

# Imunološki aspekt shizofrenije

---

Ivek, Ida

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:594021>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-09**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ida Ivek**

**Imunološki aspekt shizofrenije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Martine Rojnić Kuzman, dr. med. te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./20.

## Popis i objašnjenje kratica i pokrata

ACTH	adrenokortikotropni hormon
ADHD	poremećaj deficita pažnje s hiperaktivnošću (eng. <i>Attention deficit hyperactivity disorder</i> )
BA	Brodmannova area
BDNF	moždani neurotrofni faktor (eng. <i>brain derived neurothropic factor</i> )
BMI	tjelesno-maseni indeks (eng. <i>body-mass index</i> )
CBD	kanabidiol
C-HR	stanje klinički visokog rizika za razvoj psihoze (eng. <i>clinical high risk</i> )
CIRS	kompensatorni imunoregulatorni refleksni sustav (eng. <i>compensatory immune-regulatory reflex system</i> )
CMV	citomegalovirus
CNR-1	kanabinoidni receptor tipa 1
CNR-2	kanabinoidni receptor tipa 2
CNV	polimorfizmi kopije broja varijacija (eng. <i>copy number variants</i> )
COMT	katehol-O-metiltransferaza
COX-1	ciklooksigenaza tipa 1 (eng. <i>cyclooxygenase-1</i> )
COX-2	ciklooksigenaza tipa 2 (eng. <i>cyclooxygenase-2</i> )
CRH	kortikotropin-oslobađajući hormon (eng. <i>corticotropin-releasing hormone</i> )
CRP	C-reaktivni protein
D2-5HT2a	dopaminsko-serotoninski antagonisti
DHA	dokozaheksaenska kiselina
DNA	deoksiribonukleinske kiseline (eng. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DRD2	dopaminski receptor D2
DSM-5	<i>Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje</i> , 5. izdanje
EPA	eikosapentaenoična kiselina
FEP	prva psihotična epizoda (eng. <i>first-episode psychosis</i> )
GABA	gama-aminomaslačna kiselina (eng. <i>gamma-aminobutyric acid</i> )
GAF skala	Skala globalne procjene funkcionalnosti (eng. <i>Global Assessment of Functioning Scale</i> )
G-HR	stanje genetički visokog rizika za razvoj psihoze (eng. <i>genetic high risk</i> )

GWAS	studije cjelogenomskih asocijacija (eng. <i>genome-wide association studies</i> )
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	hidrogen peroksid
HDL	lipoproteini velike gustoće (eng. <i>high-density lipoprotein</i> )
HHA os	hipotalamo-hipofizno-adrenalna os
HLA-sustav	sustav humanih limfocitnih antigena (eng. <i>Human Leukocyte Antigens</i> )
HMG-CoA	hidroksi-metilglutaril koenzim A
HSV-2	herpes simplex virus tip 2
IDO-1	indoleamin-2,3-dioksidogenaza tipa 1
IDO-2	indoleamin-2,3-dioksidogenaza tipa 2
IFN- $\gamma$	interferon gama
IL-10	interleukin 10
IL-12	interleukin 12
IL-17	interleukin 17
IL-1 $\beta$	interleukin 1 beta
IL-2	interleukin 2
IL-4	interleukin 4
IL-5	interleukin 5
IL-6	interleukin 6
iMGs	inducirane stanice nalik na mikrogliju (eng. <i>induced microglia-like cells</i> )
IRS	sustav imunološkog upalnog odgovora (eng. <i>immune-inflammatory response system</i> )
KAT	kinurenin aminotransferaza
KMB	krvno-moždana barijera
KMO	kinurenin-3-monooksigenaza
KYNA	kinureninska kiselina (eng. <i>kynurenic acid</i> )
LDL	lipoproteini male gustoće (eng. <i>low-density lipoprotein</i> )
LPS	lipopolisaharid
MeSH	rječnik medicinskog nazivlja (eng. <i>Medical Subject Headings</i> )
MHC	sustav tkivne podudarnosti (eng. <i>Major Histocompatibility Complex</i> )
MIA	aktivacija maternalnog imunološkog sustava (eng. <i>maternal immune system activation</i> )
MKB-10	<i>Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema</i> , 10. revizija

MR	magnetska rezonancija
NFκB	nuklearni faktor-κB
NMDA	N-metil-D-aspartat
NMDAR	N-metil-D-aspartatni receptor
NO	dušićni oksid
NOS	NO sintaza (eng. <i>nitric oxide synthase</i> )
NRG	neuregulin
NSAR	nesteroidni antireumatici
O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	superoksid
OH <sup>•</sup>	hidroksil
PANSS skala	Pozitivna i negativna sindromska skala (eng. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> )
PET	pozitronska emisijska tomografija
PGE	prostaglandin E
PGG <sub>2</sub>	prostaglandin G <sub>2</sub>
PGH <sub>2</sub>	prostaglandin H <sub>2</sub>
PPAR-γ	peroksisom proliferirajući receptor gama
PRS	rizika za razvoj poligenske bolesti (eng. <i>polygenic risk score</i> )
QUIN	kinolinska kiselina
RA	reumatoidni artritis
RNA	ribonukleinska kiselina (eng. <i>ribonucleic acid</i> )
sIL-2R	receptor za IL-2
sIL-1Ra	antagonist receptora za interleukin 1
SNP	jednonukleotidni polimorfizam (eng. <i>single nucleotide polymorphism</i> )
SŽS	središnji živčani sustav
TDO-2	triptofan-2,3-dioksigenaza tipa 2
TGF-β	transformirajući faktor rasta beta
TH	pomoćnički limfociti T (eng. <i>T helper cells</i> )
TNF-α	tumor nekrotizirajući faktor alfa
Treg	regulatorni limfociti T
TSPO	translokator protein-18-kd
VEGF	vaskularni endotelni faktor rasta
α7-nAChR	α-7-nikotinski acetilholinski receptor

$\Delta^9$ THC

$\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol

## Sadržaj

Sažetak.....	I
Summary.....	II
I) UVOD.....	1
II) METODE.....	3
III) PREGLED REZULTATA.....	4
1. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI ETIOPATOGENEZE.....	4
1.1. IMUNOLOŠKA DISFUNKCIJA U SHIZOFRENIJI .....	4
1.1.1. OSNOVE IMUNOLOGIJE .....	4
1.1.2. ABNORMALNOSTI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA .....	5
1.1.3. GLIJA .....	6
1.1.3.1. MIKROGLIJA.....	6
1.1.3.2. MAKROGLIJA .....	7
1.1.4. GLIJALNA AKTIVACIJA.....	8
1.2. GENETIKA.....	9
1.2.1. IMUNOGENETIKA .....	12
1.3. OKOLIŠ I SHIZOFRENIJA .....	14
1.3.1. MATERNALNI STRES I PRENATALNI UČINCI .....	14
1.3.1.1. PSIHO SOCIJALNI STRES.....	15
1.3.1.2. KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI .....	16
1.3.1.2.1. INFEKCIJE .....	16
1.3.1.3. PREUHRANJENOST .....	18
1.4. OKSIDATIVNI STRES.....	18
1.4.1. OKSIDATIVNI STRES U SHIZOFRENIJI.....	19
1.5. DISBALANS U METABOLIZMU TRIPTOFANA – VEZA IZMEĐU IMUNOLOŠKE HIPOTEZE I NEUROTRANSMITERSKE DISFUNKCIJE.....	21
1.5.1 NEUROKEMIJSKE KARAKTERISTIKE SHIZOFRENIJE.....	21
1.5.1.1. DOPAMINSKA HIPOTEZA.....	21
1.5.1.2. GLUTAMATNA HIPOTEZA.....	21
1.5.1.3. GABA.....	22
1.5.2. METABOLIZAM TRIPTOFANA.....	23
2. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI KOJI OPISUJU KLINIČKI TIJEK BOLESTI.....	26



2.1. KLINIČKI TIJEK BOLESTI .....	26
2.2. MORFOLOŠKE PROMJENE .....	28
2.3. UPALNI BIOMARKERI.....	32
2.3.1. PERIFERNI BIOMARKERI.....	33
2.3.1.1. KLINIČKI VISOK RIZIK ZA RAZVOJ PSIHOZE .....	33
2.3.1.2. PRVA PSIHOTIČNA EPIZODA.....	34
2.3.1.3. DUGOTRAJNA SHIZOFRENIJA.....	34
2.3.1.4. BIOMARKERI I PSIHOPATOLOGIJA.....	35
2.3.1.5. UPALNI BIOMARKERI I OSTALE PSIHIČKE BOLESTI.....	35
2.3.2. CENTRALNI BIOMARKERI.....	37
3. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI RELEVANTNI ZA LIJEČENJE .....	38
3.1. ANTIPSIHOTICI – OSNOVA FARMAKOLOŠKE TERAPIJE SHIZOFRENIJE .....	38
3.2. ADJUVANTNA PROTUUPALNA TERAPIJA.....	39
3.2.2. NESTEROIDNI ANTIREUMATICI.....	39
3.2.2. COX-2 INHIBITORI: CELEKOKSIB.....	40
3.2.3. N-ACETILCISTEIN.....	41
3.2.4. STATINI .....	42
3.2.5. MINOCIKLIN .....	43
3.2.6. OMEGA-3 MASNE KISELINE .....	43
3.2.7. KANABIDIOL.....	45
3.2.8. OSTALI LIJEKOVI.....	46
IV) RASPRAVA I ZAKLJUČCI.....	47
Zahvale.....	52
Literatura .....	53
Životopis .....	63

## **SAŽETAK**

### **IMUNOLOŠKI ASPEKT SHIZOFRENIJE**

**Ida Ivek**

Zadnjih dvadesetak godina u fokusu moderne znanosti ponovo je imunološka hipoteza shizofrenije, teorija stara preko sto godina. Cilj ovog rada je prikaz i sistematizacija aktualnih saznanja o neuroinflamaciji kao etiologiji shizofrenije. U svrhu pronalaska relevantne literature pretraživane su baze podataka PubMed/MEDLINE, Clinical Key i Science Direct korištenjem predmetnica iz rječnika medicinskog nazivlja Medical Subject Headings (MeSH) i pomoću drugih ključnih riječi („schizophrenia“, „immunology“, „neuroinflammation“, ...). Pozivanjem na recentnu literaturu iz područja psihoneuroimunologije, dan je pregled etiopatogeneze shizofrenije iz imunološkog aspekta, predloženi su upalni dijagnostički biomarkeri te adjuvantna antiupalna terapija. Imunološka hipoteza shizofrenije uklapa se u stres-dijatezu koja predlaže da shizofrenija nastaje u genetski podložnih pojedinaca koji izloženi ponavljanim stresu u vulnerabilnom razdoblju aktiviraju neadekvatan imunološki odgovor posljedice kojeg su morfološke promjene mozga, neurokemijski dizbalans i konačno psihopatologija karakteristična za ovu bolest. Velike nedoumice u istraživanju shizofrenije su izrazito neusuglašeni rezultati studija koji proizlaze iz heterogenosti ove bolesti. Ipak, ako su ove hipoteze o etiologiji shizofrenije točne, upalni biomarkeri mogli bi pridonijeti objektivnosti i poslužiti u procesu dijagnostike, a cijeli niz protuupalnih lijekova već dostupnih na tržištu (npr. NSAR, COX-2 inhibitori, omega-3 masne kiseline, ...) mogao bi se uključiti kao adjuvantna terapija uz antipsihotike. Zaključno, vjerojatno je da je inflamacija pozadinski proces u samo jednom od subtipova shizofrenije.

Ključne riječi: adjuvantna protuupalna terapija, biomarkeri, psihoneuroimunologija, shizofrenija, upala

## **SUMMARY**

### **IMMUNOLOGICAL ASPECT OF SCHIZOPHRENIA**

**Ida Ivek**

Immunological hypothesis of schizophrenia, more than a hundred-year-old theory, has been in very focus of modern science for the last twenty years. The aim of this paper was to review and systematize current findings on neuroinflammation as schizophrenia etiology. In order to find relevant literature, PubMed/MEDLINE, Clinical Key and Science Direct databases were searched by Medical Subject Headings (MeSH) and other keywords (such as “schizophrenia“, “immunology“, “neuroinflammation“, etc.). Based on recent literature from psychoneuroimmunology field, the review on immunological aspect of schizophrenia etiology was given, and diagnostic inflammation biomarkers, as well as possible antiinflammatory adjuvant therapy, were suggested. Immunological hypothesis of schizophrenia is in line with *the stress-diathesis model* – a theory suggesting that schizophrenia originates in genetically susceptible individuals or due to repeated stress during the vulnerable period that results in activation of inadequate immunological response which leads to morphological changes of the brain, neurochemical disbalance, and lastly, specific psychopathology. Perplexity of schizophrenia research lies in substantial inconsistency of study results owing to the heterogeneity of the disease. Nevertheless, if those schizophrenia etiology hypotheses were true, inflammation biomarkers could contribute to objectivity and be of great use in the diagnostic process. Moreover, a plethora of antiinflammatory drugs already on the market (NSAIDs, COX-2 inhibitors, omega-3 fatty acids, etc.) could be added to antipsychotics as adjuvant therapy. In conclusion, it's possible that inflammation is a background process is only one of many schizophrenia subtypes.

Keywords: antiinflammatory adjuvant therapy, biomarkers, inflammation, psychoneuroimmunology, schizophrenia

## I) UVOD

Unatoč stoljeću intenzivnog istraživanja, neurobiologija shizofrenije i dalje ostaje područje s mnogo neodgovorenih pitanja. U nedostatku objektivnih dijagnostičkih testova, svakodnevni rad psihijatarata temelji se na psihijatrijskom intervjuu, heteroanamnezi i deskriptivno-fenomenološkoj dijagnostici. Razvoj modernih tehnologija omogućio je niz novih saznanja koja, između ostalog, potvrđuju kompleksnost ovog problema. Aktualni konsenzus jest da se zbog svoje izrazite heterogenosti shizofrenija ne poima kao jedna bolest, već kao skup fenotipski sličnih kliničkih entiteta različitih uzroka i tipova. Prema takvom načinu shvaćanja shizofrenije, ona je vrlo širok pojam, baš poput pojmova „demencija“, „epilepsija“, „karcinom“ ili „anemija“, i kategorija s više mogućih uzroka i kliničkih slika (1,2).

Dosad najprihvaćenija teorija patogeneze shizofrenije je tzv. stres-dijateza, u literaturi još nazivana „teorija dvostrukog udara“ (eng. *two-hit theory*), a opisuje odnos genetike i okoliša u razvoju bolesti. Ona govori da pojedinac mora biti genetički podložan razvoju bolesti, no da podložnost sama po sebi ne znači bolest. Tijekom najvulnerabilnijih godina rasta i razvoja genetički podložan pojedinac mora se naći u stresogenom okolišu koji će aktivirati početak bolesti, a koja će se klinički prezentirati tek nekoliko godina kasnije (1). Većina simptoma u shizofreniji direktna je posljedica disfunkcije dopaminskog sustava. Dopaminska hiperfunkcija u mezolimbickom putu dovodi do nastanka pozitivnih simptoma, dok se negativne i kognitivne simptome povezuje s dopaminskom hipofunkcijom u mezokortikalnom putu (3). Recentna istraživanja govore da je u pozadini dopaminske disfunkcije zapravo hipofunkcija glutamatnog neurotransmiterskog sustava, a potonji je usko vezan s imunološkim sustavom. Iako je hipoteza o poveznici imunološkog sustava i shizofrenije stara više od sto godina, razjašnjavanje uloge neuroinflamacije u patogenezi shizofrenije ponovno je u fokusu moderne znanosti zadnjih dvadesetak godina (4). Grana znanosti koja proučava psihičke bolesti kroz prizmu neuroinflamacije naziva se psihoneuroimunologija. Suprotno tradicionalnom shvaćanju mozga kao imunološki privilegiranog organa zaštićenog krvno-moždanom barijerom (KMB), studije iz područja psihoneuroimunologije dokazuju da kompleksne interakcije imunološkog sustava i mozga rezultiraju promjenama u raspoloženju, kogniciji i ponašanju, pa tako mogu dovesti i do kompleksnog sindroma shizofrenije (5).

Cilj ovog rada je pružiti aktualno medicinsko shvaćanje shizofrenije te prikazati kako se u tu sliku uklapa imunološka hipoteza. Pozivanjem na recentnu literaturu iz područja psihoneuroimunologije, pregledno ću iznijeti dosadašnja saznanja o imunološkoj hipotezi kao mogućoj etiopatogenezi određenih endofenotipova shizofrenije. Također, naglasit ću

moćnosti uvođenja upalnih biomarkera kao dijagnostičnih alata te protuupalnih lijekova kao adjuvantne terapije u kliničku praksu.

## II) METODE

Ključnim riječima sastavljenima prema Medical Subject Headings (MeSH) bazi medicinskog nazivlja i ostalih ključnih riječi te pomoću Booleovih logičkih operatora pretraživana je literatura triju velikih baza podataka: PubMed/MEDLINE, Clinical Key i Science Direct. Ključne riječi uključivale su sljedeće pojmove: „schizophrenia AND immunology“, „schizophrenia AND inflammation“, „glia AND neuroinflammation“, „schizophrenia AND microglia“, „schizophrenia AND in vivo imaging“, „schizophrenia AND (MR OR PET)“, „schizophrenia phases“, „clinical high risk“, „clinical high risk AND (MR OR PET)“, „FEP“, „FEP AND (MR OR PET)“, „schizophrenia AND PET AND TSPO“, „schizophrenia AND infections“, „schizophrenia AND genetics“, „schizophrenia AND immunogenetics“, „schizophrenia AND KYNA“, „schizophrenia AND maternal stress“, „schizophrenia AND MIA“, „schizophrenia AND oxidative stress“, „schizophrenia AND homocysteine“, „schizophrenia AND cytokines“, „schizophrenia AND dopamine“, „schizophrenia AND glutamate“, „schizophrenia AND serotonin“, „schizophrenia AND biomarkers“, „schizophrenia AND antiinflammatory drugs“, „schizophrenia AND omega-3“, „schizophrenia AND N-acetylcysteine“, „psychosis AND cannabis“, „CBD AND schizophrenia“. Za poglavlje o slikovnim prikazima mozga, upalnim biomarkerima te adjuvantnoj protuupalnoj terapiji korišteni su article type filteri „systematic review“ i „meta-analysis“. Sva pretraživanja ograničena su na godine publikacije: „2010-2020“. U ovaj pregledni rad nisu uključeni svi rezultati dobiveni ovakvim pretraživanjem, već je literatura odabrana prema vlastitoj procjeni relevantnosti i prilagođena zamišljenim okvirima rada. Dodatno su korišteni stariji radovi, objavljeni prije 2010. godine, koji su bili često citirani u radovima dobivenima opisanom načinom pretraživanja.

### III) PREGLED REZULTATA

#### 1. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI ETIOPATOGENEZE

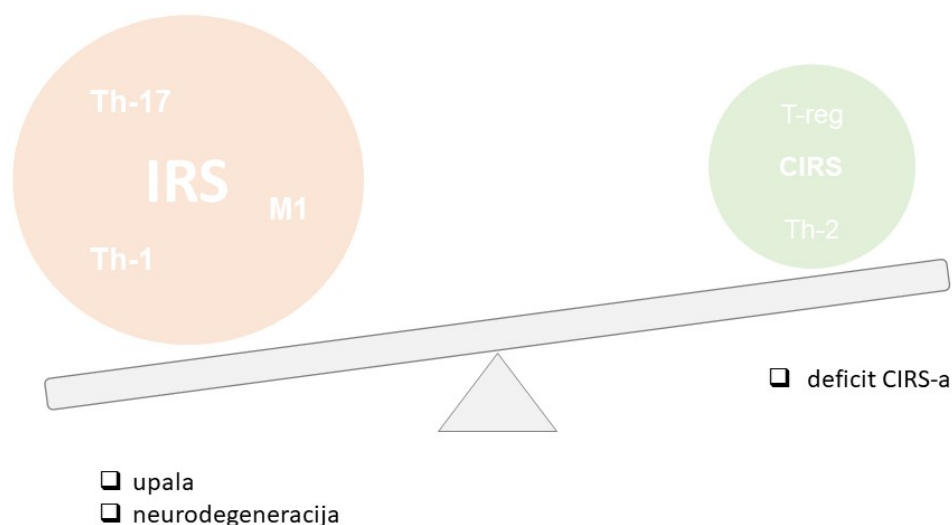
##### 1.1. IMUNOLOŠKA DISFUNKCIJA U SHIZOFRENIJI

###### 1.1.1. OSNOVE IMUNOLOGIJE

Upala je kompleksan odgovor imunološkog sustava na mikrobiološke patogene, ali i na sve ostale potencijalne štenosti po organizam, čija svrha je obrana, očuvanje integriteta organizma i vraćanje narušene homeostaze (6). Upalu pokreće filogenetski najstariji dio imunološkog sustava – urođena imunost. Taj nespecifičan odgovor nadopunjuje i unaprjeđuje sofisticiraniji specifičan odgovor – stečena imunost. Prema izvršnim mehanizmima imunost se dijeli na humoralnu, koju posreduju protutijela, i staničnu. Brojne stanice sudjeluju u imunološkoj reakciji: fagociti (monocitno-makrofagni sustav), limfociti, posredničke stanice i druge. Limfociti su osnovni nositelji specifične imunosti te razlikujemo dvije vrste – limfocite B i limfocite T. S obzirom na fenotip i karakteristične funkcije, limfocite T dijelimo na CD4+ pomoćničke limfocite T (TH), CD8+ citotoksične limfocite T i regulatorne limfocite T (Treg). Postoje tri subgrupacije TH limfocita – TH1, TH2 i TH-17 te dvije subgrupacije makrofaga – M1 i M2. Sve stanične komponente urođene i stečene imunosti reguliraju citokini (6). Prema specifičnom citokinskom profilu i aktivaciji pojedinih subgrupacija imunoloških stanica razlikujemo dva tipa imunološkog odgovora – sustav imunološkog upalnog odgovora (eng. *immune-inflammatory response system*, IRS) i kompenzatorni imunoregulatorni refleksi sustav (eng. *compensatory immune-regulatory reflex system*, CIRS) (7). Aktivacija M1 makrofaga praćena je aktivacijom TH1 limfocita i produkcijom interferona gama (IFN- $\gamma$ ), tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6), interleukina 12 (IL-12), interleukina 2 (IL-2) i interleukina 17 (IL-17). Ovakav imunološki odgovor je proinflamatorni i predstavlja IRS. Suprotno djelovanje imaju TH2, koja potiče humoralni, a stišava stanični imunosni odgovor, i Treg limfocita, čija je uloga antiinflamatorna. Njih prati sljedeći citokinski profil: interleukin 4 (IL-4), interleukin 5 (IL-5), interleukin 10 (IL-10), antagonist receptora za interleukin 1 (sIL-1Ra), receptor za IL-2 (sIL-2R) (7). Adekvatna funkcija imunološkog sustava u cijelosti je moguća jedino ako postoji ravnoteža između IRS-a i CIRS-a. Preintenzivna i prolongirana aktivacija imunološkog sustava vodi u niz bolesti, uključujući kroničnu upalu i degeneraciju (posredovano TH1), autoimunosne patologije (posredovano TH-17) te atopije (posredovano TH2 odgovorom) (7).

### 1.1.2. ABNORMALNOSTI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA

Sve faze kliničkog tijeka shizofrenije karakterizirane su pojačanom aktivacijom i IRS-a i CIRS-a, s naglaskom na dominantan IRS (7). U svakoj akutnoj psihotičnoj epizodi postoji dominacija IRS odgovora, odnosno upala, praćena proinflamatornim citokinima i proteinima akutne faze. Svako povišenje aktivnosti IRS-a prati i povišenje aktivnosti CIRS-a. Iako ne postoji značajni dizbalans u vidu manjka nekih od staničnih elemenata ni jednog od odgovora, čini se da dodatno postoji generalna disfunkcija i deficit CIRS-a (slika 1) (7). Svaka faza bolesti ima donekle svojstven citokinski profil koji je detaljnije razrađen u odjeljku o biomarkerima, a također su povišene razine prostaglandina E (PGE) i C-reaktivnog proteina (CRP) (8).



**Slika 1.** Dizbalans IRS-a i CIRS-a u shizofreniji.

Skica je izrađena prema radu Roomruangwonga i suradnika. (7)

Autorsko pravo © 2020 Ida Ivek

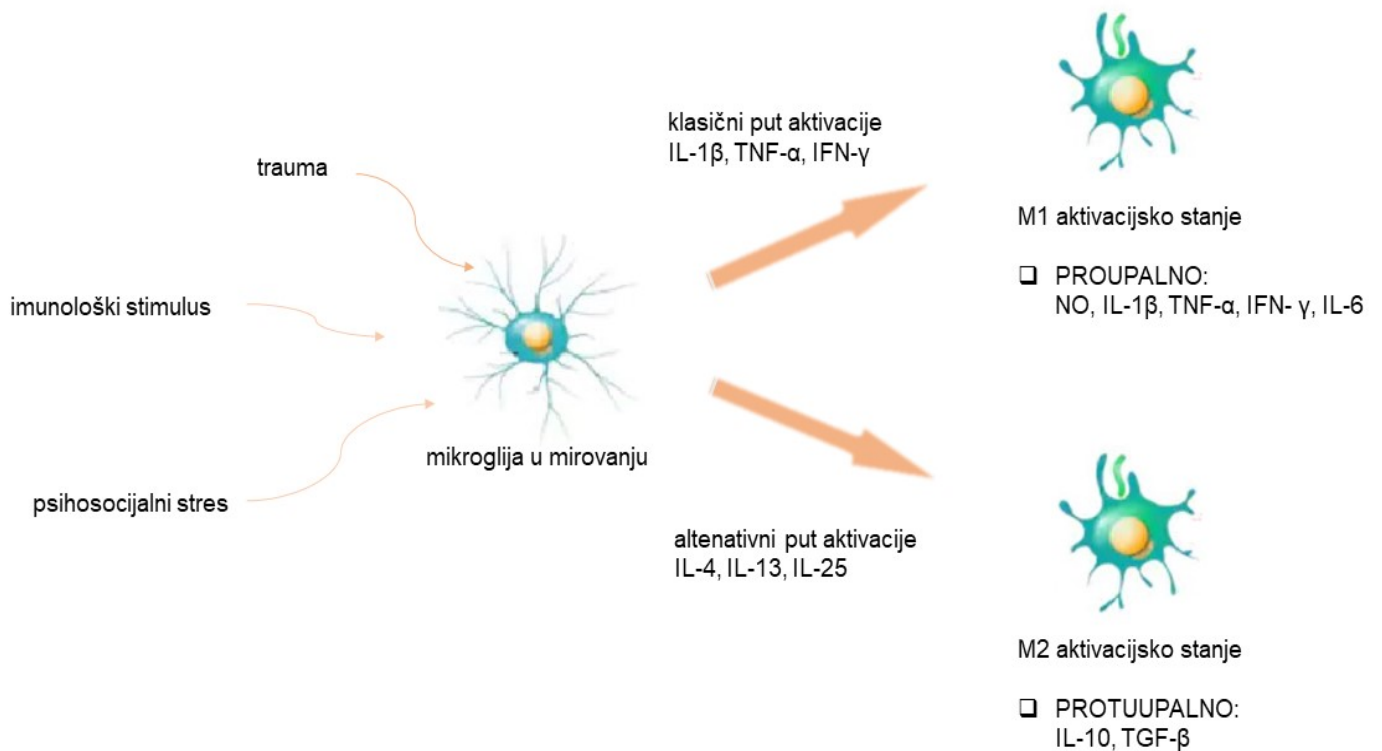


Iako je mozak tradicionalno shvaćen kao imunološki privilegirani organ zbog pristutnosti krvno-moždane barijere, danas se zna da to nije tako. Poremećaji u imunološkoj funkciji unutar središnjeg živčanog sustava (SŽS) dovode do brojnih degenerativnih procesa. Tako je u pozadini mnogih psihijatrijskih bolesti poput depresije i posttraumatskog stresnog poremećaja, također prisutna neuroinflamacija (9). Dodatno je u shizofreniji opisana i povećana permeabilnost KMB-a čiji mogući uzrok je oksidativni stres i posljedična endotelna disfunkcija (9). Zbog povećane permeabilnosti KMB-a postoji vjerojatnost prolaska imunoloških stanica i molekularnih posrednika s periferije u SŽS (9).

### 1.1.3. GLIJA

#### 1.1.3.1. MIKROGLIJA

Mikroglia su vrsta glijalnih stanica s primarno imunološkom funkcijom te predstavljaju urođenu imunost SŽS-a (10). Njihova uloga slična je makrofazima i dendritičkim stanicama u perifernim tkivima te se stoga dugo mislilo da mikroglia potječu direktno od monocita (11). Međutim, mikroglia diferencira iz mijeloidnih progenitorskih stanica koje već tijekom embrionalnog razvoja migriraju iz žumanjčane vreće u embrionalno moždano tkivo (11). Fiziološki se nalazi u dva oblika – mirujućem i aktiviranom. Aktivacija mikroglie odgovor je na cijeli niz okolišnih signala kao što su oštećenje neurona, patogeni, hipoksija pa i psihosocijalni stres (8). Pojednostavljeno, aktivirana mikroglia može imati primarno proupalnu (M1 aktivacijsko stanje – klasični put aktivacije), ali i protuupalnu ulogu (M2 aktivacijsko stanje – alternativna aktivacija). U M1 aktivacijskom stanju mikroglia primarno secernira dušični oksid (NO), interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , IFN-  $\gamma$  i IL-6, dok je za M2 aktivacijsko stanje karakteristična produkcija IL-10 i transformirajući faktor rasta beta (TGF- $\beta$ ) (slika 2) (8).



**Slika 2.** Prikaz aktivacije mikroglije.

Figura je izrađena prema opisu i skicama iz sljedećih članaka: (8,11)

Korištene ilustracije: Designua/ Shutterstock.com

Autorsko pravo © 2020 Ida Ivek

Normalna funkcija mikroglije uključuje cijeli niz funkcija od uloge u neurogenezi i neuroprotekciji do fagocitoze apoptotičnih neurona i određenih sinapsi. Za optimalno obavljanje fizioloških uloga potreban je balans između dvaju aktivacijskih stanja. U stvarnim uvjetima ovakva je dihotomija rijetka te se navodi postojanje i M1/M2 aktivacijskog stanja (8). Pretjerana ili prolongirana aktivnost mikroglije, baš kao i periferna kronična upala, nije poželjna zbog neurotoksičnih djelovanja te se navodi kao ključan faktor u progresiji neurodegenerativnih bolesti (12).

### 1.1.3.2. MAKROGLIJA

Mikroglia su jedna od triju vrsta glijalnih stanica koje nalazimo u odraslom SŽS-u, dok su ostale dvije vrste astrociti i oligodendrociti, zajedničkim nazivom – makroglia (13). Ukupni omjer glije naprema neuronima jest 3:1, što upućuje na njihovu važnost u pravilnom funkcioniranju središnjeg živčanog sustava. Oligodendrociti čine mijelinski omotač za aksone

određenih neurona SŽS-a, a glavna funkcija astrocita je održavati adekvatan biokemijski okoliš za optimalno funkcioniranje neurona (13). Astrociti su najbrojnije i izrazito heterogene stanice ljudskog mozga koje uz svoju metaboličku i kompleksnu neuroregulatornu funkciju te funkciju održavanja KMB, također sudjeluju u regulaciji imunoloških procesa u SŽS-u (14). Astrociti imaju aktivnu ulogu u neuroinflamaciji te njihova uloga također ovisi o okolišu u kojem se nalaze (15). Primjerice, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  i estrogen aktiviraju protektivni fenotip astrocita koji je imunosupresijski, a interleukin 17 (IL-17), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) i nuklearni faktor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) aktiviraju astrocite koji potiču upalu, oksidativni stres, oštećenje KMB-a i smrt neurona (15). Čini se da astrociti mogu, ovisno o miljeu u kojem se nalaze, potaknuti ili pak suprimirati aktivnosti mikroglije (12). Dodatno, povišene razine PGE mogu inducirati astrocite na izlučivanje glumata koji u velikim količinama izaziva apoptozu stanica (9). Dugo se mislilo da su neuroni samo pasivni sudionici upale, no oni također aktivno sudjeluju u inflamatornim procesima izlučujući citokine (16).

#### 1.1.4. GLIJALNA AKTIVACIJA

Čini da se svi nabrojani okolišni faktori poput maternalnog stresa, neonatalnih infekcija, ozljeda mozga i kroničnog psihosocijalnog stresa u vulnerabilnim razdobljima odrastanja mogu rezultirati aktivacijom mikroglije. Zanimljivo je da su ovi učinci i sinergistički. Dodatno je poznat fenomen senzitivizacije u kojem je M-1 odgovor na ponavljani stres puno naglašeniji od odgovora na inicijalni stresni stimulus (tzv. imunološki „priming“) (8).

Mikroglija je ključna u razvojnom procesu redukcije broja sinapsi – sinaptičkom pruningu. U odjeljku o genetici bit će spomenut ovaj fiziološki proces, kao i njegova patološka inačica koju vežemo uz mutaciju gena koji kodira za C4 komponentu komplementa. U članku objavljenom u časopisu *Nature Neuroscience* 2019. godine, Sellgren i suradnici objasnili su proces prekomjerne redukcije broja sinapsi u osoba koje boluju od shizofrenije (17). Koristeći tehniku staničnog reprogramiranja na monocitima osoba oboljelih od shizofrenije i kontrola, autori su uspjeli dobiti inducirane stanice nalik na mikrogliju (eng. *induced microglia-like cells*, iMGs). Kultivirajući ih s neuronima dobivenim iz pluripotentnih matičnih stanica, promatrali su njihovu interakciju in vitro. iMGs dobivene od pacijenata oboljelih od shizofrenije pokazivale su pojačanu aktivnost koja je rezultirala smanjenim brojem dendritičkih spina u odnosu na iMGs i uredan broj dendritičkih spina neurona zdravih kontrola (17). Kako bi potvrdili poveznicu između disfunkcije C4 komponentne komplementa i ekstenzivnog sinaptičkog pruninga, daljnji korak ove istraživačke grupe bio je izmjeriti C3

depozit na sinapsama. Kako C4 aktivira C3 komponentu komplemента, veći C3 depozit označuje pojačanu ekspresiju gena koji kodira za C4. Rezultati istraživanja pokazali su pozitivnu korelaciju između pojačane redukcije dendritičkih spina i ekspresije C4 gena (18). Na temelju prijašnjih saznanja da antibiotik minociklin iz skupine tetraciklina, prodire kroz krvno-moždanu barijeru i ima antiinflamatorni učinak, isti autori su tretirali iMGs oboljelih od shizofrenije minociklinom prije kontakta s neuronima. Ovim pokusom uspjeli su smanjiti razinu sinaptičkog pruninga (18). Sellgren i suradnici postavili su hipotezu da bi incidencija psihoza mogla biti rjeđa u skupini osoba koje su koristile minociklin (ili doksiciklin, antibiotik iste skupine sa sličnim svojstvima kao i minociklin) barem 90 dana. Epidemiološkim tipom studije ova se hipoteza pokazala točnom (18). Ova otkrića ne samo da govore u prilog značajne uloge mikroglije u patogenezi shizofrenije, već i daju konkretne prijedloge o potencijalnoj kliničkoj upotrebi minociklina u liječenju shizofrenije.

Za razumijevanje imunološkog aspekta ove bolesti i kliničke primjene tih spoznaja, čini se od važnosti spomenuti kakvu ulogu interakcije tih triju vrsta glijalnih stanica imaju u patogenezi shizofrenije. Poznato je da mikroglija dominantno stvara M1 odgovor i citokine poput IL-12 koji su proupalni. U homeostatskom okolišu primarni odgovor astroglije je produkcija citokina poput IL-10 koji je protuupalni. U shizofreniji je vidljiv dizbalans između proupalnog i protuupalnog odgovora u SŽS-u (11). U in-vitro neuroinflamacijskim uvjetima induciranim pomoću LPS, aktivirana mikroglija stvara IL-1 i TNF- $\alpha$ . Ovakav odgovor, dodatno pokrijepljen NF $\kappa$ B putem, aktivira proupalni odgovor astrocита koji oštećuje neurone i oligodendrocite. U fiziološkim uvjetima ovakav je odgovor astrocита inhibiran (11,14). Da je pojačana aktivnost astrocита prisutna u shizofreniji govore povišene vrijednosti astrocitnog markera S100B (19). Potrebno je naglasiti da mikroglijalna aktivacija ne označava uvijek neurotoksične procese jer je mikroglija također igra važnu ulogu u fiziologiji mozga – neurogenezi i neuroprotekciji (20). O rezultatima in-vivo snimanja mikroglijalne aktivnosti više riječi će biti u odjeljku o centralnim biomarkerima i pozitronskoj emisijskoj tomografiji (PET).

## 1.2. GENETIKA

Shizofrenija se često definira kao multifaktorijalna nasljedna bolest čija pojavnost ovisi o složenom utjecaju genetike i okolišnih faktora. Rizik za razvoj shizofrenije tijekom života veći je u osoba čija obiteljska anamneza je pozitivna (21). Tako rizik za razvoj bolesti u općoj populaciji iznosi 1%, 48% u monozigotnog blizanca oboljelog, u dizigotnog 17%, a šansa da su roditelji oboljelog također oboljeli je 6% (21). Na bitan doprinos okolišnih faktora ukazuje

nam upravo nepotpuna konkordantnost u monozigotnih blizanaca koji dijele identičan genetski kod. Studije posvajanja (eng. *adoption studies*) pokazale su međuodnos genetike i okoliša u patogenezi shizofrenije kod usvojene djece. Shizofrenija je češća u djece posvojene u zdrave obitelji čiji biološki roditelj je bolovao od shizofrenije, nego u posvojene djece zdravih bioloških roditelja. Također, djeca zdravih bioloških roditelja koja su usvojena u obitelji gdje je jedan roditelj obolio od shizofrenije, nisu imala veći rizik za razvoj bolesti. U prilog tome da je genetski faktor snažniji od okolišnog govora i rezultati tzv. finske studije. Naime, djeca odgojena u disfunkcionalnim posvojnima imala su viši rizik za razvoj bolesti, samo ako je njihov biološki roditelj obolio (22).

Shizofrenija se u aktualnoj literaturi navodi kao tipičan primjer poligenske multifaktorijalne bolesti koja se agregira u obiteljima, ali ne slijedi mendelska pravila nasljeđivanja (23). Poligensko nasljeđivanje podrazumijeva mnogo različitih gena na raznim lokusima od kojih svaki pridonosi malim aditivnim efektom. Pritom ni jedan gen nije dominantan ili recesivan, već su za sklonost razvoju bolesti zaslužni polimorfizmi deoksiribonukleinske kiseline (DNA – eng. *deoxyribonucleic acid*) i okolišni čimbenici (23). Poligenski se nasljeđuju i fiziološke karakteristike kao što su visina i boja očiju, ali i razne druge bolesti osim shizofrenije, primjerice koronarna bolest i dijabetes mellitus (24). Bitan podatak kod poligenskih bolesti je nasljednost, odnosno genetički udio ukupne fenotipske varijance. Nasljednost za shizofreniju iznosi 85%. Drugim riječima, genetički čimbenici više doprinose ukupnoj sklonosti nego okolišni, no sami po sebi ne mogu uzrokovati bolest (23).

Na stranici <http://www.szgene.org/> (pristupljeno 21. veljače 2020. godine) navodi se čak 1008 kandidat gena kojima se pripisuje poveznica sa shizofrenijom (25). Neki od najpoznatijih kandidat gena koje često navodimo kad se spominje genetska podloga ove bolesti su DISC1, DTNBP1, NRG1, NRG3 i COMT. Upravo gen DISC1, čija funkcija je usko vezana za embrionalnu i adultnu neurogenezu, i NRG (neuregulin), signalni gen koji utječe na migraciju neurona i formiranje sinapsi, impliciraju da je shizofrenija u svojoj biti neurorazvojni poremećaj (21,26). Međutim, iako mutacija DISC1 gena značajno povećava rizik za razvoj ove bolesti, ona se nalazi u samo malom broju osoba oboljelih od shizofrenije (21). COMT gen, primjerice, kodira za enzim katehol-o-metil transferazu koja regulira razinu dopamina u sinapsi i time ukupnu centralnu dopaminsku funkciju (27). Određene studije, kao što je i jedna objavljena 2008. godine u časopisu *American Journal of Psychiatry*, službenom časopisu *American Psychiatric Association*, pokazuju kako su mutacije navedenih i još nekih gena kandidata statistički značajne u patogenezi shizofrenije (28). Dodatno, primjećeno je da su kromosomske delecije 1q21.1, 15q13.3 i 22q11.2 udružene s bolešću. Iako vrlo penetrantne, ove delecije su rijetke pa one same objašnjavaju izrazito mali udio svih slučajeva shizofrenije (23,29). Dapače, delecija kromosoma 1q21.1 nije specifična za shizofreniju, već

je udružena s autizmom, epilepsijom i teškoćama u učenju (23). Napretkom medicinske genetike, posebice sekvenciranjem cijeloga genoma i razvojem tehnologije mikročipova, učestale postaju studije cijelogenomskih asocijacija (eng. *genome-wide association studies*, GWAS) (23). Cilj GWA studija je identificirati polimorfizme koji uzrokuju multifaktorske poremećaje uspoređivanjem varijanti čitavog genoma u oboljeloj populaciji i zdravim kontrolama. Utvrđivanjem asocijacije (udruženosti) genskih varijanti (točnije jednonukleotidnih polimorfizama (eng. *single nucleotide polymorphism*, SNP) i određene bolesti, pokazuje se da je ta varijanta povezana s etiologijom bolesti ili da se ta varijanta nalazi u blizini nekog drugog s njom udruženog gena koji je zapravo ključan u patogenezi (23). Do sad je pronađeno 8788 polimorfizama koji se kumulativno vežu uz shizofreniju, a pojedinačno imaju izrazito mali značaj (22,25). Značajni su polimorfizmi gena za dopaminski receptor D2 (DRD2), geni koji kodiraju za podjedinice glutamatnog NMDA receptora, već spomenuti COMT gen, gen koji kodira za enzim dušikov oksid sintazu te MTHFR gen čiji disfunkcionalan proteinski produkt dovodi do hiperhomocisteinemije kod shizofrenih pacijenata (30,31). Ovi izdvojeni polimorfizmi će se kasnije spominjati u radu. Osim brojnih i čestih SNP varijanti malog pojedinačnog značaja, važni su i vrlo rijetki, ali visoko penetrirajući polimorfizmi kopije broja varijacija (eng. *copy number variants*, CNV). GWAS i CNV studijama uočilo se preklapanje značajnih genskih varijacija u mnogih psihijatrijskih bolesti, a to posebice vrijedi za shizofreniju, bipolarni poremećaj, veliki depresivni poremećaj, poremećaj deficita pažnje s hiperaktivnošću (eng. *Attention deficit and hyperactivity disorder*, ADHD) i autizam (32). Te preklapajuće genske varijacije primjećene su u genima koji kodiraju za sinaptičke proteine (npr. za kalcijске kanale regulirane naponom, postsinaptičke proteine vezane uz NMDA receptore), a utječu na funkcije sinaptičke plastičnosti, učenja i pamćenja (32).

Uz poligenske bolesti veže se pojam rizika za razvoj poligenske bolesti (eng. *polygenic risk score*, PRS) (24). PRS je vrijednost dobivena statističkim izračunima koja se temelji na rezultatima GWA studija, a predstavlja ukupnu genetsku sklonost pojedinca za razvoj bolesti. Dakle, PRS nije dijagnostički test i kao takav nema dijagnostičku vrijednost (24). Ipak, budućnost precizne medicine predviđa široko korištenje PRS-a u klinici. Od velike je važnosti u osoba s visokim rizikom (povišenim PRS-om) imati djelotvoran intervencijski plan koji bi spriječio, odgodio ili ublažio kliničku prezentaciju bolesti, što trenutno u slučaju shizofrenije još uvijek nije do kraja razrađeno (24). To je jedan od najvažnijih razloga zašto se korištenje PRS-a u klinici još uvijek nije zaživjelo.

### 1.2.1. IMUNOGENETIKA

GWA studije fokusirane na analizu gena imunološkog sustava u shizofreniji doprinose jačanju imunološke hipoteze u znanstvenim i stručnim krugovima (33). Funkcionalna genomika daje podatak da čak 37.5% svih gena s promijenjenom ekspresijom u ovoj bolesti pripada genima koji kodiraju proteine involvirane u imunološki sustav (34). Najbitnija regija DNA koja kodira za proteine imunološkog sustava povezana sa shizofrenijom jesu geni sustava tkivne podudarnosti (eng. *Major Histocompatibility Complex*, MHC) na kratkom kratku 6. kromosoma. Ova regija kodira za polimorfni sustav humanih limfocitnih antigena (HLA-sustav), citokine, sustav komplementa i mnogo drugih ne nužno imunoloških proteina (33). Velika genetička studija objavljena u časopisu Nature 2016. godine ukazuje na povezanost genetskih varijacija MHC lokusa i posljedične ekspresije C4 komponente komplementa s bitnom ulogom u patogenezi shizofrenije (35). Naime, dokazali su kako je upravo C4 zaslužan za *sinaptički pruning* – redukciju broja sinapsi koja se kao fiziološki proces završne maturacije mozga odvija tijekom razdoblja adolescencije i ranog odraslog doba (35). S obzirom na činjenicu da u oboljelih postoji smanjen broj sinapsi, a tipično pojavljivanje simptoma započinje upravo u toj dobi, to dovodi do zaključka da je mutacija C4 gena odgovorna za podložnost shizofreniji (35). Zanimljiva saznanja o HSPA1B rs1061581 polimorfizmu prezentirana su u radu Bošnjak-Kuharić i suradnika iz 2020. godine (34). HSPA geni kodiraju za *heat shock 70kDa* proteine te je njihova uloga popraviti ili ukloniti oštećene proteine, bilo da su oštećenja nastala mehaničkim ili oksidativnim stresom. Cilj rada bio je ispitati razlikuju se različiti HSPA1B rs1061581 genotipovi (GG, GA i AA) u težini simptoma kojima se prezentiraju u prvoj psihotičnoj epizodi te ima li razlike u odgovoru na (dugotrajnu) antipsihotičnu terapiju s obzirom na genotip. Rezultati su pokazali da se AA genotip inicijalno prezentirao lošijim neurokognitivnim statusom te težom psihopatologijom, no da je bolje odgovorio na antipsihotičnu terapiju u odnosu na divlji GG tip (32). Ovi rezultati govore nam ne samo da konačan ishod ne ovisi o inicijalnoj težini psihopatologije, već i da se genotipski polimorfizmi razlikuju u odgovoru na terapiju. Potonja konstatacija govori o potrebi za farmakogenomskih testiranjima prije uvođenja terapije.

Također, navode se i mnogi drugi imunološki geni izvan same MHC regije, među kojima se najznačajnijima čine HSPD1, CD14, DPP4, CLU i EGR1 (33). Primjerice, HSPD1 kodira za *heat shock protein D1* koji ima ulogu signalne molekule u procesima prirodene imunosti, kao i CD14, dok DPP4 kodira za glikoproteinsku signalnu molekulu koja je koaktivator T limfocita (36-38).

S namjerom da se otkriju biološki procesi kojima upravljaju varijante gena rizične za razvoj shizofrenije, često se koriste tzv. *pathway analize*. Uloga takvih analiza jest povezivanje

gena i njegove precizne, u ovom slučaju, imunološke funkcije (33). Nažalost, dosadašnje analize nisu dale dosljedne rezultate. Primjerice, neki rezultati pokazuju da rizične genske varijante kodiraju za pojačivače (eng. *enhancers*) koji moduliraju biološke procese u SŽS-u, ali i B limfocitima (33). Također, rađene su usporedbe *pathway analiza* velikih skupina psihijatrijskih bolesti. Rezultati značajne studije provedene u sklopu projekta *Psychiatric Genomics Consortium* objavljeni 2015. godine u časopisu *Nature Neuroscience*, pokazali su povećanu aktivnost TGF- $\beta$  signalnog puta i aktivaciju B limfocita u shizofreniji, ali i bipolarnom poremećaju i velikom depresivnom poremećaju (39). Takvi rezultati predlažu da je nespecifična imunološka podloga prisutna u svim trima grupama navedenih psihijatrijskih bolesti te isključuju mogućnost da je imunološki aspekt patognomotičan za shizofreniju (33). GWA studije provedene su također i na bolestima čija imunološka podloga je jasno definirana i nebrojeno puta potvrđena. To je omogućilo da se u tzv. *cross-trait* analizama usporede rezultati GWA studija shizofrenije i imunoloških bolesti kao što su multipla skleroza, reumatoidni artritis (RA), psorijaza, sistemski lupus eritematosus, sistemska skleroza, celijakija, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, primarna bilijarna ciroza te dijabetes melitus tip 1 i 2 (33,40). Pleiotropija gena i genska podudarnost ovih bolesti i shizofrenije doprinijele bi jačanju genetskih dokaza imunološke hipoteze shizofrenije. Međutim, rezultati dosadašnjih studija ni u ovom pitanju nisu usuglašeni. Neke studije pokazale su pleiotropiju gena rizičnih za shizofreniju i nabrojane bolesti, dok druge ne pokazuju značajnu povezanost (33). Dapače, epidemiološke studije pokazale su da postoji negativna korelacija pojavnosti između shizofrenije i RA u općoj populaciji (33).

Zaključno, razvojem genetike i jačanjem aktualnosti imunološke hipoteze shizofrenije dobivamo sve više vrijednih informacija o ovoj temi. Neuroinflamacija najvjerojatnije jest pozadinski proces u shizofreniji, no prema genetskim studijama, ona nije patognomonična. Kompleksnost tematike poligenetskog i multifaktorijskog nasljeđivanja, isprepletanje genetskih i okolišnih čimbenika te heterogenost kliničke prezentacije bolesti postavljaju veliki izazov u metodološkom pristupu genetskih istraživanja. Smatra se da upravo epigenetika posreduje između genetskih i okolišnih čimbenika. Kako bismo bolje razumijeli genetičke aspekte u imunološkoj podlozi shizofrenije, potrebno je funkcionalno povezati dosadašnja saznanja u ovom području i unaprijediti metodologiju novih istraživanja (33).



### 1.3. OKOLIŠ I SHIZOFRENIJA

Spomenuto je da je u psihijatrijskoj struci i znanstvenom poimanju psihijatrijskih bolesti široko prihvaćen stres-dijateza koncept – koncept interakcije gena i okoliša koji tvrdi da naslijeđe čini pojedinca vulnerabilnim na utjecaj okolišnih faktora i time podložnijim za razvoj psihičkih bolesti (41). Epidemiološke i druge studije kao rizične okolišne čimbenike za razvoj shizofrenije navode malnutriciju, odrastanje u urbanim sredinama, traume tijekom odrastanja, korištenje kanabisa tijekom adolescencije te pripadnost manjinskim društvenim skupinama (41).

U ovom radu fokusirat ću se na fenomen koji je u svom najširem značenju u podlozi mnogih nabrojanih okolišnih čimbenika – stres. Upravo biološke posljedice stresa i utjecaj na bolest dobrim dijelom možemo objasniti imunološkom disfunkcijom. Potanko ću razraditi pojam maternalnog stresa i njegovih posljedica na neurorazvoj ploda.

#### 1.3.1. MATERNALNI STRES I PRENATALNI UČINCI

Najraniji okoliš je upravo okoliš u kojem se plod razvija tijekom trudnoće. On je podložan utjecaju brojnih čimbenika, a mnogi autori smatraju ga ključnim u kasnijem razvoju neuropsihijatrijskih bolesti, pa tako i shizofrenije (42). Hipoteza da izloženost određenim čimbenicima rano tijekom razvoja može dovesti do patoloških stanja kasnije u životu naziva se „Bakerova hipoteza“ (42). Kako bi razvoj ploda protekao neometeno, potrebno je da se održi homeostaza između majke i ploda te okolišnih čimbenika i zaštitnih mehanizama. Drugim riječima, faktori koji utječu na majku, a kojima se ona ne uspijeva oduprijeti (maternalni stres), utjecat će nepovoljno na razvoja ploda (prenatalni učinci) (42).

U literaturi se kao dva najznačajnija maternalna stresora koji dovode do aktivacije maternalnog imunološkog sustava (*maternal immune system activation*, MIA) navode psihosocijalni stres i komplikacije u trudnoći. Nedovoljno naglašavan stresor je i majčina preuhranjenost (42).

### 1.3.1.1. PSIHOSOCIJALNI STRES

Prve studije koje su dokazale povezanost psihosocijalnih stresora za vrijeme trudnoće i kasnijeg neuropsihijatrijskog rizika u djece bile su ekološke epidemiološke studije (42-44). Takve studije primjetile su povezanost velikih prirodnih nepogoda, gladi, rata, genocida i povećanog rizika za razvoj shizofrenije, poremećaja iz spektra autizma, ADHD, afektivnih poremećaja kod potomstva, posebice muškog potomstva (42,43,45). Ekološke studije imaju brojna ograničenja te određen udio pozitivne korelacije možemo pripisati i zbunjujućim faktorima kao što su malnutricija i toksinima kontaminiran okoliš (43). Međutim, uobičajeni životni stres poput smrti člana obitelji, socioekonomskih neprilika, neželjene trudnoće, ali i visoke svakodnevne razine stresa, također se povezuju s povećanim rizikom za razvoj shizofrenije u potomaka (43-45). Stresom često rezultiraju i neliječeni ili neadekvatno liječeni poremećaji raspoloženja kod trudnica te kao takvi potencijalno utječu na neurorazvoj djeteta (45). Kritika ovakvih studija i iz njih izvedenih zaključaka stoji i u varijabilnosti objektivnog stresnog događaja te subjektivno doživljenog stresa (43). Nešto novije studije oslanjaju se na animalne modele želeći utvrditi kako jačina stresora i vrijeme pojave stresora s obzirom na gestacijsku dob utječu na ishod (42). Rano gestacijsko razdoblje pokazalo se najranjivijim, a posljedica djelovanja tih stresora su bihevoralne promjene poput depresivnog i anksioznog ponašanja, poremećaja u nošenju sa stresom, sniženih socijalnih interakcija te povišene agresivnosti. Dodatno, ove promjene, praćene s pojačanom osjetljivošću hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi (HHA) i kognitivnim smetnjama, primarno su pokazivale odrasle jedinke muških miševa. S druge strane, ženski miševi pokazivali su nabrojane promjene u ponašanju, ali zanimljivo, pojačane kognitivne sposobnosti i promjene u afektu. Ovakav obrazac ishoda prenatalnog stresa upućuje da su muške jedinke sklonije razvoju poremećaja iz autističnog spektra, ADHD-a te shizofrenije, a ženske jedinke imaju povećan rizik za razvoj afektivnih poremećaja. Po svemu sudeći, ovakve animalne studije dokazale su vezu između prenatalnog stresa i biheviornalnih i kognitivnih promjena kod adultnih jedinki s razlikom između spolova (42).

Također, ove studije potvrđuju konstataciju koja će biti naglašena u odjeljku o kliničkom tijeku bolesti, a to je da su upravo kognitivni i negativni simptomi ključni za dijagnozu shizofrenije (46).

Akutni stresni odgovor, nazvan i *fight or flight response*, uzima se kao najbitniji evolucijski obrazac koji omogućuje opstanak u animalnom svijetu. Aktivacija simpatikusa i HHA osi, svojevrsna je sistemska priprema organskih sustava na napor. Primarno zamišljen kao protektivni, stresni odgovor ima u potpunosti drugačije reperkusije na organizam ako

kronificira (47). Kronični stres popraćen je visokim razinama kortizola u krvi. Kortizol, krajnjim produktom HHA osi, svoje učinke postiže preko glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih receptora (48). Ovi receptori se nalaze u i mozgu gdje djeluju kao transkripcijski faktori regulirajući gensku ekspresiju. Poznato je da je kronična izloženost kortikosteroidima neurotoksična, a preko moždanog neurotrofnog faktora (eng. *brain derived neurotrophic factor*, BDNF) može i usporiti sazrijevanje moždanih struktura (48). Humane studije pokazuju da hiperkortizolemija dovodi do redukcije kortikalne mase, s naglaskom na posebnu osjetljivost hipokampusu i prefrontalnog korteksa. Hipokampus je posebno osjetljiv prvih nekoliko godina života tijekom kojih maturira. Maturacija prefrontalnog korteksa kompleksan je proces koji traje sve do dvadesetih godina, baš kada je pojavnost prvih znakova bolesti najčešća (48). U okrilju hipoteze dvostrukog udara važni su rezultati humane studije koji su pokazali da će djeca koja doživljavaju stres u ranom djetinjstvu imati pojačanu aktivaciju imunološkog sustava, točnije povećanu produkciju proinflammatoryh citokina kao odgovor na istu razinu stresa u kasnijoj životnoj dobi u usporedbi s vršnjacima (49). Promjene u funkcioniranju imunološkog sustava uslijed stresa u vulnerabilnoj dobi maturacije mozga prethode promjenama u ponašanju izloženog pojedinca (50).

### 1.3.1.2. KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI

Komplikacije za vrijeme trudnoće poput infekcija, fetalne hipoksije i asfiksije, zastoja rasta i razvoja te tjelesne mase pri rođenju <2500 grama opisivane su i povijesno dovođene u vezu s kasnijim rizikom za razvoj shizofrenije kod potomaka (43,51). Ovdje ćemo se ograničiti samo na infekcije jer ostale teme prelaze okvire ovog rada.

#### 1.3.1.2.1. INFEKCIJE

Rezultati mnogih epidemioloških, pretkliničkih i kliničkih studija ukazuju na povezanost određenih „infekcija-kandidata“ majke tijekom trudnoće i razvoja shizofrenije kod potomka. Iako je prva hipoteza o vezi između infekcije virusom influenze i shizofrenije postavljena još 1922. godine, tek 2004. su prvi puta mjerena antitijela u serumu svake ispitanice (16,52). Brown i suradnici su u svom istraživanju objavljenom u *Archives of General Psychiatry* dokazali da se rizik za razvoj bolesti shizofrenog spektra povećava sedmerostruko u odnosu na kontrolu ako se majka u prvom trimestru trudnoće inficira virusom influence. Iako bez statističke značajnosti, ovi rezultati su vrlo relevantni. Ista studija pokazuje da se rizik u cijeloj prvoj polovici trudnoće usred istih okolnosti utrostručuje, a u drugoj polovici rizik nije povećan (52). Kako virus influence samo u iznimnim slučajevima prolazi placentalnu barijeru,

teoretski je predloženo nekoliko indirektnih patofizioloških mehanizama koji su potencijalno u podlozi ove povezanosti. Jedan od njih u fokus stavlja majčina IgG protutijela na virus influence koja prolaze placentu te reagiraju s antigenima fetalnog mozga po principu molekularne mimikrije (52). Drugi mogući mehanizam temelji se na masivnoj produkciji proinflamatornih citokina uslijed infekcije koji prolaze kroz placentu i dovode do oštećenja neuralnih struktura, npr. leukomalacije fetalnog mozga (52). Ovu teoriju podupiru studije koje su dokazale povećanu koncentraciju citokina u krvi pupčane vrpce novorođenčadi s mentalnom retardacijom i cerebralnom paralizom. Međutim, animalne studije pokazuju da postoji i mogućnost direktnog utjecaja virusa na mozak. Naime, u miševa inficiranih humanim virusom influenze, nađena je viralna ribonukleinska kiselina (eng. *ribonucleic acid*, RNA) u tkivu mozga gdje je perzistirala 90 dana (52). Potrebna su daljnja istraživanja koja će odgovoriti na pitanje može li se cijepljenjem žena generativne dobi protiv virusa influence smanjiti rizik od razvoja poremećaja shizofrenog spektra te predstavljaju li i cjepljivom inducirana protutijela opasnost za plod (52).

Za razliku od virusa influence, herpes simplex virus tip 2 (HSV-2) je virus koji se prenosi nezaštićenim seksualnim odnosom, a plod dolazi u kontakt s virusom tek tijekom prolaska kroz vaginalni kanal. Međutim, i kod ove infekcije primjećen je povećan rizik za razvoj bolesti iz shizofrenog spektra u potomaka seropozitivnih majki. Većina studija potvrđuje povećani rizik, od 1,6 do 4,4 puta, ovisno o studiji, i to sa statističkom značajnosti (4).

Ostali patogeni dovođeni u korelaciju s povećanim rizikom za razvoj shizofrenije kod ploda jesu virusi rubela i citomegalovirus (CMV) te toksoplazma, ubikvitarni intrastanični parazit. (4) No, kod ovako širokog spektra najrazličitijih mikrobioloških uzročnika koji se dovode u vezu s ovom bolesti postavlja se pitanje je li specifičan patogen ključan u ovom procesu ili je ključijalna upravo MIA neovisno o tipu uzročnika infekcije.

Studije koje su doskočile ovom pitanju na animalnim modelima su koristile sintetski analog dvostruke RNA koja umjetno izaziva „viralnu infekciju“ i lipopolisaharid (LPS), endotoksin bakterijskih staničnih membrana (4). Potomci majki koje su bile zaražene influencom imali su iste ishode kao i potomci majki zaraženih sintetskom RNA, a i ishod je bio posljedica upravo aktivacije maternalnog imunskog sustava. Potomci su pokazivali abnormalnosti u dopaminskog putu, a simptomi (poremećaj pažnje, kognitivne deterioracije, abnormalno socijalno ponašanje, anhedonija, ...) su se bitno smanjivali na primjenu klopazina (4,42). Ovi simptomi bili su praćeni aktivacijom mikroglije i strukturnim promjenama mozga u potomaka (42,53). Zanimljivo je, također, što su se neki potomci prezentirali sa znakovima disfunkcije dopaminskog puta tek u odraslosti – baš kako se to zbiva i kod shizofrenih pacijenata (4). Studije ove vrste ne samo da potvrđuju da je ključ patogeneze aktivacija maternalnog

imunskog sustava, već dovode u vezu aktivaciju maternalnog imunskog sustava s aktivacijom mikroglije u potomaka.

### 1.3.1.3. PREUHRANJENOST

Nadalje, novije studije naglašavaju važnost još jednog dodatnog stresora koji povećava neuropsihijatrijski rizik ploda – preuhranjenost majke (42). Kao ni prethodna dva navedena, ni ovaj stresor nije specifičan samo za shizofreniju, već također povećava rizik za razvoj poremećaja iz autističnog spektra, ADHD te afektivnih poremećaja. Preuhranjenost je širi termin koji u ovom kontekstu obuhvaća trudnice s povećanim tjelesno-masenim indeksom (eng. *body-mass index*, BMI), trudnice koje su se prekomjerno udebljale tijekom trudnoće, trudnice kojima je dijagnosticirana šećerna bolesti tipa 2 i prije trudnoće te trudnice koje su razvile gestacijski dijabetes (42). Naime, dvije kohortne studije pokazale su da potomci trudnica s povišenim BMI imaju nekoliko puta povišen rizik za razvoj shizofrenije u odnosu na potomke trudnica normalnog BMI. Također, rezultati metaanalize iz 2002. godine govore o sedmerostrukom povećanju rizika u potomaka majki oboljelih od dijabetesa (51). Mehanizmi utjecaja poremećenog metabolizma glukoze na mozak u razvoju još nisu do kraja poznati, no i ovdje imunološki sustav potencijalno igra ulogu.

### 1.4. OKSIDATIVNI STRES

Zajednička poveznica neprimjerenog upalnog odgovora i epigenetičkih promjena je oksidativni stres (31). Oksidativni stres je rezultat dizbalansa između celularnog antioksidativnog mehanizma i djelovanja slobodnih radikala na organizam. Slobodni radikali se mogu stvoriti putem endogenog oksidativnog metabolizma ili do učinaka dovodi pojačano izlaganje egzogenom oksidativnim okolišu (31). Slobodne radikale predstavljaju atomi, ioni i molekule s nesparenim valentnim elektronom čija glavna karakteristika je izuzetna kemijska reaktivnost. U ljudskom organizmu najznačajniji slobodni radikali su reaktivne vrste kisika poput hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ) i hidroksil ( $OH^{\bullet}$ ) te dušikov oksid (NO), važan sekundarni glasnik koji može imati oksidativna, ali i antioksidativna svojstva (31). U optimalnim koncentracijama ovi spojevi obavljaju brojne fiziološke funkcije. Međutim, ekcesivne razine slobodnih radikala ulaze u interakciju s makromolekulama poput ugljikohidrata, nukleinskih kiselina, proteina i lipida (9,31). Lipidna peroksidacija glavna je reakcija lipida i slobodnih radikala koja dovodi do oštećenja staničnih membrana (9).

Malondialdehid je konačan produkt peroksidacije nezasićenih masnih kiselina, a povišene vrijednosti u plazmi marker su oksidativnog stresa (9). Oksidativna oštećenja DNA dovode do epigenetičkih promjena, ali i mutacija, igrajući važnu ulogu u karcinogenezi i starenju (31). Mozak je zbog visokog udjela lipida i metala, iznimno visoke potrebe za utilizacijom kisika, a relativno niskih razina antioksidansa vrlo podložan štetnim učincima slobodnih radikala.

#### 1.4.1. OKSIDATIVNI STRES U SHIZOFRENIJI

Markeri oksidativnog stresa, primjerice malondialehid i izoprostani, povišeni su u shizofrenih pacijenata (9). Spektroskopijske studije magnetskom rezonancijom (MR) pokazale su smanjene vrijednosti glutaciona, glavnog staničnog antioksidansa, u terapijski naivnih pacijenata u prvoj psihotičnoj epizodi, posebice u prefrontalnom korteksu (31). Vrijednosti još nekih antioksidanata poput urične kiseline, albumina, bilirubina,  $\alpha$ -tokoferola i askorbinske kiseline, značajno su niže u plazmi pacijenata sa shizofrenijom. Neobično, u pacijenata s dugotrajnom shizofrenijom pronađene su visoke vrijednosti, a u terapijski naivnih pacijenata s prvom psihotičnom epizodom niske vrijednosti superoksidne dismutaze, antioksidativnog enzima. Ova saznanja sugeriraju da je disfunkcija endogenih antioksidativnih mehanizama karakteristična za shizofreniju te da je moguće da antipsihotici djelomično potiču iste (31).

U upali se pojačano stvaraju slobodni radikali te su glavni mehanizam urođene imunosti koji uzrokuju staničnu smrt. Primjerice, enzim ciklooksigenaze tipa 2 (COX-2 enzim), čija aktivnost je povišena u shizofrenih pacijenata, osim što doprinosi stvaranju prostaglandina, stvara i toksične količine slobodnih radikala (9). Dodatno, slobodni radikali preko proinflamatornog transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B dovode do pojačanog stvaranja upalnih medijatora, omogućavajući time samoodrživost upale (9). Iako i periferni T-limfociti mogu stvoriti količine slobodnih radikala koje su toksične za neurone, čini se da je mikroglija glavni izvor i upale i oksidativnog stresa u shizofreniji (9,31). Pretpostavlja se da su oštećenje oligodendrocita i posljedična demijelinizacija vidljiva u mozgu pacijenata rezultat oksidativnog stresa. Oštećenja i povećanu propusnost KMB-a neki autori također objašnjavaju putem štetnog djelovanja oksidativnog stresa. Posljedica oštećenja KMB-a jest i nesmetan ulazak slobodnih radikala stvorenih na periferiji u mozak. To sugerira da bi intervencija koja smanjuje oksidativni stres na periferiji uvelike doprinijela smanjenju ukupne količine slobodnih radikala u mozgu. Pretpostavlja se da je upravo to jedan od mogućih dodatnih mehanizama djelovanja klozapina (9).

NO je važan sekundarni glasnik i slobodni radikal na kojeg je vrijedno obratiti pažnju. Stvoreni NO rezultat je aktivnosti enzima NO sintaze (eng. *nitric oxide synthase*, NOS). U literaturi se spominje povezanost SNP polimorfizma gena za NOS i shizofrenije. Neki autori sugeriraju da je NOS u ovoj bolesti pojačano aktivirana, a to pokazuju i povišene vrijednosti NO u eritrocitima pacijenata. NO u mozgu ima bitne fiziološke uloge te je involviran u procese sinaptičke plastičnosti i neurorazvoja te u proces otpuštanja neurotransmitera kao sekundarni glasnik. NO je sekundarni glasnik aktivacije N-metil-D-aspartatnog receptora (NMDAR) o kojem će kasnije biti više riječi. U shizofreniji je zamijećena smanjena aktivnost receptora senzitivnih na toksičnost NO. Senzitivni na NO su i kolinergički receptori, primjerice  $\alpha$ -7-nikotinski acetilholinski receptori ( $\alpha$ 7-nAChR), čija količina je smanjena u mozgu shizofrenih pacijenata. Osobe oboljele od shizofrenije vrlo su često ovisnici o nikotinu te puše intenzivnije od prosječnih pušača. Nikotin iz cigareta stimulira nikotinske acetilkolinске receptore te se pretpostavlja da je pušenje ovim pacijentima jedan oblik samomedikacije koji im olakšava simptome, točnije negativne i kognitivne simptome. Pušenje, s druge strane, doprinosi stvaranju slobodnih radikala, pa je ovo primjer samopodržavajućeg začaranog kruga (lat. *circulus vitiosus*).

Uz upalu i pušenje, dodatan izvor oksidativnog stresa mogu biti i disfunkcija mitohondrija, metabolički poremećaji, povišene koncentracije nekih metala i hiperhomocisteinemija. Upravo je povišena koncentracija homocisteina pronađena u velikom dijelu pacijenata oboljelih od shizofrenije (54). Rezultat je to polimorfizma MTHF gena koji kodira za enzim metilentetrahidrofolat reduktazu te dovodi do smanjenje aktivnosti ovog enzima (54). Također, povišene razine homocisteina u trudnica u trećem trimestru predstavljaju rizik za razvoj shizofrenije kod djeteta (31). Štetan utjecaj homocisteina iz krvi majke na plod objašnjava se oštećenjem endotela vaskulature placente putem slobodnih radikala te posljedičnim ulaskom u plod i oštećenjem moždanih struktura u razvoju (31). Također, S-adenozil-homocistein povezan je s epigenetičkim promjenama u vidu hipometilacije DNA. Abnormalnosti u metilaciji prisutne su u mnogim regijama DNA shizofrenih pacijenata te rezultiraju promjenom u ekspresiji gena. (27) Dodatno, S-adenozil homocistein i njegovi analozi nekompetitivni su inhibitori enzima katehol-O-metiltransferaze (COMT), enzima ključnog u procesu razgradnje monoaminskih neurotransmitera kao što su dopamin i noradrenalin. (31)

## 1.5. DISBALANS U METABOLIZMU TRIPTOFANA – VEZA IZMEĐU IMUNOLOŠKE HIPOTEZE I NEUROTRANSMITERSKE DISFUNKCIJE

### 1.5.1 NEUROKEMIJSKE KARAKTERISTIKE SHIZOFRENIJE

#### 1.5.1.1. DOPAMINSKA HIPOTEZA

Dopaminska hipoteza najstarija je etiološka teorija nastanka shizofrenije. Ona je postavljena na dva klinička opažanja: 1) da dopaminski agonisti (npr. amfetamini) induciraju psihozu kod zdravih pojedinaca, a pogoršavaju psihozu kod osoba oboljelih od shizofrenije te 2) da lijekovi koji imaju antagonističko djelovanje (danas poznati kao tipični antipsihotici) na dopaminske receptore olakšavaju pozitivne simptome (55). U novije vrijeme su metaanalize studija *in vivo* slikovnih prikaza mozga pokazale značajno povišenja presinaptičke dopaminske aktivnosti. Također, bazalna zauzetost D2/D3 dopaminskih receptora je povišena, sugerirajući pritom i povišenu sinaptičku dopaminsku aktivnost u mirovanju (55). Promjenama u dopaminskoj aktivnosti govore u prilog i snimanja provedena na pojedincima klinički visokog rizika koja su pokazala povišenu razinu sinteze dopamina, koja dodatno raste kod pacijenata koji razvijaju psihozu (55). Kako je psihosocijalni stres jedan od glavnih rizika za razvoj ove bolesti, bitno je naglasiti da se kronični stres dovodi u vezu s abnormalnostima u dopaminskoj aktivnosti. Animalne studije pokazala su da životinje izložene kroničnom stresu imaju sniženu osnovnu dopaminsku aktivnost, no pojačan odgovor na akutni stres (55). Pojačano dopaminsko signaliziranje u dorzalnom strijatumu odgovor je pojedinaca klinički visokog rizika na psihološki stres. Tome u prilog idu i povišene vrijednosti metabolita dopamina (homovanilična kiselina) u urinu tih osoba. U vezu s pojačanom dopaminskom aktivnošću na psihološki stres, ali i posljedičnom slabijom kognitivnom funkcijom i atrofijom hipokampusu, dovode se i polimorfizmi gena za COMT (55).

#### 1.5.1.2. GLUTAMATNA HIPOTEZA

Glutamatna hipoteza shizofrenije prvi puta je također postavljena na kliničkom opažanju. Naime, anestetici ketamin i fenciklidin, poznati i kao psihoaktivne droge, mogu inducirati stanje nalik shizofreniji – psihozu s obilježjima pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma, koja se vrlo teško diferencira od same shizofrenije (30). Po mehanizmu djelovanja to su nekompetitivni antagonisti NMDA glutamatnog receptora pa je glutamatna hipoteza zapravo teorija o hipofunkciji NMDA receptora kao glavnoj neurobiološkoj pozadini shizofrenije (30). Također, anti-NMDA encefalitis, autoimunosni poremećaj koji nastaje zbog stvaranja



protutijela s antagonističkim djelovanjem na NMDAR, se isto prezentira stanjem nalik shizofreniji (30). Inače bitan u procesima učenja i pamćenja, NMDAR je heterotetramer, struktura građena od četiri podjedinica, u središtu kojeg se nalazi kationski kanal. Za aktivaciju NMDAR potrebna su tri zadovoljena uvjeta. Osim što se na jednu podjedinicu kompleksa mora vezati glutamat (a), mora doći i do postsinaptičke depolarizacije koja oslobađa kationski kanal od magnezija (b), a na koagonističko vezno mjesto na jednoj od podjedinica moraju se vezati ili glicin ili D-serin (c) (30). D-serin nastaje aktivnošću enzima serinske racemaze koji se većinski nalazi u neuronima. Međutim, otkriveno je da proinflamatorno aktivirani astrociti imaju pojačanu aktivnost serinske racemaze. U neuroinflamaciji tako D-serina ima u suvišku te se iznimno lako veže na svoje vezno mjesto na pojedini NMDAR-a. Aktivacija NMDAR-a u takvim uvjetima ovisi samo o prisutnosti glutamata što zbog ekscitatornih svojstava glutamata u izrazito visokim razinama može dovesti do ekscitotoksičnosti.(30) Dakle, neuroinflamacija govori u prilog hiperfunkcije NMDAR. Međutim, u shizofreniji su nađene snižene razine D-serina i smanjena ekspresija mRNA podjedinica NMDAR u prefrontalnom korteksu što sve odgovara hipofunkciji NDMAR opisanoj na početku ovog odjeljka (30). Također, glicin i D-serin su čak ispitivani u randomiziranim kliničkim studijama kao lijekovi za shizofreniju te su pokazali dobre rezultate u olakšavanju negativnih simptoma (30).

### 1.5.1.3. GABA

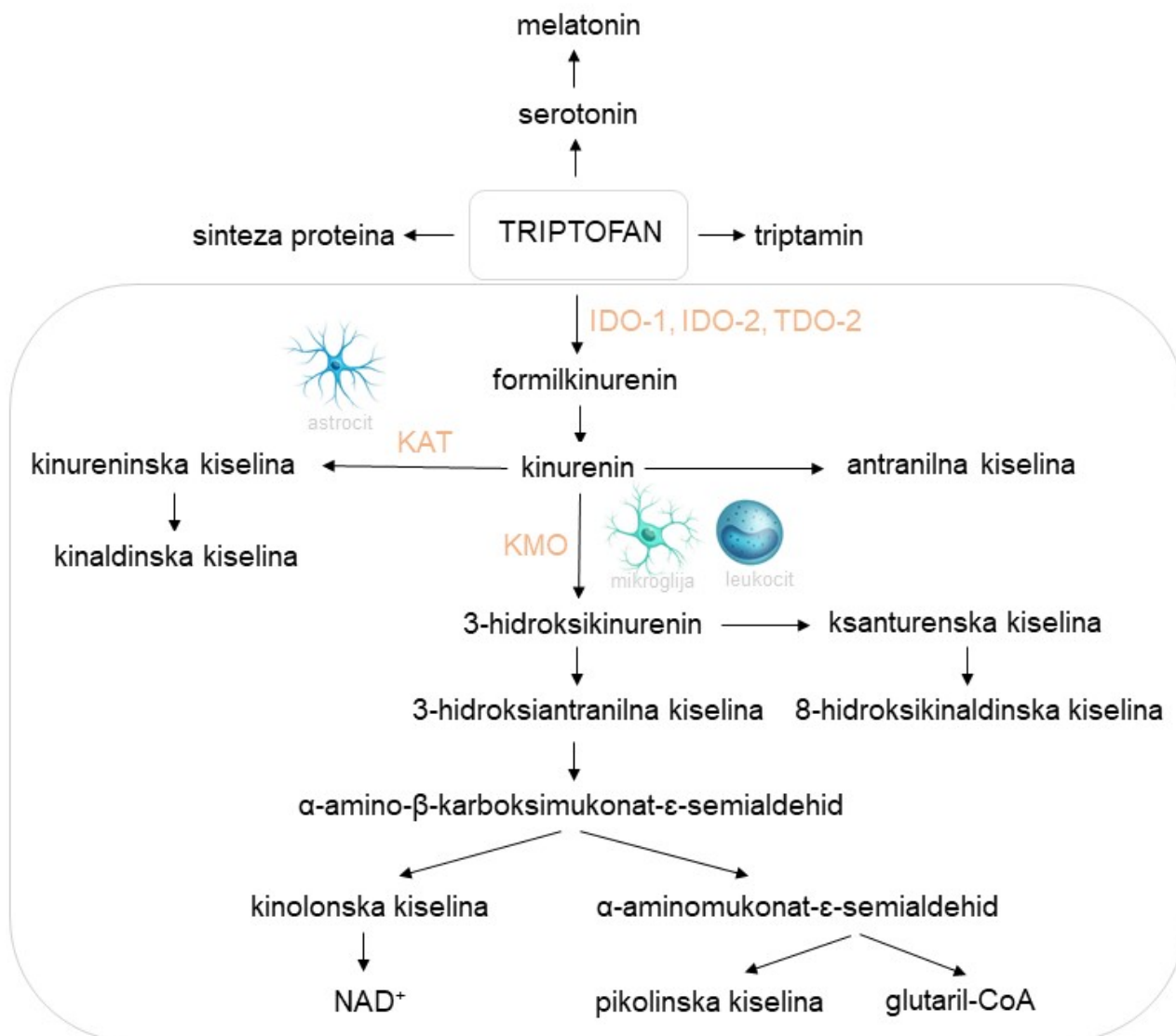
$\gamma$ -aminomaslačna kiselina (GABA) glavni je inhibicijski neurotransmiter humanog korteksa. U pacijenata sa shizofrenijom je nađeno mnogo promjena u GABA-markerima u prefrontalnom korteksu (56). Najznačajniji se čini treći sloj prefrontalnog korteksa u kojem se nalaze subpopulacija GABA interneurona koji sadržavaju parvalbumin, bitan za kognitivno procesuiranje. U shizofreniji su prisutne smanjene vrijednosti glasničke RNA parvalbumina i glutamat dekarboksilaze, enzima koji iz glutamata stvara GABA-u. Također, dolazi do promjena u strukturi GABA neurona koja je bitna za njihovu funkciju. Sve navedeno dovodi do smanjenih inhibitornih GABA oscilacija, posebice u prefrontalnom korteksu (56). Neki autori sugeriraju da su neuroinflamacija i GABA disfunkcija međusobno zavisni procesi. Naime, zamijećeno je da povišena GABA aktivnost smanjuje intenzitet upale, a hipofunkcija GABA-e korelira s pojačanjem mikroglijale aktivnosti i posljednično pojačanjem intenziteta upale. Ova korelacija primjećena je već i na pojedincima klinički visokog rizika (57).

### 1.5.2. METABOLIZAM TRIPTOFANA

Serotonin je neurotransmitter čija uloga u shizofreniji nije dovoljno jasna. Polimorfizmi mnogih gena koji sudjeluju u serotoninском signaliziranju detektirani su u shizofreniji, a druga generacija antipsihotika svoj mehanizam djelovanja temelji na antagonizmu serotoninского receptora (58). U novije vrijeme fokus istraživanja u shizofreniji je esencijalna aminokiselina triptofan – prekursor u sintezi serotoninа. Čini se da stres i upala (točnije citokini IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  te prostangladin E) podražavaju katabolizam triptofana, to jest tzv. kinureninski put (slika 3), pojačavajući aktivnost dvaju enzima, triptofan-2,3-dioksigenaze tipa 2 (TDO-2) i indoleamin-2,3-dioksigenaze (IDO) (9,19,59,60). Oba enzima razgrađuju triptofan u spoj kinurenin koji dalje može prijeći u kinureninsku kiselinu (eng. *kynurenic acid*, KYNA). Novije saznanja upućuju da upravo KYNA ima ključnu ulogu u patofiziologiji shizofrenije, sintetizirajući pritom imunološku hipotezu i abnormalnosti u neurotransmiterskim sustavima. Iz kinurenina, uz kinureninsku kiselinu, različitim enzimima mogu nastati i kinolinska kiselina, agonist NMDAR te pikolinska kiselina koju karakterizira neuroprotektivno djelovanje (61). KYNA je također neuroaktivni metabolit te se veže na glicinsko koaktivacijsko mjesto na NMDAR i blokira ga. Dodatno djeluje kao nekompetitivni inhibitor  $\alpha$ 7-nAChR te kao antioksidans (62,63). Radi se, dakle, o neuroprotektivnoj molekuli kada je prisutna u fiziološkim koncentracijama (63).

KYNA se pojačano stvara u aktiviranim astrocitima. To je polarna molekula koja ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Iz tog razloga koncentraciju KYNA-e ne možemo mjeriti u krvi. Za razliku od KYNA-e, njen prekursorski spoj kinurenin stvara se kako u mozgu, tako i na periferiji. Kinurenin prolazi krvno-moždanu barijeru uz pomoć aminokiselinskog transportera te se u aktiviranim astrocitima pretvara u KYNA-u (63). Akumulacija KYNA-e zamijećena je u određenim kortikalnim regijama, dominantno u prefrontalnom korteksu u osoba oboljelih od shizofrenije (58). Prekomjerno stvaranje KYNA-e povezano je s nizom bihevioralnih i kognitivnih disfunkcija, uključujući abnormalno auditivno procesuiranje te teškoće u učenju i pamćenju. Također, sniženje KYNA-e na optimalnu razinu dovodi do poboljšanja u navedenim funkcijama (63). Povišena koncentracija KYNA-e u cerebrospinalnom likvoru zabilježena je u terapijski naivnih pacijenata pri prvoj psihotičnoj epizodi, što isključuje eventualni efekt antipsihotika na ove rezultate (19). Da antipsihotici zaista utječu na razinu KYNA-e u likvoru govori studija provedena na animalnim modelima koja je pokazala da pri kroničnoj terapiji antipsihoticima dolazi do sniženja koncentracije ovog metabolita i posljedičnog poboljšanja u kliničkoj slici (19).

Dosadašnja istraživanja nisu uspjela do kraja objasniti neurobiološke interakcije KYNA-e i neurotransmiterskih sustava. Uz povišenje koncentracije KYNA u likvoru osoba oboljelih od shizofrenije nađene su i povišene razine dopaminskih i serotoninskih metabolita. Poznato je da u shizofrenih pacijenata postoji dopaminska hiperfunkcija u mezolimbickom putu koja dovodi do pozitivnih simptoma, dok se negativne i kognitivne simptome povezuje s dopaminskom hipofunkcijom u mezokortikalnom putu. Najčešće objašnjenje je da povišene koncentracije KYNA-e djeluju antagonistički na glutamatne NMDAR uzrokujući njihovu hipofunkciju. Manjak glutamata posljedično ne aktivira inhibitorne GABA-ergičke neurone što dovodi do dezinhibicije piramidnih neurona i glutamatne hiperfunkcije (63). Ovaj neurotransmiterski dizbalans ima daljnjih reperkusija i na dopaminsku i na serotoninsku neurotransmisiju (63). Dok aktivirani astrociti pojačano stvaraju KYNA-u, aktivirana mikroglia stvara kinolonsku kiselinu (60). Poznato je da kinolonska kiselina ima neurotoksične učinke, no oni do danas nisu dobro istraženi, kao ni razine kinolonske kiseline u shizofrenih pacijenata. Sistematski pregled iz 2020. autora Pedraz-Petrozzi i suradnika objavljen u časopisu *Journal of Neuroinflammation* predlaže da upravo dizbalans između kinolonske kiseline i KYNA-e, s dominacijom neurotoksične kinolonske kiseline, dovodi do patoloških promjena u mozgu. Povlači se korelacija između neuravnoteženog IRS-a i CIRS-a na periferiji te disbalansa između pojačane aktivacije astrocita i mikroglije u SŽS-u (60).



**Slika 3.** Kinureninski put.

Indoleamin-2,3-dioksigenaza tip 1 (IDO-1) i 2 (IDO-2) te triptofan-2,3-dioksigenaze tipa 2 (TDO-2) prisutni i u SŽS-u i na periferiji, a njihovu aktivnost povećavaju stres i upala. Astrociti sadržavaju enzim kinurenin aminotransferazu (KAT) te pretvaraju kinurenin u kinureninsku kiselinu. Mikroglija i leukociti sadržavaju enzim kinurenin-3-monooksigenazu (KMO) te kinureninski put usmjeravaju prema stvaranju kinolinske (QUIN) i pikolinske kiseline.

Ova figura izrađena je prema opisu i skici kinureninskog puta (19,61).

Korištene su ilustracije autorice Ldarin/ Shutterstock.com.

Autorsko pravo © 2020 Ida Ivek

## 2. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI KOJI OPISUJU KLINIČKI TIJEK BOLESTI

### 2.1. KLINIČKI TIJEK BOLESTI

Shizofrenija se prezentira simptomima koje obuhvaćaju nekoliko dimenzija disfunkcija: 1) poremećajima mišljenja (formalnim i sadržajnim), 2) obmanama osjetila, 3) poremećajima afekta, 4) promjenom osjećaja vlastitog *selfa*, 5) poremećajem voljnih funkcija, 6) abnormalnom psihomotorikom i 7) kognitivnom disfunkcijom u užem smislu što sve dovodi i do 8) narušenog socijalnog funkcioniranja (3). Ove dimenzije kvalitativno se mogu razvrstati u pet skupina simptoma: 1) pozitivni simptomi (psihoza u užem smislu), 2) negativni simptomi, 3) poremećaji afekta (depresija, tjeskoba), 4) kognitivna disfunkcija (poremećaji pozornosti, apstraktnog mišljenja), 5) abnormalna psihomotorika (fini motorički deficit, bizarno ponašanje). Pozitivni simptomi su „dodani“ na normalno funkcioniranje, a čine ih: halucinacije, sumanutosti te dezorganiziran govor. Negativni simptomi su klinička suprotnost pozitivnima te ih karakterizira „gubitak“ u odnosu na normalno funkcioniranje, a uključuju: apatiju, abuliju, avoliciju i anhedoniju (3). Upravo su negativni i kognitivni simptomi okosnica shizofrenije i razlikuju shizofreniju od drugih psihotičnih poremećaja. Bleulerov koncept „4A“ simptoma koji uključuje autizam, ambivalenciju, poremećaj asocijacija te afektivni poremećaj kao primarne, a pozitivne simptome kao sekundarne u ovoj bolesti, i danas je aktualan (46).

Ni jedan od nabrojanih simptoma nije patognomoničan za ovu bolest, već se dijagnoza postavlja s obzirom na skup znakova i simptoma koji traju određeni vremenski period, a prema općim dijagnostičkim kriterijima 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) ili 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-5) (3). Shizofreniju diferencijalno dijagnostički treba razlučiti od shizoafektivnog poremećaja, ostalih psihotičnih poremećaja, bipolarnog afektivnog poremećaja, psihotičnog poremećaja uvjetovanog psihoaktivnim tvarima, organski uvjetovanog psihotičnog poremećaja, demencija, poremećaja ličnosti, disocijativnog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, postpartalne psihoze te autizma (64).

Prirodan klinički tijek shizofrenije sačinjava nekoliko faza bolesti. Prenatalno razdoblje i djetinjstvo odgovaraju premorbidnoj fazi bolesti. Pretpostavlja se da već u ovoj fazi započinju patološka zbivanja na mozgu. Patologija se ne očituje klinički sve do prodromalne faze koja se nastavlja na premorbidnu, a započinje uglavnom u razdoblju puberteta, iako s velikim individualnim odstupanjima. Fazu prodroma karakteriziraju nespecifične promjene u ponašanju koje dovode do slabijeg osobnog funkcioniranja (65). Ta se faza naziva još i klinički visokim rizikom za razvoj psihoze (66). U literaturi se razlikuju dva stanja visokog rizika za razvoja psihoze – genetički (eng. *genetic high risk*, G-HR) i klinički (eng. *clinical*

*high risk, C-HR, at-risk mental state, ultra-high risk*) (66,67). Budući da se genetička testiranja u ovoj bolesti za sad odvijaju isključivo u istraživačke svrhe, korisnije je fokusirati se na klinički visok rizik koji je primljenjiv u svakodnevnom radu s pacijentima. Klinički se prodrom odlikuje iritabilnošću, emocionalnom nestabilnošću, poremećajima spavanja, smetanjama u koncentraciji, poremećajima mišljenja, zlouporabom sredstava ovisnosti ili socijalnim povlačenjem, a sve u mnogo manjem intenzitetu i/ili kraćeg trajanja nego li je to u razvijenoj psihozi (66). Na osnovi ovih simptoma ne može se postaviti dijagnoza jer se javljaju i kod osoba koje ne razviju bolest. Do sad se nije uspjelo procijeniti koji je postotak ukupne populacije u klinički visokom riziku za razvoj psihoze. Ipak, smatra se da približno 20% ukupnog broja prodroma rezultira prvom psihotičnom epizodom (eng. *first-episode psychosis*, FEP) unutar dvije godine (66,68). Faza prodroma može trajati nekoliko dana pa sve do 18 mjeseci te se o njoj sve više govori kao o prozoru za intervenciju u kojem je moguće prevenirati daljnji razvoj bolesti (65). Prodrom se može javiti i trajati do kasne adolescencije, odnosno dvadesetih godina kad se u pravilu bolest očituje u obliku FEP-a. FEP se u muškaraca javlja nešto ranije u odnosu na žensku populaciju, kod koje postoji povećan rizik za konverziju i postmenopauzalno (3). Prijelaz iz stanja visokog rizika u pravu psihotičnu epizodu definira se kriterijima prema kojima treba biti prisutan minimalno jedan, u potpunosti razvijen, pozitivni simptom koji se javlja nekoliko puta tjedno, u trajanju duljem od tjedan dana (66). Što dulje traje stanje neliječene psihoze, to je ishod lošiji (69). Često se u literaturi spominje podatak o očekivanom ishodu bolesti, odnosno funkcionalnoj deterioraciji, ovisno o dobi javljanja FEP-a. Što se se FEP ranije očituje, to je očekivani ishod bolesti također lošiji (70). Određeni dio pacijenata se i bez liječenja u potpunosti oporavi od prve psihoze i ne doživi više sličnih epizoda, dok nekima ostanu posljedice u vidu blažih negativnih simptoma. Međutim, velika većina pacijenata ulazi u relapse psihotičnih epizoda. Nakon svake nove psihotične epizode pacijent se teže vraća na prvobitnu razinu funkcionalnosti jer dolazi do akumulacije deterioracija, lošijeg terapijskog odgovora te nepovoljnijeg ukupnog ishoda bolesti (69). Ta faza bolesti naziva se progresivnom, a traje do ranih tridesetih godina kada obično prelazi u kronični rezidualni stadij. Kroničnim rezidualnim stadijem dominiraju negativni i kognitivni simptomi koji stagniraju do kraja pacijentova života, a terapijske mogućnosti u ovoj fazi bolesti su oskudne (69).

## 2.2. MORFOLOŠKE PROMJENE

Unatoč vrijednim informacijama koje dobivamo slikovnim pretragama mozga, one se u dijagnostičke svrhe u ovoj bolesti koriste samo kako bi se isključio „organski“ uzrok psihoze (71). Slikovni prikazi mozga u svrhu morfoloških studija u današnje se vrijeme uglavnom snimaju magnetskom rezonancijom (MR). Nekoliko je razloga za to, a najbitniji su bezbolnost dijagnostičke metode i neškodljivost, prvenstveno u smislu odsutnosti radijacije. Takva se pretraga može ponavljati nebrojeno puta te primijenjivati i na zdravim kontrolama (71). Primarna morfološka značajka mozga pacijenata oboljelih od shizofrenije jest redukcija kortikalnog volumena (atrofija) i povećanje lateralnih moždanih komora. Moguće je da do povećanja lateralnih moždanih komora dolazi kako bi ukupan intrakranijalni volumen ostao konstantan (71). Kortikalna redukcija u smislu stanjivanja sive tvari najizraženija je u frontalnom i temporalnom režnju, ali i cerebellumu (71,72). Generalno je smanjena girifikacija moždane kore u svim režnjevima, osim u desnom frontalnom i okcipitalnom režnju gdje je izraženija u usporedbi sa zdravim kontrolama (71,73). Budući da se proces girifikacije odvija u vrijeme prenatalnog razvoja mozga, ovo je jedan od argumenata koji podupire neurorazvojne hipoteze nastanka shizofrenije (71). Rezultati slikovnih studija pokazuju smanjen volumen hipokampusa, što korelira s kognitivnim simptomima u oboljelih, a vidljivo je i smanjenje amigdale, inzule te talamusa (71-73). Oprečno vrijedi za bazalne ganglije koji su povećanog volumena, čemu je moguć uzrok terapija antipsihoticima (prve generacije) i njezin utjecaj na dopaminske puteve (71,72). Zanimljivo je da je hipofiza signifikantno povećana u prvim psihotičnim epizodama, ali je nešto manjeg volumena u kroničnoj shizofreniji u usporedbi sa zdravim osobama. Ovaj nalaz navodi nas na razmišljanje da povećanje hipofize korelira s njenom hiperaktivnošću i pojačanim odgovorom na stres u ranim fazama bolesti ili još premorbidno, što dugoročno dovodi do iscrpljenja žlijezde, desenzitizacije i kronično do relativne atrofije (48,73). Većina navedenih regionalnih strukturalnih alteracija mozga uočljive su na grupnom uzorku, a ne na pojedinačnim snimkama. Također, razlike u usporedbi s kontrolnom skupinom su male te postoji visoka razina preklapanja sa zdravim kontrolama. Upravo iz tih razloga te radi nespecifičnosti promjena naspram drugih bolesti mozga, MR standardno nije indicirana u postavljanju dijagnoze shizofrenije (71).

Većina dosad provedenih slikovnih studija zanemarivala je kliničku heterogenost ove bolesti (74). Međutim, ipak postoje studije koje su uzele u obzir širu sliku shizofrenije kao sindroma. Nenadić i suradnici u radu objavljenom 2010. godine u časopisu *NeuroImage* podijelili su pacijente u tri skupine na osnovu njihovih prevladavajućih simptoma (negativni, paranoidni i dezorganizirani) te doveli u korelaciju kliničku prezentaciju bolesti i morfološki

specifične subtipove shizofrenije (72). Ova studija je dokaz da postoje biološke razlike u te tri skupine psihopatoloških profila. Naime, iako su u svim skupinama izražene redukcije volumena sive tvari u prefrontalnom korteksu, ova promjena najjače je izražena u negativnoj grupi, kao i redukcija talamičnog volumena. Promjene u medijalnom temporalnom korteksu (hipokampusu) najizraženije su u dezorganiziranoj skupini (72). Jedna od primarnih ideja zašto podijeliti pacijente sa shizofrenijom u određene podtipove (klinički i morfološki) jest i potencijalan pronalazak genotipa specifičnog za svaki od tih endofenotipa (75). Japanski znanstvenici su u radu iz 2017. godine po prvi puta u šest grupa podijelili MR prikaze mozga pacijenata oboljelih od shizofrenije prema strukturnim karakteristikama, ne uzimajući uopće u obzir njihovu kliničku prezentaciju. Kasnije su uspoređivali te grupe i simptome pacijenata te zaključili da kvantitativno razina atrofije korelira s težinom negativnih simptoma i lošijim ishodom bolesti (74). Također, izrazito su vrijedna longitudinalna istraživanja koja prate osobe klinički visokog rizika tijekom duljeg niza godina. Cilj je utvrditi imaju li rizični pojedinci s još nerazvijenom kliničkom slikom strukturalne promjene mozga te može li se predvidjeti razvoj psihoze. Uglavnom su pojedinci s izraženijim promjenama mozga već u prodromalnoj fazi kasnije bili skloniji razvoju psihoze (73). Brojne studije govore da je većina morfoloških promjena vidljiva u gotovo jednakoj mjeri u kroničnoj shizofreniji, kao i prvoj psihotičnoj epizodi, što govori u prilog shizofreniji kao neurorazvojnog poremećaja (71), dok druge tvrde da redukcija kortikalnog volumena napreduje tijekom godina (76). Metaanaliza Chan i suradnika iz 2011. uključila je ukupno 41 slikovnu studiju u kojima je korištena MR tehnika morfometrije na bazi voksela (tablica 1) (77). Ta metaanaliza govori u prilog degenerativne prirode bolesti, iako su promjene u odnosu na zdravu kontrolu vidljive već u i grupi klinički visokog rizika (77). Također, otvara se pitanje o utjecaju antipsihotika na kortikalni volumen (74). Određene studije pokazuju uvjerljive rezultate da upravo dugotrajna uporaba visokih doza tipičnih antipsihotika dovodi do redukcije kortikalne mase (73,76). Druga ispitivanja pokazala su da farmakološki neliječena bolest pokazuje teže strukturalne promjene mozga, pogotovo u gyrus temporalis superior, te da je liječenje izrazito bitno u ranim, početnim fazama bolesti kako bi se preveniralo ili barem usporilo progresivno propadanje korteksa (73). U istraživanjima morfologije mozga iz tog razloga vrlo su vrijedni terapijski naivni ispitanici te oni najčešće pripadaju grupama klinički visokog rizika ili prve psihotične epizode.

Razvojem difuzijskih traktografskih metoda snimanja (eng. *diffusion tensor imaging*) uvidjelo da se nije samo siva tvar promijenjena u shizofreniji, već i bijela tvar. Razlike u odnosu na zdravu kontrolu identificirane su u corpus callosumu, cingulumu, superiornom longitudinalnom fasciculusu i stražnjem rogu capsule interne (78).

Zaključno, u shizofreniji su prisutne kompleksne morfološke promjene i bijele i sive tvari. Teško da će morfološke studije dati odgovore na etiološka pitanja, no svakako su vrijedan



alat koji će u budućnosti biti koristan u dijagnostici i praćenju ovih bolesnika.

**Tablica 1.** Prikaz deficita sive tvari po regijama mozga s obzirom na faze kliničkog tijeka bolesti.

Prema rezultatima metaanalize autora Chan i suradnika. (77)

	DEFICIT SIVE TVARI PO REGIJAMA
KLINIČKI VISOK RIZIK ZA RAZVOJ PSIHOZE	gyrus cinguli anterior bilateralno: BA 32/24*, desna inzula: BA 13*, lijeva amigdala*, lijevi gyrus subcallosus: BA 34*, lijevi gyrus frontalis inferior: BA 47*
PRVA PSIHOTIČNA EPIZODA	gyrus cinguli anterior bilateralno**, inzula bilateralno: BA13**, lateralni dio lijevog prefrontalnog režnja: BA 10, 44**, desni prefrontalni cortex: BA 8**, gyrus postcentralis bilateralno: BA 1/2/40**, lijevi temporalni režanj: BA 41, 42, 34**, desni cerebellum**, desni nucleus caudatus**  desni gyrus postcentralis BA 2***
DUGOTRAJNA SHIZOFRENIJA	gyrus cinguli anterior bilateralno****, desna inzula****, lijevi gyrus cinguli posterior**** temporalni režanj: bilateralno BA 22, desni parahipokampus, lijeva amigdala****, lijevi frontalni režanj: BA 9, 11, 8, 32****, lijeva inzula****, thalamus****,

Bilješke:

BA – Brodmannova area

\* u usporedbi sa zdravom kontrolom

\*\* u usporedbi sa zdravom kontrolom i grupom klinički visokog rizika

\*\*\* u usporedbi s grupom dugotrajne shizofrenije

\*\*\*\* u usporedbi sa zdravom kontrolom i grupom prve psihotične epizode

Radovi uključeni u meta analizu autora Chan i sur. (77):

1. Ananth H, Popescu I, Critchley HD, Good CD, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1497–1505.
2. Bassitt DP, Neto MR, de Castro CC, Busatto GF. Insight and regional brain volumes in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257:58–62.
3. Cooke MA, Fannon D, Kuipers E, Peters E, Williams SC, Kumari V. Neurological basis of poor insight in psychosis: a voxel-based MRI study. *Schizophr Res*. 2008;103:40–51.
4. Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW. Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;74:135–147.
5. Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, et al. Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophr Res*. 2008;105:165–74.
6. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RCW, et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:1118–1125
7. Marcelis M, Suckling J, Woodruff P, Hofman P, Bullmore E, van Os J. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Psychiatry Res*. 2003;122:153–167.
8. Marti´-Bonmati´ L, Lull JJ, Garcı´a-Martı´ G, et al. Chronic auditory hallucinations in schizophrenic patients: MR analysis of the coincidence between functional and morphologic abnormalities. *Radiology*. 2007;244:549–556.
9. McIntosh AM, Job DE, Moorhead TW, et al. Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry*. 2004;56:544–552.
10. Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*. 2008;104:44–60.
11. Neckelmann G, Specht K, Lund A, et al. Mr morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations. *Int J Neurosci*. 2006; 116:9–23.
12. Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, et al. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-Omethyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*. 2006;129:399–410.
13. Paille´re-Martinot ML, Caclin A, Artiges E, et al. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;50:19–26.
14. Shapleske J, Rossell SL, Chitnis XA, et al. A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb Cortex*. 2002;12:1331–1341.
15. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*. 2001;158:234–243.
16. Wilke M, Kaufmann C, Grabner A, Pu¨tz B, Wetter TC, Auer DP. Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a statistical parametric mapping study. *NeuroImage*. 2001;13:814–824.
17. Wolf RC, Ho¨se A, Frasch K, Walter H, Vasic N. Volumetric abnormalities associated with cognitive deficits in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2008;23:541–548.
18. Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM, McGuire PK. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999;35:1–14.
19. Yamada M, Hirao K, Namiki C, et al. Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*. 2007;35:292–298.
20. Chua SE, Cheung C, Cheung V, et al. Cerebral grey, white matter and CSF in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;89:12–21.
21. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*. 2007;130:2375–2386.
22. Janssen J, Reig S, Parellada M, et al. Regional gray matter volume deficits in adolescents with first-episode psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:1311–1320.
23. Jayakumar PN, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Keshavan MS. Optimized voxel-based morphometry of gray matter volume in first-episode, antipsychotic-naive schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:587–591.
24. Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *NeuroImage*. 2002;2:880–889.
25. Kasp´rek T, Prikryl R, Mikl M, Schwarz D, Ceskova´ E, Krupa P. Prefrontal but not temporal grey matter changes in males with first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:151–157.
26. Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *NeuroImage*. 2002;17:1711–1719.
27. Lui S, Deng W, Huang X, et al. Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naive

- first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. *Am J Psychiatry*. 2009;166:196–205.
28. Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*. 2008;104:44–60.
29. Prasad KM, Shirts BH, Yolken RH, Keshavan MS, Nimgaonkar VL. Brain morphological changes associated with exposure to HSV1 in first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007;12:105–113.
30. Salgado-Pineda P, Baeza I, Pe´rez-Go´mez M, et al. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *NeuroImage*. 2003;19:365–375.
31. Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, et al. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007;191:s117–s122
32. Whitford TJ, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, Williams LM. Grey matter deficits and symptom profile in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2005;139:229–238.
33. Yoshihara Y, Sugihara G, Matsumoto H, et al. Voxel-based structural magnetic resonance imaging (MRI) study of patients with early onset schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 2008;7:25.
34. Borgwardt SJ, Riecher-Ro¨ssler A, Dazzan P, et al. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry*. 2007;61:1148–1156.
35. Honea RA, Meyer-Lindenberg A, Hobbs KB, et al. Is gray matter volume an intermediate phenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study of patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Biol Psychiatry*. 2008;63:465–474.
36. Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;64:1–13.
37. Liu s Deng W, Huang X, Jiang L, et al. Neuroanatomical differences between familial and sporadic schizophrenia and their parents: an optimized voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2009;171:71–81.
38. Marcelis M, Suckling J, Woodruff P, Hofman P, Bullmore E, van Os J. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Psychiatry Res*. 2003;122:153–167.
39. McIntosh AM, Job DE, Moorhead WJ, et al. Genetic liability to schizophrenia or bipolar disorder and its relationship to brain structure. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141:76–83.
40. McIntosh AM, Baig BJ, Hall J, et al. Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol Psychiatry*. 2007;61:1127–1134.
41. Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Gaser C, et al. Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*. 2008;102:150–162.

### 2.3. UPALNI BIOMARKERI

Biomarkeri su definirani kao objektivna i mjerljiva karakteristika organizma koja služi kao indikator nekog fiziološkog stanja ili procesa, patološkog stanja ili procesa, ili terapijskog odgovora. U ulozi biomarkera mogu poslužiti geni, setovi gena, biomolekule, morfološke specifičnosti i slično (79). Biomarkeri su ključni za objektivnu dijagnostiku, praćenje tijeka bolesti i evaluaciju terapijske intervencije te su kao takvi našli široku primjenu u somatskoj medicini (79). Unatoč mnogim istraživanjima, konkretna primjena biomarkera u kliničkoj psihijatriji još uvijek nije zaživjela. Razlozi su tome brojni poput nedovoljne specifičnosti i nedovoljne statističke značajnosti potencijalnih biomarkera, a neki stručnjaci govore i – pogrešnog znanstvenog pristupa (80). Upravo zbog heterogenosti kliničkih psihijatrijskih kategorija, umjesto osmišljavanja testova koji bi predstavljali zlatni standard za dijagnosticiranje MKB ili DSM-definiranih dijagnoza, trebalo bi se fokusirati na traženje biološki homogenih subtipova (80). Tom problemu doskočio je *National Institute for Mental Health* kreiranjem novog alata tzv. *RdoC kriterija* koji bi se trebao koristiti isključivo u istraživačke svrhe. Ovaj alat omogućava da se mentalne poremećaje u modernim

istraživanjima promatra iz prizme bihevioralnih i neurobioloških dimenzija, neovisno o MKB i DSM klasifikacijama (81). Postoji velika vjerojatnost da biološki homogeni tipovi slično odgovore na ciljanu terapiju. Tim bi se pristupom mogao predvidjeti terapijski odgovor i personalizirati terapija svakom pacijentu zasebno (20). Ipak, većina dosadašnjih studija o potencijalnim biomarkerima rađena je tradicionalnim pristupom problematici.

Zbog široke palete genetičkih, okolišnih i drugih faktora koji mogu potaknuti razvoj shizofrenije, jasno je da traženje potencijalnog biomarkera za ovu bolest mora također biti široko i sveobuhvatno (20). Psihoneuroimunologija nudi prijedloge potencijalnih inflamatornih biomarkera. Njih ugrubo možemo podijeliti na centralne, detektirane primjerice iz uzoraka cerebrospinalnog likvora ili slikovnom metodom SŽS, i periferne, detektirane iz uzoraka krvi ili seruma. U sljedećim odjeljcima naglasak je na perifernim biomarkerima kao klinički najprimjenjivijoj metodi te centralnim biomarkerima dobivenima pozitronskom emisijском tomografijom (PET) kao potencijalnom neinvazivnom dijagnostikom. Karakteristične promjene u cerebrospinalnom likvoru ovdje nisu navođene zbog invazivnosti postupka koji nije prihvatljiv i lako primjenjiv u svakodnevnom kliničkom okruženju.

### 2.3.1. PERIFERNI BIOMARKERI

#### 2.3.1.1. KLINIČKI VISOK RIZIK ZA RAZVOJ PSIHOZE

Pronalazak biomarkera ili panela biomarkera specifičnih za fazu klinički visokog rizika za razvoj psihoze i uvođenje istog u kliničku praksu bit će od velikog značaja. Takav alat ne bi samo doprinio boljem shvaćanju patogeneze shizofrenije, već bi pomogao u dijagnostici, prognostici i osmišljavanju optimalnog, personaliziranog terapijskog plana za visoko rizičnog pojedinca (68).

Metaanaliza iz 2019. godine pokazuje da je u C-HR u krvi statistički značajno povišen IL-6, a smanjen IL-1 $\beta$  (82). Također, razina IL-6 korelirala je s težinom pozitivnim i negativnih simptoma (68). Iako bez statističke značajnosti, zamijećeno je povišenje IL-4, a sniženje koncentracije IL-10. Također je mjerena i razina CRP-a, IL-5, IL-8, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  te TNF- $\beta$ . Rezultati pokazuju da nema razlike između C-HR i zdravih kontrola (82). Dodatna studija uočila je i smanjenu razinu IL-17 kod C-HR u odnosu na zdravu kontrolu. Koncentracija IL-17 korelirala je s općim funkcioniranjem mjereno Skalom globalne procjene funkcionalnosti (eng. *Global Assessment of Functioning* - GAF) (68).

Zamijećeno je da je razina IL-12 povišena kod pojedinca klinički visokog rizika koji razvije psihozu (eng. *converter*) u odnosu na onog koji ne razvije psihozu (eng. *non-converter*). To

govori da bi upravo IL-12 mogao poslužiti kao ključan biomarker koji će unutar populacije pojedinaca visokog rizika omogućiti prepoznavanje onog udjela pacijenata koji će razviti psihozu. Uvođenje ovakvog biomarkera u kliničku praksu skratilo bi vrijeme čekanja i unaprijedilo terapijsku intervenciju prilagođenu vulnerabilnom pojedincu (82).

### 2.3.1.2. PRVA PSIHOTIČNA EPIZODA

IL-12, jedini specifičan biomarker koji diferencira *convertere* u odnosu na *non-convertere*, također je povišen i u prvoj psihotičnoj epizodi te ostaje povišen i nakon uvođenja terapije i smirivanja simptoma (68). Navedeno sugerira da bi upravo IL-12 mogao poslužiti i kao generalni biomarker za psihozu. Citokini IL-1 $\beta$  i IL-10 te CRP, čija koncentracija je snižena u prodromalnoj fazi, nađeni su povišeni u prvoj psihotičnoj epizodi (68). Pojedine kliničke studije ukazuju da je povišenje CRP-a vezano uz terapiju atipičnih antipsihotika i njihovu nuspojavu – metabolički sindrom (83). Budući da je poznat antiupalni efekt nekih antipsihotika, optimalno je ispitivanja provoditi na terapijski neliječenim pacijentima kako bi se izbjegao taj zbunjujući (eng. *confounding*) faktor. Metaanaliza iz 2014. godine obuhvatila je upravo kliničke studije provedene na farmakološki naivnim pacijentima u prvoj psihotičnoj epizodi. Statistički značajne pokazale su se povišene razine IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6 i TNF- $\alpha$  te, iako statistički beznačajne, dodatno su povišene razine IL-2, IL-4 i IFN- $\gamma$  (70). Još jedna metaanaliza pokazuje da su dodatno i statistički značajno povišeni IL-1RA, IL-8, IL-10, IL-12, i TGF- $\beta$ , ali sniženi IL-4. Koncentracije IL-2, IL-17 i IL-18 prema ovoj metaanalizi ne razlikuju se pri prvoj psihotičnoj epizodi u odnosu na zdravu kontrolu (85).

### 2.3.1.3. DUGOTRAJNA SHIZOFRENIJA

Citokinski profil u kroničnoj bolesti nešto se razlikuje od onog u prvoj psihotičnoj epizodi. Čini se da je citokinski profil različit čak i u akutnoj egzacerbaciji kronične bolesti s obzirom na prvu psihotičnu epizodu. IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, TGF- $\beta$ , IL-1RA i IFN- $\gamma$  povišeni su u akutnoj egzacerbaciji, a IL-10 je snižen (19). Mnogi autori predlažu citokine IL-6, IL-1 $\beta$  i TGF- $\beta$  kao markere trenutne akutne egzacerbacije, dok su IFN- $\gamma$ , IL-12, TNF- $\alpha$  i sIL-2R markeri kroniciteta (7,19).

#### 2.3.1.4. BIOMARKERI I PSIHOLOGIJA

Razina IL-6, IL-17, IL-18, IFN-  $\gamma$  i CRP-a značajno je korelirala s ukupnom psihopatologijom i negativnim simptomima u shizofreniji, a IL-1 $\beta$  i IL-2 u prvoj psihotičnoj epizodi. Također, određene poveznice postoje između razine IL-6 i CRP-a te kognitivnih disfunkcija (68). Terapija akutne psihoze antipsihoticima dovela je do sniženja razine IL-6 (85). Mnogi autori sugeriraju da postoji veza između upalnih endofenotipa shizofrenije te negativnih i kognitivnih simptoma (34). Sirivichayakul i suradnici uočili su korelaciju između povišenih vrijednosti negativnih i kognitivnih simptoma te IL-10, sIL-1RA i metabolita kinureninskog puta (86). Postavlja se pitanje ima li povezanosti između biološkog intenziteta upale i težine simptoma. Nadalje, citokini IL-1 $\beta$  i IL-6 značajno su povišeni u krvi i postmortalnim uzorcima mozga u suicidalnih osoba, nevezano uz dijagnozu (68).

#### 2.3.1.5. UPALNI BIOMARKERI I OSTALE PSIHIČKE BOLESTI

Sličan citokinski profil shizofreniji imaju još neke psihičke bolesti. Primjerice, IL-6, TNF-  $\alpha$  i sIL-2R povišeni su u shizofreniji, bipolarnom poremećaju te velikom depresivnom poremećaju. Shizofreniji i bipolarnom poremećaju također je zajedničko povišenje koncentracije IL-1 $\beta$ . Liječenjem akutne epizode optimalnom terapijom, razina IL-6 se snizi u velikom depresivnom poremećaju, kao i u shizofreniji. Ova saznanja upućuju na zajedničku neuroinflamatornu podlogu spomenutih psihičkih bolesti (68).

**Tablica 2.** Upalni biomarkerski profil u odnosu na faze i simptome bolesti.

Tablica je izrađena prema rezultatima sljedećih studija: (19,68,82,86)

KATEGORIJA	UPALNI BIOMARKERSKI PROFIL
<b>PREMORBIDNO STANJE</b>	↑ IL-6 (*+)
<b>KLINIČKI VISOK RIZIK</b>	↑ IL-6 (+), IL-12 (+) ↓ IL-4 (+), IL-1β (+), IL-10 (+), IL-17 (*), CRP (+)
<b>PRVA PSIHOTIČNA EPIZODA</b>	↑IL-6 (+), IL-1β (*), CRP (*), IL-1RA (*), sIL-2R (*), IL-8(+*), IL-10(+*), IL-12 (+), TGF-β(*), TNF-α(+*)
<b>AKUTNA EGZACERBACIJA DUGOTRAJNE SHIZOFRENIJE</b>	↑ IL-6 (#), TNF-α (#), IL-8 (#), TGF-β (#), IL-1RA (#), IFN-γ (#) ↓ IL-10 (#)
<b>FAZA REMISIJE DUGOTRAJNE SHIZOFRENIJA</b>	↑ IFN-γ (#), IL-12 (#), TNF-α (#), sIL-2R (#)
<b>NEGATIVNI I KOGNITIVNI SIMPTOMI</b>	↑ IL-10 (*), sIL-1RA (*), metaboliti kinureninskog puta (=)

Bilješke:

uokvireno – povišeno u konvertera u odnosu na nekonvertere – biomarker prelaska u FEP (#) rezultati rada Müller i sur. (19)

(\*) rezultati rada Miller, Goldsmith i sur. (68)

(+) rezultati rada Park, Miller i sur. (82)

(=) rezultati studije Pasternak i sur. (86)

### 2.3.2. CENTRALNI BIOMARKERI

Istraživanja koja dovode u vezu slikovne prikaze mozga *in vivo* i imunološku hipotezu shizofrenije najviše se koriste PET tehnikom snimanja (86). Za detektiranje neuroinflamacije najčešće su korišteni radioligandi koji se vežu na translokator protein-18-kd (TSPO). TSPO je protein vanjske mitohondrijske membrane koji stvara aktivirana mikroglija i astrociti te služi kao nespecifični marker neuroinflamacije (78,86,87). TSPO je normalno izražen u tkivima koroidnog pleksusa, u endhimu i perivaskularnim stanicama, a povišen kod moždanog udara, moždane traume te neurodegenerativnih bolesti (86). Neke dosad provedene studije pokazuju pojačano vezanje liganda za TSPO i time dokazuju neuroinflamaciju, dok druge, koristeći radioligande nove generacije, ne pokazuju statistički značajno pojačanje ili pak pokazuju smanjenu aktivnost mikroglije (86-88). Korištenje različitih TSPO liganad, suptilna aktivacija mikroglije, testiranje pacijenata u kroničnim fazama bolesti kad je upalni odgovor stišan ili antiupalni utjecaj antipsihotika, mogući su uzroci rezultata koji ne podržavaju imunološku hipotezu (86).

Za ovo područje izrazito su bitni rezultati prve *in vivo* studije objavljene 2019. godine u časopisu *Brain, Behaviour, and Immunity* koja je pokazala povezanost mikroglijalne aktivacije, neuroinflamacije i tipičnih strukturalnih promjena mozga u ovoj bolesti (89). Uzorak od ukupno 90 ljudi podijelili su u tri grupe: 1) grupa visokog rizika za razvoj psihoze, 2) grupa prve psihotične epizode (terapijski netretirani) i 3) grupa zdravih volontera. Kombinacijom PET-a i MR-a dobiveni su rezultati koji dokazuju poveznicu između povećane izraženosti TSPO i strukturalnih promjena dorzalnog i ventromedijalnog lijevog hipokampusa u grupe s prvom epizodom psihoze. Takva patološka odstupanja nisu nađena ni u visokorizičnoj grupi, ni u grupi zdravih kontrola (89). Širu sliku ovih rezultata daje studija koja je pokazala znatne promjene hipokampalnog volumena u subikulumu i CA1 podregiji u grupi visokog rizika koji su kasnije u životu postali konverteri u usporedbi s nekonverterima. Također, ranije studije pokazale su korelaciju između težine prodromalnih simptoma i hipokampalnih promjena (90).

Mnoge psihoneuroimunološke studije istraživale su upalni faktor kao konstantan pozadinski patološki proces u shizofrenih pacijenata. No, testirana je i hipoteza koja pretpostavlja da je neuroinflamacija izraženija tijekom trajanja same psihotične epizode (91). Rezultati su potvrdili statistički značajno povećanje kapaciteta vezanja radioliganda za TSPO i to u hipokampusu. Time je dokazan koncept da je neuroinflamacija prisutna u shizofreniji kao fokalni proces tijekom trajanja psihotične epizode. Međutim, moguće je da se tijekom trajanja i razvoja bolesti ovaj fokalni proces razvije u generaliziranu neuroinflamaciju sa svim njenim posljedicama po morfologiju mozga (91).



### 3. IMUNOLOŠKI ČIMBENICI RELEVANTNI ZA LIJEČENJE

#### 3.1. ANTIPSIHOTICI – OSNOVA FARMAKOLOŠKE TERAPIJE SHIZOFRENIJE

Prva linija u liječenju psihoza su antipsihotici. S obzirom na vrijeme pojave na tržištu, ali i njihovih karakteristika vezanih uz djelotvornost i nuspojave, antipsihotici se tradicionalno dijele na dvije skupine – prvu generaciju (tzv. tipične antipsihotike) i drugu generaciju (tzv. atipične antipsihotike) (92). Tipični antipsihotici, još nazivani i neuroleptici ili konvencionalni antipsihotici, primarno su antagonisti dopaminskog D2 receptora, a uz ovaj mehanizam odlikuju se i blokadom muskarinskih, histaminskih i  $\alpha$ -adrenergičkih receptora. Upravo ovi dodatni mehanizmi dovode do njihovih glavnih nuspojava – ekstrapiramidnog sindroma, tardivne diskinezije, akatizije, delirija, konstipacije i suhih ustiju. Glavni predstavnici prve generacije antipsihotika su haloperidol, klorpromazin i flufenazin (92). S druge strane, atipični antipsihotici su dopaminsko-serotoninski (D2-5HT2a) antagonisti čiji glavni predstavnici su: klozapin, risperidon, kvetiapin i olanzapin. Njihov rizik za razvoj neuroloških nuspojava puno je manji u odnosu na tipične, no odlikuju ih znatne metaboličke nuspojave u vidu hiperglikemije, povećanja tjelesne težine i dislipidemije (92). Procjena i liječenje stanja uzrokovanih nuspojavama antipsihotika jednako su bitne u radu kliničara, kao i samo osmišljanje i individualno prilagođavanje antipsihotične terapije (93). Najnovija skupina su antipsihotici „treće generacije“, parcijalni dopaminski agonisti, čiji predstavnik je aripiprazol (92).

Za objektivnu procjenu terapijskog odgovora u shizofreniji u kliničkim se studijama koristi nekoliko skala. Zlatni standard i jedna od najčešće korištenih je Pozitivna i negativna sindromska skala, (eng. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) prema kojoj viša ocjena govori o težoj kliničkoj slici (94). Većina antipsihotika pokazala se jednako djelotvornom u rješavanju pozitivnih simptoma bolesti (93). Iznimka od tog pravila je lijek klozapin koji se prema metaanalizama pokazao efektivnijim u svladavanju pozitivnih simptoma u odnosu na ostale antipsihotike. Zbog toga što može uzrokovati agranulocitozu, klozapin je rezerviran za osobe koje nisu imale povoljan terapijski odgovor na ostale antipsihotike (93). Za razliku od pozitivnih, antipsihotici su manje djelotvorni u olakšavanju negativnih simptoma bolesti. Nešto bolji terapijski odgovor u odnosu na ostale antipsihotike u vidu negativnih simptoma postignut je lijekom kariprazin čija primjena je dovodi do poboljšanog socijalnog funkcioniranja u shizofrenih pacijenata. (93)

Uz navedene mehanizme djelovanja antipsihotika, novije studije otkrile su da pojedini antipsihotici također imaju i protuupalne učinke. Primjerice, haloperidol, risperidon i olanzapin inhibiraju mikroglijalnu sintezu dušikovog oksida i proinflamatornih citokina. Često

primjenjivani lijekovi u pacijenata sa shizofrenijom su benzodiazepini, koji također pokazuju protuupalni karakter (91). S druge strane, atipični antipsihotici mogu uzrokovati metabolički sindrom koji se odlikuje povišenim upalnim parametrima (83).

### 3.2. ADJUVANTNA PROTUUPALNA TERAPIJA

Hipoteza neuroinflamacije u shizofreniji aktualna je i zanimljiva tema, ne samo bazičnim znanstvenicima, već i kliničarima. Jedan od razloga je vjerojatno i to što na tržištu postoji široka paleta antiupalnih lijekova čijom primjenom bi se, ako je neuroinflamacija zaista u podlozi shizofrenije, moglo intervenirati u trenutačnu antipsihotičnu terapiju i poboljšati protuupalni efekt. Prisutan je konsenzus da se antipsihotična terapija ne obustavlja, već da se protuupalni lijekovi samo dodaju postojećoj antipsihoticima kao adjuvantna terapija. Zadnjih je godina objavljeno mnogo kliničkih studija koje su uspoređivale učinkovitost antipsihotika u kombinaciji s protuupalnim lijekom, u odnosu na antipsihotik i placebo. Vrlo čest slučaj je da je broj ispitanika ovakvih kliničkih studija relativno malen, a rezultati različitih studija koje ispituju isti lijek neusuglašeni. To dovodi do potrebe za izradom sistematskih preglednih članaka i metaanaliza. Slijedi pregled do sad ispitivanih protuupalnih lijekova dvostruko-slijepim randomiziranim kontroliranim kliničkim pokusima.

#### 3.2.1. NESTEROIDNI ANTIREUMATICI

Acetilsalicilna kiselina (aspirin) glavni je predstavnik nesteroidnih antireumatika (NSAR), najšire upotrebljivanih antiupalnih lijekova. Kao i ostali lijekovi iz te skupine, aspirin je neselektivan i ireverzibilan inhibitor COX enzima (95). Naime, otpuštanjem arahidonske kiseline iz fosfolipida koji čine staničnu membranu, ona dolazi u kontakt s raznim enzimima, uključujući i ciklooksigenazu tipa 1 (COX-1) i 2 (COX-2). Iz arahidonske kiseline se stvara prostaglandin G2 (PGG2) pa prostaglandin H2 (PGH2). Iz PGH2 biosintetiziraju se i ostali prostaglandini (PGD2, PGE2, PGF2 $\alpha$ , PGI2), od kojih je u upali najvažniji PGE2, te tromboksan A2 (96). Ovi se procesi događaju u perifernim tkivima, ali i u neuroinflamaciji gdje već spomenuta mikroglija igra najvažniju ulogu. Svojstvo aspirina da blokira COX-1 i COX-2 te time sprječava stvaranje upalnog odgovora i protrombogenog stanja, našlo je svoju primjenu u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih patologija (96). Međutim, sve se više priča o potencijalnoj primjeni NSAR-a u patologijama središnjeg živčanog sustava u podlozi kojih je neuroinflamacija.

U *Cochrane Library* sistematskom preglednom radu iz 2019. analizirani su rezultati dvije kliničke studije koje su ispitivale djelotvornost aspirina kao adjuvantne terapije uz antipsihotike. U obje studije favoriziran je aspirin u odnosu na placebo zbog većeg utjecaja na PANSS skalu (97). Međutim, ovi su dokazi vrlo niske kvalitete jer su obe studije zajedno uključile samo 130 ispitanika (97).

NSAR postižu i dodatna djelovanja mehanizmima koji nisu nužno vezani uz blokadu COX enzima (96). Primjerice, mogu djelovati agonistički na peroksisom proliferirajući receptor gama (PPAR- $\gamma$ ). PPAR- $\gamma$  pripada skupini nuklearnih receptora koji regulira mnoge stanične procese, uključujući i upalu. Djeluju protuupalno kako na periferne imunosne stanice, tako i na mikrogliju, posljedično povećavajući preživljenje neurona, astrocita te oligodendrocita. Razinu PPAR- $\gamma$ -a smanjuje prisutnom LPS-a i INF- $\gamma$ . PPAR- $\gamma$  može se aktivirati endogeno, ali i egzogeno, sintetičkim agonistima. Aspirin nema ulogu sintetičkog agonista PPAR- $\gamma$ , no drugi NSAR, primjerice ibuprofen ili diklofenak imaju. Potrebna je puno viša doza da bi se ostvarila PPAR- $\gamma$ -jeva agonistička aktivnost, nego li je potrebna da je blokiraju COX enzimi. Na animalnim modelima Parkinsonove bolesti i Alzheimerove demencije, u kojima je neuroinflamacija također prisutna, primjena NSAR-a rezultirala je smanjenom aktivacijom mikroglije i neuroprotekcijom (96). Ovo saznanje daje prostora kliničkim studijama kako bi se procijenila djelotvornost drugih NSAR-a u smanjenju neuroinflamacije u shizofrenih pacijenata.

### 3.2.2. COX-2 INHIBITORI: CELEKOKSIB

Celekoksib je selektivni inhibitor COX-2 enzima, a ekspresija COX-2 enzima u shizofreniji je povišena (63,98). Kao i neselektivni COX inhibitori, i celekoksib smanjuje sintezu upalnih medijatora i slobodnih radikala, a time i upalu u tkivu (9,98). Dokazano prolazi krvno-moždanu barijeru i kao takav može djelovati na upalne procese SŽS-a (99). Metaanaliza Zhenga i suradnika, objavljena u časopisu *Journal of Psychiatric Research* 2017. godine, obradila je 8 randomiziranih kliničkih studija s ukupno 626 pacijenata (100). Uspoređivala se učinkovitost celekoksiba kao adjuvatne terapije uz antipsihotik, najčešće risperidon, u odnosu na učinkovitost antipsihotika i placeba na psihopatološke simptome. Primjenjivana doza celekoksiba u svim obuhvaćenim kliničkim studijama je 400 mg/dan (100). Rezultati ove metaanalize pokazali su da je antipsihotik u kombinaciji sa celekoksibom bio učinkovitiji u smanjivanju simptoma bolesti, ali samo u bolesti kratkog trajanja. Ova kombinacija najdjelotvornija je bila u FEP te u pacijenata s izraženijim pozitivnim simptomima i slabijim negativnim simptomima, dok u kroničnim fazama bolesti nije imala značajnih rezultata.

Također, značajnih promjena u kognitivnom statusu nije bilo (100). COX-2 inhibitori dodatno smanjuju koncentraciju KYNA-e (63). Primjena celekoksiba, iako u vidu gastrointestinalnih krvarenja je sigurnija od neselektivnih COX inhibitora, može dovesti do trombotičkih kardiovaskularnih nuspojava (98). Međutim, u ovoj se metaanalizi pokazao relativno sigurnim za korištenje (100).

### 3.2.3. N-ACETILCISTEIN

Jedan vrlo zanimljiv lijek čija potencijalna primjena u cijelom nizu psihijatrijskih bolesti je u fazi ispitivanja jest N-acetilcistein. Dobro je poznato njegovo primarno djelovanje kao mukolitika (npr. *Fluimukan*) i antidota pri trovanju paracetamolom (101). N-acetilcistein je prekursor antioksidanta glutationa i kao takav povišuje koncentraciju glutationa te smanjuje razinu oksidativnog stresa. Međutim, njegovo djelovanje uključuje i modulaciju glutamatnog i dopaminskog neurotransmisivnog sustava, ali i redukciju upale djelujući preko TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  (102). Metaanaliza Zhenga i suradnika iz 2018. godine objavljena u časopisu *Acta Psychiatrica Scandinavica* uspoređivala je učinke N-acetilcisteina u tri velike skupine psihijatrijskih bolesti – velikom depresivnom poremećaju, bipolarnom poremećaju i shizofreniji (103). Navedena metaanaliza je obuhvatila tri randomizirana klinička pokusa primjene acetilcisteina u shizofreniji s ukupno 307 ispitanika. U dva se pokusa koristila doza od 2000mg/dan, a u jednom 6000 mg/dan. Znatno kliničko poboljšanje u smislu ukupne psihopatologije uočeno je pri primjeni N-acetilcisteina kao adjuvantne terapije u odnosu na placebo kod shizofrenije, no ono se nije manifestiralo promjenom vidljivom na PANSS skali. Za razliku od shizofrenije, primjena ovog lijeka u osoba s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja i bipolarnog poremećaja nije rezultirala kliničkim poboljšanjem. Zabilježene su nuspojave lijeka u vidu umora, glavobolje, konstipacije, dijareje i mučnine (103). Dodatan oprez potreban je zbog toga što glutation ima vezno mjesto na NMDAR te može potaknuti aktivaciju ovog receptora, što u velikim razmjerima može rezultirati ekscitotoksičnošću (30).

### 3.2.4. STATINI

Statini su najšire korišteni lijekovi koji spadaju u skupinu hipolipemika. Dio su standardne farmakoterapije koja se koristi u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. Reverzibilno blokirajući hidroksi-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA), statini smanjuju endogenu sintezu kolesterola što rezultira smanjenjem ukupne razine kolesterola u krvi. Djeluju najviše na smanjenje koncentracije lipoproteina male gustoće (eng. *low-density lipoprotein*, LDL), a nešto su manje efektivni u podizanju udjela lipoproteina velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*, HDL) u ukupnom kolesterolu (104). Poznato je da su pacijenti oboljeli od shizofrenije skloniji razvoju metaboličkog sindroma, a to se veže uz siromaštvo, nezdravi životni stil, ali nerijetko i uz nuspojave antipsihotika druge generacije (104,105). Prisutnost abdominalne pretilosti koja je jedna od karakteristika metaboličkog sindroma, također je vezana uz pojačani proinflamatorni status (104). Vrijedno je nadodati da su kardiovaskularne patologije uzrok smrti u 50-75% populacije pacijenata oboljelih od shizofrenije za razliku od 33% u ukupnoj populaciji (104).

Uz učinak na metabolizam lipida, pokazalo se da statini imaju protuupalno i antioksidantno djelovanje. Iako uz samo sniženje LDL-kolesterola i povišenje HDL frakcije koje imaju vlastiti protuupalni efekt, statini dodatno snižuju razinu CRP-a te razinu TNF- $\alpha$  i INF- $\gamma$ , inhibirajući Th-1 odgovor (104). Zbog ovih dodatnih djelovanja statini, posebice lipofilni statini s mogućnošću prolaska krvno-moždane barijere (simvastatin, lovastatin, atorvastatin) potencijalna su terapija u liječenju neuroinflamacija (104).

Metaanaliza iz 2019. godine objavljena u časopisu *Psychiatric Research* uključila je 6 kliničkih randomiziranih pokusa i ukupno 339 sudionika na kojima je ispitivana djelotvornost statina kao adjuvantne terapije uz antipsihotike (105). Rezultati ove metaanalize pokazuju da su statini u kombinaciji s antipsihoticima doveli do značajnog smanjenja i pozitivnih i negativnih simptoma na PANSS skali. Ova metaanaliza naglašava i važnost izbora kako antipsihotika, tako i statina, zbog mogućnosti interakcija i razlikama u učinkovitosti. Od statina je preporučeno koristiti visoku dozu simvastatina jer je jedini od ispitivanih statina koji djeluje i na negativne simptome. Također, simvastatin je potrebno kombinirati s lijekom koji ima visoki afinitet za P-glikoproteine, primjerice risperidonom ili kveatiapinom i to u trajanju dužem od 12 tjedana (105). Primjena standardnih doza statina relativno je sigurna. Međutim, nuspojave u vidu mijalgija koje izrazito rijetko kulminiraju rabdomiolizom, kao i neuropatije, su zabilježene (104). Zaključno, statini su idealan odabir za pacijente koji boluju od shizofrenije s izraženim negativnim simptomima koji imaju povišen kardiovaskularni rizik (105).

### 3.2.5. MINOCIKLIN

U odjeljku o mikrogliji već je bilo riječi o minociklinu, inače tetracikličkom antibiotiku koji se često prepisuje kao terapija u liječenju akne vulgaris, te je objašnjen i njegov mogući mehanizam djelovanja u shizofreniji (18). Ta ranije spomenuta istraživanja temeljila su se na in-vitro i animalnim modelima. Metaanaliza iz 2017. godine objavljena u časopisu *European Neuropsychopharmacology* obuhvatila je osam humanih randomiziranih kliničkih pokusa u kojima je uspoređivana efektivnost minociklina kao adjuvantne terapije u odnosu na placebo kod ukupno 546 pacijenata (106). Medijan trajanja primjene ove terapijske kombinacije bio je 14 tjedana. Učinkovitost kombinacije minociklina i antipsihotične terapije pokazala se signifikatnom i superiornijom u odnosu na antipsihotik i placebo. Također, značajne razlike u nuspojavama među grupama koje su primale minociklin i placebo nije bilo pa se minociklin pokazao sigurnim za korištenjem. Međutim, dugotrajne učinke minociklina ova studija, zbog manjka podataka, nije mogla ispitati (106).

### 3.2.6. OMEGA-3 MASNE KISELINE

Omega-3 masne kiseline pripadaju skupini nezasićenih esencijalnih masnih kiselina (107). Široko su uključene u ljudsku fiziologiju igrajući ključnu ulogu u sastavu stanične membrane (108). Naime, omega-3 masne kiseline natječu se s omega-6 nezasićenim masnim kiselinama za lipidno mjesto u fosfolipidnom dvosloju. Omega-6 masnim kiselinama pripada i arahidonska kiselina, glavni prekursor upalnih medijatora kao što su prostaglandini, leukotrieni i tromboksani. Upravo s metabolizmom arahidonske kiseline interferiraju najšire primjenjivani antiupalni lijekovi, nesteroidni antireumatici, inhibicijom enzima ciklooksigenaze. Tako se povećanjem količine unesene omega-3 masne kiseline smanjuje zastupljenost arahidonske kiseline u staničnoj membrani, a time i upala (108). Dodatno, povećanjem zastupljenosti omega-3 masnih kiselina u membrani monocita, smanjuje se sinteza i sekrecija proupalnih citokina kao što su TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . Na ovoj osnovi omega-3 masne kiseline imaju antiupalna svojstva (108). Osim što djeluju antiupalno, utječu na unutarstanične signalne puteve i transkripcijske faktore (npr. NF- $\kappa$ B), moduliraju gensku ekspresiju te su snažan antioksidans (108). Mnoge studije sugeriraju ulogu omega-3 masnih kiselina i u embrionalnom razvoju, u neuroprotekciji, ali i u dopaminskom, glutamatnom i serotoninском neurotransmisijском sustavu, naslućujući pritom da, i van upale, imaju ulogu u patogenezi shizofrenije (109).

Kako ljudski organizam ne može sintetizirati omega-3 masne kiseline, njihova količina ovisi isključivo o unosu (107). Tri su vrste omega-3 masnih kiselina: eikosapentaenoična kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA), čiji glavni izvor su animalni, posebice riblji, proizvodi, te  $\alpha$ -linolenska kiselina koja je biljnog podrijetla. Upravo EPA i DHA čine lipidni dio fosfolipidnog membranskog dvosloja.  $\alpha$ -linolenska kiselina prekursor je drugih dviju omega-3 masnih kiselina te, iako ograničena, postoji mogućnost konverzije u EPA i DHA (107).

Poznato je da membrana eritrocita osoba oboljelih od shizofrenije sadržava promijenjen sastav nezasićenih masnih kiselina, s naglaskom na smanjen udio EPA i DHA. Ovakve promjene zabilježene su i u pacijenata na terapiji antipsihoticima i u farmakološki netretiranih pacijenata (110).

Brojne kliničke studije do sad ispitivale su učinak omega-3 masnih kiselina kao adjuvantne terapije antipsihoticima u pacijenata sa shizofrenijom, no većina ih je dala konfliktne rezultate. Klinička studija iz 2001. okupila je pacijente sa shizofrenijom koji na standardnoj, trajnoj terapiji antipsihoticima i dalje imaju simptome te procijenjivala razliku u efektivnosti između EPA, DHA i placeba kao adjuvantne terapije (111). EPA se pokazala mnogo superiornijom i od placeba, ali i od DHA, rezultirajući većom promjenom PANSS skali (111). Danas se čini kako je adekvatna kombinacija EPA i DHA ipak najbolja opcija za adjuvantnu terapiju (109). U metaanalizi iz 2012. godine objavljenoj u časopisu *Journal of Clinical Psychopharmacology*, autori Fusar-Poli i Berger analiziraju rezultate sedam kliničkih pokusa u kojima se primjenjuje EPA (109). Doza EPA u svim analiziranim studijama iznosila je 2-3 g/dan, a primjenjivala se tri mjeseca. Rezultati ove metaanalize pokazuju kako primjena EPA uz antipsihotike nema većih učinaka na simptome kod već razvijene podmakle bolesti u usporedbi s antipsihoticima i placebom (109). Moguće je da na učinke EPA utječe i vrsta antipsihotika u terapiji (109). Iako EPA nije doprinijela smanjivanju intenziteta simptoma shizofrenije, benefiti u vidu bolje tolerancije antipsihotika su postignuti – smanjene su metaboličke i seksualne nuspojave antipsihotičnih lijekova (109). Sudeći po radu Chena i suradnika, primjena omega-3 masnih kiselina kod kroničnih pacijenata s akutnom egzacerbacijom te u kroničnih pacijenata koji su prekinuli antipsihotičnu terapiju nije preporučljiva jer bi mogla čak i pogošati kliničku sliku (112).

Međutim, primjena omega-3 masnih kiselina u prodromalnim stadijima bolesti i pri prvoj psihozi, intervencija je koja može odgoditi tranziciju u psihozu i razvoj shizofrenije. U velikom sistematskom pregledu za *Cochrane Library* objavljenom 2019. godine, Bošnjak-Kuharić i suradnici pokazuju da su visokorizični pojedinci koji su uzimali placebo razvili psihozu u 33% slučajeva. U osoba koje su uzimale omega-3 masne kiseline taj je udio iznosio samo 10% (113). Jedna klinička studija je pokazala da nakon 12-tjedne primjene omega-3 masne

kiseline u pojedinaca visokog rizika nema promjene u koncentraciji IL-12, citokina povišenog kod pacijenata koji razviju psihozu (68).

### 3.2.7. KANABIDIOL (CBD)

U ovom radu dosad nespomenut sustav, koji je uključen u procese neurorazvoja, plastičnosti mozga, procese učenja i pamćenja, doživljavanja stresa i emocija, upale i mnogih drugih vitalnih funkcija, te potencionalno ima ulogu u etiopatogenezi shizofrenije je endokanabinoidni sustav (114). Sastoji se od dvije vrste kanabinoidnih receptora (CNR-1 i CNR-2) te cijelog niza endogenih liganada od kojih su najvažniji anandamid te 2-arahidonoilglicerol. Dodatni ligandi ovih receptora su mnogi hormoni, neurotransmiteri, ali i citokini (114). CNR-1 široko su rasprostranjeni po prefrontalnom, frontalnom i temporalnom korteksu, hipokampusu te amigdali – dijelovima mozga koji su najzahvaćeniji u shizofrenom spektru, dok su CNR-1 i CNR-2, između ostalog, ekspimirani i na stanicama imunološkog sustava (114,115). Gen koji kodira za CNR-1 nalazi se na kratkom kraku 6. kromosoma, u regiji koja se smatra vulnerabilnom za razvoj shizofrenije. Rad Rojnić-Kuzman i suradnika iz 2019. godine, objavljen u časopisu *European Psychiatry*, pokazao je da su rezultati neurokognitivnih testiranja osoba koje su razvile FEP u korelaciji s određenim polimorfizmima CNR-1 gena. Također, zamijećeno je prisutnost polimorfizama CNR-1 gena utječe na subjektivni doživljaj stresa kod ispitanika, na što dodatno utječu modularni učinci uživanja kanabisa (115).

Najpotentniji egzogeni aktivatori kanabinoidnih receptora su fitokanabinoidi, aktivne komponente biljke *Cannabis* te sintetski kanabinoidi (114). Epidemiološke studije često naglašavaju ulogu kanabisa kao faktora rizika za razvoj psihoze, budući da velik broj osoba klinički visokog rizika za razvoj psihoze uživa kanabis (41). Do danas nije jasan točan mehanizam ovog fenomena, iako se pretpostavlja da je poveznica fitokanabinoidni psihoaktivni spoj  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol ( $\Delta^9$ THC) (115). CBD, također fitokanabinoid, te glavna aktivna komponentna medicinskog kanabisa, ne ostvaruje psihoaktivne učinke. Dodatno, istraživanja su dokazala da CBD ima antipshotična, antiupalna i antioksidativna svojstva (116). Primjena monoterapije CBD-a na animalnim modelima prenatalne infekcije, kronična terapija CBD-om dovela je do poboljšanja u vidu poboljšanog socijalnog funkcioniranja i smanjenja psihomotorne agitacije (116). Primjena CBD-a uz antipsihotik haloperidol na animalnim shizofrenim modelima rezultirala je smanjenjem nuspojava antipsihotika u vidu katalepsije (116). Kliničke studije primjene CBD-a u psihijatrijskim dijagnozama također su obećavajuće. Naime, četiri tjedana monoterapije CBD-om dovelo je



smanjenja sumnjičavosti i agresivnosti te poboljšanja u toku misli kod pacijenata oboljelih od shizofrenije. U dvostruko slijepom randomiziranom kliničkom pokusu monoterapija CBD-om se pokazala jednako učinkovitom kao i terapija amisulpridom te s manjom stopom nuspojava (ekstrapiramidalnih sindroma, dobitka na težini, hiperprolaktinemije) nego li je to u slučaju primjene amisulprida (116). Većina autora slaže se da je optimalna doza CBD-a 400 mg to 1000 mg/dan jer se više doze nisu pokazale učinkovitijima (116).

### 3.2.8.. OSTALI LIJEKOVI

Osim opisanih lijekova, još su neki u tijeku eksperimentalnih primjena u pacijenata sa shizofrenijom. Uglavnom su to lijekovi koji djeluju proupalno ili imunomodulatorno. Do sad je ispitivani lijek davunetide, primarno namijenjem za liječenje Alzheimerove demencije, zatim estrogen, ali velika očekivanja polažu se u monoklonalna protutijela na proupalne citokine. Iako ispitivani na nedovoljno broju pacijenata, dosad su dobre preliminarne rezultate dali tocilizumab, monoklonalno protutijelo na IL-6, i canakinumab, monoklonalno protutijelo na IL-1 $\beta$  (117). Budućnost istraživanja, a možda i liječenja shizofrenije, leži u mezenhimalnim matičnim stanicama koje također imaju imunomodulatorne učinke koje posreduju preko protuupalnih citokina (117). Potrebno je osvrnuti se i na adjuvatnu terapiju antioksidansima radi opisane čvrste veze između upale i oksidativnog stresa. U *Cochrane* sistematskom preglednom radu iz 2016. godine analizirani su rezultati kliničkih studija u kojima su se kao adjuvatna antioksidativna terapija primjenjivali: N-acetilcistein, Ginkgo biloba, alopurinol, dihidroepiandrosteron, vitamin C, vitamin E ili selegilin. Zaključak ovog rada je da metodologija ovih kliničkih studija nije adekvatna te da rezultati nisu relevantni (118). Međutim, zbog aktualnosti oksidativnog stresa u shizofreniji, očekuju se nove studije na ovu temu.

#### IV) RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Imunološka hipoteza shizofrenije predlaže da shizofrenija nastaje u genetski podložnih pojedinaca koji izloženi (ponavljanom) stresu u vulnerabilnom razdoblju aktiviraju neadekvatan imunološki odgovor posljedice kojeg se očituju kao pozitivni, negativni i kognitivni simptomi tek nekoliko godina kasnije (60). Dodatno neki autori predlažu da u ovoj teoriji dvostrukog udarca, osim genetske podloge, „prvi udarac“ može biti i infekcija mozga u ranom razvoju (1). Prvobitno shvaćanje shizofrenije kao neurorazvojnog poremećaja temeljilo se na pretpostavci da neka specifična, fiksna lezija mozga nastala rano u razvoju, u odrasloj dobi pokazuje svoje nedostatke – simptome shizofrenije. Međutim, u okrilju ove hipoteze predlaže se da kronične upalne promjene s vremenom dovode do progresije bolesti, obuhvaćajući tako neurorazvojnu i neurodegenerativnu patologiju (slika 4) (1).

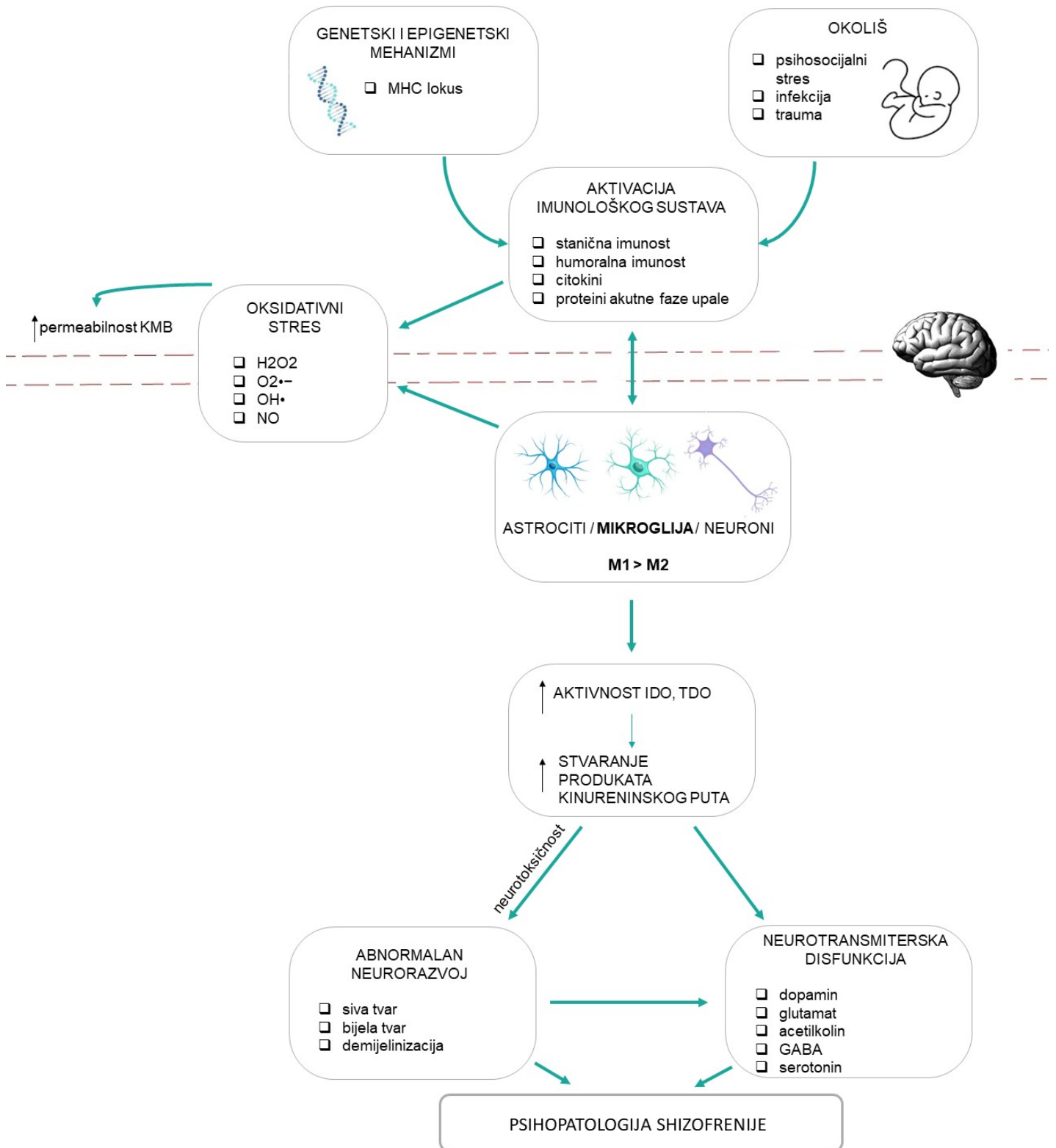
Mnogi autori sugeriraju da su kronične upalne promjene povezane i s abnormalno senzitiviranom HHA osi (12). U fiziološkim okolnostima psihosocijalni stres stimulus je koji potakne otpuštanje kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) iz paraventricularne jezgre hipotalamusa. CRH potiče otpuštanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz prednjeg režnja hipofize koji dalje stimulira adrenalnu koru na lučenje kortizola. Osim što djeluje antiupalno, mehanizmom negativne povratne sprege kortizol inhibira daljnju aktivnost hipofize i hipotalamusa na lučenje ACTH i CRH. Čini se da su ovi neuroendokrini mehanizmi inhibicije povratnom spregom u osoba pod rizikom disfunkcionalni, što dalje doprinosi održavanju kronične upale (12). Tako u vulnerabilnih pojedinaca svaki psihosocijalni stres jače aktivira HHA os i imunološki sustav. Drugim riječima, na istu razinu stresa oni odgovaraju jačim proinflamatornim odgovorom u usporedbi s vršnjacima (49). Čini se da je upala u shizofreniji suptilna i kronična, a jače izražena na početku bolesti u u razdoblju prodroma i tijekom prvih psihotičnih epizoda (86). Kronična upala podržava kroničnu produkciju oksidativnog stresa i neurotoksičnih metabolita kinureninskog puta metabolizma triptofana (KYNA, QUIN) koji onemogućuju fiziološki neurorazvoj, oštećuju moždani parenhim i dovode do neurotransmiterskih dizbalansa (31).

Neki autori uspoređivali su karakteristike kliničkog tijeka shizofrenije s autoimunskim bolestima. Početak bolesti u mladenačkoj dobi, egzacerbacije i remisije bolesti, u dijela pacijenata benigni, a u dijela progresivni tijek – sugerira mogućnosti slične biološke podloge (11). Međutim, do sad se u patofiziologiji mnogih psihijatrijskih bolesti uočila upalna komponentna, uključujući depresiju, anksiozne poremećaje, bipolarni afektivni poremećaj, demenciju i neurodegenerativne poremećaje. Značenje inflamatorne komponentne u pojedinim dijagnozama još nije do kraja jasna. Moguće je da je disfunkcija imunološkog

sustava samo jedan od faktora vulnerabilnosti za razvoj psihijatrijskih bolesti ili pak odlika metaboličkih poremećaja u pacijenata oboljelih od shizofrenije (1).

Velike nedoumice u istraživanju shizofrenije, ali i kliničkim radu, proizlaze i iz heterogenosti ove bolesti. Dijelom su posljedica heterogenosti i izrazito neusuglašeni rezultati različitih studija koji dovode u pitanje radi li se uopće o istoj neurobiološkoj patologiji u pozadini svih bolesnika koji se prezentiraju simptomima karakterističnima za sindrom shizofrenije. Dodatna objašnjenja za neusuglašene (nereprocibilne) rezultate i statistički neznačajna otkrića mnogih studija su i mali uzorci, različite faze bolesti koje se promatraju i analiziraju zajedno, efekti koje možemo pripisati terapiji ili komorbiditetima i ostali zbunjujući čimbenici. Dodatno objašnjenje je pak da je inflamacija pozadinski proces u samo jednom od subtipova shizofrenije (68). Kod daljnjih istraživanja imunološke hipoteze, ali i shizofrenije opće, veliki fokus trebao bi biti na izbjegavanju zbunjujućih faktora kao što su utjecaj liječenja ili neuzimanja propisane terapije u neuradljivih pacijenata, utjecaj pušenja, uživanja kanabisa i drugih psihoaktivnih supstanci, utjecaj godina i komorbiditeta, posebice u vidu metaboličkog sindroma.

Umjesto da se traga za adekvatnim biomedicinskim testom koji će moći dijagnosticirati bolest definiranu MKB ili DSM kriterijima, neki autori predlažu da se fokus istraživanja stavi na identificiranje biološki homogenih subtipova. Time bi se izbjegla težnja „zlatnom standardu“ – biomarkeru visoko senzitivnom i visoko specifičnom za shizofreniju. Na temelju tako postavljenih biomarkera, imalo bi više smisla analizirati i međusobno uspoređivati uzorke homogenih grupa. Ovakav pristup ključnim smatra tzv. stratificirana psihijatrija (80).



**Slika 4.** Imunološka hipoteza shizofrenije.

Figura je izrađena prema skicama u sljedećim radovima: (9,12,68).

Korištene ilustracije sljedećih autora: Meranda19/Shutterstock.com,

RedlineVector/Shutterstock.com, Jolygon/Shutterstock.com, Achiichiii/Shutterstock.com,

LDarin/Shutterstock.com

Autorsko pravo © 2020 Ida Ivek

Stagnacija u ponudi novih lijekova najbolje naglašava potrebu za translacijskim pristupom u shizofreniji. Veliku revoluciju u medicinskom, ali i društvenom tretiranju pacijenata oboljelih od shizofrenije donijela je primjena antipsihotika u kliničkoj praksi koja započinje 1952. godine s otkrićem psihofarmakoloških svojstava klorpromazina (119). Unatoč razvoju novih generacija antipsihotika tijekom narednih godina, liječenje shizofrenije ostaje neadekvatno, posebice u pogledu negativnih i kognitivnih simptoma. Dodatan problem su nuspojave antipsihotika koje osim pogoršanja u kliničkoj slici dovode i do smanjene suradljivosti (eng. *compliance*). Također, ova skupina lijekova služi isključivo za simptomatsko liječenje te jedna trećina svih pacijenata neće uopće odreagirati na antipsihotik (120). Prije pojave antipsihotika, minimalno jedna trećina pacijenata prezentirala se kroničnim tijekom bolesti (19). Unatoč poboljšanju kvalitete života oboljelih uvođenjem psihosocijalnim reintegracijskih programa, psihoedukacije i ostalih hvalevrijednih rehabilitacija, najmanje jedna trećina shizofrenih pacijenata i danas pokazuje kroničan tijek bolesti (19). Iz tog se razloga velike nade polažu u uvođenje protuupalnih lijekova i antioksidansa u svakodnevnu kliničku praksu. Potrebni su dodatni klinički pokusi ispitivanja lijekova na većem broju ispitanika. Postoji također potreba za međusobnom usporedbom djelotvornosti i nuspojava različitih antiupalnih lijekova. U odabir optimalne protuupalne adjuvatne terapije za pojedinog pacijenta, trebalo bi uračunati i cijenu lijeka te interakcije s trenutnom antipsihotičnom terapijom. Uvođenje biomarkera unaprijedilo bi i praćenje djelotvornosti terapije. Cijenom najprihvatljiviji oblik antiupalne terapije za shizofrene pacijente predstavlja tjelesna aktivnost. Dobro je poznat utjecaj tjelesne aktivnosti na kroničnu upalu, a studije su pokazale da aerobne vježbe kontinuirano tijekom tri mjeseca dovode do sveukupnog poboljšanja, ublažavajući čak i negativne simptome bolesti (121,122). Također, fokus budućih istraživanja u ovom području bit će na endokanabinoidnom sustavu te neuroaktivnim metabolitima kinureninskog puta u svrhu razvoja farmakoterapije. Dosadašnji rezultati su obećavajući te ukazuju da bi upravo poremećaj u metabolizmu triptofana mogao biti *etiologija* mnogih psihijatrijskih bolesti, pa tako i shizofrenije (59). Novija istraživanja ukazuju na poveznicu između metabolita kinureninskog puta i crijevne mikrobiote (eng. *gut-brain axis*).

„Globalno opterećenje bolešću“ (engl. *Global Burden of Disease*), studija Svjetske zdravstvene organizacije kojoj je cilj utvrditi utjecaj bolesti na kvalitetu života oboljelih, svrstala je shizofreniju na 8. mjesto vodećih uzroka onesposobljenosti zbog bolesti u dobroj skupini između 15 i 44 godine (123). Znanstvena istraživanja neurobiologije shizofrenije ključna su kako bismo na vrijeme prepoznali rizik za razvoj bolesti, razvili metode prevencije, sa sigurnošću dijagnosticirali bolest te ispravnom terapijskom intervencijom preduhitrili pojavu simptoma ili barem ublažili klinički evidentnu bolest i njezin tijek. Ovakav napredak u

medicini sačuvao bi kvalitetu života oboljelih i njihovih bližnjih, ali i smanjio stigmu ove bolesti u društvu.

Ograničenja ovog rada primarno su metodološka. U rad su uključena saznanja publicirana isključivo u znanstvenim časopisima koji su uvršteni u najznačajnije znanstvene baze podataka. Spomenuta su samo najzastupljenija istraživanja i u njima korištene tehnologije te se ovaj rad ne dotiče npr. funkcionalnih slikovnih studija, konektomike, elektrofizioloških studija mozga shizofrenih pacijenata i drugih studija.

## Zahvale

Najveće zahvale idu mojoj majci koja mi je usadila ljubav prema medicini i humanosti, a tijekom studentskih dana bila izvor snage i podrške. Svojim primjerom pokazala si mi kakvom liječnicom želim postati.

Hvala mojim dragim prijateljicama i prijateljima s fakulteta koje ponosno mogu nazivati kolegama. Uvelike ste doprinijeli formiranju mene kao osobe. Iskreno se nadam biti dijelom vaših života i dugo nakon završetka studentskih dana.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Martini Rojnić-Kuzman na konstruktivnim prijedlozima i komentarima koji su uvelike doprinijeli kvaliteti ovog rada. Zahvale upućujem i prof. dr. sc. Draženu Begiću.

## Literatura

1. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the Two-Hit Hypothesis of Schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014.;38:72–93. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.006.
2. Richard MD, Brahm NC. Schizophrenia and the immune system: pathophysiology, prevention, and treatment. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2012.;69(9):757–66. doi: 10.2146/ajhp110271.
3. Begić D, Jukić V, Medved V. Shizofrenija i srodni poremećaji. U: Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 454. str.
4. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry.* 2010.;167(3):261–80. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361.
5. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015.;2(3):258–70. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A. Cellular and molecular immunology [Internet]. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018 [citirano 23. travanj 2020.]. 565 str. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20150023565>
7. Roomruangwong C, Noto C, Kanchanatawan B, Anderson G, Kubera M, Carvalho AF, i ostali. The Role of Aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Different Phenotypes of Schizophrenia: the IRS-CIRS Theory of Schizophrenia. *Mol Neurobiol.* 2020.;57(2):778–97. doi: 10.1007/s12035-019-01737-z.
8. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: A reconceptualization. *Transl Psychiatry.* 2017.;7(2):e1024–11. doi: 10.1038/tp.2016.278.
9. Leza JC, Bueno B, Bioque M, Arango C, Parellada M, Do K, i ostali. Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015.;55:612–626. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.05.014.
10. Wake H, Fields RD. Physiological Function of Microglia. *Neuron Glia Biol.* 2011.;7(1):1–3. doi: 10.1017/S1740925X12000166.
11. Bernstein HG, Steiner J, Guest PC, Dobrowolny H, Bogerts B. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: Recent insights and concepts of therapy. *Schizophr Res.* 2015.;161(1):4–18. doi: 10.1016/j.schres.2014.03.035.
12. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther.* 2011.;132(1):96–110. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.003.
13. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, i ostali. Neuroglial Cells. *Neurosci 2nd Ed* [Internet]. 2001. [citirano 25. ožujak 2020.]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10869/>



14. Priego N, Valiente M. The Potential of Astrocytes as Immune Modulators in Brain Tumors. *Front Immunol* [Internet]. 11. lipanj 2019. [citirano 25. ožujak 2020.];10. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579886/>
15. Colombo E, Farina C. Astrocytes: Key Regulators of Neuroinflammation. *Trends Immunol.* 2016.;37(9):608–20. doi: 10.1016/j.it.2016.06.006.
16. Munn NA. Microglia dysfunction in schizophrenia: an integrative theory. *Med Hypotheses.* 2000.;54(2):198–202. doi: 10.1054/mehy.1999.0018.
17. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic... - Europe PMC Article - Europe PMC [Internet]. [citirano 25. ožujak 2020.]. Dostupno na: [https://europepmc.org/articles/pmc6410571/bin/nihms1013236-supplement-supplementary\\_information.pdf](https://europepmc.org/articles/pmc6410571/bin/nihms1013236-supplement-supplementary_information.pdf)
18. Wang M, Zhang L, Gage FH. Microglia, complement and schizophrenia. *Nat Neurosci.* 2019.;22(3):333–4. doi: 10.1038/s41593-019-0343-1.
19. Müller N, Myint A-M, Krause D, Weidinger E, Schwarz MJ. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013.;42:146–53. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.11.008.
20. Goff DC, Romero K, Paul J, Mercedes Perez-Rodriguez M, Crandall D, Potkin SG. Biomarkers for drug development in early psychosis: Current issues and promising directions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016.;26(6):923–937. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.01.009.
21. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. *Principles of neural science.* 4. izd. New York: McGraw-Hill. 2000.
22. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of schizophrenia: Overview of methods, findings and limitations. *Front Hum Neurosci.* 2017.;11:1–9. doi: 10.3389/fnhum.2017.00322.
23. Turnpenny P, Ellard S. Polygenic and Multifactorial Inheritance. U: *Emery's Elements of Medical Genetics.* 2011. str. 143–151.
24. Seibert TM, Fan CC, Wang Y, Zuber V, Karunamuni R, Parsons JK, i ostali. Polygenic hazard score to guide screening for aggressive prostate cancer: Development and validation in large scale cohorts. *BMJ Online.* 2018.;360:1–2. doi: 10.1136/bmj.j5757.
25. SZGene [Internet]. [citirano 21. veljača 2020.]. Dostupno na: <http://www.szgene.org/>
26. DISC1 gene - Genetics Home Reference - NIH [Internet]. [citirano 01. veljača 2020.]. Dostupno na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DISC1>
27. Shorter KR, Miller BH. Epigenetic Mechanisms in Schizophrenia. *Prog Biophys Mol Biol.* 2015;118(1-2):1-7. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.04.008.
28. Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, i ostali. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: Implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry.* 2008.;165(4):497–506. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07101573.

29. Bassett AS, Lowther C, Merico D, Costain G, Chow EWC, Van Amelsvoort T, i ostali. Rare genome-wide copy number variation and expression of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2017.;174(11):1054–1063. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16121417.
30. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019.;73(5):204–15. doi: 10.1111/pcn.12823.
31. Bitanihirwe BKY, Woo T-UW. Oxidative Stress in Schizophrenia: An Integrated Approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011.;35(3):878–93. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.008
32. Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: Implications for research and clinical practice. *Genome Med*. 2014.;6(4):29. doi: 10.1186/gm546.
33. Pouget JG. The emerging immunogenetic architecture of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018.;44(5):993–1004. doi: 10.1093/schbul/sby038.
34. Bosnjak Kuharic D, Bozina N, Ganoci L, Makaric P, Kekin I, Prpic N, i ostali. Association of HSPA1B genotypes with psychopathology and neurocognition in patients with the first episode of psychosis: a longitudinal 18-month follow-up study. *Pharmacogenomics J*. 2020. doi:10.1038/s41397-020-0150-9.
35. Sekar A, Bialas AR, De Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, i ostali. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium HHS Public Access. *Nature*. 2016.;11(5307589):177–183. doi: 10.1038/nature16549.
36. HSPD1 gene - Genetics Home Reference - NIH [Internet]. [citirano 01. veljača 2020.]. Dostupno na: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HSPD1#location>
37. CD14 Gene - GeneCards | CD14 Protein | CD14 Antibody [Internet]. [citirano 01. veljača 2020.]. Dostupno na: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CD14>
38. DPP4 Gene - GeneCards | DPP4 Protein | DPP4 Antibody [Internet]. [citirano 01. veljača 2020.]. Dostupno na: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DPP4>
39. Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci*. 2015.;18(2):199–209. doi: 10.1038/nn.3922.
40. Stringer S, Kahn RS, de Witte LD, Ophoff RA, Derks EM. Genetic liability for schizophrenia predicts risk of immune disorders. *Schizophr Res*. 2014.;159(2–3):347–352. doi: 10.1016/j.schres.2014.09.004.
41. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010.;468(7321):203–12. doi: 10.1038/nature09563.
42. Khambadkone SG, Cordner ZA, Tamashiro KKK. Maternal stressors and the developmental origins of neuropsychiatric risk. *Front Neuroendocrinol*. 2020.;57:100834. doi:10.1016/j.yfrne.2020.100834.

43. Emily L, Murphy SK, Ellman LM. Prenatal Maternal Stress and the Cascade of Risk to Schizophrenia Spectrum Disorders in Offspring. 2020.;21(10):1–18. doi: 10.1007/s11920-019-1085-1.
44. Brown AS, Conway F. Maternal immune activation and related factors in the risk of offspring psychiatric disorders. *Front Psychiatry*. 2019.;10:1–6. doi: 10.3389/fpsy.2019.00430.
45. Dowell J, Elser BA, Schroeder RE, Stevens HE. Cellular stress mechanisms of prenatal maternal stress: Heat shock factors and oxidative stress. *Neurosci Lett*. 2019;709:134368. doi:10.1016/j.neulet.2019.134368.
46. Andrade Loch A. Schizophrenia, not a psychotic disorder: Bleuler revisited. *Front Psychiatry*. 2019.;10:1–10. doi: 10.3389/fpsy.2019.00328.
47. Dhabhar FS. Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection and Immunopathology. *Neuroimmunomodulation*. 2009.;16(5):300–17. doi: 10.1159/000216188.
48. Valli I, Crossley NA, Day F, Stone J, Tognin S, Mondelli V, et al. HPA-axis function and grey matter volume reductions: imaging the diathesis-stress model in individuals at ultra-high risk of psychosis. *Transl Psychiatry*. 2016.;6:e797. doi: 10.1038/tp.2016.68.
49. Morey JN, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current Directions in Stress and Human Immune Function. *Curr Opin Psychol*. 2015.;5:13–7. doi: 10.1016/j.copsy.2015.03.007.
50. Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Feldon J, Riva MA, et al. Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2016;6(4):e772. doi:10.1038/tp.2016.38.
51. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002.;159(7):1080–92. doi: 10.1176/appi.ajp.159.7.1080.
52. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004.;61(8):774–80. doi: 10.1001/archpsyc.61.8.774.
53. Juckel G, Manitz MP, Brüne M, Friebe A, Heneka MT, Wolf RJ. Microglial activation in a neuroinflammatory animal model of schizophrenia—a pilot study. *Schizophr Res*. 2011.;131(1–3):96–100. doi: 10.1016/j.schres.2011.06.018.
54. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2006.;11(2):143–9. doi: 10.1038/sj.mp.4001746.
55. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017.;81(1):9–20. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014.
56. Glausier J, Lewis D. GABA and Schizophrenia: where we stand and where we need to go. *Schizophr Res*. 2017.;181:2–3. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.050.

57. Da Silva T, Hafizi S, Rusjan PM, Houle S, Wilson AA, Prce I, i ostali. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2019.;44(2):111–9. doi: 10.1503/jpn.170201.
58. Genetic Variability of Serotonin Pathway Associated With Schizophrenia Onset, Progression, and Treatment - PubMed [Internet]. [citirano 04. svibanj 2020.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31674148/>
59. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology*. 2017.;112:237–247. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.003.
60. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J Neuroinflammation*. 2020.;17(1):56. doi: 10.1186/s12974-020-1721-z.
61. Jones SP, Guillemin GJ, Brew BJ. The Kynurenine Pathway in Stem Cell Biology: Int J Tryptophan Res [Internet]. 15. rujun 2013. [citirano 26. travanj 2020.]; Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4137/IJTR.S12626>
62. Müller N. Neuroprogression in Schizophrenia and Psychotic Disorders: The Possible Role of Inflammation. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2017.;31:1–9. doi: 10.1159/000470802.
63. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, i ostali. Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2017.;43(4):764–777. doi: 10.1093/schbul/sbw221.
64. Ostojić D, Silić A, Šagud M, Savić A, Karlović D, Rojnić Kuzman M. HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE SHIZOFRENIJE I DRUGIH PSIHOTIČNIH POREMEĆAJA [Internet]. Dostupno na: <http://www.psihijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2019/11/HRVATSKE-SMJERNICE-ZA-LIJE%C4%8CENJE-SHIZOFRENIJE-I-DRUGIH-PSIHOTI%C4%8CNIH-POREME%C4%86AJA.pdf>
65. Introduction | Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citirano 15. travanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG178/chapter/introduction>
66. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, i ostali. The Psychosis High-Risk State. *JAMA Psychiatry*. 2013.;70(1):107–20. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.269.
67. Smieskova R, Marmy J, Schmidt A, Bendfeldt K, Riecher-Rössler A, Walter M, i ostali. Do subjects at clinical high risk for psychosis differ from those with a genetic high risk? -A systematic review of structural and functional brain abnormalities. *Curr Med Chem*. 2013.;20(3):467–81. doi: 10.2174/0929867311320030018.
68. Miller BJ, Goldsmith DR. Inflammatory biomarkers in schizophrenia: Implications for heterogeneity and neurobiology. *Biomark Neuropsychiatry*. 2019. doi: 10.1016/j.bionps.2019.100006.
69. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, i ostali. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and

- therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*. 2001.;50(11):884–97. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01303-8.
70. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2017.;11(6):453–60. doi: 10.1111/eip.12412.
  71. Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. Schizophrenia – what does structural MRI show? *J Nor Med Assoc*. 2013.;133(8):850–853. doi: 10.4045/tidsskr.12.108.
  72. Nenadic I, Sauer H, Gaser C. Distinct pattern of brain structural deficits in subsyndromes of schizophrenia delineated by psychopathology. *NeuroImage*. 2010.;49(2):1153–1160. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.014.
  73. Takahashi T, Suzuki M. Brain morphologic changes in early stages of psychosis: Implications for clinical application and early intervention. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018.;72(8):556–571. doi: 10.1111/pcn.12670.
  74. Sugihara G, Oishi N, Son S, Kubota M, Takahashi H, Murai T. Distinct Patterns of Cerebral Cortical Thinning in Schizophrenia: A Neuroimaging Data-Driven Approach. *Schizophr Bull*. 2017.;43(4):900–906. doi: 10.1093/schbul/sbw176.
  75. Nenadic I, Gaser C, Sauer H. Heterogeneity of brain structural variation and the structural imaging endophenotypes in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012.;66(1):44–49. doi: 10.1159/000338547.
  76. Fusar-Poli P, Bauer M, Borgwardt S, Bechdolf A, Correll CU, Do KQ, i ostali. European college of neuropsychopharmacology network on the prevention of mental disorders and mental health promotion (ECNP PMD-MHP). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019.;29(12):1301–1311. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.006.
  77. Chan RCK, Di X, McAlonan GM, Gong Q. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull*. 2011.;37(1):177–88. doi: 10.1093/schbul/sbp073.
  78. Kenk M, Selvanathan T, Rao N, Suridjan I, Rusjan P, Remington G, i ostali. Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: An in-vivo PET study with [18 F]-FEPPA. *Schizophr Bull*. 2015.;41(1):85–93. doi: 10.1093/schbul/sbu157.
  79. Venkatasubramanian G, Keshavan MS. Biomarkers in Psychiatry - A Critique. *Ann Neurosci*. 2016.;23(1):3–5. doi: 10.1159/000443549.
  80. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012.;17(12):1174–9. doi: 10.1038/mp.2012.105.
  81. NIMH » Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. [citirano 18. travanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/index.shtml>
  82. Park S, Miller BJ. Meta-analysis of cytokine and C-reactive protein levels in high-risk psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 07. travanj 2019. [citirano 18. travanj 2020.]; Dostupno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996419301069>

83. Balõštšev R, Haring L, Koido K, Leping V, Kriisa K, Zilmer M, i ostali. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow-up study. *Early Interv Psychiatry*. 2019.;13(1):101–9. doi: 10.1111/eip.12457.
84. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014.;155(1–3):101–8. doi: 10.1016/j.schres.2014.03.005.
85. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016.;21(12):1696–709. doi: 10.1038/mp.2016.3.
86. Pasternak O, Kubicki M, Shenton ME. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016.;173(3):200–212. doi:10.1016/j.schres.2015.05.034.
87. Cervenka S. Immune sculpting of the psychotic brain? In vivo associations between a glial cell marker and hippocampal morphology. *Brain Behav Immun*. 2018.;74:43–44. doi: 10.1016/j.schres.2015.05.034.
88. Di Biase MA, Zalesky A, O'keefe G, Laskaris L, Baune BT, Weickert CS, i ostali. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017.;7(8):e1225. doi: 10.1038/tp.2017.193.
89. Hafizi S, Guma E, Koppel A, Da Silva T, Kiang M, Houle S, i ostali. TSPO Expression and Brain Structure in the Psychosis Spectrum. *Brain Behav Immun*. 2018.;74:79–85. doi: 10.1016/j.bbi.2018.06.009.
90. Houle S, Wilson AA, Rusjan PM. TSPO Expression and Brain Structure in the Psychosis Spectrum. 2019.;79–85. doi: 10.1016/j.bbi.2018.06.009.
91. Doorduyn J, Vries EFJD, Willemsen ATM, Groot JCD, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in Schizophrenia-Related Psychosis : A PET Study. *J Nucl Med*. 2009;50(11):1801-7. doi: 10.2967/jnumed.109.066647.
92. First vs Second-Generation Antipsychotics - Psychopharmacology Institute [Internet]. [citirano 15. travanj 2020.]. Dostupno na: <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/first-vs-second-generation-antipsychotics-2082>
93. Scott Stroup T, Marder S. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment [Internet]. UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-acute-and-maintenance-phase-treatment#H16350527>
94. Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training. *Innov Clin Neurosci*. 2017.;14(11–12):77–81.
95. Berk M, Dean O, Drexhage H, McNeil JJ, Moylan S, O'Neil A, i ostali. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Med*. 2013.;11:74. doi: 10.1186/1741-7015-11-74.

96. Ajmone-Cat MA, Bernardo A, Greco A, Minghetti L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Brain Inflammation: Effects on Microglial Functions. *Pharmaceuticals*. 2010.;3(6):1949–64. doi: [10.3390/ph3061949](https://doi.org/10.3390/ph3061949).
97. Schmidt L, Phelps E, Friedel J, Shokrane F. Acetylsalicylic acid (aspirin) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):CD012116. doi:10.1002/14651858.CD012116.pub2.
98. Celecoxib [Internet]. [citirano 05. travanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00482>
99. Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*. 2005.;102(2):409–15. doi: 10.1097/0000542-200502000-00026.
100. Zheng W, Cai D-B, Yang X-H, Ungvari GS, Ng CH, Müller N, i ostali. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2017.;92:139–46. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.04.004.
101. Acetylcysteine [Internet]. [citirano 06. travanj 2020.]. Dostupno na: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06151>
102. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2011.;36(2):78–86. doi: 10.1503/jpn.100057.
103. Zheng W, Zhang Q-E, Cai D-B, Yang X-H, Qiu Y, Ungvari GS, i ostali. N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2018.;137(5):391–400. doi:10.1111/acps.12862.
104. Kim S-W, Kang H-J, Jhon M, Kim J-W, Lee J-Y, Walker AJ, i ostali. Statins and Inflammation: New Therapeutic Opportunities in Psychiatry. *Front Psychiatry*. 2019.;10:103. doi: 10.3389/fpsy.2019.00103.
105. Shen H, Li R, Yan R, Zhou X, Feng X, Zhao M, i ostali. Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications. *Psychiatry Res*. 2018.;262:84–93. doi: 10.1016/j.psychres.2018.02.018.
106. Xiang Y-Q, Zheng W, Wang S-B, Yang X-H, Cai D-B, Ng CH, i ostali. Adjunctive minocycline for schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017.;27(1):8–18. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.012.
107. Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids (Dietary Supplements)- ClinicalKey [Internet]. [citirano 10. travanj 2020.]. Dostupno na: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-2722](https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2722)
108. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 2008.;178(2):177–80. doi: 10.1503/cmaj.071356.
109. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2012.;32(2):179–85. doi: 10.1097/JCP.0b013e318248b7bb.

110. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJA, van Beveren NJM, de Haan L. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2013.;207(1):1–12. doi: 10.1016/j.psychres.2012.09.041.
111. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001.;49(3):243–51. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00083-9.
112. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Am Clin Psychiatry.* 2015.;27(4):289–96.
113. 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):CD012236. doi: 10.1002/14651858.CD012236.pub2.
114. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today.* 2017.;22(1):105–10. doi: 10.1016/j.drudis.2016.08.005.
115. Rojnic Kuzman M, Bosnjak Kuharic D, Ganoci L, Makaric P, Kekin I, Rossini Gajsak L, i ostali. Association of CNR1 genotypes with changes in neurocognitive performance after eighteen-month treatment in patients with first-episode psychosis. *Eur Psychiatry.* 2019.;61:88–96. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.07.004.
116. Elsaid S, Kloiber S, Le Foll B. Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019.;167:25–75. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.005.
117. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory Strategies for Schizophrenia : A Review of Evidence for Therapeutic Applications and Drug Repurposing. 2020.;18(1):10–24. doi: 10.9758/cpn.2020.18.1.10.
118. Magalhães PVS, Dean O, Andreatza AC, Berk M, Kapczinski F. Antioxidant treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016.;2:CD008919. doi: 10.1002/14651858.CD008919.pub2.
119. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective [Internet]. [citirano 29. ožujak 2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655089/>
120. De Picker LJ, Morrens M, Chance SA, Boche D. Microglia and Brain Plasticity in Acute Psychosis and Schizophrenia Illness Course: A Meta-Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 16. studeni 2017. [citirano 23. ožujak 2020.];8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696326/>
121. Suzuki K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules.* 2019.;9(6):223. doi: 10.3390/biom9060223.
122. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, i ostali. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2017.;43(3):546–56. doi: 10.1093/schbul/sbw115.



123. Theodoridou A, Rössler W. Disease Burden and Disability-Adjusted Life Years Due to Schizophrenia and Psychotic Disorders. U: Preedy VR, Watson RR, urednici. Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures [Internet]. New York, NY: Springer; 2010 [citirano 18. travanj 2020.]. str. 1493–507. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-78665-0\\_87](https://doi.org/10.1007/978-0-387-78665-0_87)

## Životopis

Rođena sam 2. rujna 1995. godine u Čakovcu. Pohađala sam II. osnovnu školu Čakovec. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Gimnaziji Josipa Slavenskog Čakovec. Tijekom srednjoškolskih dana obnašala sam funkciju predsjednice Vijeća učenika Gimnazije Josipa Slavenskog Čakovec te potpredsjednice Vijeća učenika Međimurske županije. Bavila sam se kreativnim pisanjem i društvenim aktivizmom. Dobitnica sam Nagrade „Zdenko Barbarić“ koja se dodjeljuje kreativnim učenicima srednje škole koju sam pohađala. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2014. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za akademski uspjeh postignut na četvrtoj godini studija. Od 2018. do 2020. godine obavljam funkciju demonstratora na kolegiju „Klinička propedeutika“. Na drugoj godini studija se priključujem redakciji Gyruša, studentskog stručnog časopisa za neuroznanost te kao jedna od autorica članka objavljujem rad „The use of hypnosis in medicine: from neuroscience to clinical practice“. 2019. godine postajem zamjenica glavne urednice, a tijekom zadnje godine studija obnašam funkciju glavne urednice časopisa Gyrus. 2018. godine sam sudjelovala u projektu popularizacije farmakologije Hrvatskog društva farmakologa s posterom „Utjecaj široko korištenih lijekova na moralno prosuđivanje“. Bila sam članica studentskog organizacijskog tima Simpozija „Mladi i mentalno zdravlje: Slušam te“ 2019. godine. Iste godine sam zajedno s vodstvom časopisa Gyrus održala radionicu pod nazivom „How to properly cite scientific papers“ na kongresu „Zagreb International Medical Summit“ (ZIMS). Sudjelovala sam u izradi dva prikaza slučaja iz područja psihijatrije „Elektrostimulativna terapija u liječenju BAP-a II“ i „Uloga psihijatra u transplantacijom procesu“. Aktivna sam članica Studentske sekcije za neuroznanost, Udruge StEPP te Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC). Aktivno se služim engleskim jezikom. Moje područje interesa su translacijska i personalizirana medicina, neuroznanost, psihijatrija i interna medicina.