kućanstva, zlouporaba kanabisa mjerena pomoću revidiranog Testa za identifikaciju poremećaja zlouporabe kanabisa (*The Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised; CUDIT*) (195) te procijenjena objektivnim testom urina, suradljivost s preporučenom psihijatrijskom farmakoterapijom mjerna pomoću Mjerne ljestvice medicinske suradljivosti (*Medical Adherence Rating Scale; MARS*) (196).

3.9. Statistička analiza podataka

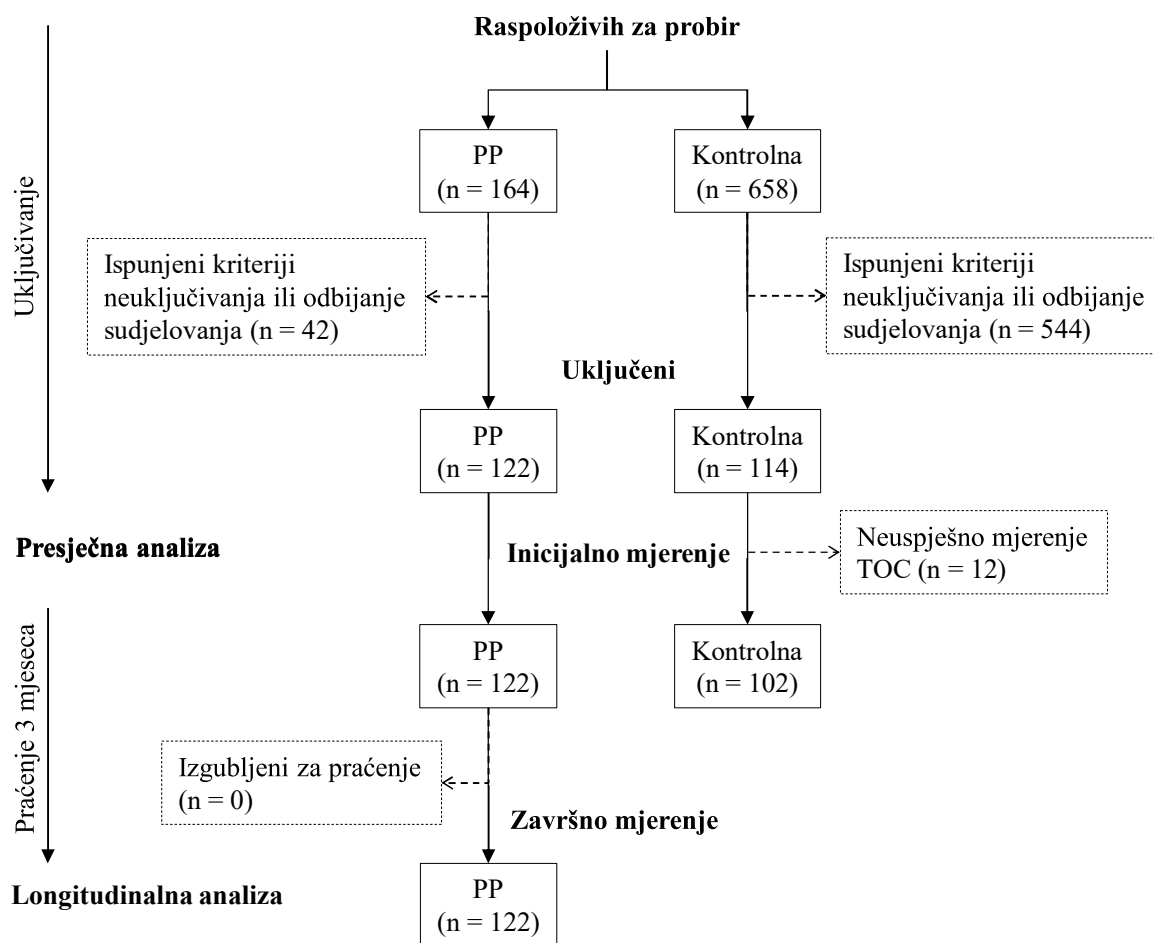
Statističke značajnosti bivarijantnih razlika TOC-a, TAC-a i HNE-a između uzoraka iz populacije s PP-om i kontrolne populacije izračunate su Cliffovim testom u bivarijantnoj neparametrijskoj analizi, višestrukom kvantilnom regresijom u neparametrijskoj multivarijabilnoj analizi te bivarijantnom i multivarijabilnom robusnom regresijom. U multivarijabilnoj analizi statistici i testovi su prilagođeni za učinke dobi, obrazovanja, indeksa tjelesne mase, trenutno pušenje, broj godina pušenja i dnevni broj popušanih cigareta, prisutnost kroničnih tjelesnih bolesti. Promjene parametara oksidacijskog stresa tijekom liječenja izračunate su Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova. Promjene su prikazane kao medijani apsolutnih i relativnih razlika mjerenja nakon liječenja u odnosu na mjerenja pri uključivanju ispitanika u istraživanje. Kao mjere standardiziranih veličina

učinaka izračunat je Cliffov delta (δ) uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Linearnosti korelacija TOC-a, TAC-a i HNE-a provjerene su Kolmogorov i Cramér-von Misses kriterijima na Theil-Sen robusnom regresijskom modelu. Korelacije tri ispitivana parametra oksidacijskog stresa izračunate su Kendallovim tau b koeficijentom i robusnim *percentage bend* koeficijentom. Kendallovim tau b koeficijentom procijenjene su i korelacije indikatora oksidacijskog stresa s rezultatima psihopatoloških ljestvica i hematoloških, biokemijskih, laboratorijskih parametara. Za potrebe analize relativne promjene težine psihotičnih simptoma, čestice PANSS ljestvice reskalirali smo na raspon od 0 do 6 umjesto originalnih 1 do 7 (197,198). Takvo reskaliranje iz kvazi-intervalne u kvazi-omjernu ljestvicu je nužno da bi omjeri poput postotka smanjivanja rezultata PANSS ljestvice bili pravilno izračunati. Unaprijed je bilo planirano kako ćemo u slučaju da broj izgubljenih za praćenje bude veći od 10%, provesti analizu osjetljivosti tako što ćemo izgubljenima za praćenje vrijednosti ljestvica za procjenu težine psihotičnih simptoma ostaviti nepromijenjenima nakon terapije. Međutim, za time nije bilo potrebe. Ukupno je učinjeno 300 statističkih testova. Učinak višestrukih testiranja kontrolirali smo Benjamini-Hochbergovom metodom uz stopu lažnih otkrića (SLO) (engl. *False discovery rate*) određenu na $SLO < 5\%$. Granica statističke značajnosti uz $SLO < 5\%$ bila je $p = 0,002$. SLO nije kontrolirana za rezultate testiranja preduvjeta analiza ni za eksplorativnu analizu latentnih profila, nego samo za analizu glavnog predmeta istraživanja. Razina statističke značajnosti, uvijek u dvosmjernim testovima, bila je određena na razini $p < 0,05$, a svi intervale pouzdanosti na 95%-tnoj razini. Statistička analiza učinjena je pomoću StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitanika

S uspjehom su uključena 122 ispitanika s PP-om i 114 ispitanika iz zdrave, kontrolne populacije bez verificiranog psihičkog poremećaja (Slika 5). Kod 12 ispitanika iz kontrolne skupine nije uspjelo mjerenje TOC-a pa su u presječnu analizu uključena njih 102. Tijekom tromjesečnog praćenja nije izgubljen nijedan sudionik s PP-om.



Slika 5. Tijek istraživanja

4.1.1. Sociodemografske, vitalne i karakteristike životnog stila

Dvije ispitivane skupine bile su razmjerno dobro usklađene prema dobi i nepostojanju kroničnih tjelesnih bolesti, ali u svim drugim praćenim sociodemografskim pokazateljima razlike su bile nezanemarive (Tablica 2). Bolesnici s PP-om bili su slabijeg obrazovanja, češće neoženjeni i bez stalnog partnera, nešto češće su živjeli sami i puno rjeđe imali djecu ili bili zaposleni. Njihov indeks tjelesne mase bio je niži od onoga u kontrolnoj skupini. U uzorku bolesnika s PP-om bilo je puno više pušača.

Tablica 2. Sociodemografske i karakteristike životnog stila te kronične tjelesne bolesti

	PP (n = 122)	Kontrolna (n = 102)
Dob (godine), medijan (IKR)	27 (24-33)	30 (27-38)
\bar{x} (SD)	29 (6,8)	32 (6,6)
Kategorizirana dob (godine)		
<25	36 (29,5)	16 (15,7)
25-29	37 (30,3)	35 (34,3)
30-34	26 (21,3)	13 (12,7)
35-39	13 (10,7)	23 (22,5)
≥ 40	10 (8,2)	15 (14,7)
Obrazovanje		
osnovna ili srednja škola	86 (70,5)	51 (50,0)
viša škola ili fakultet	36 (29,5)	51 (50,0)
U braku ili u stabilnom partnerstvu	24 (19,7)	70 (68,6)
Žive s još nekim u kućanstvu	103 (84,4)	94 (92,2)
Broj članova kućanstva, \bar{x} (SD)	2,7 (1,0)	-
Imaju djecu	18 (14,8)	44 (43,1)
Zaposleni	83 (68,0)	98 (96,1)
Mjesečni prihodi po članu kućanstva, medijan (HRK)	4333 (3250-5500)	-
Indeks tjelesne mase (kg/m ²), medijan (IKR)	24 (22; 27)	28 (25; 30)
Kategorizirani indeks tjelesne mase (kg/m ²)		
normalan (< 25)	80 (65,6)	23 (22,5)
prekomjeran (25-29.9)	27 (22,1)	57 (55,9)
pretilost (≥ 30)	15 (12,3)	22 (21,6)
Trenutno pušenje	83 (68,0)	28 (27,5)
Ikada pušili	91 (74,6)	40 (49,0)
Broj godina-pakiranja (cijeli uzorak), \bar{x} (SD)	4,4 (5,1)	2,4 (6,1)
Broj godina-pakiranja (samo oni koji su ikada pušili), \bar{x} (SD)	6,5 (5,0)	8,7 (9,0)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) ako nije drugačije označeno

Kratice: IKR - interkvartilni raspon; \bar{x} - aritmetička sredina, SD - standardna devijacija; -, podatak nije prikupljen; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra

4.1.2. Opće kliničke karakteristike pri uključivanju

Gotovo polovica ispitanika s PP-om u trenutku uključivanja imala je dijagnosticiran akutni i prolazni psihotični poremećaj (MKB-10, F23) (Tablica 3). Vjerojatno se kod većine tih ljudi radilo o radnoj dijagnozi jer u trenutku uključivanja nisu bili zadovoljeni kriteriji dijagnoze dugotrajnijeg PP-a poput shizofrenije ili nespecificirane psihoze. Međutim, akutni i prolazni psihotični poremećaj bio je dijagnosticiran kod 16/63 (25,4%) bolesnika s trajanjem poremećaja duljim od jedne godine. Kod bolesnika s trajanjem poremećaja do jedne godine tako dijagnosticiranih bilo je 40/59 (67,8%). Kod dijela tih bolesnika s dijagnozom akutnog i prolaznog psihotičnog poremećaja, a trajanjem poremećaja duljim od 12 mjeseci, vjerojatno je riječ o zadržavanju manje stigmatizirajuće dijagnoze čak i nakon što su se ostvarili kriteriji za dijagnozu, primjerice, shizofrenije. Iz tog razloga u ovoj analizi neće biti moguće valjano procijeniti razlike u ishodima između bolesnika s različitim PP-om. Prosječna dob u vrijeme prve dijagnoze, medijan (IKR) 24 (21-28) godina ukazuje na dob kada je psihijatar poremećaj prvi put prepoznao i potvrdio (Tablica 3). Unatoč razmjerno kratkom prosječnom vremenu proteklom od prve dijagnoze, svi ispitanici do uključivanja u istraživanje doživjeli su barem jedan relaps poremećaja, a hereditet je bio identificiran kod 31 (25,4%) ispitanika.

Kod 50 (22,3%) bolesnika, na temelju rezultata CUDIT ljestvice ≥ 12 , bio je indiciran mogući poremećaj zlouporabe kanabisa koji zahtijeva medicinsku intervenciju. Kod tih bolesnika laboratorijski je potvrđena konzumacija kanabisa u 24/50 (48%) slučajeva. Kod bolesnika bez indiciranog poremećaja zlouporabe kanabisa, biokemijskom analizom samo je kod jednog (1,4%) bolesnika utvrđena konzumacija kanabisa. U svih ispitanika s PP-om laboratorijskom je analizom konzumacija kanabisa utvrđena kod 25 (20,5%), benzodiazepina kod 31 (25,4%), morfija kod 2 (1,6%), te po kod jednog (0,8%) ispitanika konzumacija amfetamina, MDMA ibuprenorfina (opioidni analgetik). Upotreba bilo koje praćene droge laboratorijski je utvrđena kod 48 (39,3%) ispitanika s PP-om pri uključivanju te kod 11 (9,0%) ispitanika u mjerenju nakon tri mjeseca liječenja.

Tablica 3. Kliničke karakteristike ispitanika pri uključivanju

	PP (n = 122)
Dijagnoza	
Shizofrenija (F20)	23 (18,9)
Akutni i prolazni psihotični poremećaj (F23)	56 (45,9)
Neorganska psihoza (F29)	43 (35,2)
Dob kod prve dijagnoze, medijan (IKR)	24 (21-28)
Kategorizirana dob kod prve dijagnoze	
≤ 24	67 (54,9)
25-34	38 (31,1)
≥ 35	17 (13,9)
Trajanje poremećaja (godine), medijan (IKR)	2 (0-4)
Kategorizirano trajanje poremećaja (godine)	
do jedne godine	59 (48,4)
duže od jedne godine	63 (51,6)
Broj dosadašnjih hospitalizacija, \bar{x} (SD)	1,9 (1,1)
Broj dosadašnjih hospitalizacija	
1	65 (53,3)
2	25 (20,5)
3	13 (10,7)
4	19 (15,6)
Broj relapsa, \bar{x} (SD)	2,2 (1,1)
Broj relapsa	
1	47 (38,5)
2	28 (23,0)
3	26 (21,3)
4	21 (17,2)
Hereditet	31 (25,4)
Težina poremećaja (CGI-S)	
umjereno	1 (0,8)
značajno	41 (33,6)
teško	70 (57,4)
izuzetno teško	10 (8,2)
Pretilost (ITM ≥ 30)	15 (12,3)
Koristili kanabis u posljednjih 6 mjeseci	58 (47,5)
Učestalost upotrebe kanabisa	
nikada	64 (52,5)
jednom mjesečno ili rjeđe	5 (4,1)
2-4 puta mjesečno	31 (25,4)
2-3 puta tjedno	15 (12,3)
≥ 4 puta tjedno	7 (5,7)
Ljestvica zlorabe kanabisa (CUDIT-R), \bar{x} (SD)	7,1 (7,8)
Moguć poremećaj zlorabe kanabisa (CUDIT-R)	50 (41,0)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) ako nije drugačije označeno

Kratice: IKR = interkvartilni raspon; \bar{x} - aritmetička sredina, SD- standardna devijacija; -, podatak nije prikupljen; PP- poremećaj iz psihotičnog spektra; CGI- opći klinički dojam (od engl. *Clinical Global Impression*)

4.1.3. Psihopatološke karakteristike pri uključivanju i nakon tri mjeseca

Psihopatološke karakteristike pri uključivanju i nakon tri mjesec prikazane su u Tablici 3.

U trenutku uključivanja nitko od ispitanika nije bio u simptomatskoj remisiji, prihvatljivo socijalno funkcioniranje imalo je 11 (9,0%) ispitanika, dovoljne funkcionalne sposobnosti za aktivnosti svakodnevnog života njih 24 (19,7%), a svega 1 (0,8%) zadovoljavajući odnos (kritičnost) prema bolesti i liječenju, odsustvo antisocijalnog i agresivnog ponašanja te brigu o vlastitom zdravlju (Tablica 4). Globalna procjena funkcioniranja bila je, također, vrlo niska, a pozitivni psihotični simptomi više izraženi od negativnih.

Tijekom tri mjeseca liječenja rezultati svih ljestvica za mjerenje psihotičnih simptoma izrazito su poboljšani. Ukupni rezultat PANSS-a snižen je za 55 bodova, odnosno 64% u odnosu na vrijednost pri uključivanju. Rezultat ukupnog PANSS-a snižen je nakon tri mjeseca liječenja za 2,95 prosječne standardne devijacije (Hedgesov $g = -2,95$; 95% IP - 3,36; -2,54) (Tablica 4). Na razini ovog uzorka najviše su sniženi rezultati podljestvice pozitivnih simptoma iz pentagonalnog modela PANSS-a (Hedgesov $g = -3,19$; 95% IP - 3,63; -2,75), a najmanje podljestvice alogije SANS-a (Hedgesov $g = -0,69$; 95% IP -0,88; -0,49) te SANS podljestvice anhedonije i asocijalnosti (Hedgesov $g = -0,83$; 95% IP -1,03; -0,62). I u trofaktorskom i u petofaktorskom modelu PANSS-a najmanje su smanjeni rezultati podljestvica negativnih simptoma (Tablica 4). Dok prilikom uključivanja u studiju, nitko nije zadovoljavao kriterije za remisiju, svi glavni uvjeti za postizanje simptomatske remisije, osim dovoljnog trajanja takvog stanja, nakon tri mjeseca liječenja bili su ostvareni kod 108 (88,5%) ispitanika. Kriteriji kvalitete općeg funkcioniranja te funkcionalne remisije bili su ostvareni u manjoj mjeri. Rezultat GAF ljestvice izrazito je poboljšán u odnosu na inicijalne vrijednosti (Hedgesov $g = 2,85$ (95% IP 2,45; 3,25), ali s obzirom na to da je rezultat pri uključivanju bio izrazio loš ($\bar{x} = 37$; $SD = 8,0$), nakon tri mjeseca liječenja procjena kvalitete općeg funkcioniranja i dalje je bila razmjerno loša ($\bar{x} = 64$; $SD = 8,5$). Slično se dogodilo i u slučaju funkcionalne remisije mjerene FROGS ljestvicom. Iako su sve promjene bile razmjerno velike, nakon tri mjeseca terapije svega je 19 (15,6%) ispitanika imalo zadovoljavajući odnos prema liječenju, samo njih 39 (32%) dobro socijalno funkcioniranje te svega 77 (63,1%) dovoljne funkcionalne sposobnosti za aktivnosti svakodnevnoga života (Tablica 4). Kvaliteta života mjerenja pomoću QLS-5 poboljšana je za 37% u odnosu na rezultat pri uključivanju (Hedgesov $g = 1,12$; 95% IP 0,89; 1,34).

Tablica 4. Psihopatološke karakteristike ispitanika pri uključivanju u istraživanje i nakon tri mjeseca liječenja (n = 122)

	Pri Uključivanju	Nakon tri mjeseca liječenja	Δ	$\Delta\%$	G	(95% IP)
Trodimenzionalni model PANSS						
ukupni rezultat	115 (17,8)	61 (15,8)	-55	-64	-2,95	(-3,36; -2,54)
pozitivni simptomi	31 (6,1)	11 (4,0)	-20	-84	-3,06	(-3,47; -2,63)
negativni simptomi	26 (8,1)	17 (6,2)	-9	-44	-1,37	(-1,62; -1,12)
generalni simptomi	59 (8,6)	33 (8,3)	-26	-60	-2,67	(-3,05; -2,29)
(dodatna ljestvica) agresivnost	11 (3,1)	5 (2,1)	-6	-69	-1,77	(-2,05; -1,48)
Pentagonalni model PANSS						
pozitivni simptomi	21 (4,0)	8 (2,9)	-13	-84	-3,19	(-3,63; -2,75)
negativni simptomi	34 (8,0)	21 (6,6)	-13	-53	-1,74	(-2,02; -1,46)
autistična preokupacija	25 (4,8)	13 (4,4)	-12	-64	-2,44	(-2,79; -2,08)
agitacija/uzbuđenje	26 (3,9)	13 (3,7)	-13	-66	-2,83	(-3,22; -2,43)
disforični/depresivni simptomi	18 (4,4)	12 (2,9)	-6	-41	-1,38	(-1,63; -1,13)
SANS						
ukupni rezultat	55 (22,7)	32 (18,5)	-23	-36	-1,28	(-1,52; -1,04)
afektivna zaravnjenost	15 (7,2)	7 (6,1)	-9	-55	-1,33	(-1,57; -1,08)
alogija	7 (6,0)	4 (4,0)	-4	-39	-0,69	(-0,88; -0,49)
avolicija/apatija	10 (4,6)	6 (3,6)	-4	-40	-1,00	(-1,21; -0,78)
anhedonija/asocijalnost	16 (5,8)	12 (5,5)	-4	-17	-0,83	(-1,03; -0,62)
pozornost	7 (3,2)	4 (2,7)	-4	-43	-1,17	(-1,39; -0,93)
Simptomatska remisija, n (%)	0 (0,0)	108 (88,5)	88,5	-		
GAF	37 (8,0)	64 (8,5)	27	79	2,85	(2,45; 3,25)
Funkcionalna remisija (FROGS)						
ukupni rezultat	37 (9,6)	50 (11,2)	13	38	1,46	(1,20; 1,71)
socijalno funkcioniranje	20 (6,2)	27 (7,3)	7	37	1,18	(0,95; 1,41)
svakodnevni život	10 (2,8)	14 (2,6)	4	45	1,49	(1,23; 1,74)
terapija	7 (1,6)	10 (2,0)	3	38	1,35	(1,11; 1,60)
Kategorizirani rezultati FROGS						
socijalno funkcioniranje, n (%)	11 (9,0)	39 (32,0)	23,0	-		
svakodnevni život, n (%)	24 (19,7)	77 (63,1)	43,4	-		
terapija, n (%)	1 (0,8)	19 (15,6)	14,8	-		
Kvaliteta života (QLS-5)	16 (6,0)	20 (5,1)	4	(37)	1,12	(0,89; 1,34)

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija) ako nije drugačije označeno

Kratice: PP - poremećaj iz psihotičnog spektra; PANSS - Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*); SANS - Ljestvica za procjenu negativnih simptoma (od engl. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*); Simptomatska remisija izračunata na osam čestica PANSS; GAF - Ljestvica općeg funkcioniranja (od engl. *General Assessment of Functioning*); FROGS - Ljestvice funkcionalne remisije opće shizofrenije (od engl. *Functional Remission of General Schizophrenia*); QLS-5 - Ljestvica kvalitete života (od engl. *Quality of Life Scale*); Δ -aritmetička sredina apsolutnih razlika; $\Delta\%$ -aritmetička sredina relativnih razlika izražena kao postotak vrijednosti pri uključivanju i izračunata na PANSS ljestvici čestica reskaliranih u raspon 0 do 6; g, g, Hedgesov g, odnosno standardizirana razlika aritmetičkih sredina

4.1.4. Psihofarmakoterapija

Tijekom šest mjeseci prije uključivanja u istraživanje 54 (44,3%) ispitanika s PP-om nije bilo liječeno antipsihoticima (Tablica 5). Kod 25/32 (78,1%) ispitanika koji su prije uključivanja bili liječeni jednim antipsihotikom ta je monoterapija tijekom hospitalizacije promijenjena u kombinaciju više lijekova, a od 36/122 (29,5%) bolesnika koji su prije uključivanja liječeni kombinacijom antipsihotika, kod 1/36 (2,8%) terapija je nakon uključivanja promijenjena u monoterapiju. Nakon tri mjeseca liječenja taj broj bolesnika liječen monoterapijom ponovno je povećan. Broj bolesnika liječenih antipsihoticima druge generacije povećan je s prethodnih 62 (50,8%) na 115 (94,3%) nakon uključivanja u istraživanje, a broj liječenih klorpromazinom s prethodnih 15 (12,3%) na 66 (54,1%). Izrazito je povećan i broj bolesnika liječenih dugodjelujućim antipsihoticima za parenteralnu primjenu te stabilizatorima raspoloženja (Tablica 5). U odnosu na šest mjeseci prije uključivanja povećan je broj bolesnika liječenih antidepresivima s 15 (12,3%) na 31 (25,4%) nakon uključivanja, te 40 (32,8%) nakon tri mjeseca liječenja. Prije uključivanja uvijek je bila riječ o monoterapiji dok su pri otpustu jedan (0,8%), te nakon tri mjeseca dva (1,6%) bolesnika liječeni kombinacijom dva antidepresiva. Broj liječenih benzodiazepinima te hipnoticima i sedativima ostao je približno jednakim. Šest mjeseci prije uključivanja i tijekom hospitalizacije usporedivom je ostala i prosječna doza antipsihotika izražena u dozama ekvivalentnima dozi klorpromazina, ali je gotovo prepolovljena varijabilnost doza. Nakon tri mjeseca liječenja, ta je prosječna doza smanjena. Broj ispitanika sa zabilježenim nuspojavama psihijatrijske farmakoterapije gotovo je udvostručen nakon tri mjeseca liječenja u odnosu na šest mjeseci prije uključivanja, međutim, dio tog nominalnog porasta valja pripisati pogreškama mjerenja, odnosno pažljivom praćenju nakon uključivanja u istraživanje, a samo rutinski prikupljenim i bilježenim podacima tijekom šest mjeseci prije uključivanja. Vjerojatno je kako su tijekom istraživanja bilježene i nuspojave nižeg stadija nego što je to rutinski rađeno prije istraživanja.

Tablica 5. Psihijatrijska farmakoterapija šest mjeseci prije uključivanja, pri otpustu iz bolnice nakon uključivanja u istraživanje te nakon tri mjeseca liječenja (n = 122)

	Šest mjeseci prije uključivanja	Pri otpustu iz bolnice	Nakon tri mjeseca liječenja
Antipsihotici			
bez antipsihotika	54 (44,3)	0 (0,0)	1 (0,8)
monoterapija	32 (26,2)	16 (13,1)	34 (27,9)
kombinacija dva lijeka	26 (21,3)	51 (41,8)	50 (41,0)
kombinacija tri i više lijekova	10 (8,2)	52 (42,6)	37 (30,3)
Generacija AP			
1. generacija	20 (16,4)	36 (29,5)	20 (16,4)
2. generacija	62 (50,8)	115 (94,3)	120 (98,4)
Klozapin	15 (12,3)	66 (54,1)	56 (45,9)
Način primjene			
tablete za oralnu primjenu	63 (51,6)	112 (91,8)	100 (82,0)
dugodjelujući, parenteralni	22 (18,0)	97 (79,5)	100 (82,0)
Prosječna klorpromazin ekvivalentna doza (mg), \bar{x} (SD)	1,774 (3691,6)	1,173 (1723,9)	912 (1987,1)
Pojedini antipsihotici			
paliperidon	13 (10,7)	71 (58,2)	68 (55,7)
klozapin	15 (12,3)	66 (54,1)	56 (45,9)
aripiprazol	13 (10,7)	44 (36,1)	50 (41,0)
olanzapin	18 (14,8)	30 (24,6)	29 (23,8)
promazin	9 (7,4)	27 (22,1)	16 (13,1)
risperidon	21 (17,2)	17 (13,9)	11 (9,0)
flufenazin	8 (6,6)	8 (6,6)	6 (4,9)
kvetiapin	7 (5,7)	6 (4,9)	5 (4,1)
haloperidol	6 (4,9)	4 (3,3)	2 (1,6)
sulpirid	4 (3,3)	1 (0,8)	0 (0,0)
ostali antipsihotici†	5 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antidepresivi	15 (12,3)	31 (25,4)	40 (32,8)
Pojedini antidepresivi			
SSRI	6 (4,9)	18 (14,8)	24 (19,7)
SNRI	8 (6,6)	5 (4,1)	4 (3,3)
TCA	0 (0,0)	4 (3,3)	2 (1,6)
TECA	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)
SMS	1 (0,8)	2 (1,6)	8 (6,6)
SARI	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Benzodiazepini	39 (32,0)	44 (36,1)	42 (34,4)
Hipnotici i sedativi	11 (9,0)	10 (8,2)	7 (5,7)
Stabilizatori raspoloženja	20 (16,4)	69 (56,6)	61 (50,0)
Nuspojave	22 (18,0)	-	51 (41,8)
ekstrapiramidne	2 (0,9)	-	0 (0,0)
ostale neurološke	16 (13,1)	-	35 (28,7)
kardiovaskularne	0 (0,0)	-	1 (0,8)
metaboličke i endokrine	6 (4,9)	-	21 (17,2)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) ako nije drugačije označeno

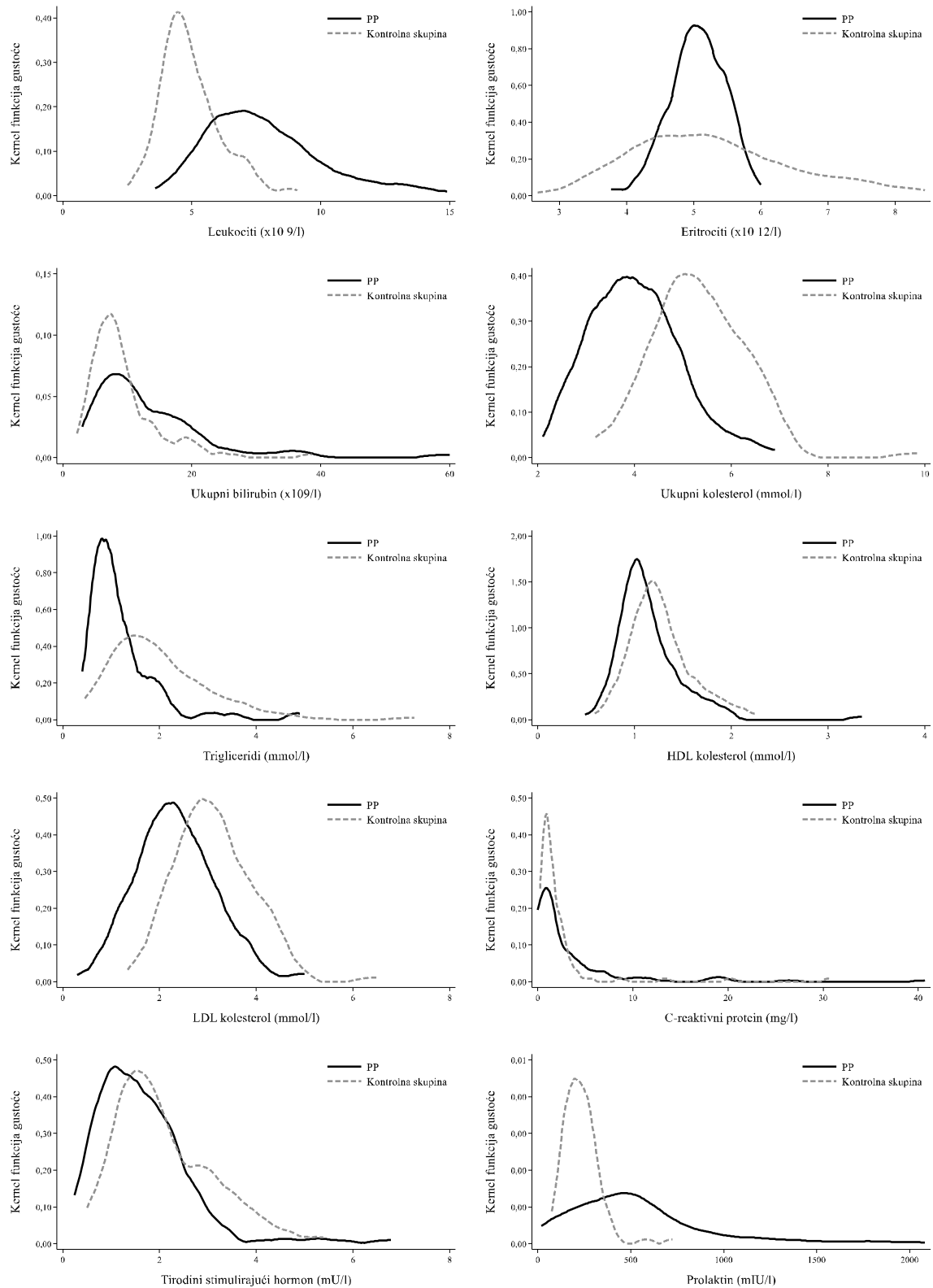
Kratice: IKR = interkvartilni raspon; \bar{x} - aritmetička sredina, SD - standardna devijacija; -, podatak nije prikupljen; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra

† Ostali antipsihotici kojima pri uključivanju i nakon tri mjeseca nije liječen nijedan bolesnik, a šest mjeseci prije uključivanja ih je liječeno po dva (1,6%) amisulpirid i ziprasidon te po jedan (0,8%) levomepromazin, sertindol, zuklopentiksol; SSRI- selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI-selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina; TCA-triciklički

antidepresivi; TECA- tetraciklički antidepresivi; SMS-serotoninski modulatori i stimulatori; SARI-serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina.

4.1.5. Laboratorijski parametri

Najveća standardizirana razlika aritmetičkih sredina izvornih mjerenja laboratorijskih parametara uočena je u koncentracijama leukocita (Slika 6, Tablica 6, Tablica 7). U skupini ispitanika s PP-om koncentracija leukocita bila je za 1,53 (95% IP 1,23; 1,83) prosječne standardne devijacije viša nego u kontrolnoj skupini. Koncentraciju leukocita višu od normalne vrijednosti ($> 9,7 \times 10^9/l$) imalo je 23 (18,9%) ispitanika iz skupine s PP-om i niti jedan ispitanik iz kontrolne skupine. Sljedeća razlika prema veličini uočena je kod ukupnog kolesterola. Ona je bila suprotnog smjera od razlike u koncentraciji leukocita. Ispitanici s PP-om imali su 1,36 prosječnih standardnih devijacija nižu aritmetičku sredinu ukupnog kolesterola nego ispitanici iz kontrolne skupine. Ukupni kolesterol viši od referentne vrijednosti (5,0 mmol/l) imalo je 17 (13,9%) ispitanika s PP-om, a 63 (63,0%) ispitanika iz kontrolne skupine. Posljednja razlika između dvije skupine veća od jedne prosječne standardne devijacije uočena je u koncentracijama prolaktina. One su bile više u ispitanika s PP-om nego u kontrolnoj skupini. Koncentracije prolaktina iznad referentne vrijednosti od 324 mIU/l imalo je 87 (71,3% ispitanika iz skupine s PP-om i 12 (12,5%) ispitanika iz kontrolne skupine.



Slika 6. Kernel funkcija gustoće raspodjela laboratorijskih parametara procijenjena Epanechnikovom jezgrom; PP (n = 122), kontrolna skupina (n = 102)

Tablica 6. Laboratorijski parametri pri uključivanju, izvorne, numeričke vrijednosti

	PP (n = 122)	Kontrolna (n = 102)	Δ	$\Delta\%$	g	(95% IP)
Hematologija						
Leukociti ($\times 10^9/l$)	7,84 (2,29)	4,96 (1,18)	2,9	58	1,53	(1,23; 1,83)
Eritrociti ($\times 10^{12}/l$)	5,06 (0,41)	5,29 (1,20)	-0,2	-4	-0,27	(-0,53; -0,00)
Biokemija						
Glukoza (mmol/l)	4,7 (0,65)	-				
Urea (mmol/l)	4,3 (1,64)	-				
Kreatinin ($\mu\text{mol}/l$)	81 (15,7)	-				
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol}/l$)	13 (9,5)	9 (5,6)	4,0	44	0,50	(0,23; 0,77)
Ukupni kolesterol (mmol/l)	4,0 (1,95)	5,3 (0,99)	-1,3	-25	-1,36	(-1,65; -1,07)
Trigliceridi (mmol/l)	1,2 (0,75)	2,0 (1,07)	-0,8	-40	-0,89	(-1,16; -0,61)
HDL kolesterol (mmol/l)	1,2 (0,35)	1,3 (0,32)	-0,1	-8	-0,38	(-0,65; -0,12)
LDL kolesterol (mmol/l)	2,3 (0,84)	3,1 (0,82)	-0,8	-26	-0,94	(-1,22; -0,66)
C-reaktivni protein (CRP) (mg/l)	3,4 (5,63)	2,2 (3,96)	1,2	55%	0,24	(-0,03; 0,51)
Tiroidni stimulirajući hormon (TSH) (mU/l)	1,64 (1,00)	2,11 (1,01)	-0,5	-22	-0,47	(-0,73; -0,20)
Prolaktin (mIU/l)	539 (388,9)	232 (96,9)	307	132	1,03	(0,74; 1,31)

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija) ako nije drugačije označeno

Kratice: PP - poremećaj iz psihotičnog spektra; -, nije mjereno; Δ -apsolutna razlika aritmetičkih sredina izračunata kao vrijednost u uzorku s PP-om - vrijednost u kontrolnoj skupini; $\Delta\%$ -postotak razlike aritmetičkih sredina u odnosu na vrijednost u kontrolnoj skupini; g, Hedgesov g, odnosno standardizirana razlika aritmetičkih sredina

U skupini s PP-om prikupljeni su svi podaci. U kontrolnoj skupini nedostajali su podaci o C-reaktivnom proteinu kod 9, prolaktinu kod 6, eritrocitima i ukupnom bilirubinu kod 5, LDL kolesterolu kod 3, leukocitima, ukupnom kolesterolu i HDL kolesterolu kod 2 te TSH kod jednog ispitanika

Tablica 7. Laboratorijski parametri pri uključivanju, prema referentnim intervalima

	PP (n = 122)	Kontrolna (n = 102)	V
Leukociti ($\times 10^9/l$)			
sniženi (< 3,4)	0 (0,0)	5 (5,0)	0,34
normalni (3,4-9,7)	99 (81,1)	95 (95,0)	
povišeni (> 9,7)	23 (18,9)	0 (0,0)	
Eritrociti ($\times 10^{12}/l$)			
sniženi (< 4,34)	6 (4,9)	22 (22,7)	0,49
normalni (4,34-5,72)	112 (91,8)	46 (47,4)	
povišeni (> 5,72)	4 (3,3)	29 (29,9)	
Glukoza (mmol/l)			
snižena (< 4,4)	34 (27,9)	-	
normalna (4,4-6,4)	86 (70,5)		
povišena (> 6,4)	2 (1,6)		
Urea (mmol/l)			
snižena (< 2,8)	14 (11,5)	-	
normalna (2,8-8,3)	106 (86,9)		
povišena (> 8,3)	2 (1,6)		
Kreatinin ($\mu\text{mol}/l$)			
snižen (< 64)	11 (9,0)	-	
normalan (64-104)	104 (85,2)		
povišen (> 104)	7 (5,7)		
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol}/l$)			
snižen (< 3)	5 (4,1)	3 (3,1)	0,19
normalan (3-20)	101 (82,8)	90 (92,8)	
povišen (> 20)	16 (13,1)	3 (3,1)	
Ukupni kolesterol (mmol/l)			
nije povišen (< 5,0)	105 (86,1)	37 (37,0)	-0,51
povišen (> 5,0)	17 (13,9)	63 (63,0)	
Trigliceridi (mmol/l)			
nisu povišeni (< 1,7)	101 (82,8)	48 (48,5)	-0,36
povišeni ($\geq 1,7$)	21 (17,2)	51 (51,5)	
HDL kolesterol (mmol/l)			
nije snižen (> 1,0)	76 (62,3)	84 (84,0)	-0,24
snižen ($\leq 1,0$)	46 (37,7)	16 (16,0)	
LDL kolesterol (mmol/l)			
nije povišen (< 3,0)	95 (77,9)	46 (46,9)	-0,32
povišen ($\geq 3,0$)	27 (22,1)	52 (53,1)	
C-reaktivni protein (CRP) (mmol/l)			
nije povišen (< 5,0)	101 (82,8)	88 (94,6)	0,18
povišen (> 5,0)	21 (17,2)	5 (5,4)	
Tiroidni stimulirajući hormon (TSH) (mU/l)			
snižen (< 0,27)	1 (0,8)	0 (0,0)	0,06
normalan (0,27-4,20)	117 (95,9)	98 (97,0)	
povišen (> 4,2)	4 (3,3)	0 (0,0)	
Prolaktin (mU/l)			
snižen (< 86)	4 (3,3)	1 (1,0)	0,61
normalan (86-324)	31 (25,4)	83 (86,5)	
povišen (> 324)	87 (71,3)	12 (12,5)	

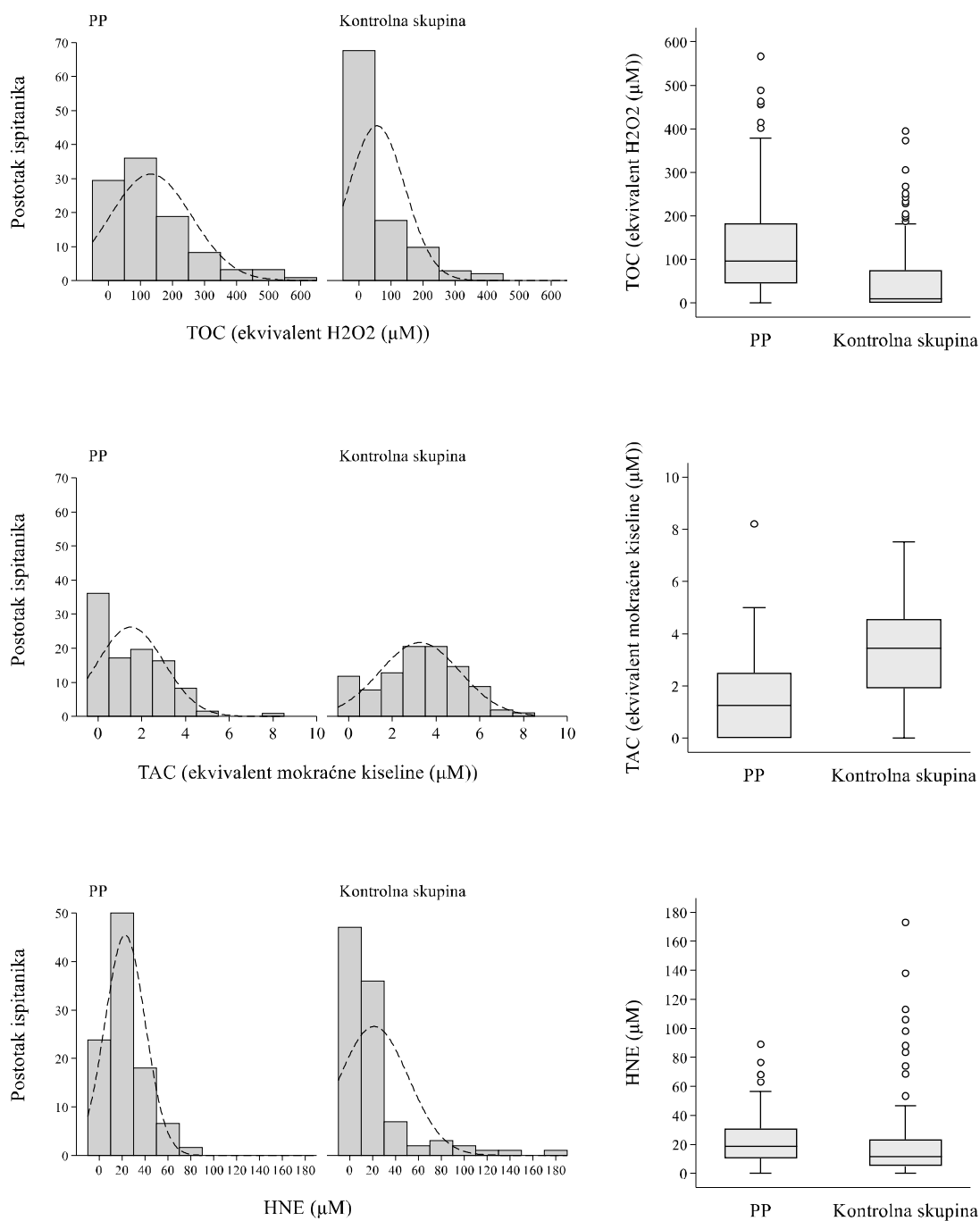
Podaci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika

Kratice: PP - poremećaj iz psihotičnog spektra; -, nije mjereno

U skupini s PP-om prikupljeni su svi podaci. U kontrolnoj skupini nedostajali su podaci o C-reaktivnom proteinu kod 9, prolaktinu kod 6, eritrocitima i ukupnom bilirubinu kod 5, LDL kolesterolu kod 3, leukocitima, ukupnom kolesterolu i HDL kolesterolu kod 2 te TSH kod jednog ispitanika; V, Cramerov V standardizirana veličina razlike

4.2. Pokazatelji oksidacijskog stresa

Raspodjele koncentracija sva tri parametra oksidacijskog stresa u obje ispitivane skupine statistički su značajno odstupale od teorijske normalne raspodjele (rezultati testova nisu prikazani zbog male važnosti univarijatne normalnosti raspodjela za predmet ovog rada te bjelodanosti rezultata na slici) i bile zakrivljene u desno, a simetričnu raspodjelu imali su samo rezultati TAC-a u kontrolnoj skupini (Slika 7). To je i jedini slučaj u kojem nisu postojale vrijednosti koje su prema Tukeyevu „klasičnom box-plot“ kriteriju izrazito odstupale od većine rezultata. U slučaju TAC, rezultat koji je prema Tukeyevu kriteriju izrazito odstupao od medijana raspodjele (ekvivalent H_2O_2 ; $\mu\text{M} = 8,20$ u odnosu na medijan raspodjele TAC-a, vjerojatno je riječ o stvarnoj individualnoj izrazitoj biološkoj varijaciji ili pogrešci mjerenja/unosa podataka, a ne o subpopulaciji koja je samo loše predstavljena ovim uzorkom. Fligner-Killeenovim testom utvrđene su statistički značajne razlike u varijancama TOC ($\chi^2(1) = 23,3$; $p < 0,001$) i TAC ($\chi^2(1) = 4,0$; $p = 0,047$) između skupine s PP-om i kontrolne skupine, a varijance HNE-a nisu bile statistički značajno različite ($\chi^2(1) = 0,7$; $p = 0,412$).



Slika 7. Histogrami raspodjela i dijagrami pravokutnika vrijednosti TOC-a, TAC-a i HNE-a; isprekidana krivulja na histogramima predstavlja normalnu raspodjelu; na dijagramima pravokutnika - crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; PP (n = 122), kontrolna skupina (n = 102)

4.2.1. Korelacije parametara oksidacijskog stresa pri uključivanju

Kolmogorov i Cramér-von Mises kriteriji na Theil-Sen robusnom regresijskom modelu ukazali su na statistički značajna odstupanja od linearnosti korelacija TOC-a i HNE-a te TAC-a i HNE-a u obje ispitivane skupine. Korelacije TOC-a i TAC-a nisu statistički značajno odstupale od linearnih ni u jednoj ispitivanoj skupini. Jedina statistički značajna korelacija uz SLO < 5% bila je ona između TOC-a i HNE-a u skupini s PP-om (Tablica 8). U skupini s PP-om, TOC i TAC su pri uključivanju bili statistički značajno inverzno korelirani, ali je SLO bila veća od 5%. Korelacija između TAC-a i HNE-a nije bila statistički značajna kada je izračunata Kendallovim tau b koeficijentom, a jest kada je izračunata robusnim *percentage bend* koeficijentom, ali i u tom slučaju je SLO bila veća od 5% pa se na temelju ovog istraživanja ne može s prihvatljivom pouzdanošću i prihvatljivim rizikom od lažno pozitivnih nalaza, tvrditi kako su u populaciji osoba s PP-om, TAC i HNE korelirani. Analizom bivarijatnih reziduala uočena su dva rezultata visokog lošeg utjecaja (engl. *bad leverage*) na korelaciju TAC i HNE. S obzirom na to da je Kendallov tau koeficijent osjetljiv na rezultate koji izrazito odstupaju, analiza je ponovljena robusnom regresijom s MM estimatorom. Povezanost je bila statistički značajna ($p = 0,005$), ali i ona uz SLO > 5%. Zato rezultate analize povezanosti TAC-a i HNE-a u uzorku bolesnika s PP-om treba smatrati inkonkluzivnima. U kontrolnoj skupini nijedna korelacija nije bila statistički značajna i uz SLO < 5%. TOC i TAC nisu bili statistički značajno korelirani kada je korelacija izračunata Kendallovim tau b koeficijentom, a jesu kada je upotrijebljena robusna *percentage bend* korelacija. Korelacija TOC-a i HNE-a bila je statistički značajna, kao i korelacija TAC-a i HNE-a, ali dakle, obje te korelacije uz SLO > 5%. Na koncu, sve analizirane korelacije bile su i na razini ovog konkretnog uzorka razmjerno niske.

Tablica 8. Bivarijatne korelacije parametara oksidacijskog stresa pri uključivanju

	τ_b	(95% IP)	p	ρ_{pb}	(95% IP)	p
PP (n = 122)						
TOC – TAC	-0,17	(-0,28; -0,07)	0,007	-0.24	(-0,41; -0,09)	0,004
TOC – HNE	0,23	(0,12; 0,35)	< 0,001*	0.34	(0,15; 0,47)	< 0,001*
TAC – HNE	-0,11	(-0,22; 0,01)	0,101	-0.18	(-0,34; -0,01)	0,048
Kontrolna skupina (n = 102)						
TOC – TAC	-0,05	(-0,19; 0,09)	0,487	-0.23	(-0,39; -0,07)	0,019
TOC – HNE	0,17	(0,06; 0,30)	0,013	0.28	(0,10; 0,44)	0,006
TAC – HNE	-0,17	(-0,30; -0,03)	0,014	-0.21	(-0,40; 0,00)	0,033

Podaci su prikazani kao Kendallov tau b koeficijent ili robusni *percentage bend* koeficijent ako nije drugačije označeno

Kratice: τ_b -Kendallov tau b koeficijent korelacije; IP - interval pouzdanosti; ρ_p - *percentage bend* koeficijent korelacije; p - statistička značajnost; TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE-hidroksinonenal; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra

* Stopa lažnih otkrića < 5%

4.2.2. Usporedba skupine s PP-om i kontrolne skupine

U bivarijatnoj neparametrijskoj analizi Cliffovim testom, sva tri parametra oksidacijskog stresa bili su statistički značajno različita između skupine s PP-om i kontrolne skupine uz SLO < 5% (Tablica 9). U skupini s PP-om, TOC i HNE bili su viši, a TAC niži nego u kontrolnoj skupini. Najveća vjerojatnost različite koncentracije pojedinih parametara oksidacijskog stresa između skupine s PP-om i kontrolne skupine uočena je kod TAC-a (Cliffs' $\delta = -0,55$; (95% IP -0,66; -0,41), a najmanja kod HNE-a (Cliffs' $\delta = 0,24$; (95% IP 0,09; 0,39). Nasumično odabrani ispitanik iz skupine s PP-om imao je 68% veću vjerojatnost za viši TOC, 76% veću vjerojatnost za niži TAC i 62% veću vjerojatnost za viši HNE, od nasumično izabranog ispitanika iz kontrolne skupine.

U multivarijabilnoj neparametrijskoj analizi nakon prilagodbe za šest kovarijata TOC je ostao statistički značajno višim u skupini s PP-om, ali je razlika u odnosu na kontrolnu skupinu nešto smanjena. TAC je ostao statistički značajno nižim u skupini s PP-om, a razlika između dvije skupine također je malo smanjena. Razlika u HNE-u, izračunata kvantilnom regresijom, više nije bila statistički značajna. (Tablica 9).

U analizi robusnom regresijom sva tri parametra oksidacijskog stresa bili su statistički značajno različiti između dvije skupine i u bivarijatnoj analizi i u multivarijabilnoj analizi s prilagodbom za šest kovarijata (Tablica 9).

Tablica 9. Razlike u parametrima oksidacijskog stresa između skupine s PP-om i kontrolne skupine

	PP (n = 122)	Kontrolna (n = 102)	Δ	(95% IP)	$\Delta\%$	p	δ/R^2	(95% IP)
Nepar.								
a)								
TOC	97 (44-183)	9 (0-75)	88	(59; 118)	978	< 0,001*	0,42	(0,27; 0,55)
TAC	1,3 (0,0-2,5)	3,4 (1,9; 4,6)	-2,1	(-2,9; -1,4)	-62	< 0,001*	-0,55	(-0,66; -0,41)
HNE	19 (10-31)	11 (5-23)	7	(2; 12)	73	0,002*	0,26	(0,10; 0,40)
b) †								
TOC	95 (77; 114)	15 (0; 36)	81	(48; 114)	533	< 0,001*		
TAC	1,4 (0,9; 2,0)	3,3 (2,7; 3,9)	-1,9	(-2,7; -1,1)	-58	< 0,001*		
HNE	18 (14; 21)	12 (8; 16)	6	(-1; 11)	50	0,054		
Robusna								
a)								
TOC	88 (74; 102)	33 (18; 48)	55	(35; 76)	167	< 0,001*	0,08	
TAC	1,4 (1,1; 1,7)	3,3 (3,0; 3,6)	-1,9	(-2,3; -1,4)	-58	< 0,001*	0,22	
HNE	19 (17; 22)	12 (9; 15)	7	(9; 15)	58	< 0,001*	0,04	
b) †								
TOC	85 (70; 101)	37 (20; 55)	48	(22; 74)	130	< 0,001*		
TAC	1,4 (1,1; 1,8)	3,3 (2,9; 3,7)	-1,9	(-2,4; -1,3)	-58	< 0,001*		
HNE	19 (17; 22)	12 (9; 14)	8	(3; 12)	58	< 0,001*		

U neparametrijskoj analizi podaci su u a) bivarijatnoj analizi prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) te u b) multivarijabilnoj analizi kao kvantilnom regresijom prilagođeni medijan (95% interval pouzdanosti) ako nije drugačije označeno; U analizi robusnom regresijom podaci su prikazani kao robusna procjena lokacije ako nije drugačije označeno; TOC je izražen u ekvivalentima H₂O₂ (μM); TAC je izražen u ekvivalentima mokraćne kiseline (μM); HNE je izražen u μM

Kratice: Nepar. - neparametrijska analiza; Robusna - analiza robusnom regresijom; TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE-hidroksinonenal; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra; Δ , a) u bivarijatnoj analizi apsolutna razlika medijana u neparametrijskoj te koeficijent robusne regresije, b) u multivarijabilnoj analizi, razlika medijana prilagođena kvantilnom regresijom u neparametrijskoj te robusnom regresijom za spomenute kovarijate; IP - interval pouzdanosti; $\Delta\%$ - postotak razlike medijana/robusne procjene mjere lokacije u odnosu na vrijednost u kontrolnoj skupini; p - statistička značajnost razlike između medijana izračunata Cliffovim testom u bivarijatnoj neparametrijskoj analizi, višestrukom kvantilnom regresijom u neparametrijskoj multivarijabilnoj analizi te robusnom regresijom; δ -Cliffs' delta u neparametrijskoj analizi; R²-koeficijent determinacije

* Stopa lažnih otkrića < 5%

† U multivarijabilnoj analizi statistici su kvantilnom regresijom prilagođeni za učinke dobi, obrazovanja, indeksa tjelesne mase, trenutno pušenje, broj godina pakiranja popušanih cigareta u životu, postojanje kroničnih tjelesnih bolesti

4.2.3. Promjena parametara oksidacijskog stresa tijekom liječenja

Tijekom tri mjeseca liječenja u skupini s PP-om došlo je do vrlo malog povećanja medijana koncentracije TOC-a dok su medijani promjena druga dva parametra oksidacijskog stresa ostali gotovo jednaki (Tablica 10, Slika 8, Slika 9). Medijan povećanja TOC-a od 9 (95% IP -0,24; 48) ekvivalenta H₂O₂ (μM) imalo je SLO > 5% pa se na temelju ovog istraživanja ne može dovoljno pouzdano tvrditi kako postoji u populaciji iz koje je uzorak biran. Analizom funkcije pomaka (engl. *shift function*) Kolmogorov-Smirnov statistikom utvrđeno je da se raspodjele tri parametra oksidacijskog stresa pri uključivanju i nakon tri mjeseca liječenja nisu statistički značajno razlikovale ni kod jednog centila raspodjele pri uključivanju.

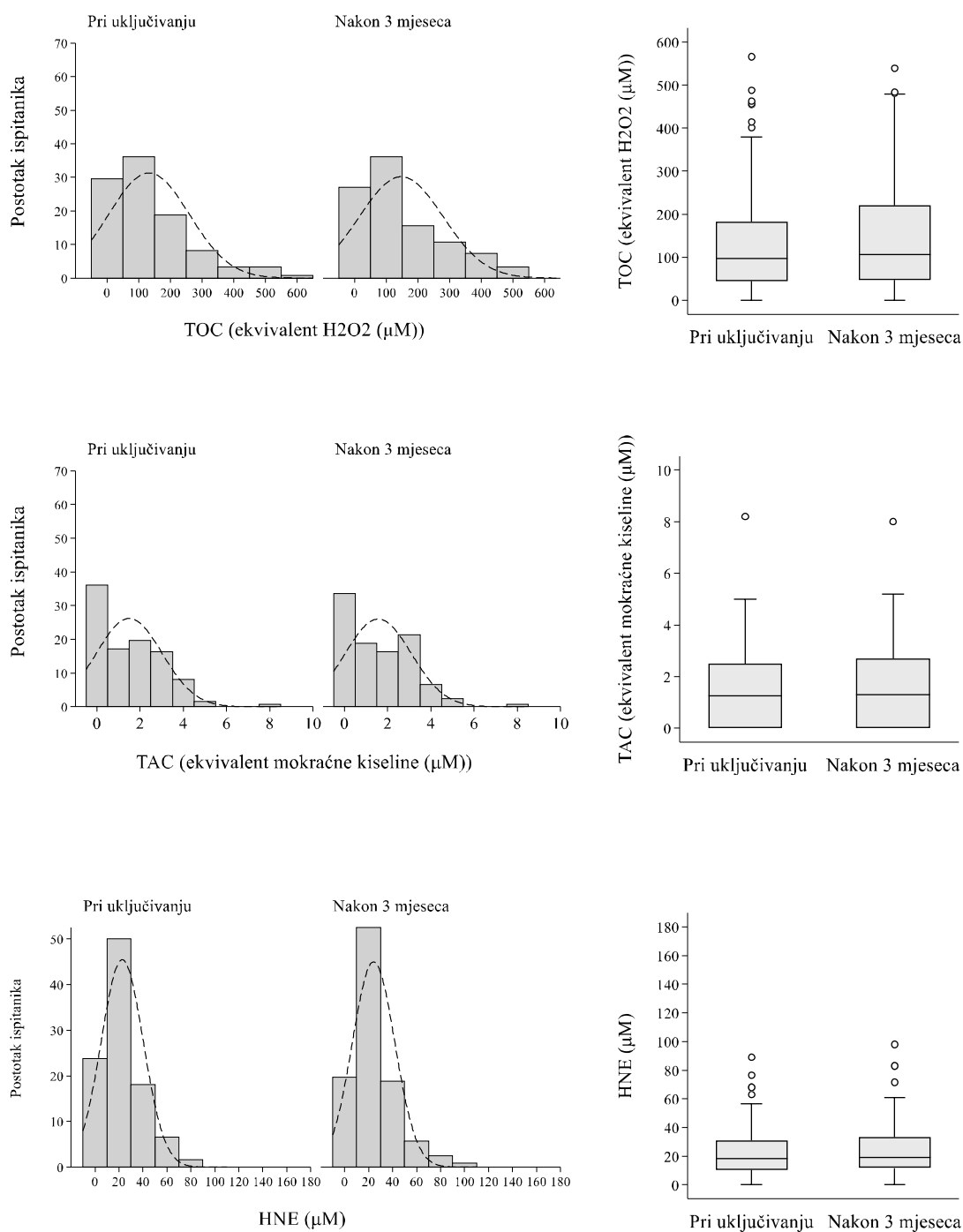
Tablica 10. Razlike u parametrima oksidacijskog stresa u skupini s PP-om pri uključivanju i nakon tri mjeseca liječenja; a) bivarijatna, b) multivarijabilna analiza (n = 122)

	Pri uključivanju	Nakon tri mjeseca liječenja	Δ (95% IP)	Δ%	P	δ (95% IP)
TOC	97 (44-183)	106 (46-220)	9 (-24; 48)	2 (-31; 45)	0,046	0,07 (-0,08; 0,21)
TAC	1,3 (0,0-2,5)	1,3 (0,0-2,7)	0,0 (-0,7; 0,8)	0 (-50; 27)	0,503	0,04 (-0,10; 0,19)
HNE	19 (10-31)	19 (12-34)	0 (-8; 10)	0 (-30; 89)	0,578	0,06 (-0,08; 0,21)

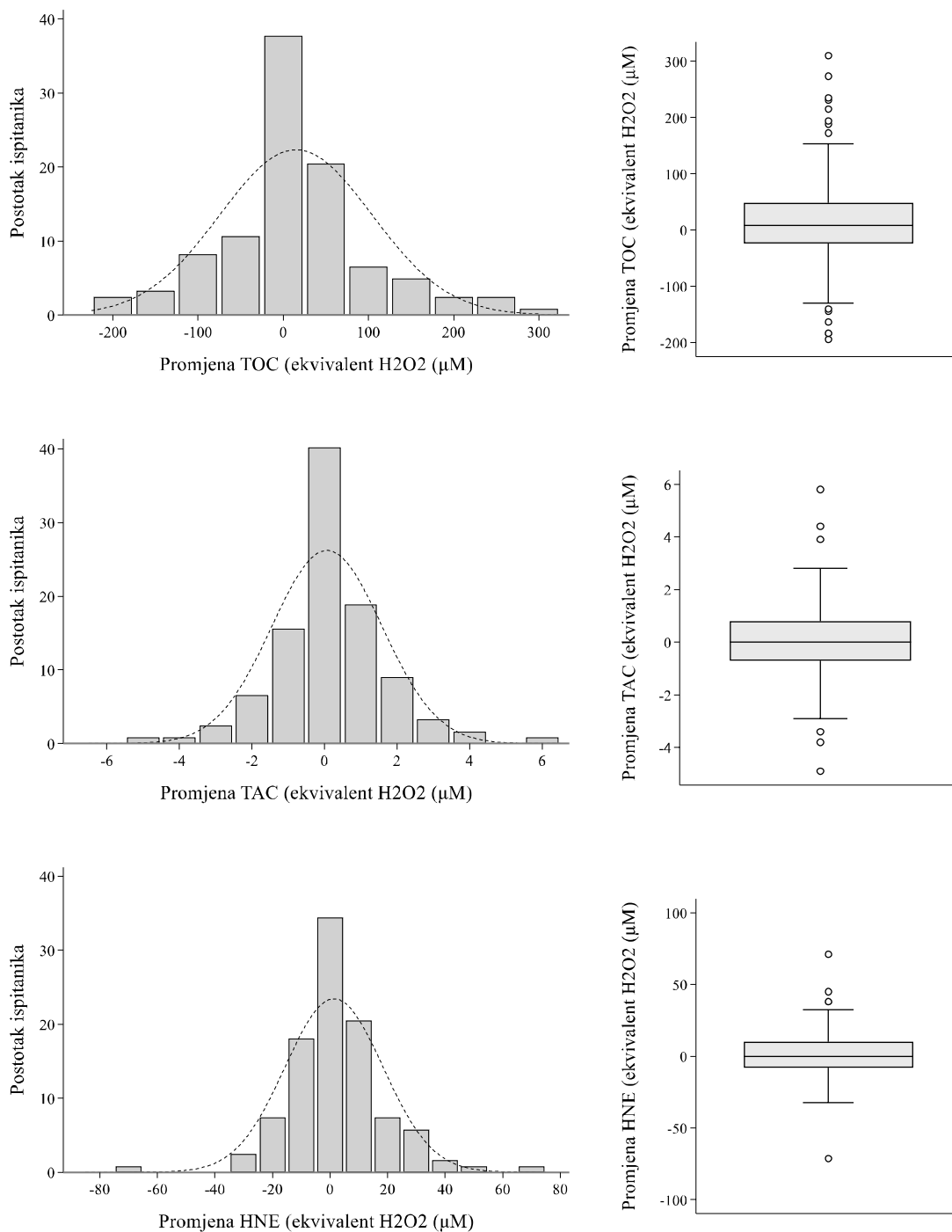
Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drugačije označeno; TOC je izražen u ekvivalentima H₂O₂ (μM); TAC je izražen u ekvivalentima mokraćne kiseline (μM); HNE je izražen u μM

Kratice: TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE-hidroksinonenal; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra; Δ-medijan apsolutnih razlika; Δ%-medijan relativnih razlika izražena kao postotak vrijednosti pri uključivanju; p - statistička značajnost razlike između medijana izračunata Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova; δ-Cliffs' delta

* Stopa lažnih otkrića < 5%



Slika 8. Histogrami raspodjela i dijagrami pravokutnika vrijednosti TOC-a, TAC-a i HNE-a u skupini s PP pri uključivanju i nakon tri mjeseca liječenja; isprekidana krivulja na histogramima predstavlja normalnu raspodjelu; na dijagramima pravokutnika crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; PP (n = 122)



Slika 9. Histogrami raspodjela i dijagrami pravokutnika razlika vrijednosti TOC-a, TAC-a i HNE-a u skupini s PP-om tijekom liječenja; isprekidana krivulja na histogramima predstavlja normalnu raspodjelu; na dijagramima pravokutnika crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; PP (n = 122)

4.2.4. Korelacije parametara oksidacijskog stresa nakon tri mjeseca liječenja

U skupini s PP-om, nakon tri mjeseca liječenja, sva tri parametra oksidacijskog stresa bila su statistički značajno korelirani kada je upotrijebljen Kendalov tau b koeficijent, ali je samo inverzna korelacija TAC-a i HNE-a bila statistički značajna kada je upotrijebljen *percentage bend* robusni koeficijent (Tablica 11, Slika 10). Uz to, samo su korelacije TAC-a i HNE-a imale SLO < 5%. Tragovi nelinearnosti korelacija vidljivi na slici bili su posljedica koncentracije TAC-a kod jednog i koncentracije HNE-a kod tri ispitanika, koji su prema Tukeyevu kriteriju izrazito odstupali od medijana svih rezultata. Sve tri korelacije testirane Kolmogorov i Cramér-von Mises kriterijima na Theil-Sen robusnom regresijskom modelu statistički su značajno odstupale od linearnih. Nakon što je privremeno iz analize isključeno 20% podataka koji su bivarijatno izrazito odstupali od ostalih, sve tri korelacije bile su linearne. Činilo se kako točkasti dijagram korelacije TAC-a i HNE-a ukazuje na kvadratnu funkciju, ali ona testirana robusnom regresijom, nije bila statistički značajna ($p = 0,143$). Riječ je o učinku jednog rezultata koji je na obje te varijable izrazito odstupao od ostalih (Slika 10).

Promjene u korelacijama tri parametra oksidacijskog stresa tijekom tri mjeseca liječenja nisu bile statistički značajne uz SLO < 5% (ti podaci nisu prikazani). Na razini ovog konkretnog uzorka tijekom liječenja smanjene su korelacije TOC-a i TAC-a, te TOC-a i HNE-a, a povećana je korelacija TAC-a i HNE-a (Tablica 11, Slika 10).

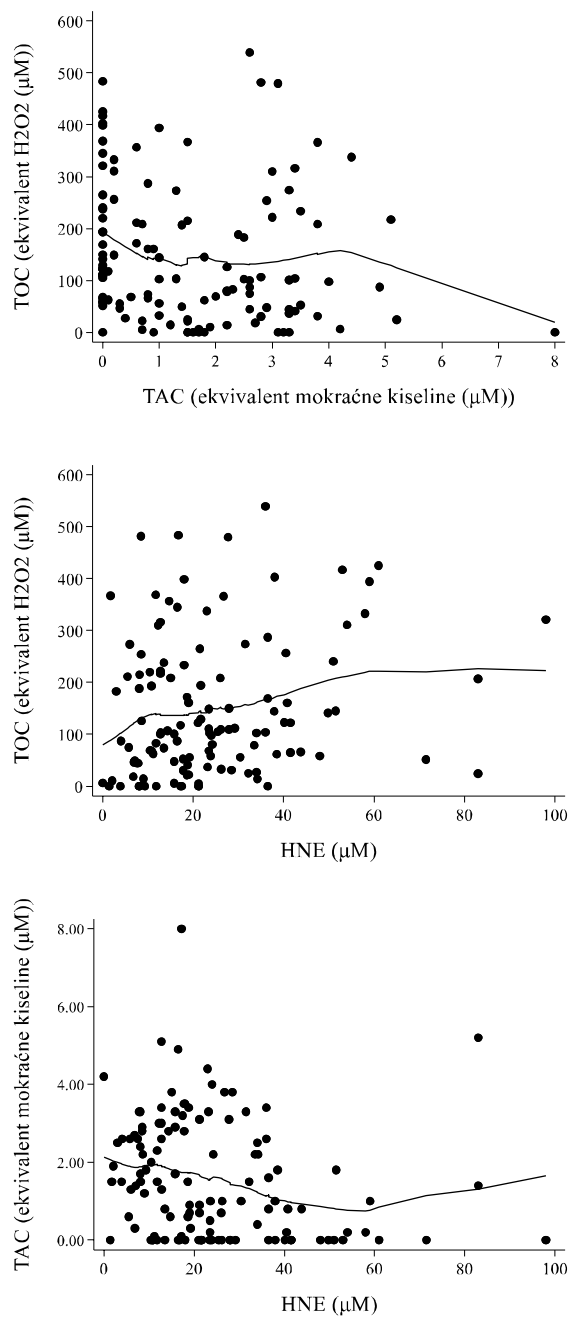
Tablica 11. Bivarijatne korelacije parametara oksidacijskog stresa nakon tri mjeseca liječenja u ispitanika s PP-om ($n = 122$)

	τ_b	(95% IP)	p	ρ_{pb}	(95% IP)	p
TOC – TAC	-0,16	(-0,28; -0,05)	0,010	-0,15	(-0,33; 0,02)	0,079
TOC – HNE	0,14	(0,01; 0,27)	0,024	0,17	(-0,03; 0,34)	0,066
TAC – HNE	-0,19	(-0,30; -0,09)	0,002*	-0,31	(-0,46; -0,14)	<0,001*

Podaci su prikazani kao Kendallov tau b koeficijent ili robusni *percentage bend* koeficijent ako nije drugačije označeno

Kratice: τ_b -Kendallov tau b koeficijent korelacije; IP - interval pouzdanosti; ρ_p - *percentage bend* koeficijent korelacije; p - statistička značajnost; TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE-hidroksinonenal; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra

* Stopa lažnih otkrića < 5%



Slika 10. Točkasti dijagrami korelacija parametara oksidacijskog stresa u skupini ispitanika s PP-om nakon tri mjeseca liječenja; krivulja predstavlja 80% izgladenu krivulju lokalne polinomijalne regresije; PP (n = 122)

Iako je medijan promjena tri parametra oksidacijskog stresa tijekom liječenja u skupini s PP-om bio zanemarive veličine (Tablica 10, Slika 9, Slika 10), te iako se ne može dovoljno pouzdano tvrditi da te promjene u prosjeku nisu bile posljedica slučajnih varijacija, ne treba zaboraviti da uzorak ispitanika s obzirom na promjene parametara oksidacijskog stresa tijekom liječenja nije bio homogen. Povećanje TOC-a doživjelo je 69 (56.6%) ispitanika, smanjivanje TAC-a jednak broj, a povećanje HNE-a 56 (45.9%) ispitanika. Većina tih promjena, odnosno te promjene u većine ispitanika bile su klinički i teorijski nevažne, ali dio ispitanika doživio je relevantne promjene tri parametra oksidacijskog stresa.

4.3. Povezanost parametara oksidacijskog stresa s psihopatologijom

4.3.1. Pri uključivanju

U bivarijantnim analizama, bez prilagodbe za moguće zbunjujuće čimbenike i bez analize moderatora, TOC mjereno pri uključivanju bio je statistički značajno iako nisko koreliran s ukupnim rezultatom FROGS ljestvice funkcionalne remisije, primarno zbog povezanosti s rezultatima podljestvica socijalnog funkcioniranja ($\tau_b = 0,20$; 95% IP 0,08; 0,32; $p = 0,002$; SLO < 5%) i manje odnosa prema terapiji ($\tau_b = 0,16$; 95% IP 0,04; 0,27; $p = 0,022$; SLO > 5%) (Tablica 12). Samo je korelacija TOC-a s rezultatima podljestvice socijalnog funkcioniranja imala SLO < 5%, pa se zadovoljavajuće pouzdano može tvrditi kako doista postoji u populaciji iz koje je uzorak biran. Korelacije TOC-a s ostalim mjerama psihopatoloških karakteristika ukupnog funkcioniranja, funkcionalne remisije i kvalitete života pri uključivanju, nisu bile statistički značajne. TAC pri uključivanju bio je statistički značajno koreliran s rezultatima podljestvica negativnih simptoma PP-a, primarno zbog povezanosti s avolucijom/apatijom ($\tau_b = 0,18$; 95% IP 0,06; 0,29; $p = 0,008$; SLO > 5%) te anhedonijom/asocijalnosti ($\tau_b = 0,17$; 95% IP 0,05; 0,30; $p = 0,009$; SLO > 5%). Sve te korelacije, međutim, imale su SLO > 5% i valjalo bi ih provjeriti novim istraživanjima veće statističke snage. TAC je bio statistički značajno, inverzno koreliran s rezultatima FROGS ljestvice funkcionalne remisije ($\tau_b = -0,25$; 95% IP -0,36; -0,13; $p < 0,001$; SLO < 5%), primarno s rezultatima podljestvica socijalnog funkcioniranja i svakodnevnog života, a u manjoj mjeri s odnosom prema terapiji.

Koncentracija HNE-proteinskih konjugata pri uključivanju nije bila statistički značajno korelirana ni s jednom mjerom psihopatoloških karakteristika funkcioniranja i kvalitete života.

Tablica 12. Bivarijatne korelacije parametara oksidacijskog stresa s psihopatološkim karakteristikama ispitanika pri uključivanju (n = 122)

	TOC			TAC			HNE	
	τ_b	(95% IP)	p	τ_b	(95% IP)	P	τ_b	p
Trodimenzionalni PANSS								
ukupni rezultat	-0,02	(-0,14; 0,10)	0,749	0,14	(0,03; 0,25)	0,030	-0,04	(-0,17; 0,09) 0,569
pozitivni simptomi	0,05	(-0,08; 0,18)	0,451	-0,01	(-0,13; 0,10)	0,825	0,03	(-0,09; 0,15) 0,604
negativni simptomi	-0,05	(-0,17; 0,07)	0,435	0,19	(0,08; 0,29)	0,004	-0,01	(-0,13; 0,12) 0,933
generalni simptomi	-0,02	(-0,14; 0,10)	0,781	0,11	(-0,01; 0,27)	0,089	-0,12	(-0,26; 0,02) 0,057
agresivnost	0,09	(-0,04; 0,22)	0,169	0,00	(-0,12; 0,12)	0,987	-0,04	(-0,15; 0,08) 0,579
Pentagonalni PANSS								
pozitivni simptomi	0,09	(-0,03; 0,21)	0,152	-0,04	(-0,16; 0,08)	0,559	0,02	(-0,11; 0,15) 0,761
negativni simptomi	-0,03	(-0,14; 0,09)	0,693	0,16	(0,05; 0,27)	0,015	-0,02	(-0,14; 0,10) 0,770
autistična preokupacija	-0,01	(-0,14; 0,11)	0,819	0,14	(0,02; 0,25)	0,039	-0,02	(-0,15; 0,10) 0,698
agitacija/uzbuđenje	0,03	(-0,10; 0,15)	0,675	0,04	(-0,07; 0,16)	0,502	-0,07	(-0,20; 0,05) 0,249
disforični simptomi	0,01	(-0,11; 0,13)	0,869	0,14	(0,02; 0,25)	0,038	-0,05	(-0,19; 0,08) 0,389
SANS								
ukupni rezultat	0,01	(-0,12; 0,13)	0,906	0,12	(0,00; 0,24)	0,064	0,06	(-0,06; 0,18) 0,325
afektivna zaravnjenost	0,02	(-0,1; 0,15)	0,711	0,10	(-0,02; 0,21)	0,137	0,07	(-0,06; 0,19) 0,288
alogija	0,01	(-0,11; 0,13)	0,916	0,05	(-0,06; 0,16)	0,442	0,10	(-0,02; 0,21) 0,132
avolucija/apatija	0,04	(-0,09; 0,17)	0,514	0,18	(0,06; 0,29)	0,008	0,04	(-0,08; 0,16) 0,537
anhedonija/asocijalnost	-0,05	(-0,17; 0,08)	0,451	0,17	(0,05; 0,30)	0,009	-0,02	(-0,14; 0,10) 0,783
pozornost	-0,02	(-0,14; 0,10)	0,755	0,02	(-0,09; 0,13)	0,764	0,07	(-0,05; 0,19) 0,287
GAF	0,01	(-0,11; 0,13)	0,857	-0,13	(-0,23; -0,02)	0,068	-0,01	(-0,14; 0,12) 0,888
FROGS								
ukupni rezultat	0,14	(0,03; 0,26)	0,025	-0,25	(-0,36; -0,13)	< 0,001*	0,07	(-0,05; 0,19) 0,249
socijalno funkcioniranje	0,20	(0,08; 0,32)	0,002*	-0,23	(-0,35; -0,11)	< 0,001*	0,09	(-0,03; 0,21) 0,170
svakodnevni život	0,02	(-0,10; 0,15)	0,712	-0,25	(-0,35; -0,14)	< 0,001*	0,06	(-0,06; 0,18) 0,379
terapija	0,16	(0,04; 0,27)	0,022*	-0,16	(-0,27; -0,07)	0,021	0,00	(-0,11; 0,11) 0,989
Kvaliteta života (QLS-5)	0,11	(-0,00; 0,23)	0,070	-0,13	(-0,25; -0,01)	0,053	0,06	(-0,06; 0,18) 0,333

Podaci su prikazani kao Kendallov tau b koeficijent ako nije drugačije označeno

Kratice: τ_b - Kendallov tau b koeficijent korelacije; IP - interval pouzdanosti; p - statistička značajnost; TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE- hidroksinonenal; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra; PANSS - Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*); SANS - Ljestvica za procjenu negativnih simptoma (od engl. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*); Simptomatska remisija izračunata na osam čestica PANSS; GAF- Ljestvica općeg funkcioniranja (od engl. *General Assessment of Functioning*); FROGS - Ljestvice funkcionalne remisije opće shizofrenije (od engl. *Functional Remission of General Schizophrenia*); QLS-5-Ljestvica kvalitete života (od engl. *Quality of Life Scale*)

* Stopa lažnih otkrića < 5%

4.3.2. Nakon tri mjeseca liječenja

Nakon tri mjeseca liječenja niti jedan parametar oksidacijskog stresa nije bio statistički značajno povezan s rezultatima nijedne ljestvice psihopatoloških simptoma, ukupnog funkcioniranja, funkcionalne remisije ili kvalitete života uz SLO < 5% (Tablica 13).

Tablica 13. Bivarijatne korelacije parametara oksidacijskog stresa sa psihopatološkim karakteristikama ispitanika nakon tri mjeseca liječenja (n = 122)

	TOC			TAC			HNE		
	τ_b	(95% IP)	p	τ_b	(95% IP)	P	τ_b	(95% IP)	p
Trodimenzionalni PANSS									
ukupni rezultat	-0,07	(-0,19; 0,04)	0,233	0,01	(-0,12; 0,13)	0,918	-0,05	(-0,18; 0,07)	0,381
pozitivni simptomi	-0,01	(-0,13; 0,11)	0,876	-0,00	(-0,12; 0,12)	0,957	0,06	(-0,07; 0,18)	0,395
negativni simptomi	-0,08	(-0,19; 0,04)	0,235	-0,00	(-0,13; 0,13)	0,993	-0,07	(-0,18; 0,05)	0,290
generalni simptomi	-0,09	(-0,21; 0,03)	0,169	0,02	(-0,11; 0,14)	0,809	-0,08	(-0,20; 0,05)	0,230
agresivnost	-0,10	(-0,22; 0,02)	0,126	-0,02	(-0,13; 0,10)	0,827	0,03	(-0,09; 0,16)	0,614
Pentagonalni PANSS									
pozitivni simptomi	-0,01	(-0,12; 0,11)	0,936	-0,02	(-0,14; 0,10)	0,778	0,02	(-0,10; 0,14)	0,741
negativni simptomi	-0,06	(-0,18; 0,05)	0,305	0,01	(-0,12; 0,14)	0,874	-0,07	(-0,19; 0,04)	0,254
autistična preokupacija	-0,06	(-0,18; 0,05)	0,324	0,02	(-0,11; 0,15)	0,814	-0,06	(-0,18; 0,06)	0,323
agitacija/uzbuđenje	-0,05	(-0,18; 0,08)	0,432	0,03	(-0,10; 0,15)	0,689	-0,05	(-0,17; 0,07)	0,438
disforični simptomi	-0,08	(-0,21; 0,04)	0,201	0,03	(-0,09; 0,16)	0,619	-0,13	(-0,25; -0,01)	0,046
SANS									
ukupni rezultat	-0,06	(-0,17; 0,06)	0,378	-0,06	(-0,18; 0,07)	0,363	-0,03	(-0,14; 0,09)	0,672
afektivna zaravnjenost	-0,02	(-0,13; 0,09)	0,777	-0,12	(-0,23; -0,01)	0,078	0,01	(-0,10; 0,13)	0,823
alogija	-0,01	(-0,13; 0,11)	0,890	-0,08	(-0,20; 0,04)	0,230	0,04	(-0,08; 0,16)	0,546
avolucija/apatija	0,02	(-0,10; 0,14)	0,781	0,01	(-0,12; 0,14)	0,925	-0,04	(-0,15; 0,08)	0,581
anhedonija/asocijalnost	-0,10	(-0,22; 0,03)	0,128	0,02	(-0,10; 0,14)	0,750	-0,10	(-0,22; 0,02)	0,108
pozornost	-0,07	(-0,22; 0,03)	0,128	-0,09	(-0,21; 0,03)	0,162	0,02	(-0,11; 0,14)	0,809
GAF	0,10	(-0,02; 0,22)	0,137	-0,03	(-0,15; 0,09)	0,693	0,12	(-0,01; 0,24)	0,079
FROGS									
ukupni rezultat	0,13	(0,01; 0,24)	0,044	-0,07	(-0,20; 0,06)	0,278	0,12	(-0,00; 0,25)	0,051
socijalno funkcioniranje	0,13	(0,01; 0,24)	0,040	-0,05	(-0,18; 0,08)	0,430	0,13	(0,01; 0,25)	0,035
svakodnevni život	0,09	(-0,02; 0,21)	0,146	-0,10	(-0,23; 0,02)	0,120	0,07	(-0,05; 0,19)	0,293
terapija	0,12	(0,00; 0,23)	0,072	-0,08	(-0,20; 0,04)	0,258	0,12	(-0,01; 0,25)	0,073
Kvaliteta života (QLS-5)	0,13	(0,01; 0,25)	0,039	-0,05	(-0,18; 0,08)	0,446	0,14	(0,01; 0,25)	0,029

Podaci su prikazani kao Kendalllov tau b koeficijent ako nije drugačije označeno

Kratice: τ_b -Kendallov tau b koeficijent korelacije; IP - interval pouzdanosti; p - statistička značajnost; TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE-hidroksinonenal; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra; PANSS - Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*); SANS - Ljestvica za procjenu negativnih simptoma (od engl. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*); Simptomatska remisija izračunata na osam čestica PANSS; GAF - Ljestvica općeg funkcioniranja (od engl. *General Assessment of Functioning*); FROGS - Ljestvice funkcionalne remisije opće shizofrenije (od engl. *Functional Remission of General Schizophrenia*); QLS-5 - Ljestvica kvalitete života (od engl. *Quality of Life Scale*)

* Stopa lažnih otkrića < 5%

4.3.3. Povezanost promjena parametara oksidacijskog stresa s promjenama psihopatologije tijekom liječenja

Promjene tri parametara oksidacijskog stresa tijekom tri mjeseca liječenja nisu bile statistički značajno korelirane s promjenama rezultata ljestvica psihopatoloških simptoma, ukupnog funkcioniranja, socijalne remisije i kvalitete života (Tablica 14).

Tablica 14. Bivarijatne korelacije promjena parametara oksidacijskog stresa s promjenama psihopatoloških karakteristika ispitanika tijekom tri mjeseca liječenja (n = 122)

	TOC			TAC			HNE		
	τ_b	(95% IP)	p	τ_b	(95% IP)	p	τ_b	(95% IP)	p
Trodimenzionalni PANSS									
ukupni rezultat	0,02	(-0,09; 0,13)	0,743	0,01	(-0,12; 0,13)	0,899	-0,00	(-0,12; 0,12)	0,986
pozitivni simptomi	0,03	(-0,09; 0,14)	0,695	-0,08	(-0,21; 0,05)	0,211	-0,03	(-0,15; 0,10)	0,693
negativni simptomi	-0,02	(-0,15; 0,11)	0,741	0,07	(-0,05; 0,18)	0,289	0,03	(-0,09; 0,15)	0,601
generalni simptomi	0,02	(-0,09; 0,13)	0,763	0,03	(-0,10; 0,15)	0,699	-0,01	(-0,13; 0,12)	0,938
agresivnost	0,05	(-0,08; 0,18)	0,453	0,01	(-0,11; 0,12)	0,913	-0,04	(-0,16; 0,08)	0,554
Pentagonalni PANSS									
pozitivni simptomi	0,01	(-0,11; 0,12)	0,933	-0,05	(-0,18; 0,07)	0,399	-0,05	(-0,17; 0,07)	0,397
negativni simptomi	-0,01	(-0,12; 0,11)	0,942	0,07	(-0,05; 0,18)	0,300	0,02	(-0,10; 0,14)	0,729
autistična preokupacija	0,03	(-0,08; 0,15)	0,618	-0,05	(-0,18; 0,08)	0,451	0,01	(-0,11; 0,13)	0,857
agitacija/uzbuđenje	0,02	(-0,11; 0,14)	0,788	0,00	(-0,12; 0,12)	0,963	-0,05	(-0,16; 0,07)	0,436
disforični simptomi	-0,02	(-0,14; 0,10)	0,747	0,07	(-0,04; 0,19)	0,260	0,05	(-0,07; 0,16)	0,458
SANS									
ukupni rezultat	-0,00	(-0,13; 0,12)	0,959	0,08	(-0,04; 0,20)	0,213	-0,02	(-0,13; 0,10)	0,773
afektivna zaravnjenost	0,03	(-0,09; 0,15)	0,637	0,03	(-0,09; 0,14)	0,661	-0,05	(-0,16; 0,06)	0,413
alogija	-0,02	(-0,13; 0,10)	0,773	0,02	(-0,10; 0,14)	0,742	-0,05	(-0,16; 0,05)	0,422
avolucija/apatija	-0,00	(-0,13; 0,13)	0,963	0,09	(-0,04; 0,22)	0,175	-0,03	(-0,15; 0,08)	0,617
anhedonija/asocijalnost	-0,03	(-0,16; 0,11)	0,660	0,11	(-0,02; 0,24)	0,086	0,02	(0,09; 0,12)	0,807
pozornost	-0,01	(-0,13; 0,11)	0,888	0,03	(-0,09; 0,16)	0,632	0,05	(-0,06; 0,16)	0,451
GAF	-0,05	(-0,17; 0,07)	0,430	0,04	(-0,07; 0,15)	0,552	-0,01	(-0,13; 0,10)	0,865
FROGS									
ukupni rezultat	-0,03	(-0,15; 0,10)	0,671	-0,01	(-0,14; 0,12)	0,878	0,06	(-0,05; 0,17)	0,358
socijalno funkcioniranje	-0,01	(-0,14; 0,11)	0,821	-0,01	(-0,13; 0,12)	0,932	0,06	(-0,06; 0,17)	0,380
svakodnevni život	-0,07	(-0,19; 0,05)	0,283	-0,01	(-0,14; 0,12)	0,852	0,07	(-0,05; 0,18)	0,302
terapija	0,02	(-0,10; 0,14)	0,770	-0,01	(-0,13; 0,12)	0,917	0,08	(-0,02; 0,18)	0,232
Kvaliteta života (QLS-5)	-0,01	(-0,14; 0,13)	0,899	-0,06	(-0,19; 0,07)	0,338	-0,01	(-0,13; 0,10)	0,232

Podaci su prikazani kao Kendallov tau b koeficijent ako nije drugačije označeno

Kratice: τ_b -Kendall tau b koeficijent korelacije; IP - interval pouzdanosti; p - statistička značajnost; TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE-hidroksinonenal; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra, PANSS - Ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*); SANS - Ljestvica za procjenu negativnih simptoma (od engl. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*); Simptomatska remisija izračunata na osam čestica PANSS; GAF - Ljestvica općeg funkcioniranja (od engl. *General Assessment of Functioning*); FROGS - Ljestvice funkcionalne remisije opće shizofrenije (od engl. *Functional Remission of General Schizophrenia*); QLS-5 - Ljestvica kvalitete života (od engl. *Quality of Life Scale*)

* Stopa lažnih otkrića < 5%

4.4. Povezanost parametara oksidacijskog stresa s krvnim parametrima

4.4.1. Skupina s PP-om

Pri uključivanju u istraživanje u skupini s PP-om jedine tri statistički značajne korelacije između parametra oksidacijskog stresa i laboratorijskih parametara bile su one između TOC-a i ureje, TAC-a i ukupnog bilirubina te HNE-a i ukupnog kolesterola (Tablica 15). Međutim, korelacije TOC-a i ureje te HNE-a i ukupnog kolesterola imale su SLO > 5% pa je na temelju ovog istraživanja nemoguće prihvatljivo pouzdano tvrditi kako postoje u populaciji.

Tablica 15. Povezanost parametara oksidacijskog stresa s laboratorijskim parametrima pri uključivanju, u skupini s PP-om (n = 122)

	TOC		TAC		HNE	
	τ_b	(95% IP)	p	τ_b	(95% IP)	p
Hematologija						
Leukociti ($\times 10^9/l$)	0,11	(0,00; 0,23)	0,067	-0,11	(-0,25; 0,03)	0,099
Eritrociti ($\times 10^{12}/l$)	-0,01	(-0,13; 0,12)	0,863	-0,07	(-0,20; 0,07)	0,295
Biokemija						
Glukoza (mmol/l)	-0,01	(-0,15; 0,12)	0,842	-0,10	(-0,24; 0,04)	0,134
Urea (mmol/l)	-0,13	(-0,25; 0,00)	0,047	0,01	(-0,13; 0,15)	0,853
Kreatinin ($\mu\text{mol}/l$)	-0,07	(-0,20; 0,07)	0,277	-0,01	(-0,15; 0,12)	0,828
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol}/l$)	-0,02	(-0,15; 0,10)	0,701	0,18	(0,05; 0,31)	0,007
Ukupni kolesterol (mmol/l)	-0,10	(-0,22; 0,03)	0,127	0,05	(-0,07; 0,18)	0,430
Trigliceridi (mmol/l)	0,03	(-0,09; 0,16)	0,672	0,01	(-0,13; 0,14)	0,912
HDL kolesterol (mmol/l)	-0,10	(-0,21; 0,02)	0,109	0,03	(-0,08; 0,16)	0,623
LDL kolesterol (mmol/l)	-0,09	(-0,21; 0,03)	0,153	0,04	(-0,08; 0,17)	0,499
C-reaktivni protein (CRP) (mg/l)	0,07	(-0,06; 0,21)	0,282	-0,01	(-0,14; 0,11)	0,862
Tiroidni stimulirajući hormon (TSH) (mU/l)	-0,01	(-0,16; 0,12)	0,818	-0,02	(-0,14; 0,10)	0,767
Prolaktin (mU/l)	0,06	(-0,06; 0,19)	0,297	0,05	(-0,09; 0,17)	0,464

Podaci su prikazani kao Kendalllov tau b koeficijent ako nije drugačije označeno

Kratice: τ_b - Kendalllov tau b koeficijent korelacije; IP - interval pouzdanosti; p - statistička značajnost; TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE-hidroksinonenal; PP - poremećaj iz psihotičnog spektra

* Stopa lažnih otkrića < 5%

4.4.2. Kontrolna skupina

U kontrolnoj skupini TOC je bio statistički značajno koreliran s koncentracijom triglicerida i prolaktina, ali u oba slučaja SLO je bila veća od 5% (Tablica 16). TAC je bio statistički značajno i uz SLO < 5% koreliran s koncentracijom eritrocita i HDL-kolesterola (Tablica 16). Korelacija TAC-a s koncentracijom triglicerida bila je statistički značajna, ali uz SLO > 5%. HNE je bio statistički značajno koreliran s koncentracijom LDL-kolesterola i tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH), ali su obje te korelacije imale SLO > 5% (Tablica 16).

Tablica 16. Povezanost parametara oksidacijskog stresa s laboratorijskim parametrima u kontrolnoj skupini (n = 102)

	TOC		TAC		HNE				
	τ_b	(95% IP)	p	τ_b	(95% IP)	p	τ_b	(95% IP)	p
Hematologija									
Leukociti ($\times 10^9/l$)	0,08	(0,05; 0,21)	0,255	0,11	(-0,03; 0,24)	0,099	-0,01	(-0,14; 0,11)	0,907
Eritrociti ($\times 10^{12}/l$)	-0,00	(-0,14; 0,13)	0,970	0,22	(0,08; 0,34)	0,001*	0,03	(-0,11; 0,17)	0,643
Biokemija									
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol}/l$)	-0,03	(-0,16; 0,11)	0,670	0,12	(-0,03; 0,27)	0,086	0,02	(-0,11; 0,15)	0,785
Ukupni kolesterol (mmol/l)	-0,03	(-0,16; 0,11)	0,645	-0,02	(-0,15; 0,11)	0,819	-0,14	(-0,29; 0,02)	0,051
Trigliceridi (mmol/l)	-0,15	(-0,29; -0,02)	0,032	-0,17	(-0,31; -0,04)	0,011	0,03	(-0,11; 0,16)	0,681
HDL-kolesterol (mmol/l)	0,07	(-0,07; 0,21)	0,327	0,21	(0,08; 0,35)	0,002*	-0,06	(-0,19; 0,08)	0,370
LDL-kolesterol (mmol/l)	0,03	(-0,11; 0,17)	0,686	-0,03	(-0,16; 0,09)	0,676	-0,15	(-0,30; 0,00)	0,028
C-reaktivni protein (CRP) (mg/l)	0,10	(-0,05; 0,25)	0,157	-0,10	(-0,23; 0,03)	0,146	-0,06	(-0,19; 0,08)	0,424
Tiroidni stimulirajući hormon (TSH) (mU/l)	-0,05	(-0,18; 0,11)	0,496	0,12	(0,01; 0,24)	0,075	-0,16	(-0,28; -0,02)	0,023
Prolaktin (mU/l)	0,03	(-0,13; 0,17)	0,027	-0,02	(-0,17; 0,13)	0,752	0,02	(-0,12; 0,16)	0,749

Podaci su prikazani kao Kendallov tau b koeficijent ako nije drugačije označeno

Kratice: τ_b -Kendallov tau b koeficijent korelacije; IP - interval pouzdanosti; p - statistička značajnost; TOC - ukupni oksidacijski kapacitet (od engl. *Total Oxidative Capacity*); TAC - ukupni antioksidacijski kapacitet (od engl. *total Antioxidative Capacity*); HNE-hidroksinonenal

U kontrolnoj skupini nedostajali su podaci o C-reaktivnom proteinu kod 9, prolaktinu kod 6, eritrocitima i ukupnom bilirubinu kod 5, LDL kolesterolu kod 3, leukocitima, ukupnom kolesterolu i HDL-kolesterolu kod 2 te TSH kod jednog ispitanika

* Stopa lažnih otkrića < 5%

5. RASPRAVA

5.1. Povezanost oksidacijskog stresa s poremećajima iz psihotičnog spektra

Oksidacijski stres je stanje u kojem prooksidansi dominiraju nad antioksidansima, što dovodi do oštećenja na substaničnim, staničnim i drugim molekularnim razinama pa nastaju različiti klinički poremećaji. Više istraživanja potvrđuje da oksidacijski stres postoji i kod psihotičnih poremećaja što je i tema ovog istraživanja. Pokušali smo istražiti kako parametri oksidacijskog stresa, produkt lipidne peroksidacije HNE uz TOC i TAC koreliraju sa psihotičnim simptomima koji su glavna odlika psihotičnih poremećaja. Iako oksidacijski stres nije glavni uzrok, dokazano je da prisutno oksidacijsko oštećenje kao patogeni proces pridonosi etiopatogenezi shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja (126,129,199,131,133–139). Ovo istraživanje uvjerljivo je ukazalo na povišeni TOC i HNE te sniženi TAC u populaciji bolesnika s PP-om na početku liječenja akutne psihotične epizode u odnosu na zdravu populaciju, što je bitno za kliničku implikaciju psihoza.

Takav je rezultat u skladu s rezultatima više drugih primarnih istraživanja koja su se bavila HNE-om (129,173,174), s rezultatima velikog broja primarnih istraživanja koja su se bavila drugim indikatorima oksidacijskog stresa (96,200–203), te rezultatima većeg broja kvalitetnih sustavnih pregleda i meta-analiza (126,131,145,204), pa bi taj nalaz bilo opravdano za sada smatrati empirijski prihvatljivo uvjerljivo dokazanim iako u literaturi postoji više nekonzistencija. Taj bi nalaz u praksi mogao ukazivati na povezanost oksidacijskog stresa s PP-om općenito ili na povezanost oksidacijskog stresa s akutnom epizodom PP-a. Je li riječ o stabilnom obilježju svih faza PP-a ili je opaženi učinak specifičan samo za akutnu psihotičnu epizodu, na temelju ovog istraživanja nije moguće valjano razlučiti s obzirom na to da su svi istraživani parametri oksidacijskog stresa (TOC, TAC i HNE) nakon tri mjeseca liječenja ostali gotovo nepromijenjeni, unatoč poboljšanju ukupne kliničke slike na što su ukazale sve korištene mjerne skale, a ponajprije PANSS.

Razmjerno veću vrijednost ovi rezultati imaju kao još jedan dokaz povezanosti koncentracije HNE-a s PP-om s obzirom na to da je u velikom skupu indikatora oksidacijskog stresa kod PP-a, HNE rjeđe istraživano.

Iz literature je poznato da ovisno o tipu stanice, kapacitetima oštećenja, odnosno popravka stanice, o staničnim metaboličkim okolnostima te o koncentraciji HNE-a, on može utjecati na preživljavanje stanica ili može potaknuti kaskadu stanične smrti. Kao što sam već navela, HNE se u fiziološkim razinama enzimski metabolizira. Kada je prisutan u niskim

razinama, ima važnu ulogu kao signalna molekula koja stimulira ekspresiju gena, pojačava staničnu antioksidacijsku sposobnost i ostvaruje adaptivni odgovor. Prisutnost HNE-a u srednjim koncentracijama može dovesti do staničnih oštećenja, oštećenja organela i proteina, a time i do indukcije autofagije, starenja ili zaustavljanja staničnog ciklusa. U visokim ili vrlo visokim vrijednostima potiče stvaranje adukata i apoptozu ili nekrozu stanične smrti (108).

Prema istraživanju koje je provedeno na uzorku 80 ispitanika s dijagnosticiranom shizofrenijom i 40 zdravih ispitanika, koncentracije HNE-a bile su statistički značajno i klinički relevantno više u uzorku oboljelih od shizofrenije (205), što se djelomično podudara i s našim istraživanjem.

U nekoliko istraživanja dobiveni su u određenoj mjeri nesukladni ili nekonzistentni rezultati. Primjerice, u kineskoj bicentričnoj, prospektivnoj studiji provedenoj na 246 bolesnika s dijagnosticiranom prvom psihotičnom epizodom, koji su ukupno prije uključivanja bili liječeni antipsihoticima najviše do dva tjedna, te 118 psihijatrijski zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini, TAC je pri uključivanju bio statistički značajno viši u skupini sa psihozom nego u kontrolnoj skupini i nakon prilagodbe za dob i spol (206). Međutim, autori su te povišene vrijednosti TAC-a interpretirali kao znak pojačane antioksidacijske aktivnosti, dakle, kao znak oksidacijskog stresa.

Rezultat dijelom različit od rezultata ovoga istraživanja dobiven je u poljskom istraživanju na uzorku 60 bolesnika u akutnoj fazi shizofrenije, u dobi od 22 do 38 godina s 32% žena, normalnog indeksa tjelesne mase i uravnotežene prehrane, liječenih isključivo monoterapijom klopazinom, olanzapinom, kvetiapiinom, aripiprazolom, risperidonom ili ziprasidonom (po deset ispitanika na svakom lijeku) bez drugih psihofarmaka, uz 30 zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini (167). U tom je istraživanju TOC bio povišen, a TAC snižen u uzorku iz populacije sa shizofrenijom, kao i u našem istraživanju. Međutim, razlika u koncentraciji HNE-a nije bila statistički značajna, a na razini ta dva konkretna uzorka, bila je viša u kontrolnoj skupini.

U drugoj kineskoj studiji razlike između skupine sa shizofrenijom i zdrave kontrolne skupine nisu bile sukladne kod svih praćenih indikatora oksidacijskog stresa (203). Koncentracije superoksid dismutaze bile su usporedive s našim istraživanjem, statistički značajno niže u bolesnika sa stabilnom kroničnom shizofrenijom nego u zdravih ispitanika. Koncentracije glutacion peroksidaze, glutationa, dušikova oksida i lipidne peroksidacije indicirane koncentracijom malondialdehida, nisu bile različite između dvije skupine (203).

Djelomično nekonzistentni rezultati istraživanja učinka antioksidansa na različita medicinska stanja nisu rijetki u literaturi (84,94,95,98). Palaniypan i suradnici uočili su smanjenje koncentracije intrakortikalnog glutaciona samo u dijelu bolesnika sa shizofrenijom, no i prediktivnu vrijednost tih niskih koncentracija za loš odgovor na terapiju antipsihoticima (207). Taj je nalaz u skladu s rezultatima istraživanja provedenog u John Hopkins sveučilišnoj bolnici u SAD na uzorku 136 pacijenata u dobi od 13 do 35 godina, u prvoj epizodi psihoze s najviše 24 mjeseca od pojave prvih simptoma, bez zlouporabe psihoaktivnih supstanci i s dijagnozama shizofrenije (n=73), shizoafektivnog poremećaja (n =14), shizofreniformnog poremećaja (n=3), bipolarnog afektivnog poremećaja sa psihotičnim simptomima (n=29), velikog depresivnog poremećaja sa psihotičnim simptomima (n=9), kratkotrajnog psihotičnog poremećaja (n=2) te nespecificiranog psihotičnog poremećaja (n=6). Ispitanici su liječeni u skladu sa standardnim protokolima te praćeni četiri godine. Ispitanici sa psihotičnim poremećajem rezistentnim na terapiju imali su snižene vrijednosti glutaciona u frontalnom cingularnom korteksu u odnosu na bolesnike koji su dobro odgovorili na terapiju (208). Statistički značajne razlike nisu uočene u drugim ispitivanim moždanim regijama.

Rezultati navedenih studija djelomično se podudaraju s našim rezultatima, s obzirom na to da se klinička slika kod svih naših ispitanika značajno promijenila, tj. poboljšala tijekom tri mjeseca liječenja u odnosu na inicijalnu točku praćenja, a istraživani parametri oksidacijskog stresa ne prate te promjene. Za kliničko poboljšanje primarno su zaslužni antipsihotici koji su u akutnoj fazi psihoze svakako primarni alat liječenja, pa tako u našem istraživanju ne možemo govoriti o rezistenciji na antipsihotike. Vrijednost parametra HNE-proteinskih konjugata u serumu nije utjecala na ishod liječenja, što u praksi može implicirati na možda nedovoljno trajanje praćenja pacijenta, odnosno kratko vrijeme praćene simptomatske remisije.

Iako naše istraživanje nije ciljano ustrojeno u tu svrhu i iako ovi rezultati u tom smislu nisu ni približno dovoljno specifični, nalaz povišenih koncentracija HNE-proteinskih konjugata, pridonosi testiranju hipoteze o etiološkoj ulozi poremećaja homeostaze lipidnog dvosloja stanične membrane kod PP-a kao jednom od relevantnih čimbenika disfunkcije. To se odnosi na primarno smanjenje propusnosti staničnih membrana, disfunkciju staničnih membrana u središnjem živčanom sustavu i time uzrokovanih poremećaja funkcija sinapsi i neurotransmitera (106,136,142).

Nekorelacija prisutnosti HNE-proteinskih konjugata u serumu s intenzitetom psihotičnih simptoma u našem se istraživanju može objasniti i dugim neprepoznatim razdobljem

tijekom kojega se ti simptomi postupno javljaju, a u kojem se integriraju genetska oštećenja i okolišni čimbenici. Oni zajedno vode ka prodromalnoj fazi bolesti, koja kod pacijenata u istraživanju može činiti zbunjujuću varijablu jer je upitno pravodobno prepoznavanje simptoma, odnosno dijagnostika, a time i početak liječenja unatoč ranoj fazi bolesti (unutar pet godina), prema kojoj su odabrani svi bolesnici u ovom istraživanju. Kliničkoj manifestaciji psihoze obično prethodi višegodišnji poremećaj raznih bioloških procesa. Jedan je prisutnost povećanog proupalnog i prooksidacijskog statusa u usporedbi s pojedincima normalnoga razvoja (145). Čini se da je ta neravnoteža prisutna od najranijih stadija bolesti. Izloženost upali tijekom kritičnih razdoblja razvoja mozga može utjecati na procese kao što su stanična diferencijacija, preživljavanje i funkcioniranje te može pridonijeti senzibilizaciji dopaminskih neurona što pojedinca može predisponirati za raniji početak neurorazvojnih bolesti kao što je shizofrenija. Kognitivni deficiti u bolesnika s PP u načelu prethode prvoj epizodi psihoze i mogu se javiti u ranoj premorbidnoj fazi već tijekom djetinjstva, vrlo su heterogenih uzorka, rizičnih čimbenika i fenotipova (79), iako im je često posvećeno manje pažnje nego pozitivnim simptomima. Također prilikom prijema u bolnicu često nemamo dovoljno pouzdane informacije o duljini trajanja neliječene psihotične epizode kako kod oboljelih od prvih psihotičnih epizoda, tako i kod relapsa od prije liječenih bolesnika.

Antioksidacijski enzimi SOD, GPx i CAT, te vitamini E i C su najčešće istraživani za kvantifikaciju antioksidacijske obrane kod shizofrenije.

Dok je većina studija izvijestila o smanjenom antioksidacijskom kapacitetu kod oboljelih od shizofrenije (209–213), postoje studije u kojima je zabilježeno i suprotno (214–216).

Ponovno ukazujem na nekonzistentne rezultate u pretraživanju literature, a uz već navedena objašnjenja, na njih bi mogle utjecati i različite tehnike mjerenja, razlike u testiranom materijalu, liječenje različitom vrstom i dozom antipsihotika, drugačiji stadiji bolesti pri kojima se uzimaju uzorci za istraživanje, razlike u etiologiji bolesti, etničkom podrijetlu pacijenata, načinu života, prehrambenim navikama. Nekonzistentni rezultati mogu se objasniti i intenzitetom i trajanjem oksidacijskog stresa, adaptacijskom odgovoru na njega i različitim staničnim posljedicama. Prema brojnim istraživanjima, blago i kratkotrajno povećanje razine slobodnih radikala može se lako svladati homeostazom bez značajnijih staničnih oštećenja. Međutim, u slučaju jakog i dugotrajnog oksidacijskog stresa, kompenzacijski mehanizmi mogu biti ugroženi i ne uspijevaju pomoći pri uspostavi redoks homeostaze pa dolazi do smanjene antioksidacijske obrane i štetnih oštećenja na razini membrana, proteina i DNK (217). Tako patološki mehanizmi neuropala,

disfunkcija mitohondrija ili hipofunkcija NMDA na kraju dovedu do psihijatrijskih manifestacija bolesti. Potrebno je naglasiti kako postoje različiti adaptivni i kompenzacijski mehanizmi ovisno o fazama bolesti, a osobito u ranoj fazi koji mogu minimalizirati te disregulacije i tako dovesti do heterogenosti među pacijentima (218). Pacijenti s ranom psihozom koji su bili izloženi traumi u djetinjstvu imaju relativno očuvanu kogniciju, zbog pojačane regulacije Tiodredoksin (Trx) i glutaredoksini (Grx) enzimskog antioksidacijskog sustava (219).

Iz svega navedenog proizlazi da je nedovoljno i pogrešno za procjenu složenog redoks sustava oksidacijskog stresa uzeti u obzir samo jedan parametar (u našem istraživanju HNE) i donijeti zaključak o stanju i utjecaju tog sustava. No svakako bih naglasila kako su HNE-proteinski konjugati znatno specifičniji biljeg od TAC i TOC analize, zbog toga i ne čudi da pokazuju manje razlike između skupina, ali je dojmljivo da su dobivene razlike jer to pouzdano znači da su ispitanici bili pod oksidacijskim stresom koji je uzrokovao peroksidaciju lipida na razini organizma.

5.2. Povezanost oksidacijskog stresa sa psihopatologijom

Ovo je istraživanje tek djelomično potvrdilo korelaciju između parametara oksidacijskog stresa tijekom liječenja akutne faze psihoze i postizanja simptomatske remisije kroz tri mjeseca liječenja. Implikacije oksidacijskog stresa na kliničke simptome psihoze ostaju i dalje nejasne, kao što je i rezultat velikog broja istraživanja. Naime, u trenutku uključivanja ispitanika u ovo istraživanje nitko od njih nije bio u simptomatskoj remisiji, prihvatljivo socijalno funkcioniranje imalo je samo 11% ispitanika, a najnižu vrijednost od 1% imali su u odnosu prema potrebi liječenja, odnosno bili su nekritični prema bolesti i smatrali su da im liječenje nije potrebno. Globalna procjena funkcioniranja bolesnika (GAF) također je bila vrlo niska, a pozitivni psihotični simptomi bili su znatno više izraženi od negativnih. Nakon tri mjeseca liječenja rezultati svih ljestvica za mjerenje psihotičnih simptoma izrazito su poboljšani. Rezultat PANSS ljestvice snižen je za 64% u odnosu na inicijalnu točku mjerenja, a najmanje su snižene podljestvice negativnih simptoma, i to alogija, anhedonija i asocijalnost.

„*Response*“ (odgovor) tijekom tri mjeseca liječenja u ovom istraživanju je postignut, što znači da je stanje klinički značajno poboljšano u odnosu na početak liječenja, i to bez obzira na to jesu li određeni simptomi i dalje prisutni kao što je i definirano za odgovor odnosno remisiju u liječenju (25). 88,5% ispitanika u našem istraživanju nakon tri mjeseca

liječenja zadovoljili su uvjete simptomatske remisije dok funkcionalnu remisiju ne možemo definirati s obzirom na to da nije zadovoljeno vrijeme od šest mjeseci. Za simptomatsku remisiju ne zahtijeva se da su simptomi potpuno odsutni (29). U skladu s tim, kriteriji remisije primjenjuju se i na druge kronične bolesti s relapsima i remisijama kao, primjerice, multipla skleroza gdje iako je ostvarena remisija i dalje su preostali neki simptomi bolesti (220), kao i kriteriji remisije koji se koriste za neke druge kronične psihijatrijske bolesti. Pretpostavlja se da zaostali simptomi značajno ne ometaju bolesnikovo svakodnevno funkcioniranje, a kod psihotičnih poremećaja najčešće zaostaju negativni i kognitivni deficiti, što se podudara i s rezultatima našeg istraživanja. Uz razne skale za procjenu simptoma bolesti koje smo i mi koristili u našem istraživanju, u nekim istraživanjima za određivanje simptomatske remisije kod oboljelih od shizofrenije koristi se i Samoprocjenska skala socijalnog funkcioniranja, čiji se rezultati interpretiraju nakon tri mjeseca (što se poklapa i s našim vremenom praćenja ispitanika) (221). U takvom istraživanju koje je obuhvatilo 177 pacijenata rezultati su slični našem istraživanju. Naime, kriterij simptomatske remisije zadovoljili su oni pacijenti kod kojih su reducirani pozitivni psihotični simptomi, koji su prijavili bolje raspoloženje, no nije postignuto jasno poboljšanje u svakodnevnom funkcioniranju.

Trajni negativni simptomi zaostaju kod čak 25% pacijenata s prvom epizodom psihoze (222), a u još većem su udjelu bolesnika s kroničnom shizofrenijom (223). Iako su antipsihotici druge i treće generacije učinkoviti u liječenju pozitivnih, a djeluju i na negativne simptome te unatoč sve više primjenjivanoj transkranijalnoj magnetskoj stimulaciji za negativne simptome shizofrenije, ipak su rezultati značajnijeg poboljšanja negativnih simptoma i dalje dosta skromni (224). Kod pacijenata s prvom epizodom psihoze dvije dimenzije iz spektra negativnih simptoma su prisutne s visokom učestalošću, a to su alogija (osiromašen govor) i anhedonija (nemogućnost doživljavanja zadovoljstva), što se podudara i s rezultatima našeg istraživanja (222). Povezuju se s nekoliko čimbenika: muški spol, ranija dob pojave bolesti, dijagnoza shizofrenije, duljina neprepoznatog i nepravodobno liječenog prodromalnog razdoblja (222).

Kao važan rezultat ovog istraživanja izdvojila bih kritičnost, odnosno suradljivost pri liječenju koji je s 1% na početku liječenja dosegao tek 15% nakon tri mjeseca liječenja. Navedeno, moguće da ima utjecaj i na ishode rezultata parametara oksidacijskog stresa, a samim time i na hipotezu istraživanja. Nepridržavanje liječenja oduvijek je jedan od najvećih izazova u psihijatriji. Procjenjuje se da 20-50% bilo koje populacije psihijatrijskih bolesnika nije suradljivo u liječenju, a kod oboljelih od shizofrenije i drugih psihotičnih

poremećaja stope mogu doseći čak 70-80% (225). *Suradljivost* ili *adherencija* je definirana kao mjera pri kojoj se osoba ponaša u skladu s danim medicinskim savjetom (225). Nepridržavanje liječenja antipsihoticima smatra se jednim od glavnih uzroka neuspjeha liječenja psihotičnih poremećaja, a to izravno dovodi do kognitivnih oštećenja (226,227). U brojnim studijama kao najkonzistentniji dokaz neučinkovitog liječenja upravo je nedostatak uvida koji je uključivao nesvijest i odbojnost prema učinku lijekova, pa time i njihovo izostajanje korištenja. Ovaj je nalaz bio dosljedan u različitim stadijima bolesti: kod prve psihotične epizode (228–230), kod bolesnika s ponovljenim psihotičnim epizodama (231) i kod klinički stabilnih pacijenata (232–234).

Pri uključivanju pacijenata u našu studiju, TAC je bio statistički značajno povezan s negativnim psihotičnim simptomima, primarno avolicijom (manjak motivacije) i anhedonijom iako su te korelacije bile vrlo niske. Istovremeno je TAC statistički značajno, inverzno korelirao s rezultatima FROGS skale, i to primarno s rezultatima podljestvice socijalnog funkcioniranja i svakodnevnog života, a u manjoj mjeri s odnosom prema terapiji. TOC je pri uključivanju značajno korelirao s rezultatima podljestvice socijalnog funkcioniranja FROGS skale. Nisu opažene statistički značajne korelacije HNE-proteinskih konjugata u serumu pri uključivanju u istraživanje ni s jednom od istraživanih mjera psihopatologije niti s kvalitetom života. Nakon tri mjeseca liječenja ni jedan parametar oksidacijskog stresa mjereno u istraživanju nije bio statistički značajno povezan s rezultatima niti jedne ljestvice psihopatoloških simptoma, remisije ili kvalitete života.

Ovim istraživanjem nije pokazana povezanost tri istraživana parametra oksidacijskog stresa s pozitivnim psihotičnim simptomima, agitacijom, uzbuđenjem i agresivnošću u ciljanoj populaciji. No obzirom na inicijalno liječenje i početak istraživanja u akutnoj psihotičnoj epizodi za koju su izmjereni visoki rezultati pozitivnih psihotičnih simptoma prema PANSS-u, niski TAC, povišeni TOC, može se naslutiti (iako statistički nije potvrđeno) kako su pojačana oksidacijska aktivnost i smanjena antioksidacijska obrana jedan od čimbenika javljanja tih simptoma u akutnoj fazi bolesti. Naravno da je ovakvim istraživanjem eventualno takvo postojanje ili nepostojanje povezanosti u populaciji nemoguće dokazati jer je zbunjujući rezultat da se niti jedan parametar oksidacijskog stresa tijekom tri mjeseca liječenja nije značajno promijenio. Kao objašnjenje bih navela kratko razdoblje praćenja i mogućnost nesuradnje, odnosno negativan stav prema bolesti, potrebi liječenja i samim antipsihoticima te mogući izostanak njihova redovitog korištenja što sam već obrazložila. Možemo konstatirati da su parametri oksidacijskog stres vrijedni biljezi rizika za pojavu psihoze (235).

U velikom broju drugih istraživanja uočene su povezanosti parametara oksidacijskog stresa s intenzitetom simptoma bolesti. Primjerice, povezanost dušikova oksida s težinom pozitivnih i dezorganiziranih simptoma, odnosno inverznom korelacijom glutaciona peroksidaze s uzbuđenjem i agitacijom u bolesnika u stabilnoj fazi kronične shizofrenije u istraživanju Chien i suradnika (203). U ovom je istraživanju TAC pri uključivanju bio statistički značajno povezan s funkcionalnim sposobnostima, primarno socijalnim funkcioniranjem i aktivnostima svakodnevnoga života. Sa socijalnim funkcioniranjem pri uključivanju u istraživanje, bio je statistički značajno povezan i TOC. Također je u istraživanju Zhanga i suradnika povećana periferna SOD aktivnost povezana s pozitivnim simptomima (halucinacijama, deluzijama i dezorganiziranim ponašanjem) i smanjuje se primjenom antipsihotika (236).

U istraživanju Li i suradnika TAC je bio u negativnoj korelaciji s negativnim psihotičnim simptomima (237). Također je uočeno da su aktivnosti SOD-a i GPx-a niže kod kroničnih pacijenata koji su bili stabilni 12 mjeseci (236). Pokazalo se da je aktivnost SOD-a u likvoru nedavno nastale psihoze bila 26,5% niža od kontrolne skupine i bila je povezana s kognitivnim nedostatkom (238).

Mogući uzrok djelomičnih nekonzistencija u različitim istraživanjima je možda u ranije opisanoj nešto većoj varijabilnosti indikatora oksidacijskog stresa u bolesnika s PP-om nego u zdravih osoba, primjerice, glutaciona mjerena intrakortikalno u prednjem cingularnom korteksu (134). Ta bi varijabilnost doista mogla biti uzorkovana postojanjem subpopulacija bolesnika s PP-om u kojih su parametri oksidacijskog stresa sustavno različiti. Varijabilnost indikatora oksidacijskog stresa, naravno, najčešće je uzrokovana razlikama u metodama mjerenja, ali ta je varijabilnost povišena i u slučaju jednake metode mjerenja u istoj moždanoj regiji (134).

Također kao mogući uzrok različitih rezultata u istraživanjima povezanosti oksidacijskog stresa i PP-a može biti u pretjeranoj redukciji, odnosno nedovoljno preciznim mjerenjima ishoda, fenotipa PP-a. Primjerice, veliki broj istraživanja psihotične simptome klasificira u dvije ili pet najširih skupina (201,206,247,239–246) ili ih uopće ne razlikuje, nego se kao ishod uzima samo ukupna težina svih psihotičnih simptoma zajedno (248–252) ili čak samo postojanje psihoze ili shizofrenije (205,253,254), iako, kao što je pokazano i u ovom istraživanju, povezanosti različitih biljega oksidacijskog stresa s pojedinim specifičnim psihotičnim simptomima mogu biti različite. Umjesto analize negativnih simptoma, možda je nužno zasebno istraživati afektivnu zaravnjenost, alogiju, avoliciju/apatiju, anhedoniju/asocijalnost i slabljenje pažnje koje, iako međusobno povezane, mogu imati

specifične biološke podloge i osjetljivost na raspoloživu terapiju (255). Primjerice, zaravnjeni afekt može, kao i kod afektivnih poremećaja, biti povezan s hiperaktivnošću amigdale i hipoaktivnošću frontalnih režnjeva, oštećenjima bazalnih ganglija. Anhedonija može biti povezana s promijenjenim funkcijama striatuma i poremećajem sustava nagrađivanja, asocijalnost s metabolizmom oksitocina itd. (256). Sva ta područja središnjeg živčanog sustava mogu na različite načine biti ugrožena oksidacijskim stresom i lipidnom peroksidacijom. Slično može vrijediti i za druge vrste simptoma PP-a i zato je vjerojatno nužno u budućim istraživanjima koristiti preciznija mjerenja psihotičnih simptoma. Srodan mogući razlog nekonzistencija mogao bi biti u tretiranju shizofrenije kao jednog poremećaja s jedinstvenim skupom uzroka i rizičnih čimbenika iako je moguće da različiti uzorci i rizični čimbenici rezultiraju sličnim simptomima, pa da su uzroci shizofrenije individualni u značajno većoj mjeri nego što to pretpostavljaju tradicionalne etiološke teorije (257).

Potencijalno zbunjujući čimbenici koji mogu utjecati na različite rezultate oksidacijsko/antioksidacijskog statusa uključuju: pušenje, indeks tjelesne mase (ITM) i konzumaciju antioksidansa kao što su vitamin E i C, zeleni čaj, itd. (258,259).

Naše istraživanje potvrđuje mogućnost da oštećenje slobodnim radikalima može imati važnu etiopatogenetsku ulogu u razvoju psihoze te da smanjene ukupne razine antioksidanasa u plazmi mogu biti povezane s progresijom bolesti (213).

5.3. Povezanost oksidacijskog stresa s učincima liječenja

Čini se da su sva tri istraživana parametra oksidacijskog stresa u ovom istraživanju neovisna o učincima tromjesečnog liječenja akutne epizode PP-a. Naime, tijekom tog razdoblja tri parametra oksidacijskog stresa ostala su gotovo nepromijenjena, a njihove minimalne promjene nisu bile statistički značajno povezane s velikim promjenama rezultata psihopatoloških ljestvica, uspostavom simptomatske remisije i kvalitetom života bolesnika s PP-om. Takav rezultat, ali samo za HNE, dobiven je i u spomenutom poljskom istraživanju nakon četiri tjedna liječenja (167). U tom istraživanju promjene TOC-a i TAC-a bile su statistički značajne i klinički relevantne te povezane s pojedinim antipsihoticima. Najveći antioksidacijski kapacitet uočen je kod klopazina, olanzapina i kvetiapina (167). Promjene TAC-a kod bolesnika liječenih drugim antipsihoticima, dakle, i risperidonom, nisu bile statistički značajne (167). U studiji Chien i suradnika, međutim, uočena je statistički značajna, inverzna povezanost lipidne peroksidacije, indicirane koncentracijama malondialdehida s promjenama dezorganiziranih i negativnih simptoma (203). Povišene vrijednosti lipidne peroksidacije bile su povezane s poboljšanjem te dvije skupine simptoma. Slični rezultati dobiveni su i u spomenutoj kineskoj bicentričnoj, prospektivnoj studiji u kojoj je koncentracija TAC-a u plazmi inicijalno bila viša u bolesnika sa shizofrenijom nego u kontrolnoj skupini, dakle, drukčije nego u poljskom ili našem istraživanju, ali je tijekom tromjesečnog liječenja monoterapijom risperidonom dodatno povišena kao i u poljskoj studiji (206). Glavna razlika između poljske i kineske studije vjerojatno je bila u trajanju liječenja. U poljskoj studiji liječenje risperidonom, bez učinka na TAC, trajalo je četiri tjedna (167), a u kineskoj, u kojoj je opisani učinak dobiven, 12 tjedana (206). Naše je istraživanje različito od kineskog na dva važna načina. Prvi je što su u kinesku studiju uključeni bolesnici koji nikada ranije nisu bili liječeni antipsihoticima, a u trenutku uključivanja su u prvoj epizodi shizofrenije, dok je naše istraživanje rađeno na uzorku iz šire populacije s PP-om trajanja bolesti do pet godina i s manjim brojem nikada liječenih i s prvom epizodom psihoze. Druga je važna razlika u terapiji. U kineskom istraživanju ispitanici su tri mjeseca liječeni monoterapijom risperidonom, a u našem istraživanju liječeni su različitim antipsihoticima i njihovim kombinacijama, uključujući i antidepresive, benzodiazepine i stabilizatore raspoloženja. Važan rezultat kineskog istraživanja jest i prediktivna vrijednost inicijalne vrijednosti TAC-a za uspjeh liječenja monoterapijom risperidonom nakon tri mjeseca (206). Bolje izgleda za uspjeh liječenja imali su bolesnici s nižim vrijednostima TAC-a pri uključivanju. Takva prediktivna

vrijednost bilo kojeg od tri istraživana indikatora oksidacijskog stresa nisu uočena u našem istraživanju.

44% ispitanika nije koristilo nikakve psihofarmake šest mjeseci prije uključivanja u naše istraživanje, a nakon tri mjeseca liječenja u terapiji imali su više različitih (uglavnom atipičnih) antipsihotika. Nakon tri mjeseca liječenja radi poboljšanja kliničke slike doza antipsihotika je smanjena dvostruko. Od stabilizatora raspoloženja iz literature za litij je dokazano da ima antiupalni i antioksidacijski učinak te djeluje neuroprotektivno kod pacijenata oboljelih od bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP). Litij djeluje na način da povećava proizvodnju mitohondrijske energije, a tako utječe i na lipidnu peroksidaciju (260). S obzirom na to da je antioksidacijski kapacitet kod psihotičnih poremećaja također oštećen, možemo pretpostaviti da litij ima istu ulogu i kod tih bolesnika. Povećanje peroksidacije lipida u plazmi kod shizofrenije nije uzrokovano antipsihoticima druge generacije (261), što je potvrđeno i u našem istraživanju, s obzirom na to da su parametri kod dolaska i nakon tri mjeseca liječenja ostali nepromijenjeni. No dugotrajno liječenje tipičnim i atipičnim antipsihoticima ima učinak na antioksidacijske enzime i peroksidaciju lipida u shizofreniji (262) pa je možda vrijeme praćenja rezultata u našem istraživanju od tri mjeseca prekratko da bi došlo do promjena u oksidacijskom kapacitetu.

5.4. Korelacije tri indikatora oksidacijskog stresa

U ovom su istraživanju u skupini bolesnika s PP-om uočene statistički značajne, ali razmjerno niske korelacije vrijednosti TOC-a i TAC-a, TOC-a i HNE-a, ali ne i TAC-a i HNE-a. Moguće je da je dio korelacija TOC-a i TAC-a pravilno objasniti jednakom mjernom procedurom na istom instrumentu. Bez alternativnih mjerenja drugim metodama, nemoguće je utvrditi je li tome doista tako i u kojoj mjeri. Da ta mjera vjerojatno nije velika, možda posredno govori činjenica da su dokazane korelacije između TOC-a i HNE-a koji su mjereni različitim metodama. Nakon tri mjeseca liječenja ispitanika iz skupine s PP-om, samo su TAC i HNE-protenski konjugati bili statistički značajno, inverzno, korelirani uz $SLO < 5\%$. Tijekom liječenja došlo je, dakle, na razini ovog konkretnog uzorka, do povećanja korelacije TAC-a i HNE-proteinskih konjugata, ali tu promjenu nije opravdano generalizirati na populaciju. Ipak je na temelju tog rezultata moguće postaviti hipotezu za buduća istraživanja na većim uzrocima i s duljim trajanjem praćenja, o tome kako liječenje akutne epizode PP-a ima različite učinke na ukupni oksidacijski kapacitet i na prisutnost HNE-proteinskih konjugata u serumu.

5.5. Biokemijski parametri

Jedan od ciljeva u ovom istraživanju bio je ispitati korelaciju parametara oksidacijskog stresa s krvnim parametrima kod ispitanika na početku liječenja i kod zdravih kontrola. Najveća standardizirana razlika u mjerenju laboratorijskih parametara uočena je u koncentracijama leukocita (Tablica 6). Koncentraciju leukocita višu od normalne vrijednosti ($> 9,7 \times 10^9/l$) imalo je 18,9% ispitanika iz skupine s PP-om i niti jedan ispitanik iz kontrolne skupine. U literaturi su opisani upalni mehanizmi koji imaju važnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije (34,41,43,46). Kod upale određenog stupnja mogu se, ali i ne moraju, naći povišene vrijednosti leukocita. Omjer neutrofila i limfocita (NLR) jednostavan je i lako dostupan pokazatelj sistemskog upalnog odgovora (263). Prema jednom istraživanju ukazane su povišene razine omjera NLR-a kod fizički zdravih, nepretilih pacijenata sa shizofrenijom u usporedbi s fizički i mentalno zdravim pojedincima (264). Tome pridonosi i manjak zdravih nutrijenata uslijed neredovite prehrane kod pacijenta oboljelih od psihotičnih poremećaja (o čemu sam pisala u uvodnom dijelu istraživanja). Takva prehrana može predisponirati razne virusne i bakterijske infekcije, a samim time i povišenu razinu leukocita.

Sljedeća razlika uočena je kod ukupnog kolesterola čije je vrijednosti više od referentnih (5,0 mmol/l) imalo 13,9% ispitanika s PP-om, a 63,0% ispitanika iz kontrolne skupine. Iako smo očekivali drugačiji rezultat, pregledavajući literaturu uočila sam slične rezultate u drugim istraživanjima. Izdvojila bih istraživanje Pilingera i suradnika na velikom broju sudionika (265). Naime, istraživali su abnormalnosti lipida i adipocitokina kod 2351 bolesnika s PP-om (rana faza) u usporedbi s zdravim kontrolama (265). Unatoč tome što populacijske studije i meta-analize pokazuju da osobe s PP-om imaju lošije prehrane navike, smanjenu tjelesnu aktivnost i povećanu vjerojatnost pušenja u usporedbi s kontrolnom skupinom iste dobi (266), ukupna razina kolesterola u istraživanju bila je niža kod ispitanika nego kod zdravih kontrola. To se može objasniti time da je hiperkolestolemija kod bolesnika s kroničnim poremećajem sekundarna i potencijalno promjenjiva. Odnosno, trajanjem bolesti i nastavkom loših životnih navika vjerojatnost povećanja kolesterola je očekivana.

U ovom istraživanju svi praćeni lipidni parametri bili su inicijalno niži u uzorku iz populacije s PP-om nego u kontrolnoj skupini. Takav nalaz nije u skladu s rezultatima istraživanja Solberga i suradnika u kojem su koncentracije serumskih triglicerida bile

statistički značajno više u ispitanika sa shizofrenijom (267). Te je razlike teško konkluzivno tumačiti s obzirom na razlike u zdravim populacijama iz kojih su birane kontrolne skupine. Pacijenti oboljeli od psihotičnih poremećaja imaju sniženu razinu omega-3 (n-3) polinezasićenih masnih kiselina (PUFA) (268–270), a ona ima bitnu ulogu u bolesti. Koncentracija kolesterola u serumu je u korelaciji s n-3 PUFA, a one su uključene u sintezu neurotransmitora, sastav i dinamiku neuronske membrane (142,209,251). Niži lipidni sastav oboljelih od psihoze u odnosu na zdrave ispitanike možemo objasniti nekvalitetnom i neraznovrsnom prehranom kod bolesnika (136). Kod pacijenata je veća vjerojatnost da imaju nepravilan raspored prehrane, jedu instant obroke, piju više kave od zdravih ispitanika. Osobe sa shizofrenijom također popuše četiri cigarete više dnevno u prosjeku od kontrolne skupine. Naposljetku, studija rađena na 159 pacijenata sa shizofrenijom otkrila je da njih 41% nije jelo voće svaki dan, 51% jelo je obroke u manje od petnaest minuta, a 63% nije jelo ribu (271). No svakako je iznenađujući rezultat da se vrijednosti promatranih biljega oksidacijskog stresa nisu uopće promijenile u tri mjeseca. To se između ostalog, može objasniti pretpostavkom da je u bolesnika oksidacijski stres bitna sastavnica bolesti i to na razini organizma kao cjeline, uključujući i masno tkivo.

Značajnija razlika između dvije skupine u našem istraživanju uočena je i u koncentraciji prolaktina. Ona je bila viša u ispitanika s PP-om (71%) nego u kontrolnoj skupini (12%). Hiperprolaktinemija se najčešće opisuje kao nuspojava antipsihotika (272). Međutim, nedavno su objavljena i izvješća o hiperprolaktinemiji kod pacijenata s različitim psihotičnim poremećajima koji prethodno nisu koristili antipsihotike. Ona bi se mogla objasniti psihosocijalnim stresom (273) s obzirom na to da je i on uključen u nastanak psihotičnih poremećaja (274) i to na način da stimulira sintezu i otpuštanje prolaktina (275). Riecher-Rössler i suradnici sugerirali su da stres izaziva hiperprolaktinemiju i dovodi do povećanja dopamina u psihozi (273). U okviru Europskog ispitivanja prve epizode shizofrenije (EUFEST) (273) nađene su povišene razine prolaktina u 40,5% pacijenata koji prethodno nisu bili na antipsihoticima. Meta-analiza iz 2016. godine također je potvrdila više razine prolaktina kod pacijenata sa shizofrenijom koji nisu nikada koristili antipsihotike u usporedbi s kontrolnim skupinama istog spola, s tim da je učinak bio izraženiji kod muškaraca nego u žena (276).

Pri uključivanju u istraživanje u skupini ispitanika s PP-om tri statistički značajne korelacije bile su između TOC-a i ureje, TAC-a i ukupnog bilirubina te između HNE-a i

ukupnog kolesterola. Studije koje su istraživale ureju kod psihotičnih poremećaja daju različite rezultate. Neke od njih su ukazale da pacijenti s prvom epizodom psihoze imaju niže razine ureje u usporedbi sa zdravim ispitanicima (277) dok druge ukazuju na povišene razine ureje kod bolesnih (278). U studijama koje su uspoređivale razinu ureje između akutne faze shizofrenije i remisije bolesti, nisu uočene razlike (279). Naši su rezultati u skladu s najnovijom meta-analizom iz 2020. koja nije pronašla značajnu razliku u razinama ureje između pacijenata sa shizofrenijom i zdravim ispitanicima, bez obzira na uporabu antipsihotika (280). Kompleksne analize podataka iz studija povezanosti genoma unutar Global Urate Genetics Consortiuma i Psychiatric Genomics Consortiuma nisu otkrile nikakvu uzročnu ulogu serumskih koncentracija ureje u shizofreniji, što sugerira da niske razine ureje mogu biti povezane s početkom bolesti. No na koncentraciju ureje, kao i svih ostalih parametara utjecaj imaju antipsihotici, pušenje, metaboličke abnormalnosti poput debljine, te dislipidemija (281).

Bilirubin kao jedan od najjačih endogenih antioksidansa ima zaštitne učinke kada su mu blago povišene koncentracije u serumu, dok su niže razine povezane s povećanim rizikom od raznih bolesti koje su obično praćene i oksidacijskim stresom (282).

U skupini zdravih ispitanika TOC je statistički značajno korelirao s koncentracijom triglicerida i prolaktina (Tablica 16). Korelacija TAC-a s koncentracijom triglicerida bila je statistički značajna, ali uz SLO > 5%.

HNE nije imao nikakve statistički značajne korelacije s bilo kojim laboratorijskim parametrom.

5.6. Buduća istraživanja

Kod PP-a još uvijek ne postoje objektivni, mjerljivi prediktori pojave, tijeka, a ni relapsa bolesti. Bilo bi korisno, kao u nekim drugim granama medicine, imati određene parametre kao prognostičke čimbenike. Upravo u tom pogledu parametri oksidacijskog stresa sa svim svojim implikacijama u etiologiji i patogenezi PP-a imaju veliku perspektivu za buduća istraživanja. U budućim istraživanjima parametara oksidacijskog stresa trebalo bi analizirati s više različitih metoda (87,92,93). Također bi bilo poželjno kontrolirati mogući zbunjujući učinak pijenja alkoholnih pića i bez kriterija za dijagnozu sindroma ovisnosti o

alkoholu, liječenje pojedinim psihofarmacima, samo one metaboličke i imunološke parametre koji ne mogu biti uzrokom ni prethoditi nastanku oksidacijskog stresa i psihotičnim simptomima. Svakako bi trebalo istražiti i eventualnu povezanosti parametara oksidacijskog stresa s kognitivnim disfunkcijama i promjenom kognitivnog funkcioniranja tijekom liječenja PP-a.

Nakon dokaza oksidacijskog stresa, odnosno disbalansa oksidanasa i antioksidansa u oboljelih od PP-a, prirodna je pomisao o adjuvantnoj terapiji PP-a vanjskim izvorima antioksidansa i premda je više studija istraživalo učinke takvog terapijskih pristupa (136), bilo bi dobro uključiti ih i u buduća istraživanja. Istraživani su vitamini A, E, C, D, B9, B6 i B12, polinezasićene masne kiseline, primarno omega-3 i različiti minerali poput cinka, magnezija, kalcija, natrija, bakra, kroma, željeza, mangana, selena, a rezultati su bili nekonzistentni (136,283).

HNE se fiziološki proizvodi i u astrocitima tijekom razvoja mozga, a funkcija astrocita je značajna jer pružaju metaboličku potporu sinaptičkoj aktivnosti i bitni su za formiranje i održavanje sinapsi (116,117). Stoga bi u budućim istraživanjima bilo značajno bolje razumjeti i objasniti bioenergetsku i antioksidacijsku obranu mozga povezanu između neurona i astrocita (284). Na taj bi se način mogli identificirati novi ciljevi za buduće terapijske intervencije.

5.7. Ograničenja istraživanja

Ograničenje obje grane ovog istraživanja jest u planiranoj upotrebi ukupnog rezultata PANSS-a kao primarnog ishoda. Ukupni rezultat PANSS-a izabran je za primarni ishod zbog usporedivosti s literaturom i kliničkom praksom. To znači da je PANSS tretiran kao jednodimenzionalna ljestvica unatoč brojnim dokazima da tome nije tako (181,183). Nejednodimenzionalnost PANSS-a uvjerljivo je pokazana i na ovom uzorku. Rješenje ove slabosti pravilno je anticipirano još pri prijavi teme disertacije i već je upotrijebljeno i u ovom istraživanju. Kao sekundarni ishodi, naime, upotrijebljeni su i pentagonalni model PANSS-a i mjerenje negativnih simptoma pojedinim dimenzijama SANS ljestvice.

Sljedeće ograničenje obje grane istraživanja jest u tome što je nezavisna varijabla TAC, mjerena samo jednim testom: iz seruma spektrofotometrijskom metodom na temelju enzimatske reakcije peroksidaze i peroksida te promjene boje tetrametilbenzidina. Ovo ograničenje nije uzrokovana slabostima metode, nego činjenicom da je TAC određivan samo jednom metodom. U literaturi o mjerenju TAC-a postoji konsenzus o potrebi

mjerena većim brojem komplementarnih metoda (87,92,93). Intenzitet tog učinka nemoguće je procijeniti i jedino rješenje jest u novim istraživanjima koja bi TOC, ali i TAC i HNE mjerila većim brojem metoda.

Ograničenje kohortne studije je i u razmjerno kratkom trajanju praćenja. Ono je u ovom istraživanju bilo tri mjeseca od početka liječenja. Pojedine dimenzije psihotičnih simptoma imaju različitu otpornost na promjenu i različitu osjetljivost na psihijatrijsku terapiju (285). Zbog toga je trajanje praćenja u ovom istraživanju više primjereno analizi, primjerice, pozitivnih i sekundarnih negativnih nego primarnih negativnih simptoma za koje bi bilo nužno dulje praćenje, odnosno dulje trajanje terapije. Zato su možda povezanosti TOC-a, TAC-a i HNE-a s promjenama pozitivnih simptoma u određenoj mjeri precijenjene u odnosu na njihove vjerojatno podcijenjene povezanosti s promjenama negativnih simptoma. Također u tri mjeseca praćenja nismo mogli pravilno tretirati remisiju za koju je prema kriterijima potrebno praćenje od šest mjeseci. U okviru ovog istraživanja tu slabost nije bilo moguće učinkovito kontrolirati i jedino su rješenje nova istraživanja s duljim trajanjem praćenja, ali i većim brojem mjerenja parametara oksidacijskog stresa i psihopatologije. Veći broj mjerenja tijekom tog duljeg praćenja bio bi nužan zato što, naravno, promjene obje skupine parametara ne moraju biti linearne.

Ograničenje u našem istraživanju jest i u posebnosti odabrane kontrolne populacije. Nju su činili muškarci registrirani kao dobrovoljni darivatelji krvi pa je rezultate ovog dijela istraživanja u potpunosti opravdano generalizirati samo na tu posebnu populaciju. Svega oko 3,8% stanovništva Hrvatske daruje krv (286) i ta se populacija od opće psihijatrijski zdrave populacije možda razlikuje prema većem broju parametara relevantnih za ovo istraživanje. Problem time uzorkovanih ograničenja mogućnosti generalizacije manji je od problema koji također nije moguće isključiti.

Ograničenje obje grane istraživanja uzorkovano je i previdom. Naime, iako je dijagnosticirani sindrom ovisnosti o alkoholu bilo racionalno odabrani kriterij neključivanja za uzorke iz obje populacije, propustili smo mjeriti pijenje alkoholnih pića koje i bez dijagnoze sindroma ovisnosti o alkoholu može biti posrednim uzrokom oksidacijskog stresa neovisnim o PP-u, a s druge strane, utjecati na različite parametre psihopatoloških simptoma i učinaka liječenja, dakle, predstavljati klasičnu zbunjujuću varijablu (engl. *confounder*) (147,150). Pijenje alkoholnih pića može biti povezano s dijetetskim navikama i manjim unosom neenzimskih, egzogenih antioksidansa, upravo kao i PP (156). S druge strane, čini se da je povezanost pijenja alkohola i s oksidacijskim stresom i s uspjehom liječenja psihotičnih simptoma dvosmjerna (150). Nemoguće je

doista valjano i pouzdano procijeniti smjer i veličinu učinka tog propusta, ali zbog u literaturi opisane veće prevalencije pijenja alkoholnih pića u populaciji s PP-om te u populaciji s težim psihotičnim simptomima, vjerojatnije je da je njegov učinak suprotan *null* hipotezi, odnosno ide u prilog alternativnoj hipotezi o povezanosti parametara oksidacijskog stresa i psihopatologije. Zbog toga je vjerojatnije ovaj propust pridonio određenom precjenjivanju opisanih korelacija. Rješenje je, naravno, u budućim istraživanjima u kojima bi bili kvalitetno mjereni konzumacija alkohola, ali i drugi mogući uzroci oksidacijskog stresa koji prethode prvoj epizodi PP-a ili, pak, učincima psihijatrijske terapije, posebice ako ih dokazano uzrokuju.

6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici s PP-om na početku liječenja akutne epizode imali su povišen TOC i HNE, a snižen TAC u odnosu na populaciju bez dijagnosticiranog PP-a. To bi moglo ukazivati na povezanost oksidacijskog stresa s PP-om ili na povezanost oksidacijskog stresa s akutnom epizodom PP-a.
2. U populaciji s PP-om postojala je korelacija između TOC-a i HNE-a, ali je ta korelacija razmjerno niska.
3. Čini se da je u populaciji s PP-om postojala inverzna, također razmjerno niska korelacija i između TOC-a i TAC-a mjerenih na opisani način, ali su dokazi za to nešto slabiji.
4. Nisu nađeni uvjerljivih dokazi korelacije TAC-a i HNE-a u populaciji s PP-om u početku liječenja akutne epizode.
5. Nisu nađeni uvjerljivi dokazi da su korelacije TOC-a, TAC-a i HNE-a različite u populaciji s PP-om u odnosu na korelacije tih parametara u populaciji bez PP-a. To bi moglo ukazivati na mjernu invarijantnost ova tri pokazatelja između spomenute dvije populacije, ali bi za dokazivanje takve tvrdnje bilo nužno provesti nova istraživanja.
6. Čini se da je u početku liječenja akutne epizode PP-a, TAC bio povezan s negativnim psihotičnim simptomima, primarno s avolicijom i anhedonijom.
7. U početku liječenja akutne epizode PP-a, TAC i TOC su bili povezani s funkcionalnim sposobnostima, primarno socijalnim funkcioniranjem i aktivnostima svakodnevnoga života.
8. Nisu nađeni dokazi povezanosti HNE-a s težinom psihotičnih simptoma i funkcionalnim sposobnostima u početku liječenja akutne epizode PP-a.
9. Čini se da nije postojala povezanost tri istraživana parametra oksidacijskog stresa s pozitivnim psihotičnim simptomima, agitacijom, uzbuđenjem i agresivnošću.
10. Čini se da su tri istraživana parametra oksidacijskog stresa bila neovisna o učincima tromjesečnog liječenja akutne epizode u populaciji s PP-om kako je određeno u ovom istraživanju.
11. Čini se da je u populaciji s PP-om postojala povezanost TOC-a i koncentracije mokraćne kiseline, TAC-a i ukupnog bilirubina te HNE-a i ukupnog kolesterola, ali dokazi za to u ovom istraživanju nisu dovoljno pouzdani.

7. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj (slika 3, stranica 6) [Internet]. Zagreb; 2022 [pristupljeno 2023-03-15]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/09/Bilten_Mentalni-poremecaji_2022.pdf
2. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022;399(10323):473–86.
3. Svjetska zdravstvena organizacija. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, MKB 10 - deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
4. Guloksuz S, Van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med*. 2018;48(2):229–44.
5. World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Occupational Health Geneva; 2004 str. 1–201.
6. Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. McKenna PJ, urednik. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195687.
7. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137–50.
8. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Heal*. 2019;4(5):e229–44.
9. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Rajkumar RP, López-Díaz Á, Malhotra S, Heckers S, Lawrie SM, Pillmann F. Diagnosis, prognosis, and treatment of brief psychotic episodes: a review and research agenda. *The Lancet Psychiatry*. 2022;9(1):72–83.
10. Castagnini A, Foldager L, Caffo E, Berrios GE. The predictive validity and outcome of ICD-10 and DSM-5 short-lived psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(7):1157–68.
11. Guàrdia A, González-Rodríguez A, Seeman M V., Álvarez A, Estrada F, Acebillo S, Labad J, Monreal JA. Dopamine, Serotonin, and Structure/Function Brain Defects

- as Biological Bases for Treatment Response in Delusional Disorder: A Systematic Review of Cases and Cohort Studies. *Behav Sci (Basel)*. 2021;11(10):141.
12. Wy TJP, Saadabadi A. Schizoaffective Disorder. *StatPearls*. 2023.
 13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. izdanje. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
 14. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(1):7–15.
 15. Kwapil TR, Barrantes-Vidal N. Schizotypal personality disorder in the alternative model for personality disorders. *Personal Disord Theory, Res Treat*. 2022;13(4):392–6.
 16. González-Rodríguez A, Seeman M V. Differences between delusional disorder and schizophrenia: A mini narrative review. *World J Psychiatry*. 2022;12(5):683–92.
 17. Gaebel W, Kerst A, Stricker J. Classification and diagnosis of schizophrenia or other primary psychotic disorders: Changes from ICD-10 to ICD-11 and implementation in clinical practice. *Psychiatr Danub*. 2020;32(3–4):320–4.
 18. Widing L, Simonsen C, Flaaten CB, Haatveit B, Vik RK, Wold KF, Åsbø G, Ueland T, Melle I. Symptom Profiles in Psychotic Disorder Not Otherwise Specified. *Front psychiatry*. 2020;11:580444.
 19. Malhi GS, Bell E. Fake views: Schizoaffective disorder is not ‘SAD’, just bad. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2019;53(5):481–4.
 20. Fernandez A, Drozd MM, Thümmeler S, Dor E, Capovilla M, Askenazy F, Bardoni B. Childhood-Onset Schizophrenia: A Systematic Overview of Its Genetic Heterogeneity From Classical Studies to the Genomic Era. *Front Genet*. 2019;10.
 21. Myin-Germeys I, Nicolson NA, Delespaul PA. The context of delusional experiences in the daily life of patients with schizophrenia. *Psychol Med*. 2001;31(3):489–98.
 22. Martínez-Cao C, de la Fuente-Tomás L, García-Fernández A, González-Blanco L, Sáiz PA, Garcia-Portilla MP, Bobes J. Is it possible to stage schizophrenia? A systematic review. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):197.
 23. Ostojić D, Silić A, Šagud M, Savić A, Karlović D, Rojnić Kuzman M, Peitl V, Sabljarić A, Pavlović A. *Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja*. 2019.
 24. Fountoulakis KN, Dragioti E, Theofilidis AT, Wikilund T, Atmatzidis X,

- Nimatoudis I, Thys E, Wampers M, Hranov L, Hristova T, Aptalidis D, Milev R, Iftene F, Spaniel F, Knytl P, Furstova P, From T, Karlsson H, Walta M, Salokangas RKR, Azorin JM, Bouniard J, Montant J, Juckel G, Haussleiter IS, Douzenis A, Michopoulos I, Ferentinos P, Smyrnis N, Mantonakis L, Nemes Z, Gonda X, Vajda D, Juhasz A, Shrivastava A, Waddington J, Pompili M, Comparelli A, Corigliano V, Rancans E, Navickas A, Hilbig J, Bukelskis L, Injac Stevovic L, Vodopic S, Esan O, Oladele O, Osunbote C, Rybakowski JK, Wojciak P, Domowicz K, Figueira ML, Linhares L, Crawford J, Panfil AL, Smirnova D, Izmailova O, Lecic-Tosevski D, Temmingh H, Howells F, Bobes J, Garcia-Portilla MP, García-Alvarez L, Erzin G, Karadağ H, De Sousa A, Bendre A, Hoschl C, Bredicean C, Papava I, Vukovic O, Pejuskovic B, Russell V, Athanasiadis L, Konsta A, Stein D, Berk M, Dean O, Tandon R, Kasper S, De Hert M. Staging of Schizophrenia With the Use of PANSS: An International Multi-Center Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Nov 1;22(11):681-697
25. Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009;(438):7–14.
 26. Gaebel W, Riesbeck M. Revisiting the relapse predictive validity of prodromal symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;95(1–3):19–29.
 27. Vigod SN, Kurdyak PA, Seitz D, Herrmann N, Fung K, Lin E, Perlman C, Taylor VH, Rochon PA, Gruneir A. READMIT: a clinical risk index to predict 30-day readmission after discharge from acute psychiatric units. *J Psychiatr Res*. 2015;61:205–13.
 28. Eisner E, Drake R, Barrowclough C. Assessing early signs of relapse in psychosis: review and future directions. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(5):637–53.
 29. Lasser RA, Nasrallah H, Helldin L, Peuskens J, Kane J, Docherty J, Tronco AT. Remission in schizophrenia: applying recent consensus criteria to refine the concept. *Schizophr Res*. 2007;96(1–3):223–31.
 30. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):441–9.
 31. Llorca PM, Lançon C, Lancrenon S, Bayle FJ, Caci H, Rouillon F, Gorwood P. The “Functional Remission of General Schizophrenia” (FROGS) scale: Development and validation of a new questionnaire. *Schizophr Res*. 2009;113(2–3):218–25.

32. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J, Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Voloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M, Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W, Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chaumette B, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cohen D, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C, Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, González Peñas J, González-Pinto A, Gopal S, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, Gutiérrez B, Hahn E, Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, Khrunin A, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskas V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE, Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönnqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M Jr, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D, Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B, Melle I, Meshulam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeys I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegrino R, Periyasamy S, Perkins DO, Pfuhlmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quedsted D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A,

Roe C, Roffman JL, Roth J, Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J, Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ, Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, Sim K, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmänn E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T, van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, Xu Z, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ, Cloninger CR, Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, Hougaard DM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG, Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S; Indonesia Schizophrenia Consortium; PsychENCODE; Psychosis Endophenotypes International Consortium; SynGO Consortium; Adolfsson R, Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børghlum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Campion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH, Gareeva A, Gawlik M, Gejman PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A, Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, Mowry BJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM, Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG, Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefánsson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in

- schizophrenia. *Nature*. 2022 Apr;604(7906):502-508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5. Epub 2022 Apr 8.
33. Xiao Y, Liao W, Long Z, Tao B, Zhao Q, Luo C, Tamminga CA, Keshavan MS, Pearlson GD, Clementz BA, Gershon ES, Ivleva EI, Keedy SK, Biswal BB, Mechelli A, Lencer R, Sweeney JA, Lui S, Gong Q. Subtyping Schizophrenia Patients Based on Patterns of Structural Brain Alterations. *Schizophr Bull*. 2022 Jan 21;48(1):241-250.
 34. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;142:104894.
 35. Torrey EF, Yolken RH, Lamb HR. NIMH Drug Trials for Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(1).
 36. Jonsson H, Magnusdottir E, Eggertsson HP, Stefansson OA, Arnadottir GA, Eiriksson O, Zink F, Helgason EA, Jonsdottir I, Gylfason A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Beyter D, Steingrimsdottir T, Norddahl GL, Magnusson OT, Masson G, Halldorsson BV, Thorsteinsdottir U, Helgason A, Sulem P, Gudbjartsson DF, Stefansson K. Differences between germline genomes of monozygotic twins. *Nat Genet*. 2021 Jan;53(1):27-34.
 37. Brainstorm Consortium; Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P, Malik R, Patsopoulos NA, Ripke S, Wei Z, Yu D, Lee PH, Turley P, Grenier-Boley B, Chouraki V, Kamatani Y, Berr C, Letenneur L, Hannequin D, Amouyel P, Boland A, Deleuze JF, Duron E, Vardarajan BN, Reitz C, Goate AM, Huentelman MJ, Kamboh MI, Larson EB, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Hakonarson H, Kukull WA, Farrer LA, Barnes LL, Beach TG, Demirci FY, Head E, Hulette CM, Jicha GA, Kauwe JSK, Kaye JA, Leverenz JB, Levey AI, Lieberman AP, Pankratz VS, Poon WW, Quinn JF, Saykin AJ, Schneider LS, Smith AG, Sonnen JA, Stern RA, Van Deerlin VM, Van Eldik LJ, Harold D, Russo G, Rubinsztein DC, Bayer A, Tsolaki M, Proitsi P, Fox NC, Hampel H, Owen MJ, Mead S, Passmore P, Morgan K, Nöthen MM, Rossor M, Lupton MK, Hoffmann P, Kornhuber J, Lawlor B, McQuillin A, Al-Chalabi A, Bis JC, Ruiz A, Boada M, Seshadri S, Beiser A, Rice K, van der Lee SJ, De Jager PL, Geschwind DH, Riemenschneider M, Riedel-Heller S, Rotter JI, Ransmayr G, Hyman BT, Cruchaga C, Alegret M, Winsvold B, Palta P, Farh KH, Cuenca-Leon E, Furlotte N, Kurth T, Ligthart L, Terwindt GM, Freilinger T, Ran C, Gordon SD, Borck G, Adams HHH, Lehtimäki T, Wedenoja J, Buring JE, Schürks

M, Hrafnisdottir M, Hottenga JJ, Penninx B, Artto V, Kaunisto M, Vepsäläinen S, Martin NG, Montgomery GW, Kurki MI, Hämäläinen E, Huang H, Huang J, Sandor C, Webber C, Muller-Myhsok B, Schreiber S, Salomaa V, Loehrer E, Göbel H, Macaya A, Pozo-Rosich P, Hansen T, Werge T, Kaprio J, Metspalu A, Kubisch C, Ferrari MD, Belin AC, van den Maagdenberg AMJM, Zwart JA, Boomsma D, Eriksson N, Olesen J, Chasman DI, Nyholt DR, Avbersek A, Baum L, Berkovic S, Bradfield J, Buono RJ, Catarino CB, Cossette P, De Jonghe P, Depondt C, Dlugos D, Ferraro TN, French J, Hjalgrim H, Jamnadas-Khoda J, Kälviäinen R, Kunz WS, Lerche H, Leu C, Lindhout D, Lo W, Lowenstein D, McCormack M, Møller RS, Molloy A, Ng PW, Oliver K, Privitera M, Radtke R, Ruppert AK, Sander T, Schachter S, Schankin C, Scheffer I, Schoch S, Sisodiya SM, Smith P, Sperling M, Striano P, Surges R, Thomas GN, Visscher F, Whelan CD, Zara F, Heinzen EL, Marson A, Becker F, Stroink H, Zimprich F, Gasser T, Gibbs R, Heutink P, Martinez M, Morris HR, Sharma M, Ryten M, Mok KY, Pulit S, Bevan S, Holliday E, Attia J, Battey T, Boncoraglio G, Thijs V, Chen WM, Mitchell B, Rothwell P, Sharma P, Sudlow C, Vicente A, Markus H, Kourkoulis C, Pera J, Raffeld M, Silliman S, Boraska Perica V, Thornton LM, Huckins LM, William Rayner N, Lewis CM, Gratacos M, Rybakowski F, Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Hudson JI, Reichborn-Kjennerud T, Monteleone P, Karwautz A, Mannik K, Baker JH, O'Toole JK, Trace SE, Davis OSP, Helder SG, Ehrlich S, Herpertz-Dahlmann B, Danner UN, van Elburg AA, Clementi M, Forzan M, Docampo E, Lissowska J, Hauser J, Tortorella A, Maj M, Gonidakis F, Tziouvas K, Papezova H, Yilmaz Z, Wagner G, Cohen-Woods S, Herms S, Julià A, Rabionet R, Dick DM, Ripatti S, Andreassen OA, Espeseth T, Lundervold AJ, Steen VM, Pinto D, Scherer SW, Aschauer H, Schosser A, Alfredsson L, Padyukov L, Halmi KA, Mitchell J, Strober M, Bergen AW, Kaye W, Szatkiewicz JP, Cormand B, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Ribasés M, Casas M, Hervas A, Arranz MJ, Haavik J, Zayats T, Johansson S, Williams N, Dempfle A, Rothenberger A, Kuntsi J, Oades RD, Banaschewski T, Franke B, Buitelaar JK, Arias Vasquez A, Doyle AE, Reif A, Lesch KP, Freitag C, Rivero O, Palmason H, Romanos M, Langley K, Rietschel M, Witt SH, Dalsgaard S, Børglum AD, Waldman I, Wilmot B, Molly N, Bau CHD, Crosbie J, Schachar R, Loo SK, McGough JJ, Grevet EH, Medland SE, Robinson E, Weiss LA, Bacchelli E, Bailey A, Bal V, Battaglia A, Betancur C, Bolton P, Cantor R, Celestino-Soper P, Dawson G, De Rubeis S, Duque F, Green A, Klauck SM, Leboyer M, Levitt P,

Maestrini E, Mane S, De-Luca DM, Parr J, Regan R, Reichenberg A, Sandin S, Vorstman J, Wassink T, Wijnsman E, Cook E, Santangelo S, Delorme R, Rogé B, Magalhaes T, Arking D, Schulze TG, Thompson RC, Strohmaier J, Matthews K, Melle I, Morris D, Blackwood D, McIntosh A, Bergen SE, Schalling M, Jamain S, Maaser A, Fischer SB, Reinbold CS, Fullerton JM, Guzman-Parra J, Mayoral F, Schofield PR, Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt F, Schumacher J, Bauer M, Mitchell PB, Gershon ES, Rice J, Potash JB, Zandi PP, Craddock N, Ferrier IN, Alda M, Rouleau GA, Turecki G, Ophoff R, Pato C, Anjorin A, Stahl E, Leber M, Czerski PM, Cruceanu C, Jones IR, Posthuma D, Andlauer TFM, Forstner AJ, Streit F, Baune BT, Air T, Sinnamon G, Wray NR, MacIntyre DJ, Porteous D, Homuth G, Rivera M, Grove J, Middeldorp CM, Hickie I, Pergadia M, Mehta D, Smit JH, Jansen R, de Geus E, Dunn E, Li QS, Nauck M, Schoevers RA, Beekman AT, Knowles JA, Viktorin A, Arnold P, Barr CL, Bedoya-Berrio G, Bienvenu OJ, Brentani H, Burton C, Camarena B, Cappi C, Cath D, Cavallini M, Cusi D, Darrow S, Denys D, Derks EM, Dietrich A, Fernandez T, Figeo M, Freimer N, Gerber G, Grados M, Greenberg E, Hanna GL, Hartmann A, Hirschtritt ME, Hoekstra PJ, Huang A, Huyser C, Illmann C, Jenike M, Kuperman S, Leventhal B, Lochner C, Lyon GJ, Macciardi F, Madruga-Garrido M, Malaty IA, Maras A, McGrath L, Miguel EC, Mir P, Nestadt G, Nicolini H, Okun MS, Pakstis A, Paschou P, Piacentini J, Pittenger C, Plessen K, Ramensky V, Ramos EM, Reus V, Richter MA, Riddle MA, Robertson MM, Roessner V, Rosário M, Samuels JF, Sandor P, Stein DJ, Tsetsos F, Van Nieuwerburgh F, Weatherall S, Wendland JR, Wolanczyk T, Worbe Y, Zai G, Goes FS, McLaughlin N, Nestadt PS, Grabe HJ, Depienne C, Konkashbaev A, Lanzagorta N, Valencia-Duarte A, Bramon E, Buccola N, Cahn W, Cairns M, Chong SA, Cohen D, Crespo-Facorro B, Crowley J, Davidson M, DeLisi L, Dinan T, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Haan L, Hougaard D, Karachanak-Yankova S, Khrunin A, Klovins J, Kučinskas V, Lee Chee Keong J, Limborska S, Loughland C, Lönngqvist J, Maher B, Mattheisen M, McDonald C, Murphy KC, Nenadic I, van Os J, Pantelis C, Pato M, Petryshen T, Quedsted D, Roussos P, Sanders AR, Schall U, Schwab SG, Sim K, So HC, Stögmann E, Subramaniam M, Toncheva D, Waddington J, Walters J, Weiser M, Cheng W, Cloninger R, Curtis D, Gejman PV, Henskens F, Mattingsdal M, Oh SY, Scott R, Webb B, Breen G, Churchhouse C, Bulik CM, Daly M, Dichgans M, Faraone SV, Guerreiro R, Holmans P, Kendler KS, Koeleman B, Mathews CA, Price A, Scharf J, Sklar P,

- Williams J, Wood NW, Cotsapas C, Palotie A, Smoller JW, Sullivan P, Rosand J, Corvin A, Neale BM, Schott JM, Anney R, Elia J, Grigoriou-Serbanescu M, Edenberg HJ, Murray R. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018 Jun 22;360(6395)
38. Hindley G, Bahrami S, Steen NE, O'Connell KS, Frei O, Shadrin A, Bettella F, Rødevand L, Fan CC, Dale AM, Djurovic S, Smeland OB, Andreassen OA. Characterising the shared genetic determinants of bipolar disorder, schizophrenia and risk-taking. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):466.
 39. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, Nordentoft M, Glenthøj B. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018;83(6):492–8.
 40. Cook JR, Platek SM, Espinoza CN. Proposed symptom-based model of the origins of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2020;134:109428.
 41. Contopoulos-Ioannidis DG, Gianniki M, Ai-Nhi Truong A, Montoya JG. Toxoplasmosis and Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence and Associations and Future Directions. *Psychiatr Res Clin Pract*. 2022;4(2):48–60.
 42. David CN, Frias ES, Szu JI, Vieira PA, Hubbard JA, Lovelace J, Michael M, Worth D, McGovern KE, Ethell IM, Stanley BG, Korzus E, Fiacco TA, Binder DK, Wilson EH. GLT-1-Dependent Disruption of CNS Glutamate Homeostasis and Neuronal Function by the Protozoan Parasite *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog*. 2016;12(6):e1005643.
 43. Cowan MN, Sethi I, Harris TH. Microglia in CNS infections: insights from *Toxoplasma gondii* and other pathogens. *Trends Parasitol*. 2022;38(3):217–29.
 44. Matta SK, Rinkenberger N, Dunay IR, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* infection and its implications within the central nervous system. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(7):467–80.
 45. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10039):86–97.
 46. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl Psychiatry*. 2017;7(2):e1024–e1024.
 47. Demke E. The Vulnerability-Stress-Model-Holding Up the Construct of the Faulty Individual in the Light of Challenges to the Medical Model of Mental Distress.

- Front Sociol. 2022;7:833987.
48. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* 2014;58(2–3):193–210.
 49. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, Rodriguez V, Jongsma HE, Ferraro L, La Cascia C, La Barbera D, Tarricone I, Berardi D, Szöke A, Arango C, Tortelli A, Velthorst E, Bernardo M, Del-Ben CM, Menezes PR, Selten JP, Jones PB, Kirkbride JB, Rutten BP, de Haan L, Sham PC, van Os J, Lewis CM, Lynskey M, Morgan C, Murray RM; EU-GEI WP2 Group. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2019 May;6(5):427-436.
 50. Jeppesen R, Christensen RHB, Pedersen EMJ, Nordentoft M, Hjorthøj C, Köhler-Forsberg O, Benros ME. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders – A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;90:364–80.
 51. Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Scott JG. Dopamine, psychosis and schizophrenia: The widening gap between basic and clinical neuroscience. *Translational Psychiatry.* 2018.
 52. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Biela H, Bernstein HGG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T, Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front psychiatry.* 2014;5:47.
 53. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;31(2–3):302–12.
 54. Lam DD, Garfield AS, Marston OJ, Shaw J, Heisler LK. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;97(1):84–91.
 55. Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11(1):59–67.
 56. Kruse AO, Bustillo JR. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):500.
 57. Zhang R, He J, Zhu S, Zhang H, Wang H, Adilijiang A, Kong L, Wang J, Kong J, Tan Q, Li XM. Myelination deficit in a phencyclidine-induced neurodevelopmental

- model of schizophrenia. *Brain Res.* 2012;1469:136–43.
58. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:237–60.
 59. Schmitt A, Falkai P, Papiol S. Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors. *J Neural Transm.* 2022;
 60. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001;49(6):487–99.
 61. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):16–25.
 62. Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res.* 2006;82(1):75–88.
 63. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10202):939–51.
 64. Baghai TC, Möller HJ. Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(1):105–17.
 65. Cole JC, Green Bernacki C, Helmer A, Pinninti N, O'reardon JP. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A Review of the Literature to Date. *Innov Clin Neurosci.* 2015;12(7–8):12–9.
 66. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):884–97.
 67. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MA, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ, Citrome L, Daskalakis ZJ, Davidson M, Drake RJ, Dursun S, Ebdrup BH, Elkis H, Falkai P, Fleischacker WW, Gadelha A, Gaughran F, Glenthøj BY, Graff-Guerrero A, Hallak JE, Honer WG, Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Möller HJ, Nakajima S, Pantelis C, Reis

- Marques T, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Üçok A, Umbricht D, Walters JT, Kane J, Correll CU. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):216-229.
68. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J, Rojnic Kuzman M, Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;2019(11).
 69. Bartholomeusz CF, Cropley VL, Wannan C, Di Biase M, McGorry PD, Pantelis C. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(5):455–76.
 70. Carrion RE, Correll CU, Auther AM, Cornblatt BA. A Severity-Based Clinical Staging Model for the Psychosis Prodrome: Longitudinal Findings From the New York Recognition and Prevention Program. *Schizophr Bull*. 2017;43(1):64–74.
 71. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry*. 2010;55(8):486–97.
 72. Agius M, Goh C, Ulhaq S, McGorry P. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):211–20.
 73. Hjorthoj C, Sturup A, McGrath JJJ, Nordentoft M, Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295–301.
 74. Kohler CG, Wolf DH, Abi-Dargham A, Anticevic A, Cho YT, Fonteneau C, Gil R, Girgis RR, Gray DL, Grinband J, Javitch JA, Kantrowitz JT, Krystal JH, Lieberman JA, Murray JD, Ranganathan M, Santamauro N, Van Snellenberg JX, Tamayo Z; TRANSCENDS Group; Gur RC, Gur RE, Calkins ME. Illness Phase as a Key Assessment and Intervention Window for Psychosis. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2022 Jun 18;3(3):340-350.
 75. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry*. 2010;55(12):752–60.
 76. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1209–22.

77. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, Tiihonen J. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):656–63.
78. Rubio JM, Schoretsanitis G, John M, Tiihonen J, Taipale H, Guinart D, Malhotra AK, Correll CU, Kane JM. Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(9):749–61.
79. Habtewold TD, Rodijk LH, Liemburg EJ, Sidorenkov G, Boezen HM, Bruggeman R, Alizadeh BZ. A systematic review and narrative synthesis of data-driven studies in schizophrenia symptoms and cognitive deficits. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):244.
80. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Cullinane M, Murphy KC, Gaughran F, Murray RM. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry.* 2017;211(6):350–8.
81. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, McEvoy J, Perkins D, Sharma T, Zipursky R, Wei H, Hamer RM. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry.* 2003;
82. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganev K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janca A, Lee PW, León CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D, Wiersma D. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2001 Jun;178:506-17.
83. Hancock JT. A Brief History of Oxygen: 250 Years on. *Oxygen.* 2022;2(1):31–9.
84. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017;86(1):715–48.
85. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4642.
86. Milkovic L, Cipak Gasparovic A, Cindric M, Mouthuy PA, Zarkovic N. Short Overview of ROS as Cell Function Regulators and Their Implications in Therapy

- Concepts. *Cells*. 2019;8(8):793.
87. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*. 2020;94(3):651–715.
 88. Gutteridge JMC. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact*. 1994;91(2–3):133–40.
 89. Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*. 5th izd. New York: Oxford University Press; 2015.
 90. Murphy MP, Bayir H, Belousov V, Chang CJ, Davies KJA, Davies MJ, Dick TP, Finkel T, Forman HJ, Janssen-Heininger Y, Gems D, Kagan VE, Kalyanaraman B, Larsson NG, Milne GL, Nyström T, Poulsen HE, Radi R, Van Remmen H, Schumacker PT, Thornalley PJ, Toyokuni S, Winterbourn CC, Yin H, Halliwell B. Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo. *Nat Metab*. 2022 Jun;4(6):651-662.
 91. Nowak A, Pawliczak R. Cigarette smoking and oxidative stress. *Alergol Pol - Polish J Allergol*. 2022;9(2):89–98.
 92. Munteanu IG, Apetrei C. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3380.
 93. Gupta S, Finelli R, Agarwal A, Henkel R. Total antioxidant capacity—Relevance, methods and clinical implications. *Andrologia*. 2021;53(2).
 94. Łuczaj W, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Antioxidants and HNE in redox homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2017;111:87–101.
 95. Lei XG, Zhu JH, Cheng WH, Bao Y, Ho YS, Reddi AR, Holmgren A, Arnér ESJ. Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes: Basic Mechanisms and Health Implications. *Physiol Rev*. 2016;96(1):307–64.
 96. Djordjević V V., Kostić J, Krivokapić Ž, Krtinić D, Ranković M, Petković M, Ćosić V. Decreased Activity of Erythrocyte Catalase and Glutathione Peroxidase in Patients with Schizophrenia. *Medicina (B Aires)*. 2022;58(10):1491.
 97. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva D V., Vasilieva AR, Smirnova LP. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Szewczyk-Golec K, urednik. Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1–37.
 98. Ghezzi P, Mooradian AD. *Demystifying Oxidative Stress. U: Handbook of experimental pharmacology Network pharmacology and therapeutic applications*. Berlin: Springer-Verlag; 2021. str. 3–26.

99. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc London B, Biol Sci.* 1985;311(1152):617–31.
100. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, Taylor EL, Oettrich J, Ruskovska T, Gasparovic AC, Cuadrado A, Weber D, Poulsen HE, Grune T, Schmidt HHHW, Ghezzi P. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(14):1144–70.
101. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl.* 2003;4(4):41–51.
102. Oelze M, Mollnau H, Hoffmann N, Warnholtz A, Bodenschatz M, Smolenski A, Walter U, Skatchkov M, Meinertz T, Münzel T. Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Serine 239 Phosphorylation as a Sensitive Monitor of Defective Nitric Oxide/cGMP Signaling and Endothelial Dysfunction. *Circ Res.* 2000;87(11):999–1005.
103. Jaganjac M, Sredoja Tisma V, Zarkovic N. Short Overview of Some Assays for the Measurement of Antioxidant Activity of Natural Products and Their Relevance in Dermatology. *Molecules.* 2021;26(17):5301.
104. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol.* 2019;25:101084.
105. Höhn A, Tramutola A, Cascella R. Proteostasis Failure in Neurodegenerative Diseases: Focus on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1–21.
106. Milkovic L, Cipak Gasparovic A, Zarkovic N. Overview on major lipid peroxidation bioactive factor 4-hydroxynonenal as pluripotent growth-regulating factor. *Free Radic Res.* 2015;49(7):850–60.
107. Bilska-Wilkosz A, Iciek M, Górny M. Chemistry and Biochemistry Aspects of the 4-Hydroxy-2,3-trans-nonenal. *Biomolecules.* 2022;12(1):145.
108. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438.
109. Mol M, Regazzoni L, Altomare A, Degani G, Carini M, Vistoli G, Aldini G. Enzymatic and non-enzymatic detoxification of 4-hydroxynonenal: Methodological aspects and biological consequences. *Free Radic Biol Med.* 2017;111:328–44.
110. Jaganjac M, Cindrić M, Jakovčević A, Žarković K, Žarković N. Lipid peroxidation in brain tumors. *Neurochem Int.* 2021;149:105118.
111. Zarkovic N, Cipak A, Jaganjac M, Borovic S, Zarkovic K. Pathophysiological

- relevance of aldehydic protein modifications. *J Proteomics*. 2013;92:239–47.
112. Schaur RJ, Siems W, Bresgen N, Eckl PM. 4-Hydroxy-nonenal-A Bioactive Lipid Peroxidation Product. *Biomolecules*. 2015;5(4):2247–337.
 113. Jaganjac M, Milkovic L, Gegotek A, Cindric M, Zarkovic K, Skrzydlewska E, Zarkovic N. The relevance of pathophysiological alterations in redox signaling of 4-hydroxynonenal for pharmacological therapies of major stress-associated diseases. *Free Radic Biol Med*. 2020;157:128–53.
 114. Zarkovic K, Jakovcevic A, Zarkovic N. Contribution of the HNE-immunohistochemistry to modern pathological concepts of major human diseases. *Free Radic Biol Med*. 2017;111:110–26.
 115. Cogley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol*. 2018;15:490–503.
 116. Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, Zarkovic K. Oxidative stress and regeneration. *Free Radic Biol Med*. 2022;181:154–65.
 117. de Oliveira Figueiredo EC, Calì C, Petrelli F, Bezzi P. Emerging evidence for astrocyte dysfunction in schizophrenia. *Glia*. 2022;70(9):1585–604.
 118. Wakatsuki S, Araki T. Novel insights into the mechanism of reactive oxygen species-mediated neurodegeneration. *Neural Regen Res*. 2023;18(4):746–9.
 119. Anwar MM. Oxidative stress-A direct bridge to central nervous system homeostatic dysfunction and Alzheimer’s disease. *Cell Biochem Funct*. 2022;40(1):17–27.
 120. Tobore TO. Oxidative/Nitroxidative Stress and Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2021;71(3):506–14.
 121. Zhang SY, Gui LN, Liu YY, Shi S, Cheng Y. Oxidative Stress Marker Aberrations in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis Study. *Front Neurosci*. 2020;14.
 122. Motataianu A, Serban G, Barcutean L, Balasa R. Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Synergy of Genetic and Environmental Factors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16).
 123. Dossena S, Marino A. Cellular Oxidative Stress. *Antioxidants*. 2021;10(3):399.
 124. Zhao ZJ, Zheng RZ, Wang XJ, Li TQ, Dong XH, Zhao CY, Li XY. Integrating Lipidomics and Transcriptomics Reveals the Crosstalk Between Oxidative Stress and Neuroinflammation in Central Nervous System Demyelination. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:870957.
 125. Nedic Erjavec G, Konjevod M, Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Tudor L, Barbas C, Grune T, Zarkovic N, Pivac N. Short overview on metabolomic approach and

- redox changes in psychiatric disorders. *Redox Biol.* 2018;14:178–86.
126. Jorgensen A, Baago IB, Rygner Z, Jorgensen MB, Andersen PK, Kessing LV, Poulsen HE. Association of Oxidative Stress–Induced Nucleic Acid Damage With Psychiatric Disorders in Adults. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(9):920.
 127. Pizarro Meléndez GP, Valero-Jara V, Acevedo-Hernández P, Thomas-Valdés S. Impact of polyphenols on stress and anxiety: a systematic review of molecular mechanisms and clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;1–18.
 128. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today.* 2020;25(7):1270–6.
 129. Romano A, Serviddio G, Calcagnini S, Villani R, Giudetti AM, Cassano T, Gaetani S. Linking lipid peroxidation and neuropsychiatric disorders: focus on 4-hydroxy-2-nonenal. *Free Radic Biol Med.* 2017;111:281–93.
 130. Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczynski F, Pfaffenseller B. Biological Pathways Associated with Neuroprogression in Bipolar Disorder. *Brain Sci.* 2021;11(2):228.
 131. Das TK, Javadzadeh A, Dey A, Sabesan P, Théberge J, Radua J, Palaniyappan L. Antioxidant defense in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis of MRS studies of anterior cingulate glutathione. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2019;91:94–102.
 132. Perković MN, Milković L, Uzun S, Mimica N, Pivac N, Waeg G, Žarković N. Association of Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal with Post-Traumatic Stress Disorder. *Biomolecules.* 2021;11(9):1365.
 133. Rambaud V, Marzo A, Chaumette B. Oxidative Stress and Emergence of Psychosis. *Antioxidants.* 2022;11(10):1870.
 134. Palaniyappan L, Sabesan P, Li X, Luo Q. Schizophrenia Increases Variability of the Central Antioxidant System: A Meta-Analysis of Variance From MRS Studies of Glutathione. *Front Psychiatry.* 2021;12.
 135. Bryll A, Skrzypek J, Krzyściak W, Szelągowska M, Śmierciak N, Kozicz T, Popiela T. Oxidative-Antioxidant Imbalance and Impaired Glucose Metabolism in Schizophrenia. *Biomolecules.* 2020;10(3):384.
 136. Madireddy SS, Madireddy SS. Regulation of Reactive Oxygen Species-Mediated Damage in the Pathogenesis of Schizophrenia. *Brain Sci.* 2020;10(10):742.
 137. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-Analysis of Oxidative Stress in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2013;74(6):400–9.
 138. Ventriglio A, Bellomo A, Donato F, Iris B, Giovanna V, Dario DS, Edwige C, Di

- Gioia Ilaria, Pettorruso M, Perna G, Valchera A, De Berardis D. Oxidative Stress in the Early Stage of Psychosis. *Curr Top Med Chem*. 2021;21(16):1457–70.
139. Curpan AS, Luca AC, Ciobica A. Potential Novel Therapies for Neurodevelopmental Diseases Targeting Oxidative Stress. Mosca L, urednik. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1–13.
 140. Hoskins RG. Oxygen metabolism in schizophrenia. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;38(6):1261.
 141. Goh XX, Tang PY, Tee SF. Blood-based oxidation markers in medicated and unmedicated schizophrenia patients: A meta-analysis. *Asian J Psychiatr*. 2022;67:102932.
 142. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*. 2019;49–66.
 143. Jiang J, Peng C, Sun L, Li J, Qing Y, Hu X, Yang X, Li Y, Xu C, Zhang J, Min J, Li X, Qin S, Lin M, Tan L, Wan C. Leukocyte Proteomic Profiling in First-Episode Schizophrenia Patients: Does Oxidative Stress Play Central Roles in the Pathophysiology Network of Schizophrenia? *Antioxid Redox Signal*. 2019;31(8):579–88.
 144. Murray AJ, Rogers JC, Katshu MZUH, Liddle PF, Upthegrove R. Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders. *Front Psychiatry*. 2021;12.
 145. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Ayora M, Hernández-Álvarez F, Rodríguez-Quiroga A, Recio S, Leza JC, Arango C. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2019;45(4):742–51.
 146. Lin CH, Lane HY. Early Identification and Intervention of Schizophrenia: Insight From Hypotheses of Glutamate Dysfunction and Oxidative Stress. *Front Psychiatry*. 2019;10.
 147. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;191:234–58.
 148. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, Bloomfield MAP, Curran HV, Baler R. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA*

- psychiatry. 2016;73(3):292–7.
149. Annaheim B, Scotto TJ, Gmel G. Revising the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) by means of Item Response Theory. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2010;19(3):142–55.
 150. Tsermpini EE, Plemenitaš Ilješ A, Dolžan V. Alcohol-Induced Oxidative Stress and the Role of Antioxidants in Alcohol Use Disorder: A Systematic Review. *Antioxidants.* 2022;11(7):1374.
 151. Ding JB, Hu K. Cigarette Smoking and Schizophrenia: Etiology, Clinical, Pharmacological, and Treatment Implications. *Schizophr Res Treatment.* 2021;(7698030):1–8.
 152. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292):2337-2360.
 153. Lemogne C, Blacher J, Airagnes G, Hoertel N, Czernichow S, Danchin N, Meneton P, Limosin F, Fiedorowicz JG. Management of Cardiovascular Health in People with Severe Mental Disorders. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(2):7.
 154. DeAtley T, Denlinger-Apte RL, Cioe PA, Colby SM, Cassidy RN, Clark MA, Donny EC, Tidey JW. Biopsychosocial mechanisms associated with tobacco use in smokers with and without serious mental illness. *Prev Med (Baltim).* 2020;140:106190.
 155. Zeng LN, Zong QQ, Zhang L, Feng Y, Ng CH, Ungvari GS, Chen LG, Xiang YT. Worldwide prevalence of smoking cessation in schizophrenia patients: A meta-analysis of comparative and observational studies. *Asian J Psychiatr.* 2020;54:102190.
 156. Zonnevaeld S, Haarman B, van den Oever E, Nuninga J, Sommer I. Unhealthy diet in schizophrenia spectrum disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2022;1(35):177--186.
 157. Sankaranarayanan A, Johnson K, Mammen SJ, Wilding HE, Vasani D, Murali V, Mitchison D, Castle DJ, Hay P. Disordered Eating among People with Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13(11):3820.
 158. Morris G, Gevezova M, Sarafian V, Maes M. Redox regulation of the immune response. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(10):1079–101.
 159. Cindrić M, Čipak Gašparović A, Milković L, Bujak IT, Mihaljević B, Žarković N,

- Žarković K. 4-Hydroxynonenal Modulates Blood–Brain Barrier Permeability In Vitro through Changes in Lipid Composition and Oxidative Status of Endothelial Cells and Astrocytes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14373.
160. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M, Probst M, Ward PB, Gaughran F, De Hert M, Carvalho AF, Stubbs B. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(3):308–15.
 161. Bueno-Antequera J, Munguía-Izquierdo D. Exercise and Schizophrenia. U: *Physical Exercise for Human Health.* 2020. str. 317–32.
 162. Goh XX, Tang PY, Tee SF. Effects of antipsychotics on antioxidant defence system in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2022;309:114429.
 163. Caruso G, Grasso M, Fidilio A, Tascetta F, Drago F, Caraci F. Antioxidant Properties of Second-Generation Antipsychotics: Focus on Microglia. *Pharmaceuticals.* 2020;13(12):457.
 164. Hendouei N, Farnia S, Mohseni F, Salehi A, Bagheri M, Shadfar F, Barzegar F, Hoseini SD, Charati JY, Shaki F. Alterations in oxidative stress markers and its correlation with clinical findings in schizophrenic patients consuming perphenazine, clozapine and risperidone. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:965–72.
 165. Brinholi FF, Farias CC de, Bonifácio KL, Higachi L, Casagrande R, Moreira EG, Barbosa DS. Clozapine and olanzapine are better antioxidants than haloperidol, quetiapine, risperidone and ziprasidone in in vitro models. *Biomed Pharmacother.* 2016;81:411–5.
 166. Dietrich-Muszalska A, Kolińska-Łukaszuk J. Comparative effects of aripiprazole and selected antipsychotic drugs on lipid peroxidation in plasma. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(5):329–36.
 167. Dietrich-Muszalska A, Kolodziejczyk-Czepas J, Nowak P. Comparative Study of the Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Plasma and Urine Biomarkers of Oxidative Stress in Schizophrenic Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;Volume 17:555–65.
 168. Kramar B, Pirc Marolt T, Monsalve M, Šuput D, Milisav I. Antipsychotic Drug Aripiprazole Protects Liver Cells from Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8292.
 169. Han JH, Tian HZ, Lian YY, Yu Y, Lu CB, Li XM, Zhang RL, Xu H. Quetiapine

- mitigates the ethanol-induced oxidative stress in brain tissue, but not in the liver, of the rat. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1473–82.
170. Podsjedlik M, Markowicz-Piasecka M, Sikora J. The Influence of Selected Antipsychotic Drugs on Biochemical Aspects of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9).
 171. Sadowska-Bartosz I, Galiniak S, Bartosz G, Zuberek M, Grzelak A, Dietrich-Muszalska A. Antioxidant properties of atypical antipsychotic drugs used in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;176(2–3):245–51.
 172. Atagun MI, Atay Canbek O. A Systematic Review of the Literature Regarding the Relationship Between Oxidative Stress and Electroconvulsive Therapy. *Alpha Psychiatry*. 2022;23(2):47–56.
 173. Manzoor S, Khan A, Hasan B, Mushtaq S, Ahmed N. Expression Analysis of 4-Hydroxynonenal Modified Proteins in Schizophrenia Brain; Relevance to Involvement in Redox Dysregulation. *Curr Proteomics*. 2022;19(1):102–13.
 174. Medina-Hernandez V, Ramos-Loyo J, Luquin S, Sanchez L, Garcia-Estrada J, Navarro-Ruiz A. Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics. *J Psychiatr Res*. 2007;41(8):652–8.
 175. Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):523–9.
 176. Ramos-Loyo J, Medina-Hernandez V, Estarron-Espinosa M, Canales-Aguirre A, Gomez-Pinedo U, Cerdan-Sanchez L. Sex differences in lipid peroxidation and fatty acid levels in recent onset schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;44:154–61.
 177. Wang DM, Chen DC, Wang L, Zhang XY. Sex differences in the association between symptoms and superoxide dismutase in patients with never-treated first-episode schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(5):325–34.
 178. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, Packer L. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol*. 2002;156(3):274–85.
 179. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.
 180. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale

- (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76.
181. Shafer A, Dazzi F. Meta-analysis of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure. *J Psychiatr Res.* 2019;115:113–20.
 182. Lim K, Peh OH, Yang Z, Rekhi G, Rapisarda A, See YM, Rashid NAA, Ang MS, Lee SA, Sim K, Huang H, Lencz T, Lee J, Lam M. Large-scale evaluation of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) symptom architecture in schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2021;62:102732.
 183. Baandrup L, Allerup P, Nielsen MØ, Düring SW, Bojesen KB, Leucht S, Galderisi S, Mucci A, Bucci P, Arango C, Díaz-Caneja CM, Dazzan P, McGuire P, Demjaha A, Ebdrup BH, Fleischhacker WW, Kahn RS, Glenthøj BY. Scalability of the Positive and Negative Syndrome Scale in first-episode schizophrenia assessed by Rasch models. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146(1):21–35.
 184. Gorwood P, Mallet J, Lancrenon S. Functional remission in schizophrenia: A FROGS-based definition and its convergent validity. *Psychiatry Res.* 2018;268:94–101.
 185. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989;(7):49–58.
 186. Lincoln TM, Dollfus S, Lyne J. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms. *Schizophr Res.* 2017;186:8–18.
 187. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull.* 1984;10(3):388–98.
 188. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(6):766–71.
 189. Weber D, Milkovic L, Bennett SJ, Griffiths HR, Zarkovic N, Grune T. Measurement of HNE-protein adducts in human plasma and serum by ELISA—Comparison of two primary antibodies. *Redox Biol.* 2013;1(1):226–33.
 190. Borovic S, Rabuzin F, Waeg G, Zarkovic N. Enzyme-linked immunosorbent assay for 4-hydroxynonenal–histidine conjugates. *Free Radic Res.* 2006;40(8):809–20.
 191. Borovic S, Rabuzin F, Waeg G, Zarkovic N. Enzyme-linked immunosorbent assay for 4-hydroxynonenal–histidine conjugates. *Free Radic Res.* 2006;40(8):809–20.
 192. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull.* 2014;40(2):314–26.

193. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016;42 Suppl 1:S90-4.
194. Davis JM. Dose equivalence of the anti-psychotic drugs. *J Psychiatr Res.* 1974;11:65–9.
195. Adamson SJ, Kay-Lambkin FJ, Baker AL, Lewin TJ, Thornton L, Kelly BJ, Sellman JD. An improved brief measure of cannabis misuse: The Cannabis Use Disorders Identification Test-Revised (CUDIT-R)☆. *Drug Alcohol Depend.* 2010;110(1–2):137–43.
196. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res.* 2000;42(3):241–7.
197. Obermeier M, Mayr A, Schennach-Wolff R, Seemuller F, Moller HJ, Riedel M, Seemüller F, Möller HJ, Riedel M. Should the PANSS Be Rescaled? *Schizophr Bull.* 2010;36(3):455–60.
198. Leucht S, Kissling W, Davis JM. The PANSS Should Be Rescaled. *Schizophr Bull.* 2010;36(3):461–2.
199. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001;25(3):463–93.
200. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Rodriguez-Martín S, Funes Moñux RM, Bravo C, De Leon-Luis JA, Saz J V., Saez MA, Guijarro LG, Lahera G, Monserrat J, Mora F, Quintero J, Bujan J, García-Honduvilla N, Alvarez-Mon M, Alvarez-Mon MA. Evidence of Increased Oxidative Stress in the Placental Tissue of Women Who Suffered an Episode of Psychosis during Pregnancy. *Antioxidants.* 2023;12(1):179.
201. Mednova IA, Smirnova LP, Vasilieva AR, Kazantseva D V., Epimakhova E V., Krotenko NM, Semke A V., Ivanova SA. Immunoglobulins G of Patients with Schizophrenia Protects from Superoxide: Pilot Results. *J Pers Med.* 2022;12(9):1449.
202. Piatoikina AS, Lyakhova AA, Semennov IV, Zhilyaeva TV, Kostina OV, Zhukova ES, Shcherbatyuk TG, Kasyanov ED, Blagonravova AS, Mazo GE. Association of antioxidant deficiency and the level of products of protein and lipid peroxidation in patients with the first episode of schizophrenia. *J Mol Neurosci.* 2022;72(2):217–25.
203. Chien YL, Hwu HG, Hwang TJ, Hsieh MH, Liu CC, Lin-Shiau SY, Liu CM.

- Clinical implications of oxidative stress in schizophrenia: Acute relapse and chronic stable phase. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2020;99:109868.
204. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, Mimura Y, Yoshida K, Iwata Y, Elsally M, Kuromiya M, Kurose S, Masuda F, Morita S, Ogyu K, Plitman E, Wada M, Miyazaki T, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakajima S. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2019;33(10):1199–214.
 205. Li M, Gao Y, Wang D, Hu X, Jiang J, Qing Y, Yang X, Cui G, Wang P, Zhang J, Sun L, Wan C. Impaired Membrane Lipid Homeostasis in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2022;48(5):1125–35.
 206. Wang K, Xiu M, Su X, Wu F, Zhang X. Association between Changes in Total Antioxidant Levels and Clinical Symptom Improvement in Patients with Antipsychotic-Naïve First-Episode Schizophrenia after 3 Months of Risperidone Monotherapy. *Antioxidants*. 2022;11(4):646.
 207. Palaniyappan L, Park MTM, Jeon P, Limongi R, Yang K, Sawa A, Théberge J. Is There a Glutathione Centered Redox Dysregulation Subtype of Schizophrenia? *Antioxidants*. 2021;10(11):1703.
 208. Yang K, Longo L, Narita Z, Cascella N, Nucifora FC Jr, Coughlin JM, Nestadt G, Sedlak TW, Mihaljevic M, Wang M, Kenkare A, Nagpal A, Sethi M, Kelly A, Di Carlo P, Kamath V, Faria A, Barker P, Sawa A. A multimodal study of a first episode psychosis cohort: potential markers of antipsychotic treatment resistance. *Mol Psychiatry*. 2022 Feb;27(2):1184-1191
 209. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde M V, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh U V, Debsikdar VB, Mahadik SP. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res*. 2003;121(2):109–22.
 210. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioğlu E, Unal S, Söğüt S, Ozyurt H, Savaş HA. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(5):995–1005.
 211. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Oxidative stress, α -tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics. *Indian J Clin Biochem*. 2006;21(2):34–8.
 212. Kropp S, Kern V, Lange K, Degner D, Hajak G, Kornhuber J, Rütther E, Emrich

- HM, Schneider U, Bleich S. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):227–31.
213. Ustundag B, Atmaca M, Kirtas O, Selek S, Metin K, Tezcan E. Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;60(4):458–64.
214. Michel TM, Thome J, Martin D, Nara K, Zwerina S, Tatschner T, Weijers HG, Koutsilieri E. Cu, Zn- and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. *J Neural Transm.* 2004;111(9):1191–201.
215. Dakhale G, Khanzode S, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology.* 2004;49(4):205–9.
216. Rukmini MS, D’Souza B, D’Souza V. Superoxide dismutase and catalase activities and their correlation with malondialdehyde in schizophrenic patients. *Indian J Clin Biochem.* 2004;19(2):114–8.
217. Cuenod M, Steullet P, Cabungcal JH, Dwir D, Khadimallah I, Klauser P, Conus P, Do KQ. Caught in vicious circles: a perspective on dynamic feed-forward loops driving oxidative stress in schizophrenia; Response to „Adaptive changes to oxidative stress in schizophrenia by Lena Palaniyappan“. *Mol Psychiatry.* 2022;27(9):3567–8.
218. Cuenod M, Steullet P, Cabungcal JH, Dwir D, Khadimallah I, Klauser P, Conus P, Do KQ. Caught in vicious circles: a perspective on dynamic feed-forward loops driving oxidative stress in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2022;27(4):1886–97.
219. Alameda L, Fournier M, Khadimallah I, Griffa A, Cleusix M, Jenni R, Ferrari C, Klauser P, Baumann PS, Cuenod M, Hagmann P, Conus P, Do KQ. Redox dysregulation as a link between childhood trauma and psychopathological and neurocognitive profile in patients with early psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(49):12495–500.
220. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:257–81.
221. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials.* 2003;24(2):182–99.
222. Malla AK, Takhar JJ, Norman RMG, Manchanda R, Cortese L, Haricharan R, Verdi M, Ahmed R. Negative symptoms in first episode non-affective psychosis. *Acta*

- Psychiatr Scand. 2002;105(6):431–9.
223. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(2):165–71.
 224. Arango C, Garibaldi G, Marder SR. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophr Res*. 2013;150(2–3):346–52.
 225. Nosé M, Barbui C, Tansella M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(7):1149–60.
 226. El-Missiry A, Elbatrawy A, El Missiry M, Moneim DA, Ali R, Essawy H. Comparing cognitive functions in medication adherent and non-adherent patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2015;70:106–12.
 227. MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Gerretsen P, Chintoh A, Remington GJ, Taylor VH, Müller DJ, Graff-Guerrero A, Hahn MK. Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia. *Front psychiatry*. 2018;9:622.
 228. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(4):286–90.
 229. Mutsatsa SH, Joyce EM, Hutton SB, Webb E, Gibbins H, Paul S, Barnes TRE. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108(6):439–46.
 230. Quach P Le, Mors O, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Nordentoft M. Predictors of poor adherence to medication among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder. *Early Interv Psychiatry*. 2009;3(1):66–74.
 231. Baylé FJ, Tessier A, Bouju S, Misdrahi D. Medication adherence in patients with psychotic disorders: an observational survey involving patients before they switch to long-acting injectable risperidone. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1333–41.
 232. Klingberg S, Schneider S, Wittorf A, Buchkremer G, Wiedemann G. Collaboration in outpatient antipsychotic drug treatment: analysis of potentially influencing factors. *Psychiatry Res*. 2008;161(2):225–34.
 233. Acosta FJ, Bosch E, Sarmiento G, Juanes N, Caballero-Hidalgo A, Mayans T. Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables. *Schizophr Res*. 2009;107(2–3):213–7.

234. Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):336–46.
235. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2000;97(2–3):137–51.
236. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* 2006;81(2–3):291–300.
237. Li XF, Zheng YL, Xiu MH, Chen DC, Kosten TR, Zhang XY. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(4):1064–7.
238. Coughlin JM, Hayes LN, Tanaka T, Xiao M, Yolken RH, Worley P, Leweke FM, Sawa A. Reduced superoxide dismutase-1 (SOD1) in cerebrospinal fluid of patients with early psychosis in association with clinical features. *Schizophr Res.* 2017;183:64–9.
239. Dudzińska E, Szymona K, Bogucki J, Koch W, Cholewińska E, Sitarz R, Ognik K. Increased Markers of Oxidative Stress and Positive Correlation Low-Grade Inflammation with Positive Symptoms in the First Episode of Schizophrenia in Drug-Naïve Patients. *J Clin Med.* 2022;11(9):2551.
240. Lang X, Wang DM, Du XD, Jia QF, Chen DC, Xiu M, Wang L, Zhang X. Elevated activity of plasma superoxide dismutase in never-treated first-episode schizophrenia patients: Associated with depressive symptoms. *Schizophr Res.* 2020;222:291–6.
241. Bai ZL, Li XS, Chen GY, Du Y, Wei ZX, Chen X, Zheng GE, Deng W, Cheng Y. Serum Oxidative Stress Marker Levels in Unmedicated and Medicated Patients with Schizophrenia. *J Mol Neurosci.* 2018;66(3):428–36.
242. Wu ZW, Yu HH, Wang X, Guan HY, Xiu MH, Zhang XY. Interrelationships Between Oxidative Stress, Cytokines, and Psychotic Symptoms and Executive Functions in Patients With Chronic Schizophrenia. *Psychosom Med.* 2021;83(5):485–91.
243. Yang H, Zhang J, Yang M, Xu L, Chen W, Sun Y, Zhang X. Catalase and interleukin-6 serum elevation in a prediction of treatment-resistance in male schizophrenia patients. *Asian J Psychiatr.* 2023;79:103400.
244. Yang M, Li J, Yang H, Yan L, Liu D, Zhu L, Zhang X. Cognitive Impairment and

- Psychopathology Are Related to Plasma Oxidative Stress in Long Term Hospitalized Patients With Chronic Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022;13.
245. Hursitoglu O, Orhan fatma ozlem, Kurutas ergul belge, Doganer A, Durmus huseyin toygun, Kopar H. Diagnostic Performance of Increased Malondialdehyde Level and Oxidative Stress in Patients with Schizophrenia. *Arch Neuropsychiatry*. 2021;
246. Huo L, Lu X, Wu F, Chang C, Ning Y, Zhang XY. Elevated activity of superoxide dismutase in male late-life schizophrenia and its correlation with clinical symptoms and cognitive deficits. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):606.
247. Guidara W, Messedi M, Naifar M, Maalej M, Grayaa S, Omri S, Ben Thabet J, Maalej M, Charfi N, Ayadi F. Predictive value of oxidative stress biomarkers in drug-free patients with schizophrenia and schizo-affective disorder. *Psychiatry Res*. 2020;293:113467.
248. MacKinley M, Ford SD, Jeon P, Théberge J, Palaniyappan L. Central Oxidative Stress and Early Vocational Outcomes in First Episode Psychosis: A 7-Tesla Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Glutathione. *Schizophr Bull*. 2022;48(4):921–30.
249. Li XR, Xiu MH, Guan XN, Wang YC, Wang J, Leung E, Zhang XY. Altered Antioxidant Defenses in Drug-Naive First Episode Patients with Schizophrenia Are Associated with Poor Treatment Response to Risperidone: 12-Week Results from a Prospective Longitudinal Study. *Neurotherapeutics*. 2021;18(2):1316–24.
250. Juchnowicz D, Dzikowski M, Rog J, Waszkiewicz N, Karakula KH, Zalewska A, Maciejczyk M, Karakula-Juchnowicz H. Pro/Antioxidant State as a Potential Biomarker of Schizophrenia. *J Clin Med*. 2021;10(18):4156.
251. Solberg DK, Refsum H, Andreassen OA, Bentsen H. A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;31(04):202–12.
252. Buosi P, Borghi FA, Lopes AM, Facincani I da S, Fernandes-Ferreira R, Oliveira-Brancati CIF, do Carmo TS, Souza DRS, da Silva DGH, de Almeida EA, de Araújo Filho GM. Oxidative stress biomarkers in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients. *Trends Psychiatry Psychother*. 2021;
253. Caldiroli A, Capuzzi E, Barkin JL, Grassi S, Esposito CM, Auxilia AM, Russo S, Tagliabue I, Carnevali GS, Mucci F, Invernizzi E, Clerici M, Buoli M. Is there an association between inflammatory/anti-oxidant markers and the presence of

- psychotic symptoms or severity of illness in mood and psychotic disorders? A multi-centric study on a drug-free sample. *Brain, Behav Immun - Heal.* 2022;22:100453.
254. Zahedi Avval F, Mahmoudi N, Nosrati Tirkani A, Jarahi L, Hamidi Alamdari D, Sadjadi SA. Determining Pro-Oxidant Antioxidant Balance (PAB) and Total Antioxidant Capacity (TAC) in Patients with Schizophrenia. *Iran J Psychiatry.* 2018;13(3):222–6.
 255. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):214–9.
 256. Guessoum SB, Le Strat Y, Dubertret C, Mallet J. A transnosographic approach of negative symptoms pathophysiology in schizophrenia and depressive disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2020;99:109862.
 257. Fišar Z. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2023;120:110626.
 258. Hayat K, Iqbal H, Malik U, Bilal U, Mushtaq S. Tea and its consumption: benefits and risks. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(7):939–54.
 259. Mitra S, Natarajan R, Ziedonis D, Fan X. Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;78:1–11.
 260. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate Jr CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 2009;11:92–109.
 261. Dietrich-Muszalska A, Kontek B. Lipid peroxidation in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64(5):469–75.
 262. Ghanizadeh A, Berk M. Molecular hydrogen: an overview of its neurobiological effects and therapeutic potential for bipolar disorder and schizophrenia. *Med Gas Res.* 2013;3(1):11.
 263. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14.
 264. Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, Kayka N, Tosun M. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub.* 2014;26(3):220–5.
 265. Pillinger T, Beck K, Stubbs B, Howes OD. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.*

- 2017;211(6):339–49.
266. Stubbs B, Firth J, Berry A, Schuch FB, Rosenbaum S, Gaughran F, Veronesse N, Williams J, Craig T, Yung AR, Vancampfort D. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophr Res.* 2016;176(2–3):431–40.
 267. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreassen OA. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):299.
 268. Berger M, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Mitchell TW, Meyer BJ, Thompson A, Yung AR, McGorry PD, Amminger GP. Relationship Between Polyunsaturated Fatty Acids and Psychopathology in the NEURAPRO Clinical Trial. *Front Psychiatry.* 2019 Jun 6;10:393.
 269. Khan S, Minihane AM, Talmud PJ, Wright JW, Murphy MC, Williams CM, Griffin BA. Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res.* 2002;43(6):979–85.
 270. Reddy RD, Yao JK. Environmental factors and membrane polyunsaturated fatty acids in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003;69(6):385–91.
 271. Simonelli-Muñoz AJ, Fortea MI, Salorio P, Gallego-Gomez JI, Sánchez-Bautista S, Balanza S. Dietary habits of patients with schizophrenia: a self-reported questionnaire survey. *Int J Ment Health Nurs.* 2012;21(3):220–8.
 272. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014;28(5):421–53.
 273. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, Fleischhacker WW, EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2013;43(12):2571–82.
 274. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:9253083.
 275. Lennartsson AK, Jonsdottir IH. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(10):1530–9.

276. González-Blanco L, Greenhalgh AMD, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller BJ, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016;174(1–3):156–60.
277. Yao JK, Dougherty GG, Reddy RD, Keshavan MS, Montrose DM, Matson WR, McEvoy J, Kaddurah-Daouk R. Homeostatic imbalance of purine catabolism in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *PLoS One.* 2010;5(3):e9508.
278. Wen S, Cheng M, Wang H, Yue J, Wang H, Li G, Zheng L, Zhong Z, Peng F. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clin Biochem.* 2012;45(1–2):49–53.
279. Malewska-Kasprzak MK, Permoda-Osip A, Rybakowski J. Disturbances of purinergic system in affective disorders and schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2019;53(3):577–87.
280. He Q, You Y, Yu L, Yao L, Lu H, Zhou X, Wu S, Chen L, Chen Y, Zhao X. Uric acid levels in subjects with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;292:113305.
281. Liu F, Du GL, Song N, Ma YT, Li XM, Gao XM, Yang YN. Hyperuricemia and its association with adiposity and dyslipidemia in Northwest China: results from cardiovascular risk survey in Xinjiang (CRS 2008-2012). *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):58.
282. Vitek L, Hubacek JA, Pajak A, Doryńska A, Kozela M, Eremiasova L, Danzig V, Stefler D, Bobak M. Association between plasma bilirubin and mortality. *Ann Hepatol.* 2019;18(2):379–85.
283. Teasdale S, Mörkl S, Müller-Stierlin AS. Nutritional psychiatry in the treatment of psychotic disorders: Current hypotheses and research challenges. *Brain, Behav Immun - Heal.* 2020;5:100070.
284. Kubatova A, Murphy TC, Combs C, Picklo MJ. Astrocytic biotransformation of trans-4-hydroxy-2-nonenal is dose-dependent. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(6):844–51.
285. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;Volume 16:519–34.
286. Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu. O darivanju. 2020 [pristupljeno 2020-05-

01]. Koliko ljudi daruje krv? Dostupno na:
<https://www.hztn.hr/hr/content/2/darivanje-krvi/14/o-darivanju/#18>

8. SAŽETAK

Uvod: Iako se veći broj istraživanja bavio povezanošću 4-hidroksi-2-nonenala (HNE-a) i psihotičnih poremećaja (PP) te iako je ta veza dobro dokumentirana, nema istraživanja koje bi analiziralo eventualnu povezanost HNE-a s kvalitetom remisije odnosno rizikom od relapsa.

Cilj istraživanja: Ispitati povezanost vrijednosti HNE-a s težinom psihotične epizode na početku i nakon tri mjeseca liječenja.

Metode: Provedena je prospektivna kohortna studija u Klinici za psihijatriju Sveti Ivan u Zagrebu i Laboratoriju za oksidacijski stres Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu na ukupno 346 uzoraka (122 ispitanika s PPx2, te 102 zdrave kontrole). Nulto vrijeme početka praćenja bilo je određeno kao datum početka bolničkog liječenja akutne psihotične epizode. Praćenje je trajalo tri mjeseca. Ciljanu populaciju činili su muškarci u dobi 18 do 45 godina s dijagnosticiranim PP. Primarni ishod u kohortnoj studiji bio je medijan ukupnog rezultata Ljestvice pozitivnih i negativnih simptoma (PANSS) nakon tri mjeseca liječenja, prilagođen za ukupni rezultat PANSS-a pri prijemu u bolnicu i moguće zbunjujuće čimbenike. Primarni ishod u ugniježđenoj presječnoj analizi bila je razlika medijana koncentracije HNE-a između ispitanika iz populacije s PP i onih iz zdrave kontrolne populacije. Osim HNE-a, oksidacijski stres se mjerio i pomoću Ukupnog antioksidacijskog kapaciteta (od engl. *Total antioxidative capacity*) TAC-a i Ukupnog oksidacijskog kapaciteta (od engl. *Total oxidative capacity*) TOC-a. Sekundarni ishodi u presječnoj analizi bile su razlike medijana koncentracije TOC-a i TAC-a između oboljelih od PP-a i zdravih muškaraca.

Rezultati: Populacija bolesnika s PP na početku liječenja akutne epizode ima povišen TOC i HNE, a snižen TAC u odnosu na populaciju bez dijagnosticiranog PP. To bi moglo ukazivati na povezanost oksidacijskog stresa s PP ili na povezanost oksidacijskog stresa s akutnom epizodom PP. U početku liječenja akutne epizode PP, TAC je povezan s negativnim psihotičnim simptomima, primarno avolicijom i anhedonijom, a TAC i TOC zajedno koreliraju s funkcionalnim sposobnostima, primarno lošim socijalnim funkcioniranjem i aktivnostima svakodnevnoga života. Nije se dokazala povezanosti HNE-a s težinom psihotičnih simptoma i funkcionalnim sposobnostima u početku liječenja akutne epizode PP-a, a također nije dokazana niti povezanost sva tri istraživana parametra oksidacijskog stresa s pozitivnim psihotičnim simptomima, agitacijom, uzbuđenjem i agresivnošću. Vrijednosti TOC-a, TAC-a i HNE-a su neovisni o učincima tromjesečnog

liječenja psihotične epizode, odnosno njihove se vrijednosti nisu promijenile nakon tri mjeseca liječenja. Rezultati istraživanja, iako nedovoljno pouzdani, ukazuju da u populaciji s PP postoji povezanost TOC-a i koncentracije mokraćne kiseline, TAC-a i ukupnog bilirubina te HNE-a i ukupnog kolesterola.

Zaključak: Bolesnici s PP imaju povišen oksidacijski stres, a on je povezan s negativnim simptomima i lošim socijalnim i svakodnevnim funkcioniranjem, ali ne i s uspjehom liječenja nakon tri mjeseca praćenja. Naše istraživanje potvrđuje mogućnost da oštećenje slobodnim radikalima može imati važnu etiopatogenetsku ulogu u razvoju psihoze.

9. SUMMARY

Introduction: Although a large number of studies dealt with the connection between 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) and psychotic disorders and although this connection is well documented, there is no research that would analyze the possible connection of HNE with the quality of remission or the risk of relapse.

Aim of the study: To examine the association of HNE values with the severity of the psychotic episode at the beginning and after three months of treatment.

Methods: A prospective cohort study was conducted at the University Psychiatric Clinic Sveti Ivan in Zagreb and the Oxidative Stress Laboratory in the Institute „Ruđer Bošković“ in Zagreb on 346 samples (122 subjects with PPx2 and 102 healthy controls). Time zero of the follow-up start was determined as the date of the start of hospital treatment for an acute psychotic episode. The follow-up lasted three months. The target population consisted of men aged 18 to 45 with diagnosed PP. The primary outcome in the cohort study was the median Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) total score after three months of treatment, adjusted for PANSS total score at hospital admission and possible confounding factors. The primary outcome in the cross-sectional analysis was the difference in the median HNE concentration between subjects from the PP population and those from the healthy control population. In addition to HNE, oxidative stress was also measured using the Total Antioxidative Capacity -TAC and the Total Oxidative Capacity- TOC. Secondary outcomes in the cross-sectional analysis were the differences in median concentrations of TOC and TAC between subjects from the PP population and those from the healthy control population.

Results: The population of patients with PP at the beginning of treatment of an acute episode has elevated TOC and HNE, and decreased TAC compared to the population without diagnosed PP. This could indicate the association of oxidative stress with PP or the association of oxidative stress with an acute episode of PP. At the beginning of the treatment of an acute episode of PP, TAC is associated with negative psychotic symptoms, primarily avolition and anhedonia, and TAC and TOC together correlate with functional abilities, primarily poor social functioning and activities of daily living. No association of HNE with the severity of psychotic symptoms and functional abilities at the beginning of treatment of an acute episode of PP was proven, and the association of all three investigated parameters of oxidative stress with positive psychotic symptoms, agitation, excitation and aggressiveness was also not proven. The values of TOC, TAC, and HNE are

independent from the effects of the three-month treatment of the psychotic episode, i.e. their values did not change after three months of treatment.

Conclusion: PP patients have elevated oxidative stress, and it is associated with negative symptoms and poor social and daily functioning. The elevation does not correlate with treatment success after a three month follow-up. Our research confirms the possibility that free radical damage can play an important etiopathogenetic role in the development of psychosis.

10. PRILOZI

10.1. Pretraživanje literature

Tablica 17. Pretraživanje literature o povezanosti HNE i PP; Medline, 15.2.2023; bez ograničenja osim navedenih u tablici

Izvor	ID	Cilj	Algoritam	Ukupno	Sustavni pregled	Drugi pregled	Primarne studije
A	#1	P	("Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh] OI "Schizophrenia"[Mesh] OI "Psychotic Disorders"[Mesh] OI schizophrenia OI psychosis OI psychotic)				
	#2	E	("4-hydroxy-2-nonenal" [Supplementary Concept] OI HNE OI 4-hydroxy-2-nonenal OI 4-hydroxynonenal)	6266/ 1434*	7/5	474/ 91	5785/ 1338
			#1 AND 2	12/3	0	4/0	3
B			(ALL=(schizophrenia OI psychosis OI psychotic)) AND ALL=((HNE OI 4-hydroxy-2-nonenal OI 4- hydroxynonenal))	21/11	0	4/0	17/11

Izvor: A, Medline; B, Web of Science; C, Scopus; D, PsycINFO; E, Google Scholar

* Prvi broj je broj članaka bez vremenskog ograničenja, a drugi je broj članaka u posljednjih pet godina

Filter za sustavne preglede u PubMed: AND (meta-analysis[Filter] OI systematicreview[Filter])

Filter za sustavne preglede u Web of Science: AND (ALL=("systematic review" OI "meta analysis" OI meta-analysis))

10.2. Upitnik

10.2.1. PANSS

Procjena:

1 = odsutno, 2 = minimalno, 3 = slabo, 4 = umjereno, 5 = umjereno jako, 6 = jako,

7 = izrazito jako

Pozitivni simptomi	Upišite procjenu
P1. SUMANUTOSTI. Vjervovanja koja su neosnovana, nerealna i idiosinkrazijska. Osnova za procjenu: sadržaj misli iskazan tijekom intervjua i njihov utjecaj na socijalne odnose i ponašanje kako je navedeno od medicinskog osoblja i obitelji.	
P2. KONCEPTUALNA DEZORGANIZACIJA. Dezorganizirani proces mišljenja karakteriziran prekidanjem slijeda, npr. opširnost, tangencijalnost, slabe asocijacije, pogrešno zaključivanje, krupne nelogičnosti i blokirano mišljenje. Osnova za procjenu: kognitivno-verbalni procesi primijećeni tijekom intervjua.	
P3. HALUCINATORNO PONAŠANJE. Verbalni iskazi ili ponašanje koje upućuje na percepciju koja nije posljedica vanjskih podražaja. Ovo se može pojaviti u auditornom, vizualnom, olfaktornom ili somatskom području. Osnova za procjenu: verbalni iskaz i fizičke manifestacije tijekom intervjua te izvještaj medicinskog osoblja i obitelji o bolesnikovom ponašanju.	
P4. UZBUĐENJE. Hiperaktivnost koja se očituje kao ubrzano motoričko ponašanje, pojačano reagiranje na podražaje, pojačana budnost ili neumjerena labilnost raspoloženja. Osnova za procjenu: manifestacije ponašanja tijekom intervjua te izvještaji dobiveni od medicinskog osoblja i obitelji.	
P5. GRANDIOZNOST. Pretjerano mišljenje o sebi i nerealna uvjerenja o superiornosti, uključujući i deluzije o izuzetnim sposobnostima, bogatstvu, znanju, slavi, moći i moralnim vrijednostima. Osnova za procjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema izvještajima medicinskog osoblja i obitelji.	
P6. SUMNJIČAVOST/PROGANJANJE. Nerealne i pretjerane ideje proganjanja očituju se u oprezu, nepovjerljivom stavu, sumnjičavom hipervigilitetu ili u otvorenim deluzijama da bolesniku drugi žele nanijeti zlo. Osnova za procjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua i njihov utjecaj na ponašanje prema izvještajima medicinskog osoblja i obitelji.	
P7. NEPRIJATELJSTVO. Verbalne i neverbalne ekspresije ljutnje i odbijanja uključujući sarkazam, pasivno agresivno ponašanje, verbalno zlostavljanje i vrijeđanje. Osnova za procjenu: interpersonalno ponašanje zapaženo tijekom intervjua te izvještaj medicinskog osoblja i obitelji.	

Negativni simptomi	Upišite procjenu
<p>N1. AFEKT TUPOSTI. Smanjeno emocionalno odgovaranje karakterizirano redukcijom facijalnih ekspresija, modulacije osjećaja i komunikacijskih gesti. Osnova za procjenu: zamjećivanje fizičkih manifestacija, afektivnog tona i emocionalnog odgovora tijekom intervjua.</p>	
<p>N2. EMOCIONALNO POVLAČENJE. Nedostatak interesa, uključivanja i afektivnog odnosa prema životnim zbivanjima. Osnova za procjenu: izvještaji o funkcioniranju dobiveni od medicinskog osoblja i opservacija interpersonalnog ponašanja tijekom intervjua.</p>	
<p>N3. SIROMAŠTVO ODNOSA/LOŠ TRANSFER. Odsutnost interpersonalne empatije, otvorenosti u komunikaciji, interesa, bliskosti i uključivanja u intervju. To se očituje u interpersonalnom distanciranju i smanjenoj verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji. Osnova za procjenu: interpersonalno ponašanje tijekom intervjua.</p>	
<p>N4. PASIVNOST/APATIČNO SOCIJALNO POVLAČENJE. Smanjeni interes i inicijativa u socijalnim interakcijama zbog pasivnosti, apatije, pomanjkanja energije i bezvoljnosti. To dovodi do smanjenog interpersonalnog angažiranja i zanemarivanja svakodnevnih aktivnosti. Osnova za procjenu: izvještaji o socijalnom ponašanju od medicinskog osoblja i obitelji.</p>	
<p>N5. TEŠKOĆE U APSTRAKTNOM MIŠLJENJU. Smanjena upotreba apstraktno-simboličnog načina mišljenja, što se vidi kao teškoća u klasificiranju, formiranju generalizacija i nadilaženju konkretnog i egocentričnog mišljenja pri rješavanju problemnih zadataka. Osnova za procjenu: odgovori na pitanja o sličnostima i interpretacija poslovice, uporaba konkretne nasuprot apstraktnoj formi tijekom intervjua.</p>	
<p>N6. NEDOSTATAK SPONTANOSTI I NESMETANOG ODVIJANJA KONVERZACIJE. Smanjenje normalnog tijeka komunikacije povezano s apatijom, avolucijom, obrambenim stavom i kognitivnim deficitom. To se manifestira kroz smanjenu fluidnost i produktivnost verbalno-interakcijskog procesa. Osnova za procjenu: kognitivno-verbalni procesi zapaženi tijekom intervjua.</p>	
<p>N7. STEREOTIPNO MIŠLJENJE. Smanjena fluidnost, spontanost i fleksibilnost razmišljanja vidljiva u rigidnom, siromašnom i ponavljajućem sadržaju misli. Osnova za procjenu: kognitivno-verbalni procesi zamijećeni tijekom intervjua.</p>	

Generalni simptomi	Upišite procjenu
G1. SOMATSKE BRIGE. Fizičke pritužbe ili uvjerenja o tjelesnoj bolesti ili poremećenom funkcioniranju. Ovo može varirati od nejasnog osjećaja bolesti do jasnih deluzija o katastrofičnoj fizičkoj bolesti. Osnova za procjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.	
G2. ANKSIOZNOST. Subjektivno iskustvo nervoze, brige, bojazni ili nemira koje varira od pretjerane brige za budućnost ili sadašnjost do osjećaja panike. Osnova za procjenu: verbalni izvještaj tijekom intervjua i odgovarajuće fizičke manifestacije.	
G3. OSJEĆAJ KRIVNJE. Grižnja savjesti ili samooptuživanje za realne ili umišljene pogreške u prošlosti. Osnova za procjenu: verbalni izvještaj osjećaja krivnje tijekom intervjua te utjecaj na stavove i misli.	
G4. TENZIJA/NAPETOST. Očite fizičke manifestacije straha, anksioznosti i agitacije kao što su tremor, ukočenost, obilno znojenje i nemir. Osnova za procjenu: verbalni izvještaj koji ukazuje na anksioznost i, stoga, ozbiljnost fizičkih manifestacija tenzije zamijećene tijekom intervjua.	
G5. MANIRIZMI I STAV TIJELA. Neprirodni pokreti ili držanje karakterizirani čudnim, nadmenim, neorganiziranim i bizarnim izgledom. Osnova za procjenu: opservacija fizičkih manifestacija tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.	
G6. DEPRESIJA. Osjećaj tuge, obeshrabrenosti, bespomoćnosti i pesimizma. Osnova za procjenu: verbalni izvještaj depresivnog stanja tijekom intervjua te njegov utjecaj na stavove i ponašanje prema izvještajima medicinskog osoblja i obitelji.	
G7. MOTORIČKA RETARDACIJA. Smanjenje motoričke aktivnosti koja se očituje u usporavanju ili smanjenju pokreta i govora, smanjenom reagiranju na podražaje i reduciranom tonusu mišića. Osnova za procjenu: manifestacije tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.	
G8. NESURADNJA. Aktivno odbijanje povodjenja za tuđom voljom uključujući ispitivača, bolničko osoblje ili obitelj, što može biti povezano s nepovjerenjem, obrambenim stavom, tvrdoglavošću, negativizmom, odbijanjem autoriteta, neprijateljstvom ili ratobornošću. Osnova za procjenu: interpersonalno ponašanje tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.	
G9. NEOBIČAN SADRŽAJ MISLI. Mišljenje je karakterizirano čudnim, fantastičnim ili bizarnim idejama, a varira od onih koje su atipične do onih koje su poremećene, nelogične i apsurdne. Osnova za procjenu: sadržaj misli zapažen tijekom intervjua.	
G10. DEZORIJENTACIJA. Nedostatak svjesnosti za svoj odnos s okolinom, uključujući osobe, mjesto i vrijeme, a može nastati zbog zbunjenosti i povučeniosti. Osnova za procjenu: odgovori na pitanja o orijentaciji tijekom intervjua.	
G11. SLABA PAŽNJA. Nedostatak u fokusiranju budnosti manifestiran kroz slabu koncentraciju, odvlačenje pažnje zbog internih ili eksternih podražaja te poteškoće pri zadržavanju ili prebacivanju fokusa na nove podražaje. Osnova za procjenu: manifestacije tijekom intervjua.	
G12. NEDOSTATAK PROCJENE I UVIDA. Smanjenje svjesnosti ili razumijevanja vlastitog psihijatrijskog stanja i životne situacije. To se očituje u	

teškoći prepoznavanja prošle ili sadašnje psihijatrijske bolesti ili simptoma, negiranje potrebe za psihijatrijskom hospitalizacijom ili liječenjem, odluke karakterizira slabo očekivanje posljedica te nerealno kratkotrajno i dugotrajno planiranje. Osnova za procjenu: sadržaj misli izražen tijekom intervjua.	
G13. POREMEĆAJ VOLJE. Poremećaj u voljnoj inicijativi, održavanju i kontroliranju vlastitih misli, ponašanja, pokreta i govora. Osnova za procjenu: sadržaj misli i ponašanje manifestirano tijekom intervjua.	
G14. SLABA KONTROLA IMPULSA. Poremećena regulacija i kontrola djelovanja po unutarnjim porivima što dovodi do naglih, nemoduliranih, samovoljnih ili pogrešno usmjerenih izljeva napetosti i emocija bez obzira na posljedice. Osnova za procjenu: ponašanje tijekom intervjua te izvještaji medicinskog osoblja i obitelji.	
G15. ZAOKUPLJENOST. Preokupiranost interno izazvanim mislima i osjećajima te autističnom doživljajima na štetu orijentiranosti prema stvarnosti i adaptivnog ponašanja. Osnova za procjenu: interpersonalno ponašanje zamijećeno tijekom intervjua.	
G16. AKTIVNO SOCIJALNO IZBJEGAVANJE. Smanjena socijalna angažiranost povezana s nerealnim strahom, neprijateljstvom i nepovjerenjem. Osnova za procjenu: izvještaj medicinskog osoblja ili obitelji o socijalnom funkcioniranju.	

10.2.2. FROGS

Procjena:

1 = ne obavlja, 2 = obavlja djelomično, 3 = obavlja u značajnoj mjeri, 4 = obavlja gotovo u potpunosti, 5 = obavlja izvrsno

I - SVAKODNEVNI ŽIVOT (DL)	Upišite procjenu
1. OSOBNA NJEGA I IZGLED: osobna prezentacija, osobna higijena i standard odijevanja primjeren bolesnikovom prijašnjem životu i sociokulturnim standardima	
2. PREHRANA: sposobnost osiguravanja pravilnih obroka (čuvanje hrane, organizacija) i/ili praćenja dnevnih ritmova bolesnikove obitelji ili mjesta boravka	
3. KUĆANSTVO: održavanje mjesta boravka (kućni poslovi), pranje rublja, pranje, čistoća, odnošenje smeća) pospremanje, stanje mjesta boravka	
4. ADMINISTRATIVNO I FINACIJSKO UPRAVLJANJE: organizacija dnevnih troškova, plaćanje računa, odgovaranje na pisma, približavanje organizacijama, poznavanje njegovih prava, upravljanje svojim posjedima	
5. PUTOVANJE I KOMUNIKACIJA: načini prijevoza, putovanja, upotreba uobičajenih informacijskih i komunikacijskih izvora	
II - AKTIVNOSTI (AC)	Upišite procjenu
6. OSOBNE AKTIVNOSTI: sudjelovanje u aktivnostima (sport, čitanje, hobiji, fizičke aktivnosti, kućni ljubimci), organiziranje slobodnog vremena	
7. DRUŠTVENE AKTIVNOSTI: sudjelovanje u društvenim i slobodnim aktivnostima	
8. STUDIRANJE ILI RAD: ponovno traženje ili ponovno pohađanje škole, radne grupe ili profesionalnog položaja, ponovno pronalaženje ili preuzimanje posla, integracija u radni život	
III - ODNOSI (R)	Upišite procjenu
9. OBITELJ, PRIJATELJI: učestalost kvalitetnih druženja	
10. LJUBAVNI I SEKSUALNI ŽIVOT: želja pacijenta da uđe (ili ne) u vezu i nastavi je njenim prirodnim tijekom: prihvatljivo seksualno ponašanje koliko je to moguće procijeniti	
11. SOCIJALNA MREŽA: (trgovci u dućanima, susjedi, itd.) odnosi potrebni za održavanje skladne uključenosti u društvo (npr. kvaliteta odnosa sa susjedima)	
12. ODSUTNOST ANTISOCIJALNOG ILI NASILNIČKOG PONAŠANJA: nepostojanje kršenja zakona i/ili ozbiljnog ili ponovljenog nasilnog ponašanja	
13. EMPATIJA I POMOĆ DRUGIMA: interes za druge; inicijative za pomoći drugima	
IV - KVALITETA PRILAGODBE (QA)	Upišite procjenu
14. ODNOS PREMA BOLESTI I LIJEČENJU: uvid u bolest i šta ju uzrokuje, upozoravajuće znakove relapsa i mjere njihove kontrole, suradljivost s liječenjem	

15. PRILAGODBA NA STRES I NEPREDVIDENE OKOLNOSTI: dobra emocionalna kontrola, prepoznavanje čimbenika stresa i učinkoviti mehanizmi suočavanja sa stresom	
16. SAMOPOŠTOVANJE I OSJEĆAJ NEOVISNOSTI: samosvijest i individualnost, suočavanje s tuđim kritikama	
V - ZDRAVLJE I LIJEČENJE (HT)	Upišite procjenu
17. ODNOS PREMA BOLESTI I LIJEČENJU: uvid u bolest i šta ju uzrokuje, upozoravajuće znakove relapsa i mjere njihove kontrole, suradljivost s liječenjem	
18. PREUZIMANJE ODGOVORNOSTI ZA OSOBNO ZDRAVLJE: osjetljivost na tjelesne simptome i znakove, higijenske navike povezane sa zdravljem (održavanje dobrog zdravlja, dentalna higijena, posjeti liječniku za kontrolu i praćenje, cijepljenje) smanjivanje ili odustajanje od alkohola, pušenja i/ili ilegalnih droga	
19. POŠTIVANJE BIOLOŠKIH RITMOVA: poštivanje bioloških ritmova (budnost i spavanje) i svakodnevnih životnih ritmova (poput obroka itd.)	
20. FUNKCIONALNI UTJECAJ SEKUNDARNIH UČINAKA LIJEČENJA (UČINCI NA RASPOLOŽENJE TE NA KOGNITIVNE, NEUROLOŠKE, METABOLIČKE FUNKCIJE): utjecaj sekundarnih učinaka liječenja na kvalitetu funkcionalne remisije i rizik od stigmatizacije	

10.2.3. CUDIT

CUD0. Jeste li na bilo koji način koristili kanabis, tijekom posljednjih šest mjeseci?

- 0 - ne
- 1 - da

CUD1. Koliko često koristite kanabis?

- 0 - nikada
- 1 - jednom mjesečno ili rjeđe
- 2 - dva do četiri puta mjesečno
- 3 - dva do tri puta tjedno
- 4 - četiri ili više puta tjedno

CUD2. Koliko ste sati obično bili pod djelovanjem kanabisa tijekom tipičnog dana kada ste ga koristili?

- 0 - manje od 1
- 1 - jedan do dva
- 2 - tri do četiri
- 3 - pet do šest
- 4 - sedam ili više

CUD3. Tijekom posljednjih šest mjeseci koliko često vam se dogodilo da niste u stanju prestati koristiti kanabis nakon što započnete?

- 0 - nikada
- 1 - rjeđe od jednom mjesečno
- 2 - mjesečno
- 3 - tjedno
- 4 - dnevno ili gotovo svaki dan

CUD4. Tijekom posljednjih šest mjeseci koliko često ste propustili obaviti što se od vas normalno očekuje, zato jer ste koristili kanabis?

- 0 - nikada
- 1 - rjeđe od jednom mjesečno
- 2 - mjesečno
- 3 - tjedno
- 4 - dnevno ili gotovo svaki dan

CUD5. Tijekom posljednjih šest mjeseci jeste li puno svog vremena posvetili nabavljanju, upotrebi i oporavljanju od upotrebe kanabisa?

- 0 - nikada
- 1 - rjeđe od jednom mjesečno
- 2 - mjesečno
- 3 - tjedno
- 4 - dnevno ili gotovo svaki dan

CUD6. Tijekom posljednjih šest mjeseci koliko često ste imali problema s pamćenjem ili koncentracijom nakon upotrebe kanabisa?

- 0 - nikada

- 1 - rjeđe od jednom mjesečno
- 2 - mjesečno
- 3 - tjedno
- 4 - dnevno ili gotovo svaki dan

CUD7. Koliko često koristite kanabis u situacijama koje mogu biti fizički opasne, kao što vožnja, upravljanje strojevima ili briga o djeci?

- 0 - nikada
- 1 - rjeđe od jednom mjesečno
- 2 - mjesečno
- 3 - tjedno
- 4 - dnevno ili gotovo svaki dan

CUD8. Jeste li ikada pomislili smanjiti ili prestati upotrebljavati kanabis?

- 0 - nikada
- 1 - da, ali ne tijekom posljednjih šest mjeseci
- 1 - da, tijekom posljednjih šest mjeseci

10.2.4. MARS

MARS1. Da li ikad zaboravite uzeti svoj lijek?

- 0 - ne
- 1 - da

MARS2. Jeste li ponekad nemarni s uzimanjem svog lijeka?

- 0 - ne
- 1 - da

MARS3. Kad se osjećate bolje, da li ponekad prestanete uzimati lijek?

- 0 - ne
- 1 - da

MARS4. Ponekad kad se osjetite loše kad uzmete lijek, da li ga prestanete uzimati?

- 0 - ne
- 1 - da

MARS5. Uzimam svoj lijek samo kad mi je loše.

- 0 - ne
- 1 - da

MARS6. Neprirodno je da mi misli i tijelo kontroliraju lijekovi.

- 0 - ne
- 1 - da

MARS7. Kad uzimam lijekove misli su mi jasnije.

- 0 - ne
- 1 - da

MARS8. Ako redovito uzimam lijekove mogu spriječiti da mi bude lošije.

0 - ne
1 - da

MARS9. Na lijekovima se osjećam čudno, kao zombi.

0 - ne
1 - da

MARS10. Lijekovi čine da se osjećam umorno i tromo.

0 - ne
1 - da

11. ŽIVOTOPIS

Mirela Ćelić Ružić rođena je 14. studenog 1978. godine u Vinkovcima gdje je završila osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje u gimnaziji Matija Antun Reljković. Udana je i majka je dvoje djece, Jane i Roka. Nakon što je diplomirala na Medicinskom fakulteta u Zagrebu 2005. godine, odradila je jednogodišnji staž u Klinici za psihijatriju Vrapče. Specijalizaciju iz psihijatrije započela je 2007. godine kao specijalizant OŽB Vinkovci, a specijalistički ispit je položila u Klinici za psihijatriju Vrapče 2011.godine, te stekla naziv specijalista psihijatrije. Od 2012. do 2016. godine radi kao specijalist psihijatar na Akutnom muškom odjelu biologijske psihijatrije u NPB Ivan Barbot Popovača. Od 2016. godine radi kao specijalist psihijatar na muškom Zavodu integrativne psihijatrije Klinike za psihijatriju Sveti Ivan u Zagrebu. Od 2022. godine je Voditeljica istog odjela.

Završila je Uvodnik iz grupne analize te pet semestara Integrativne psihoterapije od 2011. do 2012. godine. Od 2013. do 2018. godine pohađala je edukaciju iz Individualne psihoanalitičke psihoterapije. Na današnji dan ostale su joj za završiti supervizije.

2015.godine upisala je poslijediplomski doktorski studij Biomolekularne bioznanosti (MOBI) na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Institut Ruđer Bošković u Zagrebu. Od 2018. do 2020. godine pohađala je program subspecijalizacije iz Biologijske psihijatrije. 2019. godine položila je subspecijalistički ispit iz Psihoterapije, a 2020.godine položila je i subspecijalistički ispit iz Biologijske psihijatrije.

25.veljače 2022. godine izabrana je za asistenticu u naslovnom zvanju (KLASA: 003-06/21-04/18, ur.broj: 2158/97-05-21-42 od 30.lipnja 2021.godine) na Fakultetu dentalne medicine u Osijeku na Katedri za psihijatriju i neurologiju.

Sudjelovala je na brojnim inozemnim i hrvatskim psihijatrijskim kongresima s poster i usmenim prezentacijama.

Objavila je više znanstvenih publikacija, sažetaka i kongresnih priopćenja, te sudjelovala kao autor poglavlja u knjizi „ Psihoterapija psihoza u psihoterapijskim ustanovama“ autorice B.R.Petrović i sur., izdane 2019.g. u Medicinskoj nakladi, ISBN 978-953-176-909-0.

Sudjelovala je u međunarodnom projektu „The mHealth Psycho-Educational Intervention Versus Antipsychotic-Induced Side Effects (mPIVAS) project“.

Članica je Hrvatskog psihijatrijskog društva, Europskog psihijatrijskog društva, Hrvatskog društva za psihoanalitičku psihoterapiju, Hrvatskog društva za neurostimulaciju mozga, Hrvatskog katoličkog liječničkog društva.

Ima višegodišnje iskustvo u provođenju više kliničkih ispitivanja kao *rater i sub-investigator* iz područja psihotičnih poremećaja, shizofrenije, bipolarnog afektivnog poremećaja, depresije i Transkranijalne magnetske stimulacije.

Publikacije:

1. Šimunović Filipčić I, Gereš N, Orgulan I, M.Celic Ruzic et al. Overview of Studies on the Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Severity of Symptoms of Major Depressive Disorder, Conducted in University Psychiatric Hospital Sveti Ivan 2016-2022. *Psychiatr Danub.* 2022;34(Suppl 3):7-9.
2. Gereš, Natko and Ivezić, Ena and Grošić, Vladimir and Belak Škugor, Sanja and Cvitanušić, Slobodanka and Markotić, Alemka and Vuk Pisk, Sandra Vuk and Čelić-Ružić, Mirela and Filipčić, Igor, Validation of the Croatian Version of the COVID-19 Peritraumatic Distress Index Scale with a Sample of the Medical and Non-Medical Staff from Two Hospitals. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3999105> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3999105>
3. Rossini Gajšak L, Vogrinc Ž, Čelić Ružić M, et al. Salivary cortisol response to psychosocial stress in patients with first-episode psychosis. *Croat Med J.* 2021;62(1):80-89. doi:10.3325/cmj.2021.62.80
4. Filipčić I, Šimunović Filipčić I, Sučić S, et al. A pilot investigation of accelerated deep transcranial magnetic stimulation protocols in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(1):49-59. doi:10.1007/s00406-020-01141-y
5. Bosak K, Coha S, Jelavić S, et al. Time from the Admission as the Predictor of Aggressive Behavior of Inpatients with Schizophrenia Spectrum Disorder. *Psychiatr Q.* 2020;91(2):603-614. doi:10.1007/s11126-020-09725-6
6. Rojnic Kuzman M, Makaric P, Bosnjak Kuharic D, et al. Integration of complementary biomarkers in patients with first episode psychosis: research protocol of a prospective follow up study. *Psychiatr Danub.* 2019;31(2):162-171. doi:10.24869/psyd.2019.162
7. Gajsak, L. R., Ruzic, M. C., Makar, A. K., & Kuzman, M. R. (2017). Impact of environmental influence and vulnerability to stress in the development of first psychotic episode. *European Psychiatry, 41*(S1), S277-S278.
8. Rojnic Kuzman M, Andlauer O, Burmeister K, et al. Effective assessment of psychotropic medication side effects using PsyLOG mobile application. *Schizophr Res.* 2018;192:211-212. doi:10.1016/j.schres.2017.04.038
9. Gajsak, L. R., Ruzic, M. C., & Kuzman, M. R. (2016). Impact of childhood traumatization and vulnerability to stress in the development of first psychotic episode. *European Neuropsychopharmacology, 2*(26), S205-S206.
10. Gajsak, L. R., Ruzic, M. C., & Kuzman, M. R. (2016). Impact of vulnerability to stress in the development and course of first psychotic episode. *European Psychiatry, 33*(S1), S585-S585.