Promjene regulacijskih mehanizama hipotalamusa tijekom liječenja shizofrenije

Koić, Oliver

Doctoral thesis / Disertacija

2008

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:437876

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

Središnja medicinska knjižnica

Koić, Oliver (2008) ***Promjene regulacijskih mehanizama hipotalamusa tijekom liječenja shizofrenije.*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

ttp://medlib.mef.hr/494

University of Zagreb Medical School Repository

http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Oliver Koić

Promjene regulacijskih mehanizama hipotalamusa tijekom liječenja shizofrenije

DISERTACIJA

Zagreb, 2008.

Disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku

Voditelj rada: prof. dr. sc. Nikola Mandić

Zahvaljujem se svome mentoru prof.dr.sc. Nikoli Mandiću na poticaju, savjetima i podršci u izradi rada.
Zahvaljujem se prof.dr.sc. Pavi Filakoviću na pruženim uvjetima za rad.
Hvala VMS Zdenki Rade, Marici Blažek i MS Miri Blažević na velikoj pomoći u izvedbi praktičnog djela istraživanja.
Svojoj obitelji veliko hvala na podršci i beskrajnom razmjevanju i strpljenju.

OZNAKE I KRATICE

1. ACTH Adrenokortikotropni hormon
2. DSM-IV Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja, 4 izdanje
3. FDA Food and Drug Administration
4. FSH Folikul stimulirajući hormon
5. HGH Hormon rasta
6. ITM Indeks tjelesne mase
7. LH Luteotropni hormon
8. MKB 10 Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. Izdanje
9. TSH Tireostimulirajući hormon
10. UI Internacionalna jedinica

1. OPĆI DIO

1.1. UVOD

Još kao studenti medicine tijekom kolegija iz Psihijatrije posjetili smo Psihijatrijsku bolnicu Popovača. Tadašnji direktor Bolnice uskoro je odlazio u mirovinu. Zadivila me ali i rastužila njegova izjava da 40 godina liječi shizofrene bolesnike i proučava shizofreniju, a da u mirovinu odlazi ništa pametniji . Sada, nakon 25 godina i nakon što i sam 20 godina radim isti posao imam isti osjećaj.

1.2. SHIZOFRENIJA

1.2.1. **DEFINICIJA**

Zbog nepoznate etiologije, različitosti kliničke slike, tijeka i ishoda poremećaja teškoće nastaju već pri samom pokušaju definiranja poremećaja. Većina definicija poremećaja obuhvaća pojmove: teška duševna ili psihička bolest, kronična, invalidizirajuća, degenerativna, kojoj je osnova, kao što i samo ime kaže, rascjep između mišljenja i emocija (grčki :σχίζω (schiz - podijeliti) i φρενός (phrenos - razum, duša)).

1.2.2. **DIJAGNOSTIČKE SMJERNICE**

Uz sav napredak znanosti, objektivnih dijagnostičkih pretraga shizofrenija se i dalje dijagnosticira klinički na osnovu iskaza bolesnika, opažanja psihijatra i prisustva pojedinih simptoma i grupa simptoma uz zadovoljenje kriterija minimalnog potrebnog vremenskog trajanja simptoma. Dva osnovna

klasifikacijska sustava koja su u uporabi u svijetu su sustav Svjetske zdravstvene organizacije: MKB X i Američke psihijatrijske udruge DSM - IV (1, 2). U Tablici 1. prikazani su dijagnostičke smjernice za shizofreniju.

Tablica 1. MKB – 10 i DSM – IV dijagnostičke smjernice za shizofreniju.

Dijagnostički kriteriji shizofrenije prema MKB-10	**Dijagnostički kriteriji shizofrenije prema DSM - IV**
Jedan simptom od a do d a. jeka misli, umetanje ili oduzimanje misli i emitiranje misli. b. sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo i kretanje udova, ili pak na specifične misli, postupke ili osjećaje; i sumanuto percipiranje. c. halucinatorni glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje, ili međusobno razgovaraju o njemu, ili pak druge vrste halucinatornih glasova koji potječu iz nekog dijela tijela. d. trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće, kao primjerice o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima (kao npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima). dva simptoma od e do h e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta, praćene prolaznim ili poluuobličenim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama, ili uporno javljanje svakodnevno, tjednima ili mjesecima. f) prekidi misli ili ubacivanje u tijek misli, što kao posljedicu ima nepovezan ili irelevantan govor, ili neologizme. g) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizami stupor. h) "negativni" simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti. Mora biti jasno da nije riječ o posljedici depresije ili neuroleptične terapije. i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koje se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom i povlačenje iz društva. Trajanje barem mjesec dana li dulje	**A:** Karakteristični simptomi: 1. sumanutosti, 2. halucinacije, 3. dezorganizirani govor, 4. katatono ili jako dezorganizirano ponašanje, 5. negativni simptomi. Za dijagnozu su potrebna najmanje dva simptoma od kojih je svaki prisutan značajan dio vremena tijekom jednomjesečnog razdoblja, a dovoljan je samo jedan od simptoma ako su sumanutosti bizarne ili su prisutne halucinacije koje se sastoje od glasova koji međusobno razgovaraju ili komentiraju pacijentovo ponašanje. **B:** Socijalne/radne smetnje Jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga o samome sebi, tijekom značajnog dijela vremena od početka poremećaja, značajno su ispod razine postignute prije početka bolesti (ili ako je poremećaj započeo u djetinjstvu ili adolescenciji, nemogućnost postizanja očekivane razine međuljudskih, školskih ili radnih dostignuća). **C:** Trajanje Trajni znakovi poremećaja javljaju se barem tijekom 6 mjeseci. To šestomjesečno razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A (tj. simptome aktivnog stadija) i može uključivati razdoblja prodromalnih (onih koji prethode pravoj manifestaciji bolesti) ili rezidualnih (ostatnih) simptoma. **D:** Isključenje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja Shizoafektivni poremećaj i poremećaj raspoloženja s psihotičnim obilježjima odbacuju se: (1) ako se depresivne, manične ili miješane epizode ne javljaju istovremeno sa simptomima aktivnog stadija; ili (2) ako se epizode simptoma poremećaja raspoloženja javljaju za vrijeme simptoma aktivnog stadija, a njihovo ukupno trajanje kratko je u odnosu na trajanje aktivnog i rezidualnog stadija. **E:** Isključenje psihoaktivnih tvari/općeg zdravstvenog stanja Poremećaj ne nastaje zbog neposrednog fiziološkog učinka psihoaktivne tvari (npr. droga, lijekova) ili općeg zdravstvenog stanja.

1.2.3. **ETIOLOGIJA SHIZOFRENIJE**

Što je shizofrenija i koja je etiologija poremećaja su pitanja na koja pokušavaju odgovoriti stručnjaci i znanstvenici iz mnogih oblasti: psihijatri, psiholozi, genetičari, neurolozi, radiolozi, fiziolozi, patofiziolozi, farmakolozi, patolozi, imunolozi, biokemičari. Zbog velikog broja različitih teorija o nastanku shizofrenije koje su više ili manje vjerojatne, realne ili bizarne, često potpuno suprotne, teško ih je pojedinačno opisati. Možemo ih grubo podijeliti ovisno o osnovnom uzročnom čimbeniku na neurobiološke: neurorazvojne, neurodegenerativne, kongenitalne, biokemijske, genetske, psihoendokrinološke, imunološke; psihodinamske, sociodinamske i okolinske teorije. Činjenica je da je uzrok shizofrenije i dalje nepoznat. Većina znanstvenika slaže se s činjenicom da je vjerojatnije da shizofrenija nije jedinstven poremećaj s jednoznačno određenim uzrokom već da se radi o multifaktorijalno uvjetovanom sindromu (3). Većina se slaže da su biološki čimbenici predisponirajući, a psihosocijalni i okolinski čimbenici precipitirajući čimbenici. Isto tako prevladava i mišljenje da postoji biokemijska osnova shizofrenije ali da ona nije jednoznačno određena. Makroanatomski dijelovi mozga koji se najviše proučavaju su prefrontalni korteks i strukture limbičkog sustava (4). Jedina dva makrostrukturalna nalaza koji se mogu pronaći i do 40% slučajeva, a gdje su rezultati potvrđeni u ponavljajućim istraživanjima su hipofrontalitet i povećanje moždanih komora (5). Na biokemijskoj razini gotovo da nema neurotransmitorskog sustava čija disregulacija nije povezivana s etiologijom shizofrenije ali se i ovdje ustalilo mišljenje da je u osnovi poremećaja disregulacija dopaminskog i serotoninskog sustava za što potvrdu nalazimo i u uspješnosti novih antipsihotika koji prvenstveno djeluju na ova dva sustava (5).

1.3. HIPOTALAMUS

1.3.1. **HOMEOSTAZA**

Jedna od glavnih osobina živih bića je sposobnost održavanja stalnosti unutarnje sredine organizma što nazivamo homeostaza. Pojam i koncept homeostaze u fiziologiju je uveo Walter Cannon 1932. godine (6). Iako praktično svi organi i organski sustavi posjeduju mehanizme samokontrole i samoregulacije, hipotalamus, iako po masi zanemariv dio tijela (4 g), je najvažniji organ u održavanju homeostaze (6).

Procesi koji održavaju homeostazu složeniji su od običnih kemijskih ili fizikalnih procesa. U biti to su fiziološki odgovori tipa povratne veze posredovani autonomnim živčanim, neuroendokrinim i endokrinim sustavom koji uz jednostavne refleksne odgovore uključuju i više integrativne mehanizme (6). Između mnogih procesa koje hipotalamus u potpunosti ili djelomično regulira nalaze se regulacija tjelesne vode i elektrolita, regulacija tjelesne temperature, uzimanje hrane kroz regulaciju osjećaja sitosti ili gladi, regulacije koncentracije glukoze u krvi, regulacija krvnog tlaka i pulsa, regulacija oksigenacije krvi i frekvencije disanja, regulacija treptanja očnih kapaka, regulacija cirkadijanih ritmova i ritma budnost-spavanje, regulacija općeg metabolizma, regulacija seksualne aktivnosti, koncentracije većine hormona (6). Hipotalamus je dio limbičkog sustava i ima značajnu ulogu u modulaciji emocija i motivaciji kao i u integraciji osjetnih, motoričkih i autonomnih reakcija u cjelovite oblike ponašanja.

1.3.2. **POLOŽAJ HIPOTALAMUSA**

Hipotalamus čini manje od 1% volumena mozga. Smješten je tako da oblikuje donji dio stjenke III. moždane komore i njeno dno. To je parni organ spojen na dnu komore. Taj dio hipotalamusa spojen je posebnim ljevkastim drškom (infundibulom) s hipofizom - glavnom endokrinom žlijezdom. Hipotalamus je jedini dio međumozga vidljiv na bazi mozga. Njegov položaj naznačuju tri strukture: chiasma opticum, tuber cinereum i corpora mamillaria. Hipotalamus seže od završne pločice (lamina terminalis), pa do kaudalnog ruba mamilarnih tijela. Ispred završne pločice je preoptičko područje (regio preoptica), a iza završne pločice je septalno područje (regio septalis). Hipotalamus se rostralno izravno nastavlja u septalno - preoptičko područje, a kaudalno izravno prelazi u tegmentum mezencefalona. Lateralno od hipotalamusa je subtalamus, a iznad njega je sulcus hipotalamicus koji ga odvaja od talamusa.

1.3.3. **ANATOMSKI USTROJ HIPOTALAMUSA**

Hipotalamus je organ izrazito složene strukture. On se uzdužno dijeli u tri područja: prednje ili supraoptičko, srednje ili tuberalno i stražnje ili mamilarno područje. Poprečno je podijeljen u zone: periventrikularna, medijalna i lateralna. Svako od ovih većih cjelina sastoji se od nekoliko neuronskih jezgara (7). U Tablici 2. prikazane su jezgre hipotalamusa u pojedinim područjima i zonama.

Tablica 2. Jezgre hipotalamusa u područjima i zonama.

Područje	Medijalna zona	Lateralna zona
Prednje ili Supraoptičko	Nucleus preopticus medialis Nucleus supraopticus Nucleus paraventricularis Nucleus anterior Nucleus suprachiasmaticus	Nucleus preopticus lateralis Nucleus lateralis dio Nucleus supraopticus
Srednje ili Tuberalno	Nucleus dorsomedialis Nucleus ventromedialis Nucleus arcuate (infudibulare)	Nucleus lateralis Nucleus tuberalis lateralis
Stražnje ili Mamilarno	Corpora mamillaria Nucleus posterior	Nucleus lateralis

1.3.4. **FUNKCIONALNI USTROJ HIPOTALAMUSA**

Hipotalamus svoju funkciju vrši neuronskim putovima, neuroendokrinim djelovanjem - lučenjem oslobađajućih i inhibirajućih tvari (hormona) koje djeluju na rad hipofize i drugih žlijezda s unutarnjim izlučivanjem, direktnom kontrolom unutarnje sredine – nadzor promjena koncentracije tvari u krvi i likvoru. Tri osnovna sustava na koje direktno djeluje i regulira su endokrini, autonomni živčani sustav i limbički sustav.

1.3.4.1. Neuronski putovi

Neuronski putovi koji povezuju hipotalamus s drugim dijelovima živčanog sustava su mnogobrojni i značajni, ukazuju na važnost hipotalamusa kao integrativnog centra. Složenost ovih veza onemogućava detaljan pregled svih veza jer praktično nema dijela živčanog sustava s kojim hipotalamus nije povezan. Ovi putovi su uglavnom dvosmjerni, tipa povratne veze.

Glavni putovi su:

a) fasciculus telencephalicus medialis (FTM) - prolazi kroz laterlno područje hipotalamusa i sadrži vlakna iz više od 50 neuronskih jezgara od kojih su najznačajnija ona iz frontalnog korteksa, olfaktorne regije, septalnog područja, amigdala.

b) stria terminalis – povezuje dvosmjerno amigdala s preoptičkim područjem i prednjom hipotalamičkom jezgrom.

c) fornix – povezuje hipokampus i mamilarna tjelešca.

d) mamilo-talamički put – povezuje mamilarna tjelešca i prednju talamičku jezgru.

e) mamilo-tegmentalni put – povezuje mamilarna tjelešca i tegmentum.

f) retino-hipotalamički put – povezuje retinu i suprahiazmatsku jezgru.

g) hipotalamo-neurohipofizalni put – povezuje povezuje supraoptičku i paraventrikularnu jezgru s neurohipofizom.

h) fasciculus longitudinalis dorsalis – povezuje hipotalamus s autonomnim jezgrama moždanog stabla i kralježničke moždine

1.3.4.2. Neuroendokrino djelovanje

Hipotalamus stvara i luči oslobađajuće i blokirajuće tvari (hormone) koji djeluju na lučenje hormona hipofize. Dva su sustava preko kojih hipotalamus djeluje na hipofizu: tuberoinfudibularni – djelovanje na prednji režanj hipofize i sustav neurohipofize – djelovanje na stražnji režanj hipofize.

Tuberoinfudibularni sustav je složen sustav. On obuhvaća sve neuroendokrine neurone čiji aksoni projiciraju u vanjsko područje eminentio mediana. Teško je današnjim dostupnim tehnikama istraživanja obuhvatiti i druga moguća ishodišta ali ono što se danas zna da četiri jezgre hipotalamusa sigurno

projiciraju u ovo područje: infudibularna jezgra, paraventrikularna jezgra, periventrikularna jezgra i medijalno preoptičko-septalno područje. Eminentio mediana je najvažniji od sedam cirkumventrikularnih organa. Cirkumventrikularni organi su područja u kojima ne postoji krvno-moždana barijera jer posjeduju specijalizirani kapilarni sustav s velikim otvorima u endotelu kapilara, što omogućuje izmjenu i velikih molekula između krvi, likvora i struktura središnjeg živčanog sustava. Nakon oslobađanja tvari (hormona) u periportalni kapilarni prostor portalnim krvotokom dolaze do ciljnih stanica prednjeg režnja hipofize gdje potiču ili blokiraju lučenje hormona hipofize.

Stražnji režanj hipofize ili neurohipofiza je nastavak ili sastavni dio hipotalamusa. Aksoni (magnocelularne stanice) iz paraventrikularne i supraoptičke jezgre ulaze u stražnji režanj hipofize i u portalni krvotok izlučuju oksitocin i vasopresin. Osim oksitocina i vasopresina magnocelularni neuroni u stražnji režanj hipofize izlučuju i mnoge druge peptide: dinorfin, enkefalin, galanin, neuropeptid Y, tvar P, CRH, endotelin. Osim toga i parvocelularne stanice također u neurohipofizu izlučuju brojne neuropeptide: hormon rasta oslobađajući hormon (GHRH), tirotropin oslobađajući hormon (TRH), somatostatin, enkefalin, neurotenzin, dopamin, kortikotropin oslobađajući hormon (CRH). Sve ove tvari dodatno reguliraju lučenje vazopresina i oksitocina.

U Tablici 3. Prikazane su tvari koje hipotalamus luči, mjesto nastanka, djelovanje na hipofizu i ostala djelovanja.

Tablica 3. Tvari koje hipotalamus luči, mjesto nastanka, djelovanje na hipofizu i ostala djelovanja.

Ime tvari	Kratica	Mjesto nastanka	Djelovanje
Kortikotropin oslobađajuća tvar Corticotropin-releasing hormone	CRH, CRF	parvocelularni neuroendokrini neuroni u paraventrikularnoj jezgri	Potiče prednju hipofizu na lučenje ACTH
Dopamin	DA, PIH	neuroendokrini neuroni infudibularne jezgre	Blokira lučenje prolaktina u prednjoj hipofizi
Gonadotropna oslobađajuća tvar Gonadotropin-releasing hormone	GnRH, LHRH	neuroendokrini neuroni u medialnoj preoptičkoj I infudibularnoj jezgri	Potiče prednju hipofizu na lučenje LH i FSH
Hormon rasta oslobođajuća tvar Growth hormone-releasing hormone	GHRH, GHRF, GRF	neuroendokrini neuroni Infudibularne jezgre	Potiče prednju hipofizu na lučenje hormona rasta
Oksitocin		supraoptička jezgra	Potiče porod, laktaciju
Somatostatin	SS, GHIH, SRIF	neuroendokrini neuroni u periventrikularnoj jezgri	Blokira lučenje hormona rasta u prednjoj hipofizi
Tirotropin oslobađajuća tvar Thyrotropin-releasing hormone	TRH, TRF	parvocelularni neuroendokrini neuroni u paraventrikularnoj i prednjoj jezgri	Potiče prednju hipofizu na lučenje TSH
Vasopresin	AVP, ADH	magnocelularni neuroendokrini neuroni u paraventrikularnoj i supraoptičkoj jezgri	Zajedno s CRH potiče lučenje ACTH u prednjoj hipofizi Zadržavanje vode u tijelu

1.3.4.3. Neposredno djelovanje na održavanje unutarnje okoline

Hipotalamus posjeduje visoko diferencirane neurone koji putem specijaliziranih receptora: kemoreceptora, osmoreceptora, termoreceptora neposredno djeluju na promjene stanja u krvi i likvoru. Ovi procesi nisu jednoznačno određeni te u regulaciji razine glukoze u krvi, elektrolita, krvnog tlaka i pulsa, frekvencije disanja, tjelesne temperature sudjeluju i drugi sustavi. Uloga hipotalamusa je i ovdje integrativna i svodi se na vraćanje određenih procesa na bazalne vrijednosti (ravnotežnu točku).

Cirkumventrikularni organi kao što je već spomenuto omogućavaju neposredni kontakt živčanog sustava s relativno velikim molekulama iz krvi i likvora. Osim eminencije medijane važni su subfornikalni organ, vaskularni organ lamine terminalis, subkomisuralni organ, area postrema.

Uz složene mehanizme regulacije uzimanja hrane, zadovoljavanje osjećaja gladi ili sitosti posredovanih autonomnim živčanim sustavom postoje i mehanizmi posredovani direktnim odgovorom na koncentraciju pojedinih tvari u krvi. Porast glukoze u krvi dovodi do pojačane električne aktivnosti glukoreceptornih neurona u centru sitosti paraventrikularne i ventromedijalne jezgre i smanjene električne aktivnosti glukoreceptornih neurona u centru gladi lateralne jezgre dok smanjenje koncentracije glukoze u krvi ima suprotne učinke na centar sitosti i centar gladi (6). Osim glukoze mnoge druge tvari i hormoni imaju direktan utjecaj na stanice hipotalamusa u infudibularnoj jezgri (dvije vrste stanica s suprotnim učinkom na neurone centra sitosti u paraventrikularnoj jezgri: pro-opiomelanokortni neuroni čija aktivacija dovodi do osjećaja sitosti i neuropeptid Y/agouti related protein neuroni čija aktivacija dovodi do osjećaja gladi) (6). Tvari koje smanjuju unos hrane, anoreksogene tvari su: α-melanocit stimulirajući hormon, leptin, serotonin, noradrenalin, kortikotropin stimulirajući hormon, inzulin, kolecistokinin, glukagnonu sličan peptid, peptid YY dok oreksogene tvari: neuropeptid Y, agouti related protein, orexin A i B, endorfini, galanin, kortizol, ghrelin, glutamat i □ aminomaslačna kiselina pojačavaju unos hrane (6).

Prednja i preoptička jezgra sadrže termosenzitivne neurone i to termosenzitivne neurone za vrućinu i za hladnoću. Ovi neuroni povećavaju ili

smanjuju svoju električnu aktivnost 2 do 10 puta s ciljem održavanja tjelesne temperature u točki ravnoteže (bazalnoj vrijednosti) iako normalno postoje dnevne oscilacije tjelesne temperature. Signali iz ovog područja projiciraju u stražnji hipotalamus - mamilarnu regiju gdje se informacije integriraju s toplinskim informacijama s periferije i prema tim informacijama formira se odgovor tijela na vrućinu ili toplinu (6).

Neuroni koji sadrže osmoreceptore i koji reagiraju na povećanje koncentracije natrija u plazmi nalaze se u prednjoj hipotalamičkoj jezgri. Povezani su s megacelularnim neuronima supraoptičke jezgre koji izlučuju vasopresin u stražnji režanj hipofize. Osim ovih neurona postoje i osmoreceptorski neuroni uzduž anteroventralnog područja treće komore (AV3V područje). Ovo područje čine s gornje strane subfornikalni organ, a s donije strane vaskularni organ lamine terminalis. Između njih se nalazi središnja preoptička jezgra. Središnja preoptička jezgra je neuronskim putovima dobro povezana s ova dva područja kao i s supraoptičkom jezgrom i centrima za kontrolu krvnog tlaka u produženoj moždini.

AV3V područje je značajno u regulaciji osmolarnosti i krvnog tlaka jer se radi o području cirkumventrikularnih organa gdje mnoge tvari iz cirkulacije djeluju na regulaciju lučenja vasopresina (morfij, nikotin, ciklofosfamid pojačavaju lučenje vasopresina dok ga alkohol, klonidin, haloperidol smanjuju) (6).

1.4. HIPOTALAMUS I SHIZOFRENIJA

U udžbenicima psihijatrije kao i u objavljenim znanstvenim člancima malo je radova koji bi istraživali poremećaje funkcije i regulacijskih mehanizama hipotalamusa kod shizofrenih bolesnika (5, 8). Još od tridesetih godina prošlog stoljeća shizofrenija se povezivala s mogućim endokrinim poremećajima. Hrvatski psihijatar dr Nikola Sučić 1937. godine u desetom poglavlju svoje knjige „Bolesti živaca i duše“ navodi: „ Endokrinološki podaci o organskim promjenama kod shizofrenije sastojali bi se ponajviše u razgradjivanju tkiva štitnjače, onda spolnih žlijezda (kod žena ovarija), hipofize, nadbubrežnih žlijezda i nešto malo timusa“ (9). Konstitucionalne osobitosti shizofrenih bolesnika uočene još u doba Ernsta Kretchmera (1922.) također su ukazivale na moguće poremećaje osovine hipotalamus-hipofiza.

Poremećaji osovine hipotalamus hipofiza je područje koje se intenzivno istraživalo ali su rezultati često suprotni i ne ukazuju na primarni poremećaj neuroendokrinih procesa. S druge strane poznati su poremećaji termoregulacije shizofrenih bolesnika, njihove posebnosti u oblačenju („prekomjerno i slojevito odijevanje“). Osobitosti u oblačenju opisivane su i u klasičnoj literaturi kao jedan od znakova ludila. Altschuler navodi Edgara iz Shakespearovog dijela „Kralj Lear“ kao klasičan primjer opisa shizofrenog bolesnika gdje je prekomjerno oblačenje siguran znak „ludila“ (10). Opće poznata je činjenica da antipsihotici djeluju na regulaciju tjelesne temperature, a zbog blokade dopaminergičkog sustava u pojedinim slučajevima kao nuspojavu imaju maligni neuroleptički sindrom kojem je jedan od osnovnih simptoma hiperpireksija. Isto tako uočeno je da antipsihotici koji svoje djelovanje imaju blokadom dopaminskih 2 receptora izazivaju smanjenu toleranciju na toplinske stresove.

Pojačana frekvencija očnih kapaka je također opće prihvaćeni simptom koji odražava hiperdopaminergiju. Sve više istraživanja ukazuje na primarno povećan broj slučajeva poremećaja metabolizma glukoze koji su dodatno naglašeni djelovanjem antipsihotika. Debljanje shizofrenog bolesnika pod utjecajem antipsihotika je česta pojava u svakodnevnom kliničkom radu ali je u razmišljanjima kliničara povezana i s uspjehom u liječenju. Hiponatremija, elektrolitni disbalans, polidipsija, poliurija su fenomeni koji su također uočeni prije više desetaka godina. Vegetativna nestabilnost, hiperprolaktinemija, hipotenzivni učinak antipsihotika također ukazuju na utjecaj antipsihotika na regulatorne mehanizme hipotalamusa. Hipotalamus se navodi kao centar integracije kognitivnih, autonomnih, senzornih, motoričkih endokrinih podražaja što rezultira organiziranim, cilju usmjerenim ponašanjem, a kako je u osnovi shizofrenog poremećaja rascjep između mišljenja, emocija i percepcije zar nije logično tražiti uzrok shizofrenije u poremećaju rada hipotalamusa.

2. SVRHA I CILJ ISTRAŽIVANJA

Antipsihotici prve generacije kao primarni učinak u liječenju blokiraju dopaminske receptore i to receptore dopamin 2 tipa. Novi antipsihotici uz blokadu dopaminskih receptora djeluju i blokadom serotoninskih receptora. Oba ova sustava su značajno zastupljena i u hipotalamusu. U svakodnevnom kliničkom radu uočavaju se mnoge nuspojave koje bi ukazivale na disregulaciju rada hipotalamusa. Pojedine od ovih nuspojava u svakodnevnom kliničkom radu povezuju se i s uspjehom u liječenju za što do sada osim impresije nema znanstveno utemeljenih potvrda.

Svrha istraživanja je ukazati na poremećaj regulacijskih mehanizama hipotalamusa kao mogući etiološki čimbenik u shizofreniji i promjene regulacijskih mehanizama tijekom liječenja. Stoga naša radna hipoteza drži da promjene pojedinih „ravnotežnih točaka“ funkcija koje u potpunosti ili djelomično regulira hipotalamus nisu samo nuspojave već su u korelaciji s oporavkom bolesnika.

Postavili smo glavne i sporedne ciljeve istraživanja.

Glavni ciljevi istraživanja:

1. Odrediti dolazi li tijekom liječenja shizofrenije do statistički značajnih promjena „ravnotežnih točaka“ funkcija koje u potpunosti ili djelomično regulira hipotalamus.
2. Odrediti postoji li statistički značajna razlika u promjenama „ravnotežnih točaka“ tijekom liječenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika.

Sporedni ciljevi istraživanja:

1. Odrediti relativnu zastupljenost odstupanja vrijednosti pojedinih ispitivanih funkcija od normalnih vrijednosti prije početka liječenja (prvo mjerenje) i nakon liječenja (drugom mjerenje).
2. Odrediti postoji li statistički značajna razlika broja bolesnika s odstupanjima od normalnih vrijednosti ispitivanih funkcija u prvom i drugom mjerenju.
3. Odrediti postoji li povezanost između doze antipsihotika i vrijednosti ispitivanih funkcija u drugom mjerenju.
4. Odrediti postoji li povezanost između promjena vrijednosti pojedenih ispitivanih funkcija i promjena vrijednosti pojedinih ljestvica i subljestvica PANSS.

3. ISPITANICI I METODA ISTRAŽIVANJA

3.1. ISPITANICI

Istraživanje je izvršeno na Psihijatrijskoj klinici Kliničke bolnice Osijeku. Istraživanje je izvršeno u trogodišnjem razdoblju od ožujka 2004. godine do travnja 2007. godine.

Ispitanici su bolesnici muškog spola s dijagnozom shizofrenog poremećaja prema MKB 10 dijagnostičkim kriterijima – dijagnostička skupina F 20.xx koji su hospitalizirani na Odjelu biologijske psihijatrije s intenzivnom skrbi. Svi ispitanici su potpisali informirani pristanak dragovoljnog sudjelovanja u istraživanju. Bolesnici su morali biti tjelesno zdravi i nisu smjeli uzimati druge lijekove osim onih obuhvaćenih ispitivanjem.

U istraživačkom razdoblju obuhvaćeno je 98 bolesnika. 14 bolesnika nije završilo istraživanje ili zbog nedovoljne suradnje, potrebe promjene terapije ili povlačenja pristanka. Od preostalih 84 bolesnika 44 bolesnika su zadovoljavali kriterije oporavka i 40 neoporavljenih bolesnika. Kako se radi o malom uzorku i potrebi ujednačavanja veličine obje skupine ispitanika: oporavljeni i neoporavljeni, metodom slučajnog odabira iz skupine oporavljenih je 4 bolesnika isključeno iz daljnje obrade. Ukupno je istraživanjem obuhvaćeno 80 bolesnika podijeljenih u dvije skupine od 40 bolesnika, skupina oporavljenih i skupina neoporavljenih bolesnika.

Ograničili smo se samo na muški spol zbog velikih oscilacija vrijednosti pojedinih ispitivanih funkcija tijekom menstrualnog ciklusa.

Kako pojedine ispitivane funkcije mijenjaju svoju vrijednost starenjem važno je bilo da ispitivane skupine budu ujednačene po dobi.

3.2. METODA ISTRAŽIVANJA

3.2.1. POSTUPAK S BOLESNICIMA

Svi bolesnici koji su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju morali su proći razdoblje „ispiranja“ prethodnih lijekova te su kroz razdoblje od 5 dana bili bez specifične antipsihotičke terapije (bolesnici koji su primali antipsihotike u drugim oblicima, a koji zahtijevaju duža razdoblja „ispiranja“ nisu uključeni u istraživanje). U ovom razdoblju bila je dozvoljena uporaba diazepama u dozi do najviše 20 mg dnevno, najkasnije 12 sati prije mjerenja funkcija i uzimanja biološkog materijala. Minimalno 6 sati prije mjerenja bolesnici nisu smjeli uzimati tekućinu, hranu, pušiti, uzimati pripravke s kofeinom.

Prvog dana istraživanja (prvo mjerenje) približno u 07 sati i 30 minuta uvodila se braunila u kubitalnu venu. Nakon pola sata ležanja, obučeni u donji dio pidžame i potkošulju, u sobi gdje se temperatura kretala između 22 do 24 stupnja C, izvađena je krv za hormonske i biokemijske analize. Nakon vađenja krvi mjerene su funkcije u ležećem položaju: tjelesna temperatura, krvni tlak, puls, broj treptaja očnih vjeđa u minuti, broj udisaja u minuti. Nakon ovih mjerenja u stojećem položaju mjerena je tjelesna težina i visina bolesnika te je izračunat indeks tjelesne mase (ITM). Poslije ovih postupaka provođen je klinički intervju i psihijatrijski pregled bolesnika te je ocjenskom ljestvicom PANSS ocijenjen ukupan intenzitet, intenzitet pojedinih simptoma i skupina simptoma, izvedenih skupina simptoma.

Prema istim pravilima i uvjetima 21. dana istraživanja (drugo mjerenje) ponovljena su sva mjerenja. Na osnovi rezultata PANSS bolesnici su podijeljeni

u dvije skupine: skupina oporavljenih i skupina neoporavljenih bolesnika.

Nakon završetka istraživanja, postizanja broja ispitanika u skupini oporavljenih i u skupini neoporavljenih, statistički su obrađeni podaci prvog i drugog mjerenja u skupinama ispitanika ukupno (N = 80), oporavljenih (N = 40) i neoporavljenih bolesnika (N = 40).

3.2.2. **MJERENJE ISPITIVANIH FUNKCIJA HIPOTALAMUSA**

3.2.2.1. Mjerenje tjelesne temperature

Mjerila se pazušna temperatura digitalnim termometrom: Digital clinical thermometer, Model ME-1718,TOSHIBA, Asahi techno glass corporation.

Zbog izbjegavanja mogućih pogrešaka, a zbog neadekvatno postavljenog termometra izvršena su tri mjerenja koja nisu smjela odstupati više od desetine stupnja C. Kao vrijednost mjerenja uzeta je srednja vrijednost ova tri mjerenja.

3.2.2.2. Mjerenje krvnog tlaka i pulsa

Mjerenje krvnog tlaka i puls izvršilo se digitalnim tlakomjerom SAMSUNG SHB-200A čiji je raspon mjerenja do 260 mmHg, puls 40 do 199 otkucaja.

Izvršena su tri mjerenja. Kao vrijednost mjerenja uzeta je srednja vrijednost ova tri mjerenja.

3.2.2.3. Mjerenje broja udisaja i treptaja očnih vjeđa

Zbog mogućnosti uplitanja voljnih mehanizama u kontrolu disanja i broja treptaja očnih vjeđa bolesnicima je savjetovano, dok leže, da šute i gledaju u strop na kojem nema detalja koji bi odvlačili pažnju. Pacijentima nije rečeno da

se mjere ove dvije funkcije nego je izgledalo kao da im se mjeri puls na zapešću. Ispitivač je u razdobljima od po dvije minute mjerio ove dvije funkcije te se kao vrijednost mjerenja uzela vrijednost mjerenja podijeljena s 2.

3.2.2.4. Mjerenje visine i težine

Visina i težina bolesnika mjerila se u stojećem položaju standardnom bolesničkom vagom s utegom i visinomjerom, čija se preciznost redovito provjerava prema uputama proizvođača.

3.2.3. **HORMONSKE I BOKEMIJSKE ANALIZE**

Po uzimanju biološkog materijala hormonske analize seruma izvršene su u laboratoriju Odjela za nuklearnu medicinu Kliničke bolnice Osijek, dok su biokemijske pretrage učinjene na Odjelu za biokemiju iste bolnice.

Serumska koncentracija tireostimulirajućeg hormona (TSH) određivana je radioimuno dijagnostičkim postupkom priborom IMMULITE In-vitro Diagnostic Test Kit, pri kojem su normalne vrijednosti u rasponu od 0.46 do 4.68 µU/ml.

Serumska koncentracija prolaktina također je određivana radioimuno dijagnostičkim postupkom priborom IMMULITE In-vitro Diagnostic Test Kit, pri kojem su normalne vrijednosti u rasponu od 65.7 do 468 mIU/L.

Serumska koncentracija luteinizirajućeg hormona (LH) određivana je imunoradiometrijskim dijagnostičkim postupkom priborom IZOTOP - IRMA, pri kojem su normalne vrijednosti u rasponu od 0.8 do 7.6 IU/L.

Serumska koncentracija folikul stimulirajućeg hormona (FSH) određivana je također imunoradiometrijskim dijagnostičkim postupkom priborom IZOTOP - IRMA, pri kojem su normalne vrijednosti u rasponu od 0.7 do 11.7

IU/L.

Serumska koncentracija adenokortikotropnog hormona (ACTH) određivana je imunoradiometrijskim dijagnostičkim postupkom priborom BIOSOURCE - IRMA, pri kojem su normalne vrijednosti do 10.5 pmol/L.

Serumska koncentracija hormona rasta (HGH) određivana je također imunoradiometrijskim dijagnostičkim postupkom priborom BIOSOURCE - IRMA, pri kojem su normalne vrijednosti do 22.8 mIU/L.

Biokemijske pretrage određivane su na automatskom biokemijskom analizatoru Olympus AU 600 pri čemu su normalne vrijednosti za Natrij u serumu od 135 do 150 mmol/L, Kalij 3.8 do 5.5 mmol/L, Glukozu 4.2 do 6.4 mmol/L.

3.2.4. **PANSS**

PANSS je ocijenska ljestvica za procjenu intenziteta simptoma i grupa simptoma shizofrenije. Uporaba ljestvice namijenjena je stručnjacima koji su prošli edukaciju za primjenu ljestvice.

Ljestvica se sastoji od 30 čestica od kojih 7 za pozitivne (P), 7 za negativne (N) i 16 za opće psihopatološke simptome (G). Vrijednost svakog od ovih simptoma ocjenjuje se ocijenama od 1 do 7 što predstavlja izraženost simptoma od odsutan do ekstremno izražen.

Iz ove tri osnovne ljestvice izvedene su i dodatne ljestvice grupa simptoma: anergija, poremećaj mišljenja, aktivnost, paranoidnost-izbjegavanje, depresivnost, i složenost (pozitivni simptomi minus negativni simptomi).

Bolesnici kod kojih je T vrijednost bar na jednoj ljestvici simptoma ili pozitivnoj ili negativnoj ili općoj psihopatološkoj veći od 65 uključeni su u

istraživanje. Za kriterij oporavka i razvrstavanje bolesnika u skupinu oporavljenih ili neoporavljenih, u drugom mjerenju, na svim ljestvicama T vrijednost je morala biti ispod 50 što praktično znači odsustvo grupe simptoma.

T vrijednost predstavlja odstupanje od vrijednosti standardnog uzorka shizofrenih bolesnika (uzorak od 240 liječenih shizofrenih bolesnika) i ukazuje na to koliko pojedini shizofreni bolesnik ima više ili manje izražene probleme u odnosu na ovu standardnu grupu (11). U Tablici 4.prikazano je obrazloženje T vrijednosti.

Tablica 4. Obrazloženje T- vrijednosti.

T- vrijednost	**Obrazloženje**
iznad 70	vrlo jako iznad prosjeka
66 do 70	jako iznad prosjeka
61 do 65	iznad prosjeka
56 do 60	neznatno iznad prosjeka
45 do 55	prosjek
40 do 44	neznatno ispod prosjeka
35 do 39	ispod prosjeka
30 do 34	jako ispod prosjeka
ispod 30	vrlo jako ispod prosjeka

3.2.5. **STATISTIČKI POSTUPCI**

Koristili smo statističke metode primjenljive za mali broj uzoraka, a statistička obrada izvršena je u računalnom programu StatSoft-Statistica 7 for Windows.

Ovisno o vrsti podataka rabljeni su parametrijski i neparametrijski postupci. Koristili smo X^2 –test, t-test nezavisnih uzoraka, analiza varijance - ANOVA, Levenov test homogenosti varijance.

Povezanost opaženih pojava procjenjivali smo određivanjem koeficijenta

povezanosti i testiranjem njegove značajnosti.

Rezultate smo prikazali tablično i grafički.

Vrijednosti dobivene testiranjem značajnosti razlika smatrali smo statistički značajnima na razini rizika manjoj od 5 i 1 % ($p < 0,05$ i $p < 0,01$).

4. **REZULTATI**

4.1. DOB ISPITANIKA I LIJEKOVI

4.1.1. **DOB**

Prosječna dob bolesnika (N= 80) je 41,55 ± 10,98 godina. Najmlađi bolesnik je star 16 godina, a najstariji 79 godina.

U skupini oporavljenih (N = 40) prosječna starost je 39,93 ± 9,35 godina, a u skupini neoporavljenih (N = 40) 43,13 ± 12,31 godina. Analiza varijance (ANOVA) ne ukazuje na statistički značajnu razliku u dobi između skupine oporavljenih i skupine neoporavljenih bolesnika (F = 1,13; p = 0,19).

4.1.2. **LIJEKOVI**

Svi bolesnici su primali tablete risperidona i to minimalno 2 mg, a maksimalno 8 mg. Srednja vrijednost u čitavoj skupini bolesnika je 4,39 mg ± 1,2 mg. U skupini oporavljenih bolesnika srednja vrijednost je 3,95 mg ± 0,81 dok je u skupini neoporavljenih ona značajno viša i to 4,83 mg ± 1,36. Diazepam je primalo 68 bolesnika u dozi od 5 do 30 mg dnevno i to 32 bolesnika u skupini oporavljenih i 36 bolesnika u skupini neoporavljenih. Biperiden je primalo 62 bolesnika u dozi od 2 do 6 mg dnevno i to 28 bolesnika u skupini oporavljenih i 34 u skupini neoporavljenih. Levenov test homogenosti varijance potvrđuje statistički značajnu razliku između doze risperidona u skupinama oporavljenih i neoporavljenih (F = 32,97; p □ 0,01), dok isti test ne pokazuje statistički značajne razlike za doze diazepama (F = 2,14; p = 0,15) i biperidena (F = 0,24; p = 0,62).

Tablica 5. prikazuje srednje doze i standardne devijacije (SD) doza lijekova koje su bolesnici primali u pojedinim skupinama.

Tablica 5. Srednje doze lijekova u skupinama bolesnika

Lijek/skupina bolesnika	risperidon		diazepam		biperiden	
	Srednja vrijednost (mg)	SD	Srednja vrijednost (mg)	SD	Srednja vrijednost (mg)	SD
oporavljeni	3,95 mg	± 0,81	14,75 mg	± 9,47	2,35 mg	± 1,75
neoporavljeni	4,83 mg	± 1,36	20,13 mg	± 8,81	3,15 mg	± 1,69
ukupno	4,39 mg	± 1,20	17,44 mg	± 9,48	2,75 mg	± 1,75

Horizontalno: lijekovi
Vertikalno : skupine bolesnika

Legenda:

SD: standardna devijacija

Kako postoji statistički značajna razlika u dozama risperidona između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika istražena je i moguća povezanost između doze risperidona i promjene pojedinih funkcija tijekom liječenja. Postoji samo statistički značajna pozitivna povezanost između doze risperidona i promjene tjelesne temperature (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) ($r = 0,38$; $p = 0,002$) kao i negativna povezanost s promjenom TSH ($r = -0,25$; $p = 0,024$).

4.2. LABORATORIJSKI REZULTATI IZVAN REFERENTNIH VRIJEDNOSTI PRIJE POČETKA LIJEČENJA

Prije početka liječenja 2,5% bolesnika ima hiponatremiju, 5% hipokalemiju, 23,75% hiperglikemiju, 7,5 % povišene vrijednosti TSH, 7,5% povišene vrijednosti FSH, 11,25% povišene vrijednosti LH, 38,75% povišene vrijednosti prolaktina.

4.3. TJELESNA TEMPERATURA

4.3.1. **SKUPINA UKUPNO**

U prvom mjerenju najniža tjelesna temperatura iznosila je 35.3^{o} C, a najviša 37.6^{o} C uz prosječnu vrijednost od 36.35 ± 0.36 ^{o} C. U drugom mjerenju najniža tjelesna temperatura iznosila je 35.2 ^{o} C, a najviša 37.2 ^{o} C uz prosječnu vrijednost od 36.28 ± 0.3 C ^{o}.

4.3.2. **SKUPINA OPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najniža tjelesna temperatura iznosila je 35.3^{o} C, a najviša 37.0^{o} C uz prosječnu vrijednost od 36.38 ± 0.4 ^{o} C. U drugom mjerenju najniža tjelesna temperatura iznosila je 35.7 ^{o} C, a najviša 36.8 ^{o} C uz prosječnu vrijednost od 36.29 ± 0.24 C ^{o}.

4.3.3. **SKUPINA NEOPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najniža tjelesna temperatura iznosila je 35.5^{o} C, a najviša 37.6^{o} C uz prosječnu vrijednost od 36.41 ± 0.44 ^{o} C. U drugom mjerenju najniža tjelesna temperatura iznosila je 35.2 ^{o} C, a najviša 37.2 ^{o} C uz prosječnu vrijednost od 36.28 ± 0.36 C ^{o}.

4.3.4. **RAZLIKA TJELESNE TEMPERATURE IZMEĐU MJERENJA**

Levenov test homogenosti varijanci u prvom mjerenju ne ukazuje na razliku u vrijednostima tjelesne temperature između skupina oporavljenih i neoporavljenih ($F = 0.34$; $p = 0.56$) dok ona postoji u drugom mjerenju ($F = 4.09$; $p = 0.046$).

U sve tri skupine bolesnika tijekom liječenja dolazi do pada tjelesne temperature ali je on statistički značajan ($p < 0,05$) u skupini ukupno i neoporavljeni što je prikazano u Tablici 7..

Tablica 7. t-test nezavisnih uzoraka tjelesne temperature, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika.

		Srednja Vrijednost °C	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	Temperatura Prvo mjerenje	36,38	± 0,40	80	2,36	0,02	SZ
	Temperatura Drugo mjerenje	36,28	± 0,30				
oporavljeni	Temperatura Prvo mjerenje	36,35	± 0,36	40	1,21	0,23	NZ
	Temperatura Drugo mjerenje	36,29	± 0,24				
neoporavljeni	Temperatura Prvo mjerenje	36,41	± 0,44	40	2,05	0,046	SZ
	Temperatura Drugo mjerenje	36,28	± 0,36				

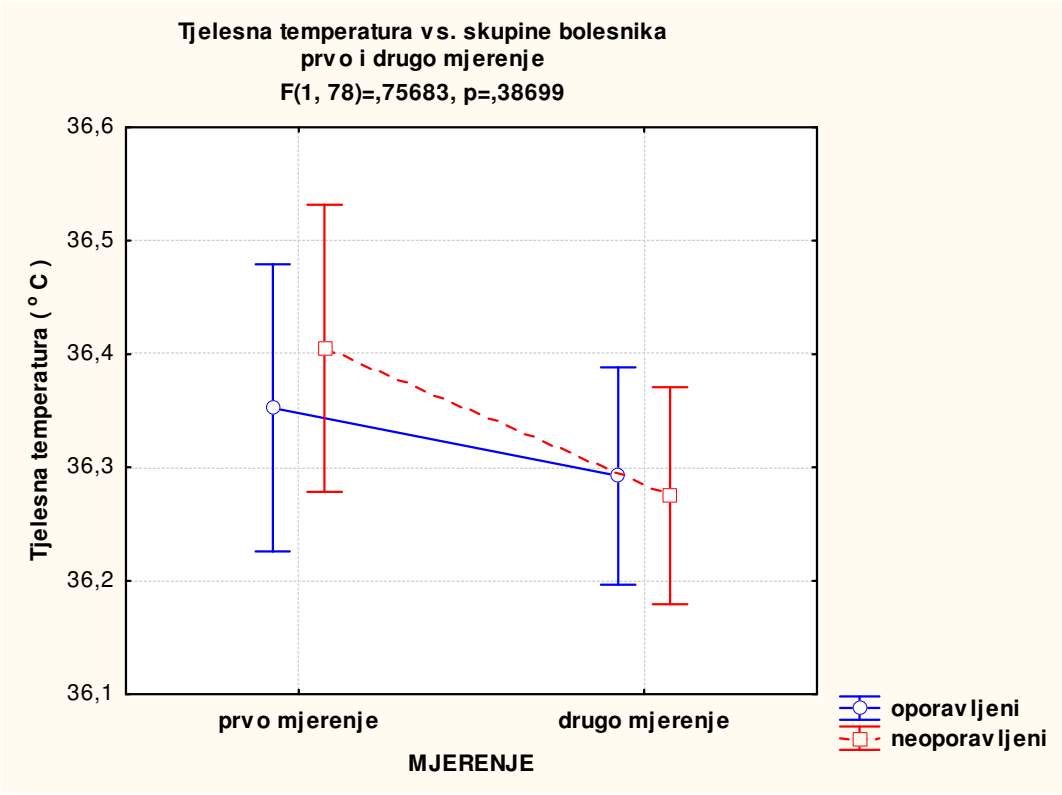
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : tjelesna temperatura u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ne ukazuje na statistički značajne razlike ($F = 0,75683$; $p = 0,38699$), što je i prikazano na Slici 1..

Slika 1. Analiza varijance tjelesne temperature ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



Procjena povezanosti tjelesne temperature i pojedinih ljestvica PANSS u prvom mjerenju, Pearsonovim testom povezanosti ukazuje na statistički značajnu pozitivnu povezanost Pozitivnih (r = 0.25; p = 0.027) i Paranoidnih (r = 0.27; p = 0.015) simptoma s tjelesnom temperaturom. U drugom mjerenju nema statistički značajne povezanosti između skupina simptoma PANSS i tjelesne temperature.

Procjena povezanosti promjene tjelesne temperature tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS

(prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ukazuje na statistički značajnu negativnu povezanost promjene ljestvice anergije i promjene tjelesne temperature u skupini ukupno (r = -0.26; p = 0.02), te u skupini neoporavljenih: pozitivnu povezanost promjene tjelesne temperature i promjene ljestvice pozitivnih (r = 0.33; p = 0.03) i složenih simptoma (r = 0.36; p = 0.02), negativnu povezanost promjene tjelesne temperature i promjene ljestvica opći simptomi (r = -0.38; p = 0.02) i anergije (r = -0.5; p = 0,003). U tablici 8. Prikazani su rezultati Pearsonovog testa povezanosti između promjena tjelesne temperature i pojedinih ljestvica PANSS.

Tablica 8. Pearsonov test povezanosti promjena tjelesne temperature i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	**PANSS**																			
	pozitivni		**negativni**		**složeni**		**opći**		**anergija**		**mišljenje**		**aktivnost**		**paranoidnost**		**depresivnost**		**ukupno**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	0,1	0,38	-0,1	0,37	0,2	0,07	-0,16	0,16	-0,26	0,02	0,03	0,77	-0,05	0,69	0,09	0,41	-0,21	0,06	0,25	0,13
OPORAVLJENI	0,13	0,44	-0,03	0,84	0,04	0,83	-0,02	0,89	0,01	0,09	0,22	0,18	-0,16	0,34	0,2	0,2	-0,23	0,15	-0,17	O,3
NEOPORAVLJENI	0,33	0,03	-0,17	0,31	0,36	0,02	-0,38	0,02	-0,5	0,00	0,03	0,88	0,22	0,17	0,17	0,27	-0,19	0,23	-0,02	0,84

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između tjelesne temperature i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.4. BROJ TREPTAJA OČNIH VJEĐA

4.4.1. **SKUPINA UKUPNO**

U prvom mjerenju najniži broj treptaja je iznosio 2 treptaja/min., a najviši 63 treptaja/min. uz srednju vrijednost od 25,66 ± 13,21 treptaja/min.. U drugom mjerenju najniži broj treptaja je iznosio 1 treptaja/min., a najviši 66 treptaja/min. uz prosječnu vrijednost od 24,39 ± 13,34 treptaja/min..

4.4.2. **SKUPINA OPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najniži broj treptaja je iznosio 2 treptaja/min., a najviši 63 treptaja/min. uz srednju vrijednost od 26,23 ± 11,83 treptaja/min.. U drugom mjerenju najniži broj treptaja je iznosio 6 treptaja/min., a najviši 60 treptaja/min. uz prosječnu vrijednost od 23,93 ± 11,6 treptaja/min..

4.4.3. **SKUPINA NEOPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najniži broj treptaja je iznosio 5 treptaja/min., a najviši 60 treptaja/min. uz srednju vrijednost od 25,1 ± 14,59 treptaja/min.. U drugom mjerenju najniži broj treptaja je iznosio 1 treptaja/min., a najviši 66 treptaja/min. uz prosječnu vrijednost od 24,85 ± 15,02 treptaja/min..

4.4.4. **RAZLIKA BROJA TREPTAJA OČNIH VJEĐA IZMEĐU MJERENJA**

U Tablici 9. prikazan je t-test treptaja očnih vjeđa, prvo i drugo mjerenje. Iako u sve tri skupine bolesnika dolazi do pada broja treptaja taj pad nije statistički značajan.

Tablica 9. t-test treptaji očnih vjeđa, prvo i drugo mjerenje.

		Srednja Vrijednost Treptaji/min.	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	Broj treptaja Prvo mjerenje	25,66	± 13,21				
	Broj treptaja Drugo mjerenje	24,39	± 13,34	80	1,12	0,27	NZ
oporavljeni	Broj treptaja Prvo mjerenje	26,23	± 11,83				
	Broj treptaja Drugo mjerenje	23,93	± 11,60	40	1,78	0,08	NZ
neoporavljeni	Broj treptaja Prvo mjerenje	25,1	± 14,59				
	Broj treptaja Drugo mjerenje	24,85	± 15,02	40	0,13	0,89	NZ

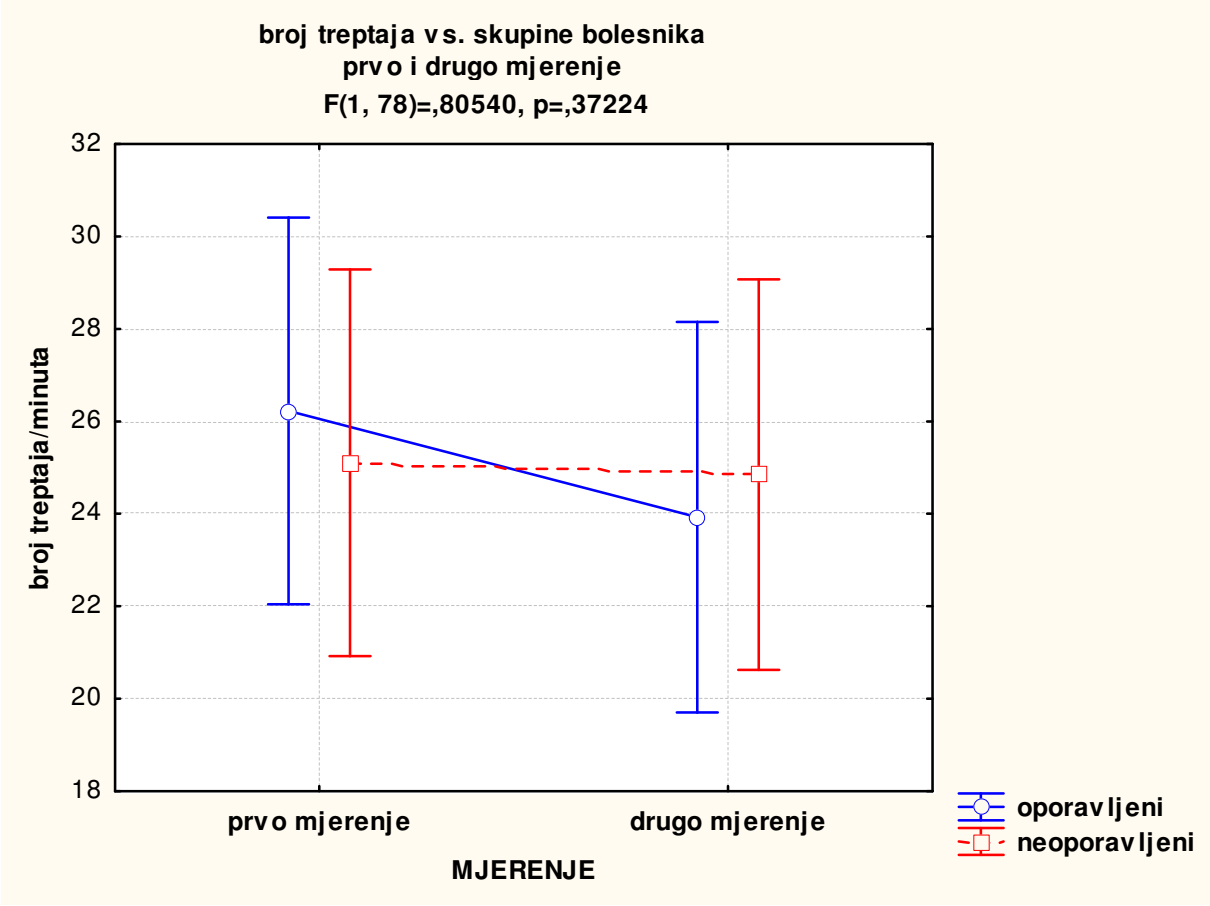
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : broj treptaja u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ne ukazuje na statistički značajne razlike (F = 0,80540; p = 0,37224), što je i prikazano na Slici 2..

Slika 2. Analiza varijance broja treptaja očnih vjeđa, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.4.5. **POVEZANOST PROMJENE BROJA TREPTAJA I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene broja treptaja tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne ukazuje na statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 10..

Tablica 10. Pearsonov test povezanosti promjena broja treptaja i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	-0.02	0,85	0,00	0,97	-0,03	0,8	0,07	0,53	0,04	0,73	0,01	0,95	0,01	0,94	0,00	0,99	0,11	0,34	0,91	0,42
OPORAVLJENI	-0,24	0,14	-0,15	0,34	-0,02	0,89	-0,08	0,49	-0,2	0,2	-0,18	0,27	-0,06	0,69	-0,14	0,4	0,19	0,23	-0,12	0,47
NEOPORAVLJENI	-0.03	0,84	0,00	0,99	-0,03	0,88	0,11	0,49	0,11	0,49	0,03	0,88	-0,13	0,41	-0,01	0,95	-0,05	0,78	0,14	0,39

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između broja treptaja i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.5. PULS

4.5.1. **SKUPINA UKUPNO**

U prvom mjerenju najmanji puls je iznosio 60 otkucaja/min., a najveći 108 otkucaja/min. uz srednju vrijednost od 80,21 ± 11,3 otkucaja/min.. U drugom mjerenju najmanji puls je iznosio 51 otkucaja/min., a najveći 120 otkucaja/min. uz prosječnu vrijednost od 77,82 ± 12,9 otkucaja/min..

4.5.2. **SKUPINA OPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najmanji puls je iznosio 61 otkucaja/min., a najveći 108 otkucaja/min. uz srednju vrijednost od 77,33 ± 10,94 otkucaja/min.. U drugom mjerenju najmanji puls je iznosio 51 otkucaja/min., a najveći 100 otkucaja/min. uz prosječnu vrijednost od 75,24 ± 13,09 otkucaja/min..

4.5.3. **SKUPINA NEOPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najmanji puls je iznosio 60 otkucaja/min., a najveći 101 otkucaja/min. uz srednju vrijednost od 83,1 ± 10,48 otkucaja/min.. U drugom mjerenju najmanji puls je iznosio 58 otkucaja/min., a najveći 120 otkucaja/min. uz prosječnu vrijednost od 80,4 ± 12,33 otkucaja/min..

Iako je u sve tri skupine bolesnika tendencija pada pulsa tijekom liječenja razlike između prvog i drugog mjerenja nisu statistički značajne.

4.5.4. **RAZLIKA VRIJEDNOSTI PULSA IZMEĐU MJERENJA**

U Tablici 18 prikazan je t-test nezavisnih uzoraka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika. U sve tri skupine bolesnika nema statistički značajne ($p < 0,05$) promjene pulsa tijekom liječenja.

Tablica 18. t-test nezavisnih uzoraka pulsa, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika.

		Srednja vrijednost 0tkucaja/min.	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	PULS Prvo mjerenje	80,21	± 1,03	80	1,67	0,099	NZ
	PULS Drugo mjerenje	77,82	± 12,9				
oporavljeni	PULS Prvo mjerenje	77,33	± 10,94	40	0,83	0,41	NZ
	PULS Drugo mjerenje	75,24	± 13,09				
neoporavljeni	PULS Prvo mjerenje	83,10	± 10,48	40	1,89	0,07	NZ
	PULS Drugo mjerenje	80,40	± 12,33				

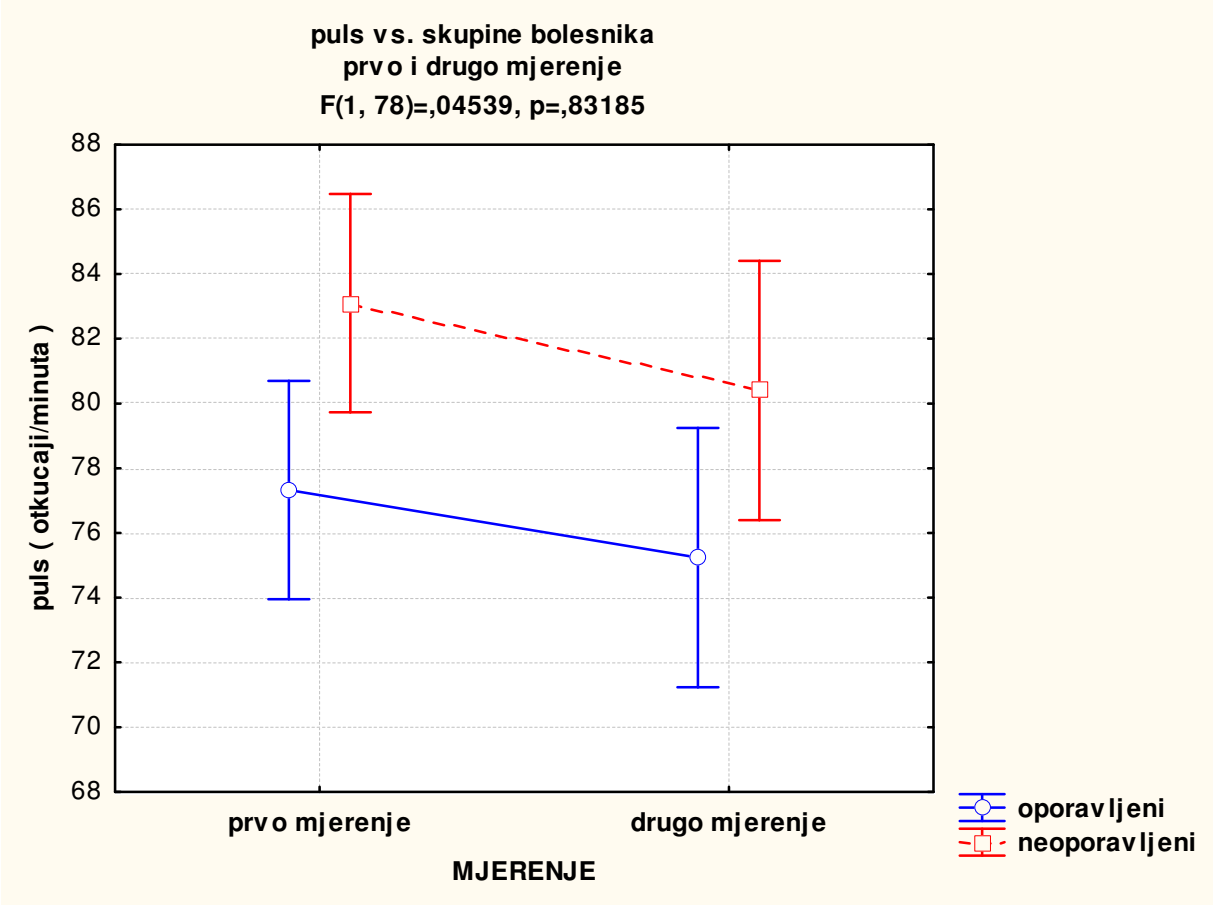
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : puls u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja pulsa između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike ($F = 0,04539$; $p = 0,83185$), što je i prikazano na Slici 7.

Slika 7. Analiza varijance pulsa ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.5.5. **POVEZANOST PROMJENE VRIJEDNOSTI PULSA I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene pulsa tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne ukazuje na

statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 19..

Tablica 19. Pearsonov test povezanosti promjene pulsa i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	0,00	0,99	0,06	0,61	-0,05	0,65	0,01	0,9	0,09	0,42	0,00	0,99	-0,07	0,52	0,04	0,74	-0,06	0,61	-0,04	0,74
OPORAVLJENI	0,07	0,67	0,11	0,48	-0,05	0,78	0,07	0,68	0,07	0,68	-0,01	0,97	-0,02	0,88	0,06	0,69	0,02	0,88	0,02	0,88
NEOPORAVLJENI	-0,07	0,65	0,03	0,86	-0,07	0,66	-0,02	0,91	0,25	0,12	0,75	0,65	-0,21	0,2	0,5	0,75	-0,21	0,2	-0,13	0,42

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između pulsa i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.6. BROJ UDISAJA

4.6.1. **SKUPINA UKUPNO**

U prvom mjerenju najmanji broj udisaja je iznosio 10 udisaja/min., a najveći 36 udisaja/min. uz srednju vrijednost od 19,9 ± 4,81 udisaja/min.. U drugom mjerenju najmanji broj udisaja je iznosio 8 udisaja/min., a najveći 30 udisaja/min. uz prosječnu vrijednost od 18,65 ± 4,32 udisaja/min..

4.6.2. **SKUPINA OPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najmanji broj udisaja je iznosio 14 udisaja/min., a najveći 36 udisaja/min. uz srednju vrijednost od 19,75 ± 4,57 udisaja/min.. U drugom mjerenju najmanji broj udisaja je iznosio 11 udisaja/min., a najveći 29 udisaja/min. uz prosječnu vrijednost od 17,85 ± 3,87 udisaja/min..

4.6.3. **SKUPINA NEOPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najmanji broj udisaja je iznosio 10 udisaja/min., a najveći 33 udisaja/min. uz srednju vrijednost od 20,05 ± 5,09 udisaja/min.. U drugom mjerenju najmanji broj udisaja je iznosio 8 udisaja/min., a najveći 30 udisaja/min. uz prosječnu vrijednost od 19,45 ± 4,64 udisaja/min..

4.6.4. **RAZLIKA BROJA UDISAJA IZMEĐU MJERENJA**

U tablici 20 prikazan je t-test nezavisnih uzoraka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika. U ukupnoj skupini bolesnika kao i u skupini oporavljenih postoji statistički značajna razlika u broju udisaja tijekom liječenja

(p < 0,05) dok u skupni neoporavljenih bolesnika nema statistički značajne (p > 0,05) promjene broja udisaja tijekom liječenja.

Tablica 20. t-test nezavisnih uzoraka broja udisaja, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika.

		Srednja vrijednost udisaja/min.	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	BROJ UDISAJA Prvo mjerenje	19,9	± 4,81	80	2,25	0,027	SZ
	BROJ UDISAJA Drugo mjerenje	18,65	± 4,32				
oporavljeni	BROJ UDISAJA Prvo mjerenje	19,75	± 4,57	40	2,94	0,01	SZ
	BROJ UDISAJA Drugo mjerenje	17,85	± 3,87				
neoporavljeni	BROJ UDISAJA Prvo mjerenje	20,05	± 5,09	40	0,67	0,51	NZ
	BROJ UDISAJA Drugo mjerenje	19,45	± 4,64				

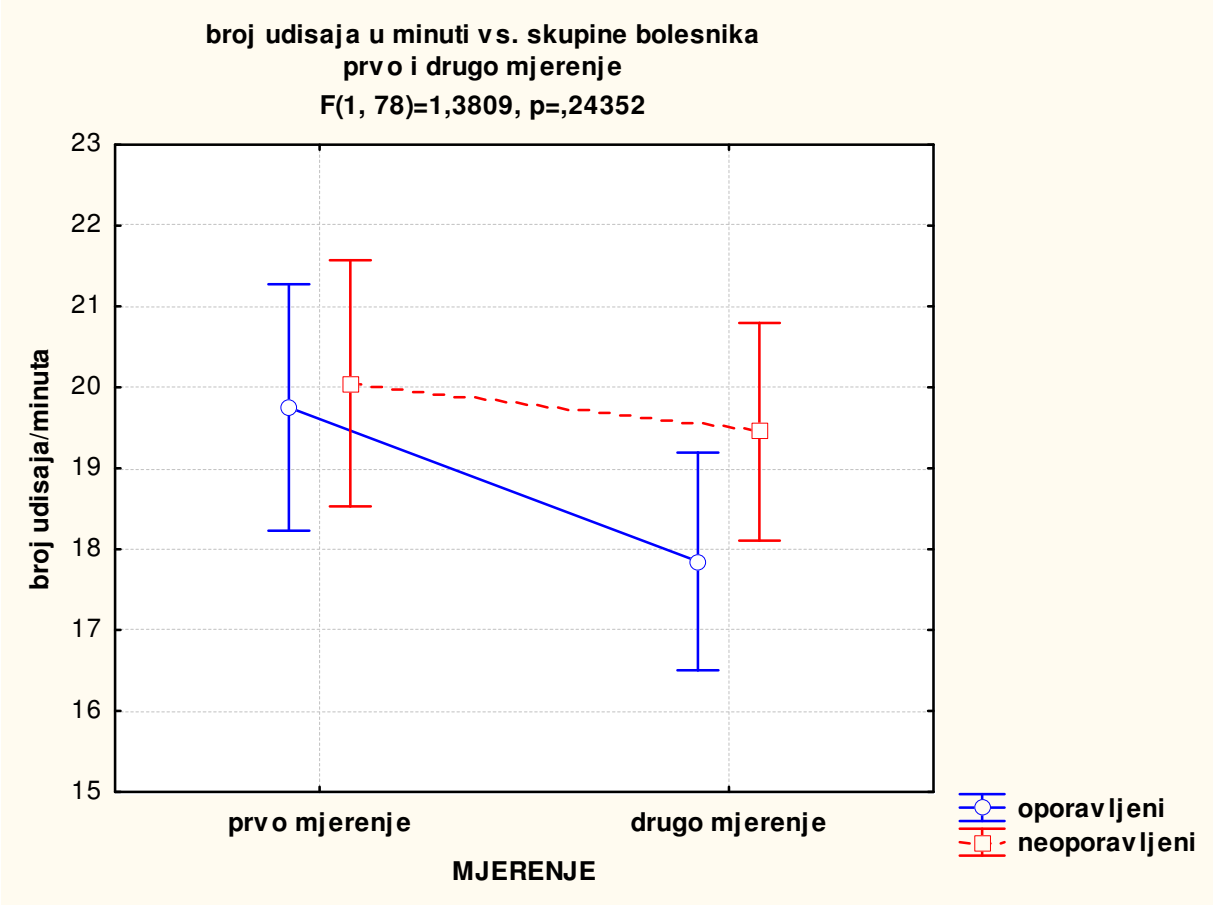
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : broj udisaja u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 1,3809; p = 0,24352), što je i prikazano na Slici 8.

Slika 8. Analiza varijance broja udisaja, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.6.5. **POVEZANOST PROMJENE BROJA UDISAJA I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene broja udisaja tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ukazuje na statistički značajnu pozitivnu povezanost ljestvice aktivnost u skupinama

ukupno (r = 0.26; p = 0.02) i neoporavljeni (r = 0.38; p = 0.0015). Rezultati su prikazani u Tablici 21..

Tablica 21. Pearsonov test povezanosti promjene broja udisaja i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	0,09	0,41	0,07	0,52	0,01	0,93	0,12	0,3	0,15	0,87	0,1	0,91	0,26	0,2	0,18	0,12	0,11	0,35	0,09	0,41
OPORAVLJENI	0,04	0,8	0,04	0,8	-0,06	0,71	-0,01	0,93	0,07	0,67	0,25	0,13	0,85	0,60	0,83	0,61	-0,19	0,24	0,04	0,8
NEOPORAVLJENI	0,05	0,76	-0,07	0,68	0,09	0,6	0,11	0,49	-0,21	0,19	0,06	0,69	0,38	0,015	0,19	0,25	0,15	0,37	-0,02	0,91

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između broja udisaja i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.7. SISTOLIČKI KRVNI TLAK

4.7.1. **SKUPINA UKUPNO**

U prvom mjerenju najniži sistolički krvni tlak je iznosio 80 mm Hg, a najviši 180 mm Hg uz srednju vrijednost od 126,88 ± 16,02 mm Hg. U drugom mjerenju najniži sistolički krvni tlak je iznosio 105 mm Hg, a najviši 170 mm Hg uz prosječnu vrijednost od 126,31 ± 12,72 mm Hg.

4.7.2. **SKUPINA OPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najniži sistolički krvni tlak je iznosio 80 mm Hg, a najviši 180 mm Hg uz srednju vrijednost od 125,63 ± 17,47 mm Hg. U drugom mjerenju najniži sistolički krvni tlak je iznosio 105 mm Hg, a najviši 170 mm Hg uz prosječnu vrijednost od 124,13 ± 13,3 mm Hg.

4.7.3. **SKUPINA NEOPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najniži sistolički krvni tlak je iznosio 100 mm Hg, a najviši 170 mm Hg uz srednju vrijednost od 128,13 ± 14,53 mm Hg. U drugom mjerenju najniži sistolički krvni tlak je iznosio 105 mm Hg, a najviši 165 mm Hg uz prosječnu vrijednost od 128,5 ± 11,89 mm Hg.

4.7.4. **RAZLIKE SISTOLIČKOG KRVNOG TLAKA IZMEĐU MJERENJA**

U Tablici 11 prikazan je t-test nezavisnih uzoraka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika. Iako u skupini ukupno i oporavljeni dolazi do pada,

a u skupini neoporavljenih do porasta sistoličkog tlaka tijekom liječenja, nema statistički značajne razlike između prvog i drugog mjerenja.

Tablica 11. t-test nezavisnih uzoraka sistoličkog krvnog tlaka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika.

		Srednja vrijednost mm Hg	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	Sistolički tlak Prvo mjerenje	126,88	± 16,02	80	0,32	0,75	NZ
	Sistolički tlak Drugo mjerenje	126,31	± 12,72				
oporavljeni	Sistolički tlak Prvo mjerenje	125,63	± 17,47	40	0,60	0,55	NZ
	Sistolički tlak Drugo mjerenje	124,13	± 13,30				
neoporavljeni	Sistolički tlak Prvo mjerenje	128,13	± 14,53	40	-0,15	0,88	NZ
	Sistolički tlak Drugo mjerenje	128,50	± 11,89				

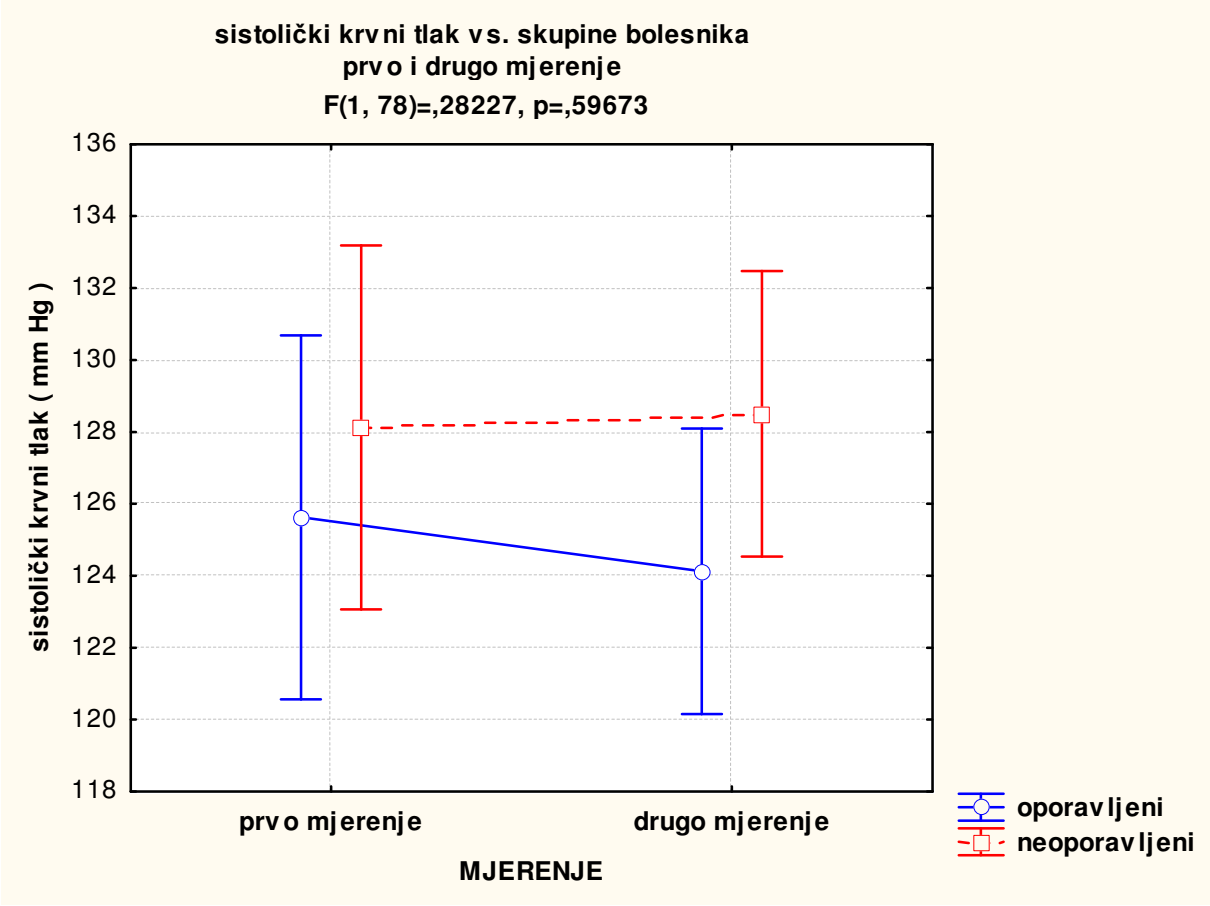
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : sistolički tlak u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ne ukazuje na statistički značajne razlike (F = 0,28227; p = 0,59673), što je i prikazano na Slici 3.

Slika 3. Analiza varijance sistoličkog krvnog tlaka, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika.



4.7.5. **POVEZANOST PROMJENE SISTOLIČKOG KRVNOG TLAKA I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene sistoličkog tlaka tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ukazuje na statistički značajnu negativnu povezanost na ljestvici složenih u skupini ukupno (r = -0.25; p = 0.03) i pozitivnu povezanost ljestvice anergija u skupinama

ukupno (r = 0.27; p = 0.01) i neoporavljeni (r = 0.39; p = 0.02). Rezultati su prikazani u Tablici 11..

Tablica 11. Pearsonov test povezanosti promjene sistoličkog tlaka i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	-0,07	0,53	0,17	0,13	-0,25	0,03	0,05	0,69	0,27	0,01	0,04	0,69	-0,03	0,77	-0,12	0,27	0,04	0,72	-0,01	0,9
OPORAVLJENI	-0,15	0,34	0,16	0,32	-0,25	0,13	-0,06	0,73	0,23	0,16	0,02	0,89	-0,08	0,64	-0,19	0,23	-0,04	0,81	-0,14	0,39
NEOPORAVLJENI	-0,15	0,37	0,19	0,25	-0,24	0,13	0,13	0,43	0,39	0,02	-0,01	0,95	-0,16	0,31	-0,19	0,22	0,02	0,89	-0,01	0,96

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između sistoličkog tlaka i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.8. DIJASTOLIČKI KRVNI TLAK

4.8.1. **SKUPINA UKUPNO**

U prvom mjerenju najniži dijastolički krvni tlak je iznosio 60 mm Hg, a najviši 110 mm Hg uz srednju vrijednost od 81,13 ± 10,79 mm Hg. U drugom mjerenju najniži dijastolički krvni tlak je iznosio 60 mm Hg, a najviši 100 mm Hg uz prosječnu vrijednost od 79,5 ± 8,25 mm Hg.

4.8.2. **SKUPINA OPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najniži dijastolički krvni tlak je iznosio 60 mm Hg, a najviši 110 mm Hg uz srednju vrijednost od 80,88 ± 11,15 mm Hg. U drugom mjerenju najniži dijastolički krvni tlak je iznosio 60 mm Hg, a najviši 100 mm Hg uz prosječnu vrijednost od 78,38 ± 9,5 mm Hg.

4.8.3. **SKUPINA NEOPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najniži dijastolički krvni tlak je iznosio 60 mm Hg, a najviši 100 mm Hg uz srednju vrijednost od 81,38 ± 10,56 mm Hg. U drugom mjerenju najniži dijastolički krvni tlak je iznosio 70 mm Hg, a najviši 95 mm Hg uz prosječnu vrijednost od 80,63 ± 6,72 mm Hg.

4.8.4. **RAZLIKA DIJASTOLIČKOG KRVNOG TLAKA IZMEĐU MJERENJA**

U Tablici 12 prikazan je t-test nezavisnih uzoraka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika. U sve tri skupine bolesnika nema statistički značajne ($p < 0,05$) promjene dijastoličkog krvnog tlaka tijekom liječenja.

Tablica 12. t-test nezavisnih uzoraka dijastoličkog krvnog tlaka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika.

		Srednja vrijednost mm Hg	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	Dijastolički tlak Prvo mjerenje	81,13	± 10,79	80	1,34	0,19	NZ
	Dijastolički tlak Drugo mjerenje	79,5	± 8,25				
oporavljeni	Dijastolički tlak Prvo mjerenje	80,88	± 11,15	40	1,29	0,20	NZ
	Dijastolički tlak Drugo mjerenje	78,38	± 9,50				
neoporavljeni	Dijastolički tlak Prvo mjerenje	81,38	± 10,56	40	0,51	0,62	NZ
	Dijastolički tlak Drugo mjerenje	80,63	± 6,72				

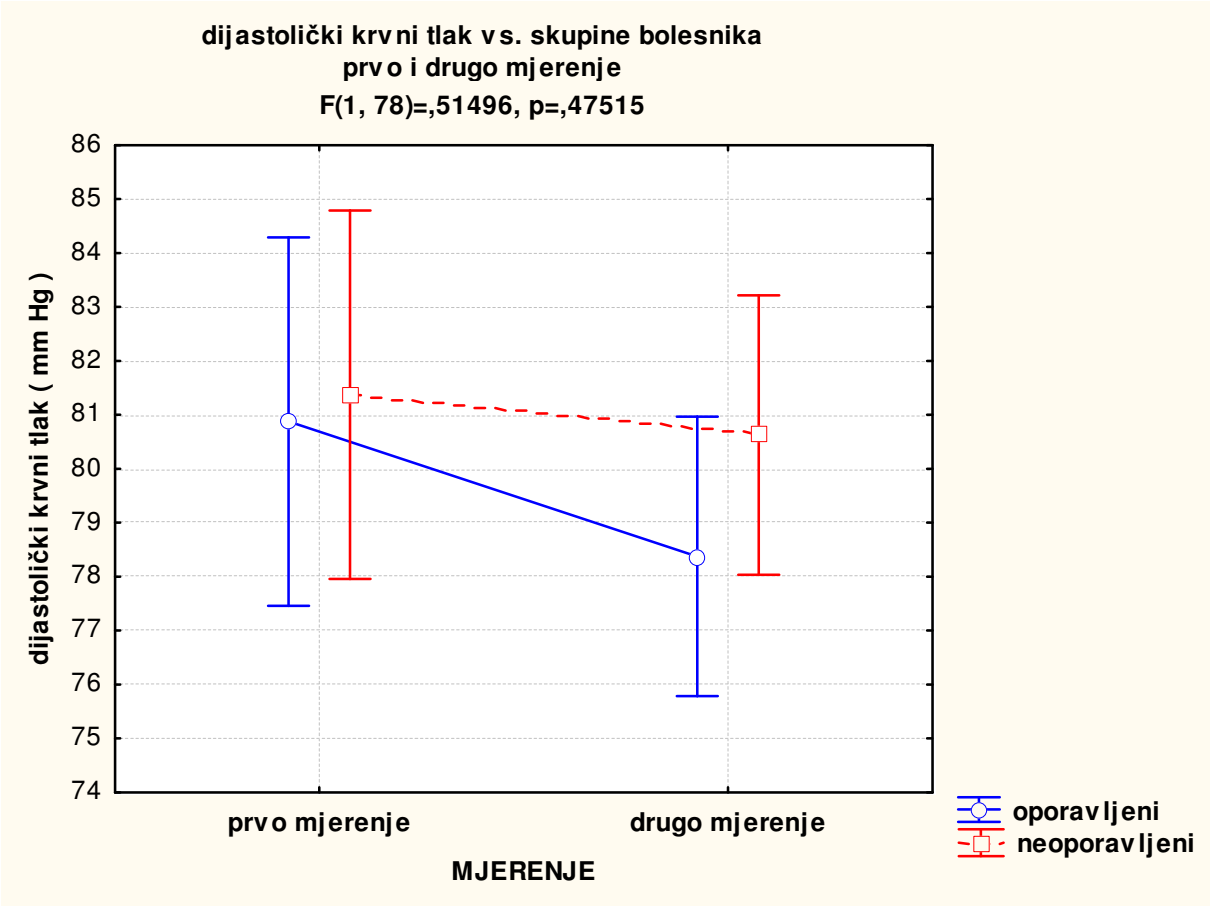
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : dijastolički tlak u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ne ukazuje na statistički značajne razlike (F = 0,51496; p = 0,47515), što je i prikazano na Slici 4..

Slika 4. Analiza varijance dijastoličkog krvnog tlaka, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.8.5. **POVEZANOST PROMJENE DIJASTOLIČKOG KRVNOG TLAKA I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene dijastoličkog tlaka tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne ukazuje na statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 13..

Tablica 13. Pearsonov test povezanosti promjena dijastoličkog tlaka i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	0,04	0,72	0,11	0,32	-0,07	0,55	0,06	0,58	0,17	0,12	0,09	0,39	0,11	0,32	-0,08	0,5	0,02	0,87	-0,01	0,91
OPORAVLJENI	-0,06	0,71	0,09	0,55	-0,1	0,52	-0,04	0,81	0,22	0,17	0,09	0,59	0,03	0,87	-0,21	0,2	-0,17	0,28	-0,1	0,54
NEOPORAVLJENI	0,05	0,76	0,05	0,76	-0,00	0,99	0,13	0,4	0,06	0,69	0,01	0,95	0,16	0,32	-0,04	0,78	0,07	0,69	-0,09	0,6

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između dijastoličkog tlaka i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.9. TJELESNA TEŽINA

4.9.1. SKUPINA UKUPNO

U prvom mjerenju najmanja tjelesna težina je iznosila 49 kg, a najveća 134 kg uz srednju vrijednost 85,18 ± 15,99 kg. U drugom mjerenju najmanja tjelesna težina je iznosila također 49 kg, a najveća također 134 kg uz prosječnu vrijednost od 85,56 ± 16,07 kg.

4.9.2. SKUPINA OPORAVLJENIH

U prvom mjerenju najmanja tjelesna težina je iznosila 49 kg, a najveća 119 kg uz srednju vrijednost od 82,59 ± 16,15 kg. U drugom mjerenju najmanja tjelesna težina je iznosila također 49 kg, a najveća također 119 kg uz prosječnu vrijednost od 83,65 ± 16,54 kg.

4.9.3. SKUPINA NEOPORAVLJENIH

U prvom mjerenju najmanja tjelesna težina je iznosila 59 kg, a najveća 134 kg uz srednju vrijednost od 87,76 ± 15,61 kg. U drugom mjerenju najmanja tjelesna težina je iznosila također 59 kg, a najveća također 134 kg uz prosječnu vrijednost od 87,46 ± 15,56 kg.

4.9.4. RAZLIKA TJELESNE TEŽINE IZMEĐU MJERENJA

U Tablici 14 prikazan je t-test nezavisnih uzoraka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika. U skupini ukupno i u skupini neoporavljenih bolesnika nema statistički značajne ($p < 0,05$) promjene tjelesne težine tijekom

liječenja, a u skupini oporavljenih bolesnika dolazi do statistički značajnog ($p < 0,05$) porasta tjelesne težine tijekom liječenja.

Tablica 14. t-test nezavisnih uzoraka tjelesne težine, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika.

		Srednja vrijednost kg	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	Tjelesna težina Prvo mjerenje	85,18	± 15,99	80	-1,15	0,25	NZ
	Tjelesna težina Drugo mjerenje	85,56	± 16,07				
oporavljeni	Tjelesna težina Prvo mjerenje	82,59	± 16,15	40	-2,42	0,02	SZ
	Tjelesna težina Drugo mjerenje	83,65	± 16,54				
neoporavljeni	Tjelesna težina Prvo mjerenje	87,76	± 15,61	40	0,63	0,53	NZ
	Tjelesna težina Drugo mjerenje	87,46	± 15,56				

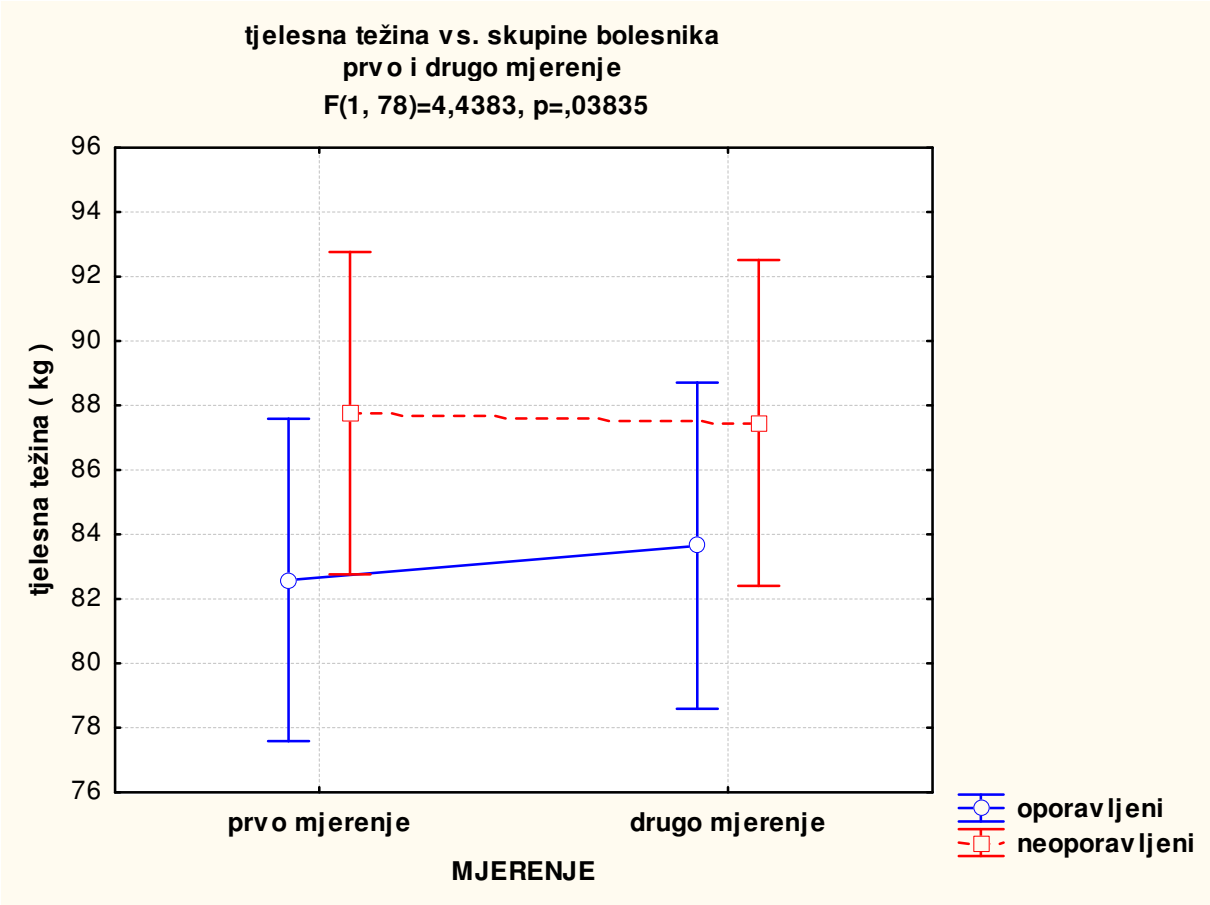
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : tjelesna težina u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje na statistički značajne razlike ($F = 4,4383$; $p = 0,03835$), što je i prikazano na Slici 5. tj. porast tjelesne težine tijekom liječenja može se povezati s uspjehom u liječenju.

Slika 5. Analiza varijance tjelesne težine, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.9.5. **POVEZANOST PROMJENE TJELESNE TEŽINE I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene tjelesne težine tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne ukazuje na statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 15..

Tablica 15. Pearsonov test povezanosti promjene tjelesne težine i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	-0,09	0,42	-0,16	0,17	0,09	0,4	-0,15	0,18	-0,16	0,15	-0,04	0,75	-0,21	0,06	-0,07	0,56	-0,17	0,13	-0,18	0,12
OPORAVLJENI	0,11	0,51	0,27	0,87	0,05	0,75	0,03	0,83	-0,02	0,9	0,27	0,09	-0,11	0,5	0,00	0,98	-0,22	0,18	-0,04	0,81
NEOPORAVLJENI	007	0,69	-0,1	0,53	0,12	0,45	0,05	0,78	-0,04	0,79	-0,03	0,84	0,00	0,99	0,2	0,22	0,2	0,22	-0,01	0,95

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između tjelesne težine i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno :skupine bolesnika

4.10. INDEKS TJELESNE MASE (ITM)

4.10.1. **SKUPINA UKUPNO**

U prvom mjerenju najmanji indeks tjelesne mase (ITM) je iznosio 16,9 kg/m^2, a najveći 39,45 kg/m^2 uz srednju vrijednost od 26,96 ± 4,34 kg/m^2. U drugom mjerenju najmanji ITM je iznosio 17,92 kg/m^2, a najveći 38,62 kg/m^2 uz prosječnu vrijednost od 27,06 ± 4,28 kg/m^2. I u prvom i u drugom mjerenju ista je raspodjela bolesnika prema kategorijama: smanjena tjelesna težina – 1 bolesnik (1,25 %), normalna tjelesna težina – 27 bolesnika (33,75 %), prekomjerno teški - 38 bolesnika (47,5%), pretili (17,5 %).

4.10.2. **SKUPINA OPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najmanji indeks tjelesne mase (ITM) je iznosio 16,9 kg/m^2, a najveći 35,15 kg/m^2 uz srednju vrijednost od 26,12 ± 4,41 kg/m^2. U drugom mjerenju najmanji ITM je iznosio 17,92 kg/m^2, a najveći 35,15 kg/m^2 uz prosječnu vrijednost od 26,42 ± 4,39 kg/m^2.

4.10.3. **SKUPINA NEOPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najmanji indeks tjelesne mase (ITM) je iznosio 20,42 kg/m^2, a najveći 39,45 kg/m^2 uz srednju vrijednost od 27,81 ± 4,14 kg/m^2. U drugom mjerenju najmanji ITM je iznosio 20,42 kg/m^2, a najveći 38,62 kg/m^2 uz prosječnu vrijednost od 27,71 ± 4,11 kg/m^2.

4.10.4. **RAZLIKA ITM IZMEĐU MJERENJA**

U Tablici 16. prikazan je t-test nezavisnih uzoraka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika. U skupini ukupno i u skupini neoporavljenih bolesnika nema statistički značajne ($p < 0,05$) promjene ITM tijekom liječenja, a u skupini oporavljenih bolesnika dolazi do statistički značajnog ($p < 0,05$) porasta ITM tijekom liječenja.

Tablica 16. t-test nezavisnih uzoraka ITM, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika.

		Srednja vrijednost kg/m^2	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	ITM Prvo mjerenje	26,96	± 4,34	80	-0,94	0,34	NZ
	ITM Drugo mjerenje	27,06	± 4,28				
oporavljeni	ITM Prvo mjerenje	26,12	± 4,41	40	-2,20	0,03	SZ
	ITM Drugo mjerenje	26,42	± 4,39				
neoporavljeni	ITM Prvo mjerenje	27,81	± 4,14	40	0,63	0,53	NZ
	ITM Drugo mjerenje	27,71	± 4,11				

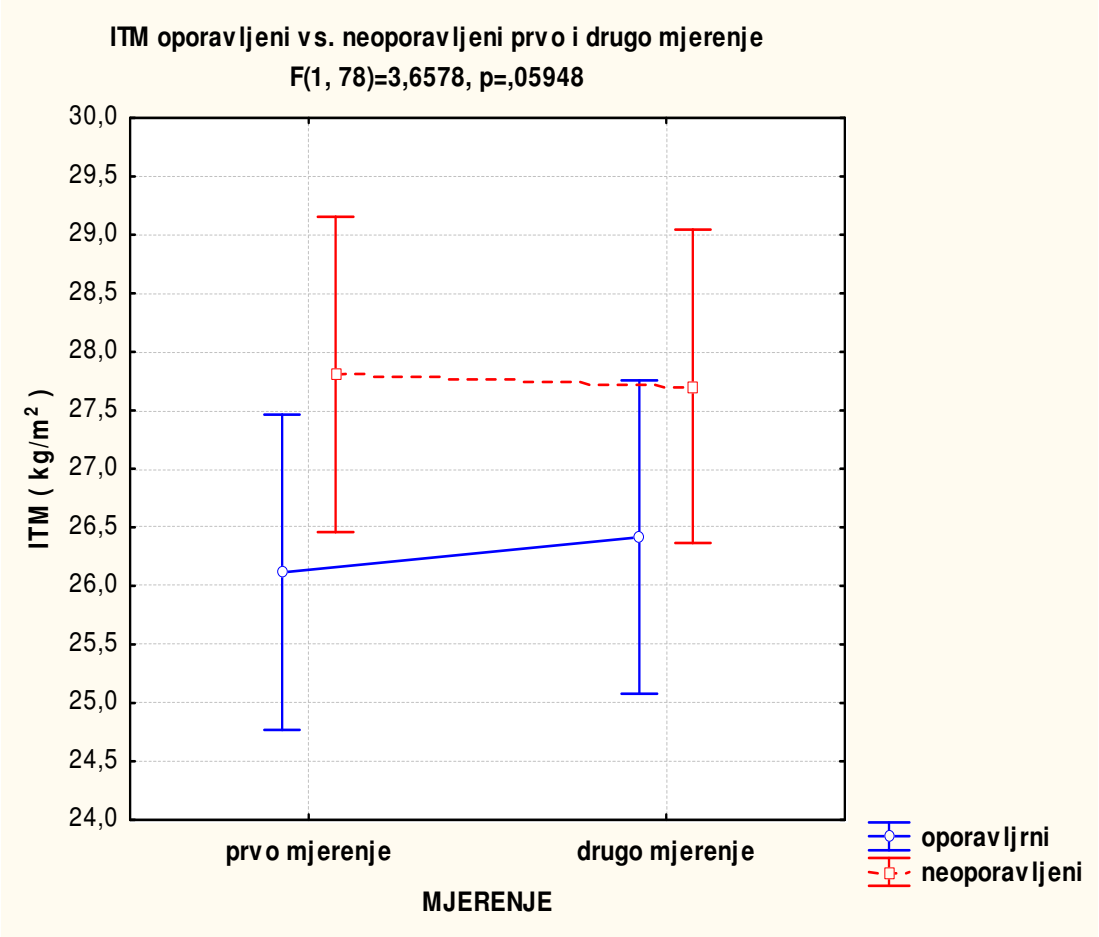
Legenda:

ITM: indeks tjelesne mase
SD : standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ : statistički značajno
NZ : statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : indeks tjelesne mase u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike ($F = 3,6578$; $p = 0,05948$), što je i prikazano na Slici 6..

Slika 6. Analiza varijance ITM, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.10.5. **POVEZANOST PROMJENE ITM I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene ITM tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne ukazuje na

statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 17..

Tablica 17. Pearsonov test povezanosti promjena ITM i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	**PANSS**																			
	pozitivni		**negativni**		**složeni**		**opći**		**anergija**		**mišljenje**		**aktivnost**		**paranoidnost**		**depresivnost**		**ukupno**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p

4.11. GUK

4.11.1. SKUPINA BOLESNIKA ČIJE SU VRIJEDNOSTI GUK IZNAD REFERENTNE VRIJEDNOSTI (GUK > 6,4 MMOL/L)

19 bolesnika (23,75 %) je u prvom mjerenju imalo vrijednosti GUK iznad referentne vrijednosti i to u rasponu od 6,5 do 9,8 mmol/L s prosječnom vrijednosti 7,33 ± 1,12 mmol/L. U drugom mjerenju samo 8 od ovih bolesnika i dalje ima povišene vrijednosti GUK ali se pojavljuju 4 bolesnika s povišenim vrijednostima, koji su u prvom mjerenju imali normalne vrijednosti GUK. Osim što je već opisana statistički značajna pozitivna povezanost s dozom risperidona i što u skupini oporavljenih bolesnika u drugom mjerenju postoji statistički značajna negativna povezanost s simptomima anergije (r = -0,38; p = 0,033), nema drugih značajnih povezanost s grupama simptoma PANSS i ukupnim rezultatom PANSS.

4.11.2. SKUPINA UKUPNO

U prvom mjerenju najmanja koncentracija GUK je iznosila 4,2 mmol/L, a najveća 9,8 mmol/L uz srednju vrijednost od 5,81 ± 1,14 mmol/L. U drugom mjerenju najmanja koncentracija GUK je iznosila 4,2 mmol/L, a najveća 21,6 mmol/L uz prosječnu vrijednost od 5,74 ± 2,09 mmol/L.

4.11.3. SKUPINA OPORAVLJENIH

U prvom mjerenju najmanja koncentracija GUK je iznosila 4,2 mmol/L, a najveća 9,7 mmol/L uz srednju vrijednost od 5,83 ± 1,22 mmol/L. U drugom

mjerenju najmanja koncentracija GUK je iznosila 4,2 mmol/L, a najveća 21,6 mmol/L uz prosječnu vrijednost od 5,61 ± 2,66 mmol/L.

4.11.4. **SKUPINA NEOPORAVLJENIH**

U prvom mjerenju najmanja koncentracija GUK je iznosila 4,4 mmol/L, a najveća 9,8 mmol/L uz srednju vrijednost od 5,79 ± 1,07 mmol/L. U drugom mjerenju najmanja koncentracija GUK je iznosila 4,4 mmol/L, a najveća 9,2 mmol/L uz prosječnu vrijednost od 5,87 ± 1,31 mmol/L.

4.11.5. **RAZLIKA GUK IZMEĐU MJERENJA**

U Tablici 22. prikazan je t-test nezavisnih uzoraka, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika. U sve tri skupine nema statistički značajne ($p < 0,05$) promjene koncentracije GUK tijekom liječenja.

Tablica 22. t-test nezavisnih uzoraka koncentracije GUK, prvo i drugo mjerenje pojedinih skupina bolesnika.

		Srednja vrijednost mmol/L	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	GUK Prvo mjerenje	5,81	± 1,14	80	0,36	0,72	NZ
	GUK Drugo mjerenje	5,74	± 2,09				
oporavljeni	GUK Prvo mjerenje	5,83	± 1,22	40	0,63	0,53	NZ
	GUK Drugo mjerenje	5,61	± 2,66				
neoporavljeni	GUK Prvo mjerenje	5,79	± 1,07	40	-0,35	0,73	NZ
	GUK Drugo mjerenje	5,87	± 1,31				

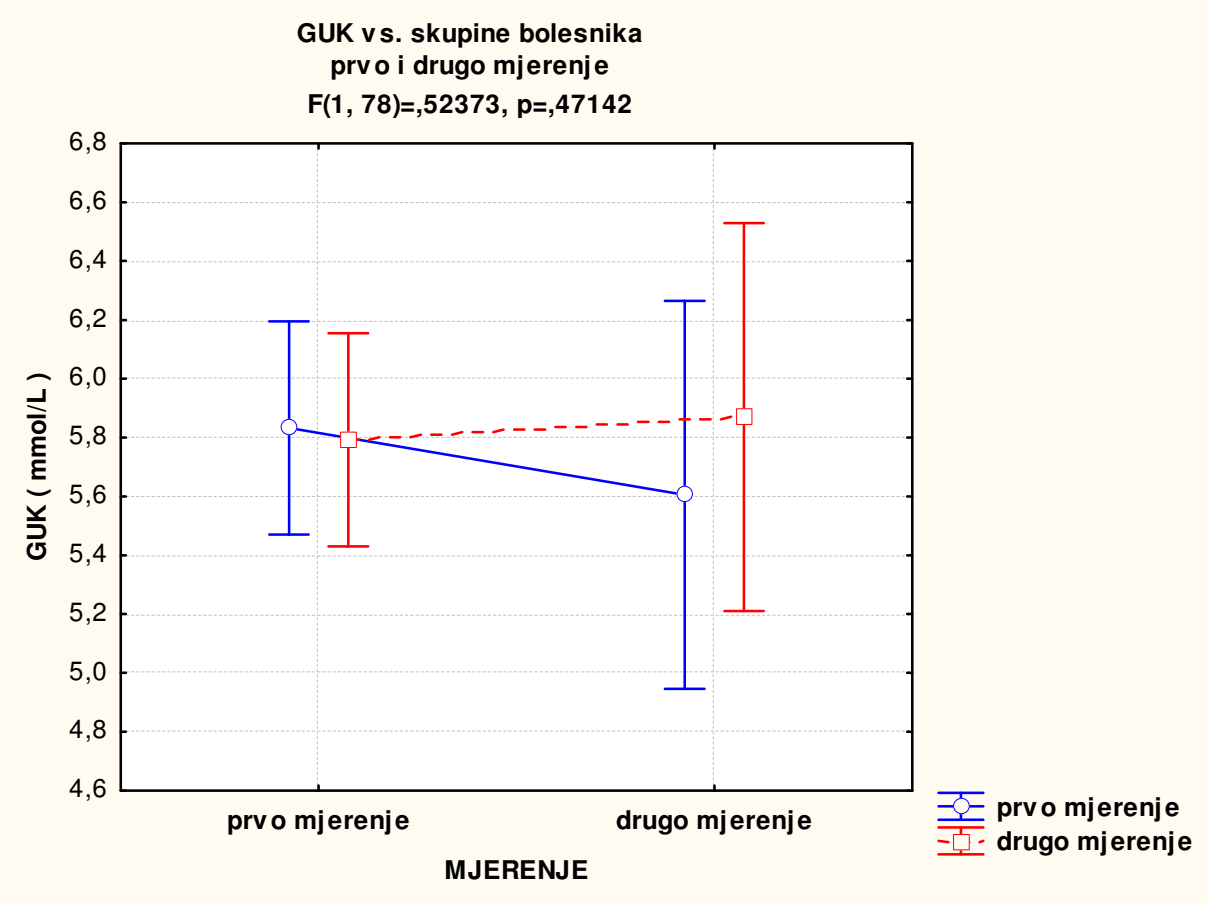
Legenda:

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : GUK u skupinama bolesnika

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Iako srednja vrijednost koncentracije GUK u skupini oporavljenih pada, a u skupini neoporavljenih raste, analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 0,52373; p = 0,47412), što je i prikazano na Slici 9.

Slika 9. Analiza varijance koncentracije GUK, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.11.6. **POVEZANOST PROMJENE GUK I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene GUK tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ukazuje na statistički značajnu pozitivnu povezanost na ljestvici složenih u skupini neoporavljeni (r = 0.36; p = 0.024). Rezultati su prikazani u Tablici 23..

Tablica 23. Pearsonov test povezanosti promjene GUK i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	**PANSS**																			
	pozitivni		**negativni**		**složeni**		**opći**		**anergija**		**mišljenje**		**aktivnost**		**paranoidnost**		**depresivnost**		**ukupno**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	0,1	0,36	-0,08	0,49	0,19	0,1	-0,09	0,43	0,04	0,75	0,1	0,38	0,13	0,27	-0,03	0,81	0,04	0,75	0,03	0,77
OPORAVLJENI	-0,04	0,81	-0,14	0,38	0,11	0,51	-0,27	0,09	-0,01	0,97	0,04	0,79	0,02	0,9	-0,12	0,46	-0,05	0,78	-0,23	0,15
NEOPORAVLJENI	0,29	0,07	-0,21	0,19	0,36	0,024	-0,09	0,58	-0,04	0,82	0,11	0,5	0,25	0,12	-0,02	0,97	0,00	0,99	0,06	0,70

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između GUK i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.12. NATRIJ (NA+)

Samo u 2 slučaja (2,5%) postoji hiponatremija u prvom mjerenju (Na^+ □ 135 mmol/L). U oba slučaja radi se o skupini oporavljenih te je u drugom mjerenju došlo do normalizacije koncentracije. Nema slučajeva hipernatremije (Na^+ □ 150 mmol/L).

U Tablici 24. prikazan je t-test za zavisne uzorke koncentracije natrija u serumu prema skupinama bolesnika u prvom i drugom mjerenju. Vidljivo je da skupina oporavljenih bolesnika ima u prvom mjerenju niže vrijednosti koncentracije natrija u serumu u odnosu na ostale dvije skupine i da u drugom mjerenju dolazi do statistički značajnog porasta koncentracije (t = -2,21; p = 0,03).

Tablica 24. T-test koncentracija natrija u serumu prema skupinama bolesnika u prvom i drugom mjerenju.

		Srednja vrijednost mmol/L	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	Na^+ Prvo mjerenje	138,93	± 2,16	80	-1,47	0,15	NZ
	Na^+ Drugo mjerenje	139,43	± 2,90				
oporavljeni	Na^+ Prvo mjerenje	138,35	± 2,05	40	-2,21	0,03	SZ
	Na^+ Drugo mjerenje	139,38	± 2,87				
neoporavljeni	Na^+ Prvo mjerenje	139,50	± 2,14	40	0,05	0,96	NZ
	Na^+ Drugo mjerenje	139,48	± 2,97				

Legenda:

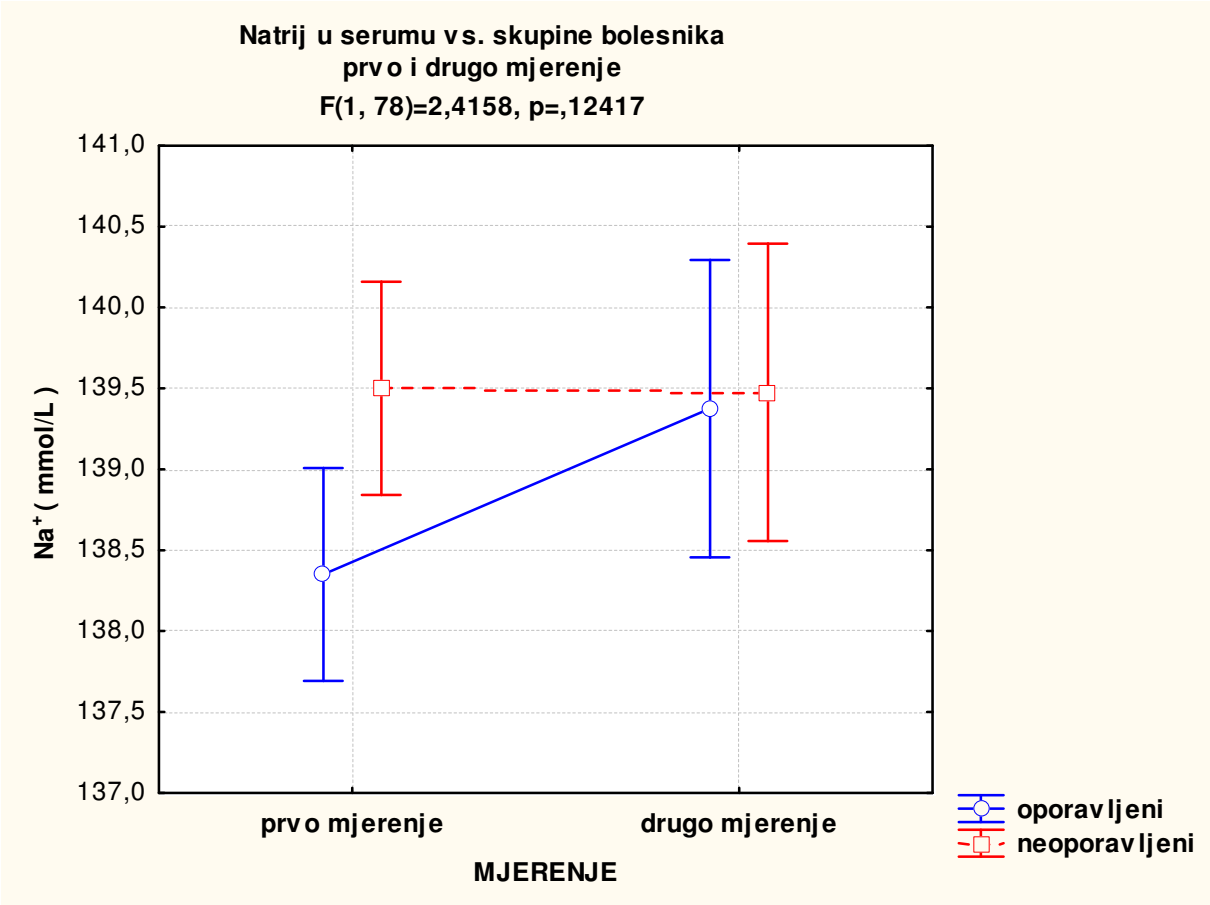
SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : Natrij u skupinama bolesnika

4.12.1. **RAZLIKA KONCENTRACIJA NATRIJA IZMEĐU MJERENJA**

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 2,4158; p = 0,12417) iako koncentracija Na^+ u skupini oporavljenih raste, a u skupini neoporavljenih pada, što je i prikazano na Slici 10.

Slika 10. Analiza varijance koncentracije Na^+, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.12.2. **POVEZANOST PROMJENE KONCENTRACIJE NATRIJA I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene koncentracije natrija u serumu tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonov test povezanosti, ukazuje na statistički značajnu negativnu povezanost na ljestvici složenih u skupini oporavljeni (r = -0.36; p = 0.023). Rezultati su prikazani u Tablici 25..

Tablica 25. Pearsonov test povezanosti promjene natrija i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	**PANSS**																			
	pozitivni		**negativni**		**složeni**		**opći**		**anergija**		**mišljenje**		**aktivnost**		**paranoidnost**		**depresivnost**		**ukupno**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	0,21	0,06	-0,04	0,72	-0,16	0,15	-0,09	0,40	-0,03	0,78	-0,17	0,13	-0,22	0,051	-0,05	0,7	-0,14	0,2	-0,21	0,06
OPORAVLJENI	-0,24	0,14	0,17	0,29	-0,36	0,023	0,07	0,66	0,22	0,18	-0,14	0,4	-0,22	0,17	0,09	0,59	-0,04	0,81	0,01	0,7
NEOPORAVLJENI	-0,01	0,96	-0,04	0,79	0,03	0,87	0,03	0,87	-0,04	0,79	-0,02	0,91	-0,05	0,77	0,04	0,79	-0,01	0,96	-0,27	0,09

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između natrija u serumu i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.13. KALIJ (K^+)

Četiri bolesnika (5%) imalo je u prvom mjerenju koncentraciju K^+ ispod referentnih vrijednosti (K^+ < 4,2 mmol/L). Sva 4 bolesnika u drugom mjerenju imaju normalne vrijednosti koncentracije K^+. U drugom mjerenju samo 2 bolesnika (2,5%) imaju vrijednosti K^+ ispod referentne vrijednosti. Niti u prvom niti u drugom mjerenju nije bilo bolesnika s vrijednostima K^+ iznad referentne vrijednosti (5,5 mmol/L).

U Tablici 26. prikazan je t-test za zavisne uzorke koncentracije kalija u serumu u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika. Iako koncentracija kalija u serumu pada u sve tri skupine nema statistički značajne promjene tijekom liječenja.

Tablica 26. t-test koncentracija kalija u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika.

		Srednja vrijednost mmol/L	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	K^+ Prvo mjerenje	4,12	± 0,36	80	-1,34	0,18	NZ
	K^+ Drugo mjerenje	4,18	± 0,32				
oporavljeni	K^+ Prvo mjerenje	4,14	± 0,36	40	-0,56	0,58	NZ
	K^+ Drugo mjerenje	4,17	± 0,25				
neoporavljeni	K^+ Prvo mjerenje	4,11	± 0,36	40	-1,31	0,20	NZ
	K^+ Drugo mjerenje	4,19	± 0,38				

Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : kalij u serumu u skupinama bolesnika

SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

4.13.1. **RAZLIKA KONCENTRACIJE KALIJA IZMEĐU MJERENJA**

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 0,33731; p = 0,56306) tj. koncentracija kalija podjednako raste u obje skupine što je i prikazano na Slici 11.

Slika 11. Analiza varijance koncentracije K^+, ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika.

4.13.2. **POVEZANOST PROMJENE KONCENTRACIJE KALIJA I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene kalija u serumu tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ukazuje na statistički značajnu negativnu povezanost na ljestvici složenih u skupini oporavljeni (r = -0.37; p = 0.02). Rezultati su prikazani u Tablici 27..

Tablica 27. Pearsonov test povezanosti promjene koncentracije kalija u serumu i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	**PANSS**																			
	pozitivni		**negativni**		**složeni**		**opći**		**anergija**		**mišljenje**		**aktivnost**		**paranoidnost**		**depresivnost**		**ukupno**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	-0,05	0,65	0,11	0,33	-0,18	0,12	0,8	0,48	0,09	0,43	0,00	0,99	0,04	0,75	-0,02	0,83	-0,03	0,80	-0,03	0,79
OPORAVLJENI	-0,19	0,24	0,23	0,16	-0,37	0,02	0,09	0,60	0,21	0,19	-0,03	0,83	0,02	0,9	-0,06	0,69	-0,09	0,60	0,11	0,5
NEOPORAVLJENI	-0,06	0,73	-0,1	0,53	0,04	0,82	-0,02	0,91	-0,1	0,53	-0,08	0,64	-0,06	0,73	-0,09	0,56	-0,15	0,37	-0,31	0,054

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između kalija u serumu i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.14. TSH

4.14.1. **RAZLIKA KONCENTRACIJE TSH IZMEĐU MJERENJA**

U 6 bolesnika (7,5%) u prvom mjerenju vrijednosti TSH su ispod referentne vrijednosti (0,46 µU/ml). U drugom mjerenju dolazi do normalizacije vrijednosti u pet od ovih bolesnika ali također do snižavanja vrijednosti kod jednog bolesnika koji je u prvom mjerenju imao normalne vrijednosti. U jednom slučaju u prvom mjerenju vrijednosti su bile iznad referentnih (4,68 µU/ml) i normalizirane u drugom mjerenju i obrnuto kod jednog bolesnika normalne u prvom mjerenju i povećane u drugom mjerenju. Kod 49 bolesnika (61,25 %) dolazi do porasta koncentracije TSH, podjednako u skupinama oporavljenih i neoporavljenih (26 oporavljenih, 23 neoporavljenih). Iako dolazi do porasta koncentracije TSH u 61,25 % slučajeva ovaj porast nije statistički značajan što je i prikazano u Tablici 28..

Tablica 28. t-test koncentracija TSH u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika.

		Srednja vrijednost µU/ml	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	TSH Prvo mjerenje	1,49	± 1,02	80	-1,42	0,16	NZ
	TSH Drugo mjerenje	1,67	± 0,94				
oporavljeni	TSH Prvo mjerenje	1,59	± 1,10	40	-0,73	0,47	NZ
	TSH Drugo mjerenje	1,73	± 1,10				
neoporavljeni	TSH Prvo mjerenje	1,40	± 0,94	40	-1,37	0,18	NZ
	TSH Drugo mjerenje	1,60	± 0,76				

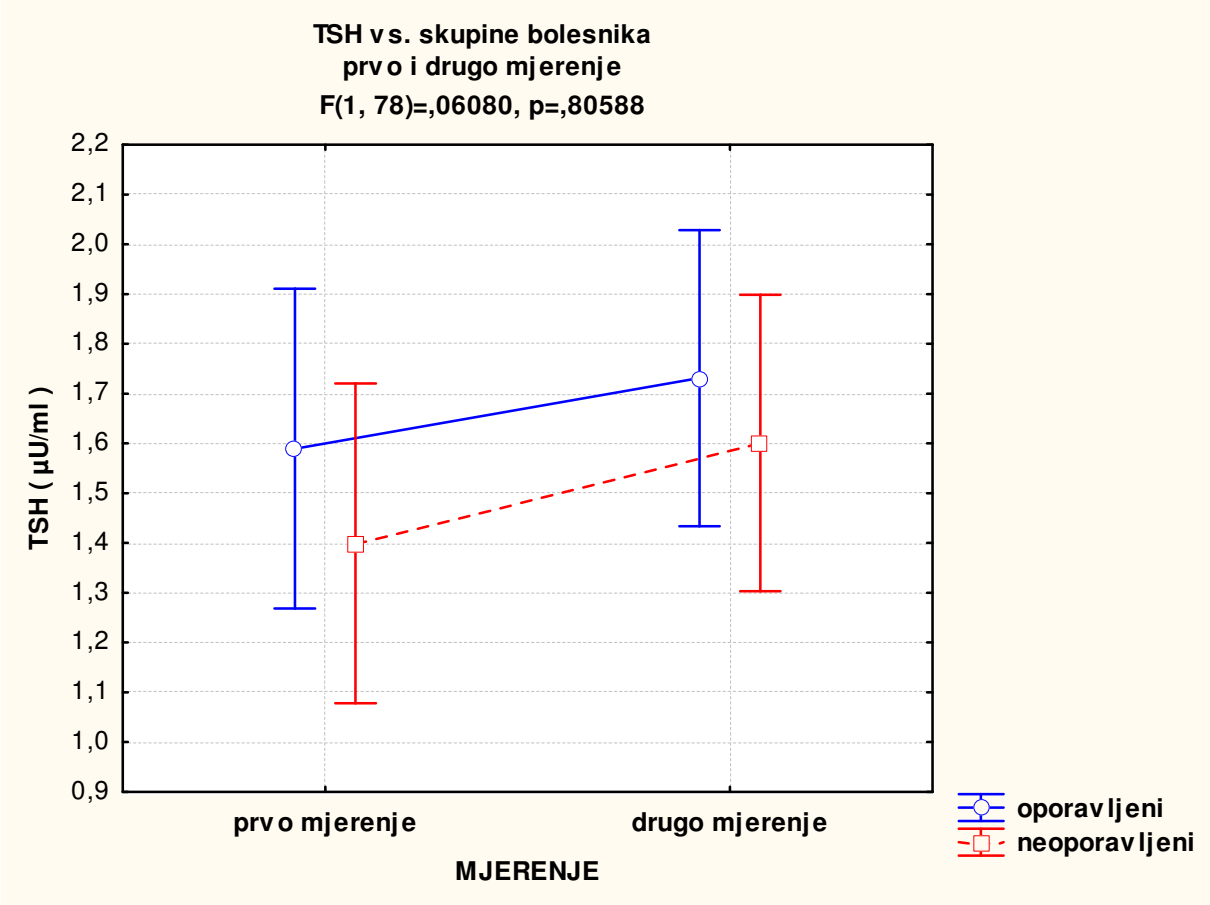
Legenda:

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : TSH u skupinama bolesnika

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 0,06080; p = 0,80588) tj. koncentracija TSH podjednako raste u obje skupine što je i prikazano na Slici 12.

Slika 12. Analiza varijance koncentracije TSH ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.14.2. **POVEZANOST PROMJENE KONCENTRACIJE TSH I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene koncentracije TSH tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne ukazuje na statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 29..

Tablica 29. Pearsonov test povezanosti promjena koncentracije TSH i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	-0,09	0,45	-0,04	0,74	-0,02	0,83	-0,03	0,79	-0,03	0,79	-0,05	0,68	0,05	0,68	-0,11	0,31	0,00	0,99	-0,03	0,79
OPORAVLJENI	-0,27	0,09	-0,1	0,52	-0,07	0,65	-0,15	0,34	-20	0,22	-0,11	0,5	0,006	0,97	-0,23	0,16	0,003	0,99	-0.07	0,69
NEOPORAVLJENI	0,09	0,6	0,003	0,99	0,06	0,72	0,14	0,38	0,16	0,31	-0,03	0,87	0,09	0,57	-0,02	0,9	-0,07	0,66	-0,08	0,63

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između tjelesne temperature i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.15. LH

4.15.1. **RAZLIKA KONCENTRACIJE LH IZMEĐU MJERENJA**

U prvom mjerenju niti jedan bolesnik nije imao koncentraciju LH ispod referentne vrijednosti (0,8 IU/L), 71 (88,75%) bolesnika je imalo koncentracije u okviru referentnih vrijednosti (0,8 IU/L do 7,6 IU/L) i 9 bolesnika (11,25%) iznad referentnih vrijednosti. U drugom mjerenju 78 bolesnika ima koncentracije LH u okviru referentnih vrijednosti (97,5%) i 2 bolesnika (2,5%) ispod referentne vrijednosti. X^2 -test broja slučajeva povišenih vrijednosti LH između prvog i drugog mjerenja ukazuje na statistički značajno smanjenje broja slučajeva povišenih vrijednosti LH (df = 1;X^2 = 9,31; p = 0,0023). Iako prosječne vrijednosti koncentracije LH tijekom liječenja rastu u sve tri skupine t-test ne ukazuje na statistički značajne razlike tijekom liječenja što je i prikazano u Tablici 30.

Tablica 30. t-test koncentracija LH u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika.

		Srednja vrijednost IU/L	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	LH Prvo mjerenje	4,99	± 3,89	80	-0,82	0,41	NZ
	LH Drugo mjerenje	5,25	± 3,56				
oporavljeni	LH Prvo mjerenje	4,86	± 3,93	40	-0,39	0,70	NZ
	LH Drugo mjerenje	5,05	± 3,75				
neoporavljeni	LH Prvo mjerenje	5,14	± 3,90	40	-0,84	0,41	NZ
	LH Drugo mjerenje	5,44	± 3,40				

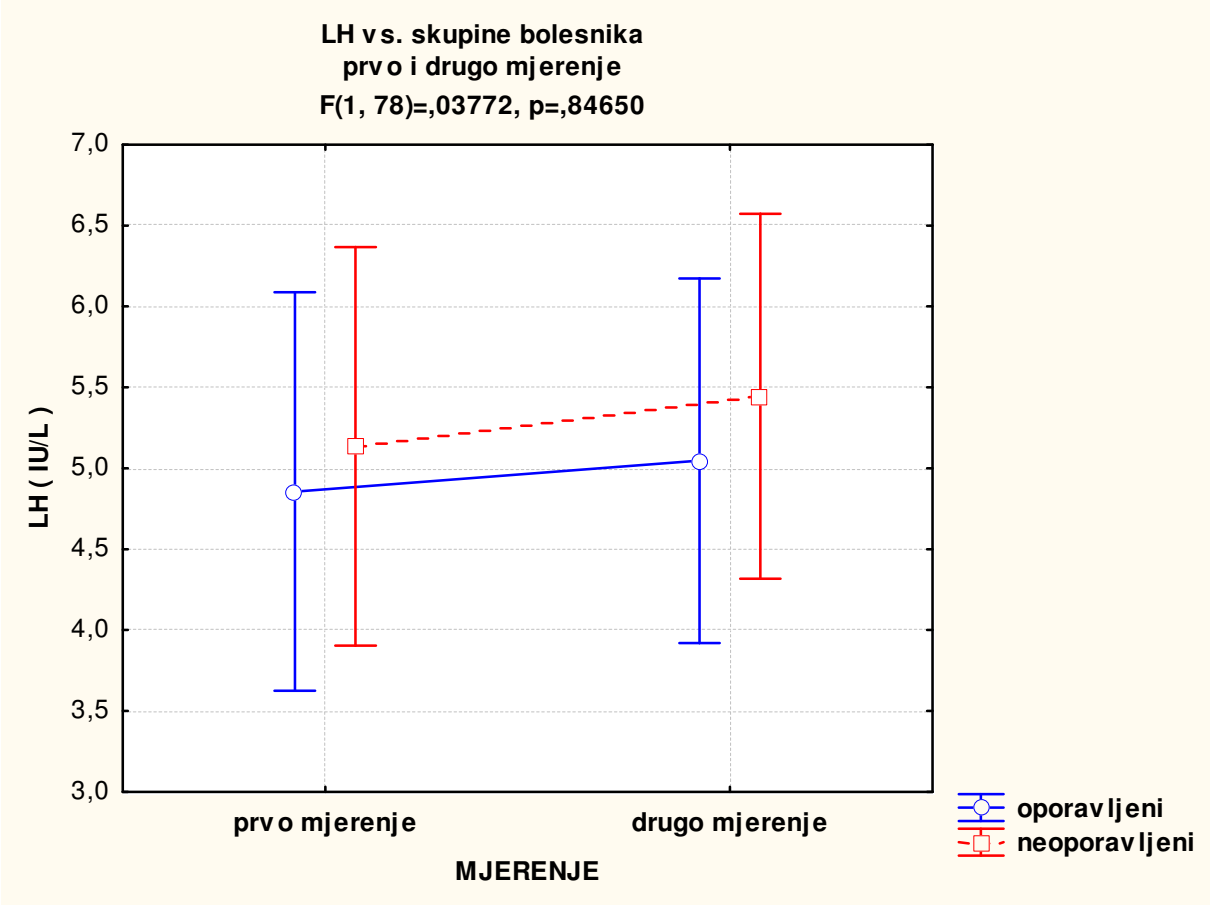
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : koncentracija LH u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 0,03772; p = 0,84650) tj. koncentracija LH podjednako raste u obje skupine što je i prikazano na Slici 13.

Slika 13. Analiza varijance koncentracije LH ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.15.2. **POVEZANOST PROMJENE KONCENTRACIJE LH I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene koncentracije LH tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne ukazuje

na statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 31..

Tablica 31. Pearsonov test povezanosti promjena koncentracije LH i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	0,07	0,53	-0,12	0,3	0,22	0,054	-0,03	0,81	-0,12	0,27	0,11	0,34	0,08	0,47	-0,01	0,9	0,07	0,6	0,06	0,61
OPORAVLJENI	0,05	0,78	-0,12	0,44	0,18	0,26	-0,05	0,77	-0,24	0,13	0,13	0,42	0,16	0,34	0,04	0,82	0,11	0,49	0,11	0,52
NEOPORAVLJENI	0,13	0,44	-0,24	0,12	0,27	0,09	-0,13	0,42	-0,07	0,67	0,1	0,55	0,009	0,95	-0,17	0,3	0,03	0,84	-0,002	0,99

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između koncentracije LH i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.16. FSH

4.16.1. **RAZLIKA KONCENTRACIJE FSH IZMEĐU MJERENJA**

Referentne vrijednosti koncentracije FSH u serumu jesu 0,7 do 11,7 IU/L. Niti u prvom niti u drugom mjerenju nije bilo slučajeva sniženih vrijednosti koncentracija FSH ispod referentnih vrijednosti. U prvom mjerenju u 6 (7,5 %) bolesnika postoje povišene vrijednosti koncentracije FSH iznad referentnih vrijednosti i od tih bolesnika 5 bolesnika ima povišene vrijednosti i u drugom mjerenju. U drugom mjerenju 7 (8,75%) bolesnika ima povišene vrijednosti i to 5 bolesnika koji su u prvom mjerenju imali povišene vrijednosti i 2 bolesnika koji su u prvom mjerenju imali normalne vrijednosti. X^2 -test broja slučajeva povišenih vrijednosti FSH između prvog i drugog mjerenja ukazuje da nema statistički značajne razlike broja slučajeva povišenih vrijednosti FSH (df = 1;X^2 = 0,08; p = 0,7723).

Iako prosječne vrijednosti koncentracije FSH tijekom liječenja padaju u skupini ukupno i oporavljeni i rastu skupini neoporavljenih, za sve tri skupine t-test ne ukazuje na statistički značajne razlike tijekom liječenja što je i prikazano u Tablici 32.

Tablica 32. t-test koncentracija FSH u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika.

		Srednja vrijednost IU/L	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	FSH Prvo mjerenje	5,89	± 4,72	80	0,72	0,47	NZ
	FSH Drugo mjerenje	5,61	± 4,54				
oporavljeni	FSH Prvo mjerenje	6,04	± 4,65	40	1,43	0,16	NZ
	FSH Drugo mjerenje	5,44	± 3,61				
neoporavljeni	FSH Prvo mjerenje	5,74	± 4,86	40	-0,07	0,94	NZ
	FSH Drugo mjerenje	5,78	± 5,35				

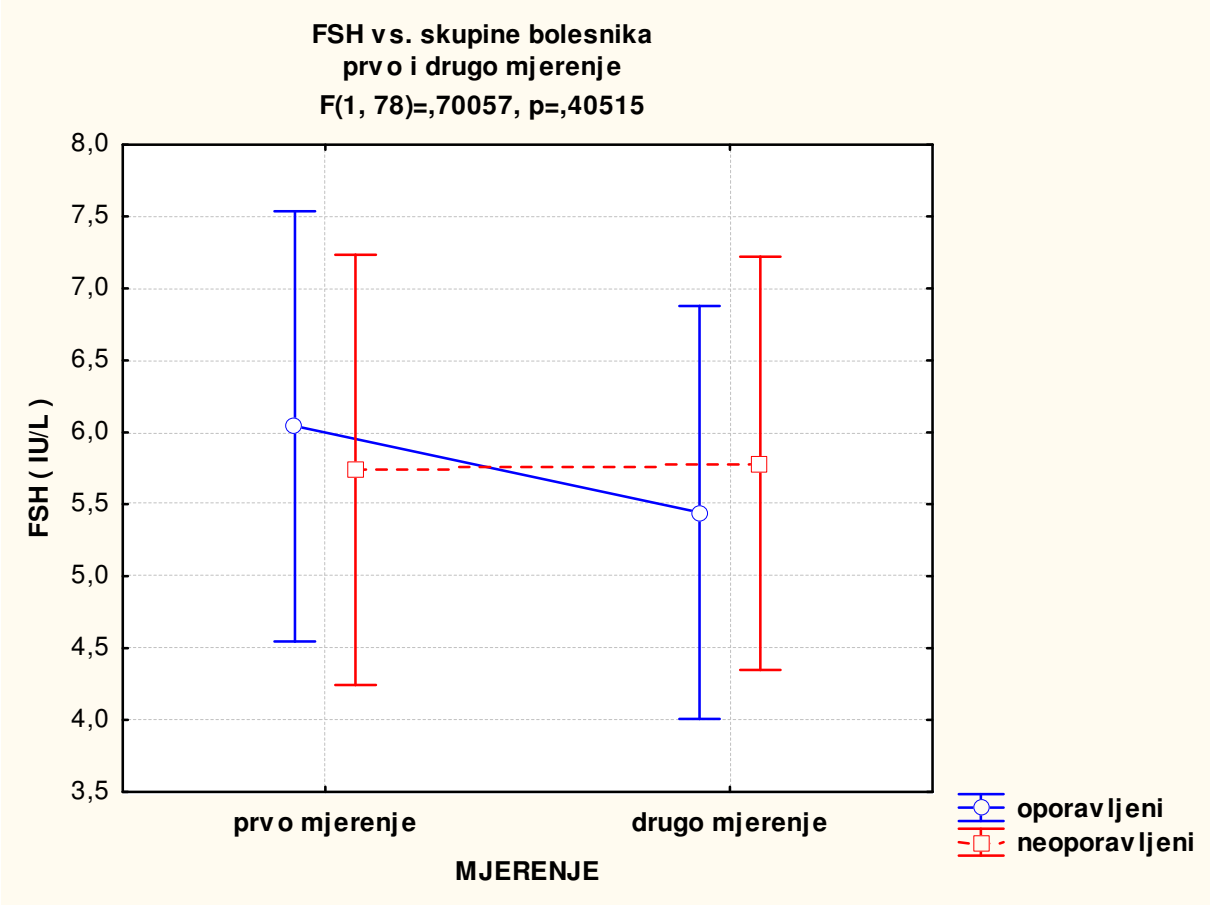
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : koncentracija FSH u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 0,70057; p = 0,40515) tijekom liječenja iako prosječna vrijednost FSH pada uskupini oporavljenih i raste u skupini neoporavljeni što je i prikazano na Slici 14.

Slika 14. Analiza varijance koncentracije FSH ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.16.2. **POVEZANOST PROMJENE KONCENTRACIJE FSH I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene FSH tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ukazuje na statistički

značajnu negativnu povezanost na ljestvici pozitivni (r = -0.42; p = 0,007) i mišljenja (r = -0.32; p = 0.045) u skupini oporavljeni. Rezultati su prikazani u Tablici 33..

Tablica 33. Pearsonov test povezanosti promjene koncentracija FSH i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	-0,05	0,65	0,007	0,95	-0,05	0,63	0,009	0,94	0,07	0,51	0,03	0,82	0,05	0,66	0,01	0,92	0,07	0,55	0,04	0,71
OPORAVLJENI	-0,42	0,007	-0,19	0,23	-0,1	0,52	-0,19	0,24	-0,12	0,46	-0,32	0,045	-0,26	0,11	-0,19	0,23	0,14	0,38	-0,17	0,23
NEOPORAVLJENI	0,04	0,78	0,05	0,73	-0,01	0,95	-0,000	1	0,13	0,42	0,21	0,2	0,14	0,39	0,08	0,64	-0,09	0,56	0,07	0,69

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između koncentracije FSH i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.17. ACTH

4.17.1. **RAZLIKA KONCENTRACIJE ACTH IZMEĐU MJERENJA**

Normalan raspon vrijednosti ACTH u serumu je do 10,5 pmol/L. Dva bolesnika (2,5%) u prvom mjerenju imaju povišene vrijednosti koncentracije ACTH u serumu iznad referentne vrijednosti te ona ostaje povišena i u drugom mjerenju. U drugom mjerenju uz ova 2 bolesnika još jedan bolesnik koji je u prvom mjerenju imao normalne vrijednosti ACTH u drugom mjerenju ima povišenu vrijednost ACTH. X^2 -test broja slučajeva povišenih vrijednosti ACTH između prvog i drugog mjerenja ukazuje da nema statistički značajne razlike broja slučajeva povišenih vrijednosti ACTH (df = 1;X^2 = 0,21; p = 0,6496). t-test koncentracija ACTH u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika pokazuje statistički značajno povećanje koncentracije ACTH u serumu u skupinama ukupno i oporavljenih tijekom liječenja što je prikazano u Tablici 34..

Tablica 34. t-test koncentracija ACTH u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika.

		Srednja vrijednost pmol/L	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	ACTH Prvo mjerenje	3,69	± 2,74	80	-2,86	0,005	SZ
	ACTH Drugo mjerenje	4,62	± 2,68				
oporavljeni	ACTH Prvo mjerenje	3,58	± 2,49	40	-2,42	0,02	SZ
	ACTH Drugo mjerenje	4,76	± 2,94				
neoporavljeni	ACTH Prvo mjerenje	3,79	± 3,01	40	-1,57	0,12	NZ
	ACTH Drugo mjerenje	4,48	± 2,43				

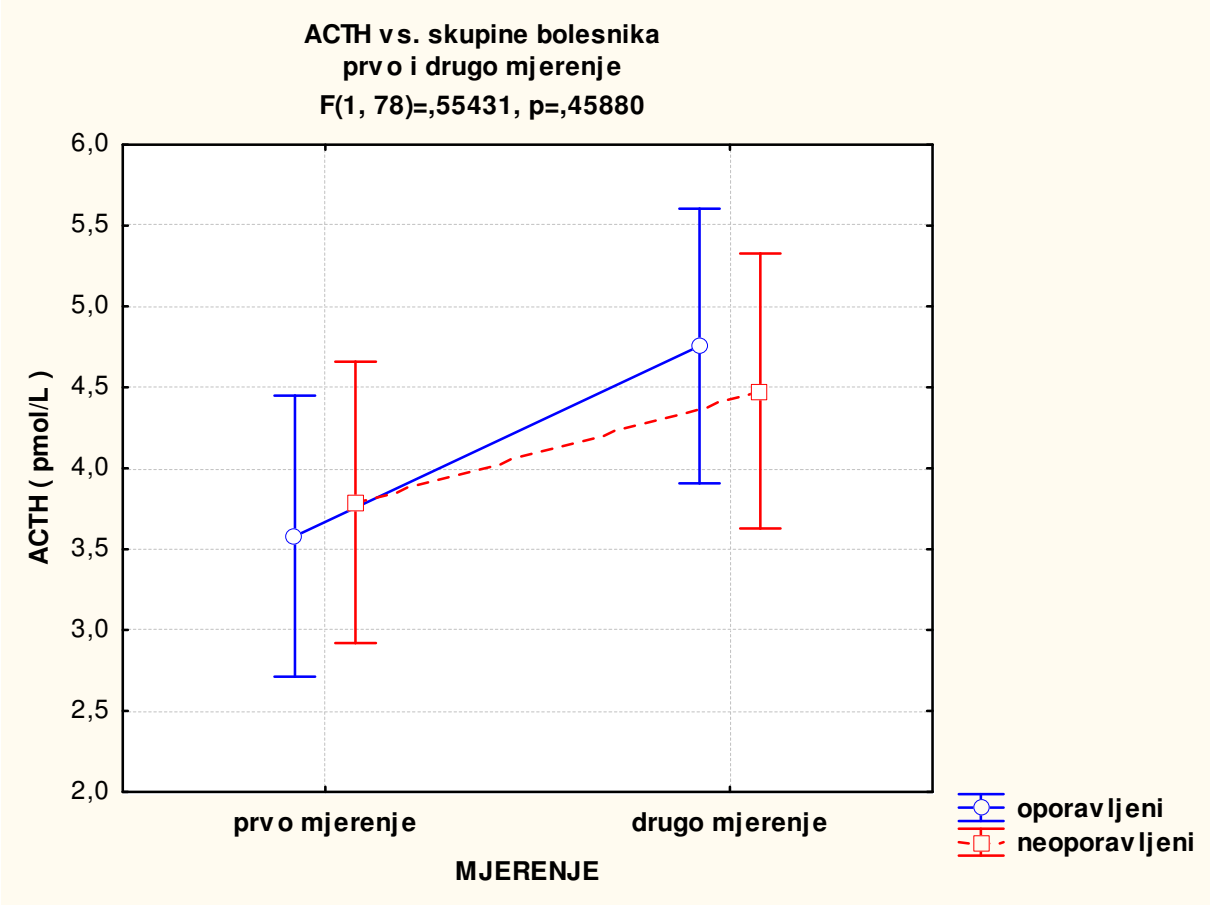
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : koncentracija ACTH u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 0,55431; p = 0,4588) tijekom liječenja tj. koncentracija ACTH u serumu podjednako raste u obje skupine što je prikazano naSlici 15..

Slika 15. Analiza varijance koncentracije ACTH u serumu ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.17.2. **POVEZANOST PROMJENE KONCENTRACIJE ACTH I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene koncentracije ACTH tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne

ukazuje na statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 35..

Tablica 35. Pearsonov test povezanosti promjena koncentracije ACTH i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	-0,21	0,07	-0,1	0,38	-0,08	0,48	-0,11	0,33	0,05	0,63	-0,2	0,08	-0,17	0,14	-0,05	0,69	-0,02	0,87	-0,8	0,5
OPORAVLJENI	-0,27	0,08	-0,13	0,42	-0,07	0,67	-0,11	0,52	0,22	0,17	-0,27	0,09	-0,27	0,09	-0,1	0,54	0,07	0,67	-0,13	0,43
NEOPORAVLJENI	-0,1	0,53	0,05	0,76	-0,1	0,53	0,005	0,98	0,02	0,93	-0,07	0,66	-0,02	0,92	0,17	0,29	0,07	0,67	0,09	0,57

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između koncentracije ACTH i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.18. HGH

4.18.1. **RAZLIKA KONCENTRACIJE HGH IZMEĐU MJERENJA**

Normalna referentna vrijednosti koncentracije HGH u serumu je do 22,8 mIU/L. Niti u prvom niti u drugom mjerenju nema bolesnika koji su imali vrijednosti koncentracije HGH iznad normalnih referentnih vrijednosti. Iako prosječne vrijednosti koncentracije HGH tijekom liječenja padaju u skupini ukupno i oporavljenih te raste u skupini neoporavljenih t-test ne ukazuje na statistički značajne razlike tijekom liječenja što je i prikazano u Tablici 36.

Tablica 36. t-test koncentracija HGH u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika.

		Srednja vrijednost mIU/L	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	HGH Prvo mjerenje	0,77	± 1,69	80	0,51	0,61	NZ
	HGH Drugo mjerenje	0,64	± 1,74				
oporavljeni	HGH Prvo mjerenje	0,94	± 1,71	40	1,97	0,06	NZ
	HGH Drugo mjerenje	0,40	± 0,42				
neoporavljeni	HGH Prvo mjerenje	0,60	± 1,68	40	-0,61	0,55	NZ
	HGH Drugo mjerenje	0,87	± 2,42				

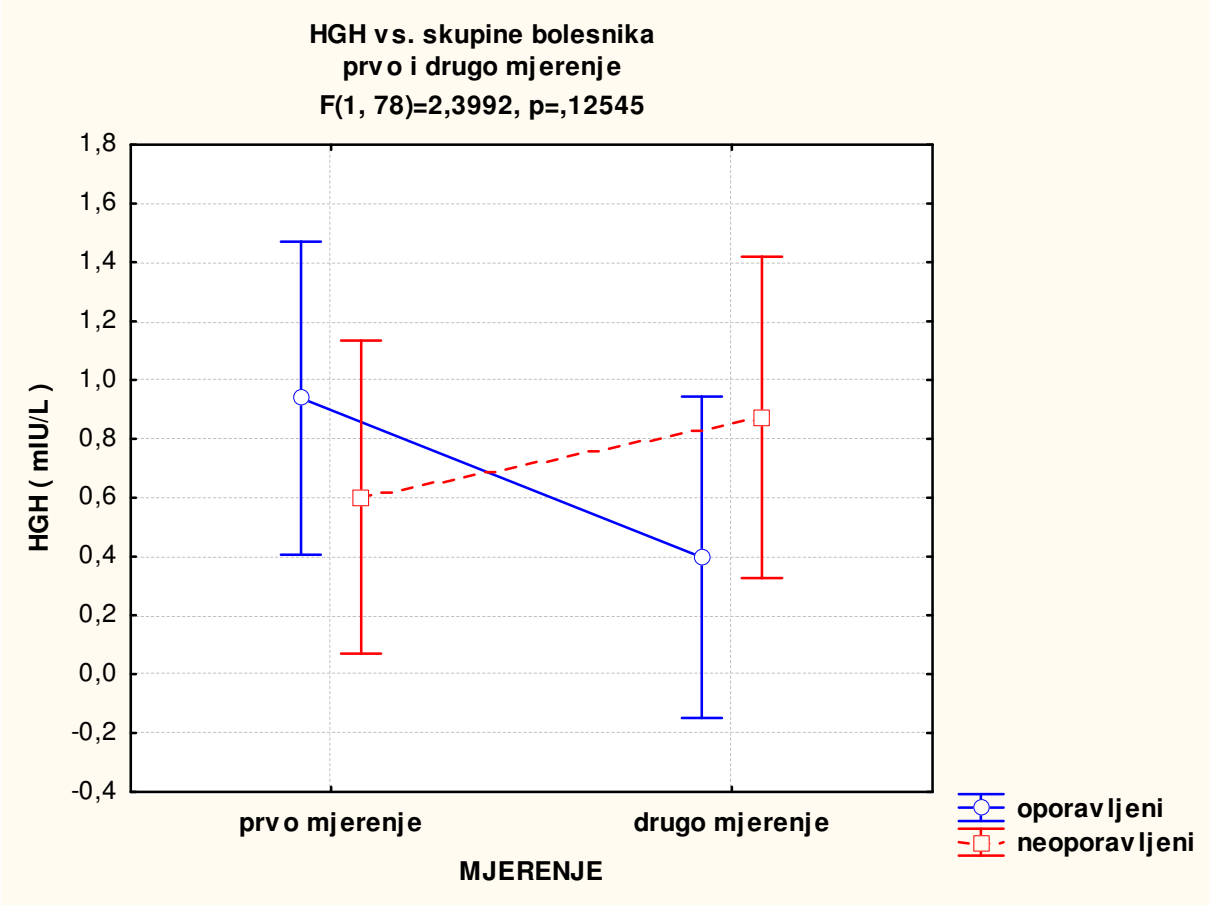
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : koncentracija HGH u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 2,3992; p = 0,12545) tijekom liječenja iako prosječna vrijednost HGH pada uskupini oporavljenih i raste u skupini neoporavljenih što je i prikazano na Slici 16.

Slika 16. Analiza varijance koncentracije HGH ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.18.2. **POVEZANOST PROMJENE KONCENTRACIJE HGH I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene koncentracije HGH tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ne

ukazuje na statistički značajnu povezanost niti s jednom od ljestvica PANSS u sve tri skupine. Rezultati su prikazani u Tablici 37..

Tablica 37. Pearsonov test povezanosti promjena koncentracije HGH i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	0,09	0,43	-0,03	0,79	0,12	0,28	0,08	0,47	-0,06	0,57	0,21	0,57	0,14	0,22	0,05	0,69	-0,002	0,99	0,04	0,73
OPORAVLJENI	0,08	0,61	-0,08	0,61	0,16	0,33	-0,02	0,93	-0,16	0,33	0,2	0,3	0,1	0,55	0,02	0,92	-0,21	0,21	0,16	0,31
NEOPORAVLJENI	-0,13	0,42	-0,29	0,7	0,13	0,44	-0,2	0,22	-0,27	0,09	0,09	0,59	-0,04	0,8	-0,15	0,35	-0,21	0,19	-0,29	0,07

Legenda:

r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između koncentracije HGH i pojedinih ljestvica PANSS

Vertikalno : skupine bolesnika

4.19. PROLAKTIN

4.19.1. **RAZLIKA KONCENTRACIJE PROLAKTINA IZMEĐU MJERENJA**

Normalne referentne vrijednosti za koncentraciju prolaktina u serumu su od 65,7 do 349,8 mIU/L. Tri bolesnika (3,75%) u prvom mjerenju i jedan bolesnik (1,25%) imali su vrijednosti koncentracije prolaktina u serumu ispod referentnih vrijednosti. X^2 -test broja slučajeva sniženih vrijednosti prolaktina između prvog i drugog mjerenja ukazuje da nema statistički značajne razlike broja slučajeva sniženih vrijednosti prolaktina (df = 1;X^2 = 1,03; p = 0,3112). U prvom mjerenju 31 bolesnik (38,75%) i 54 bolesnika (67,5%) u drugom mjerenju imaju povišene vrijednosti prolaktina iznad referentne vrijednosti. X^2 -test broja slučajeva povišenih vrijednosti prolaktina između prvog i drugog mjerenja ukazuje na statistički značajno povećanje broja slučajeva povišenih vrijednosti prolaktina tijekom liječenja (df =1; X^2 =13,28; p =0,0003). t-test koncentracija prolaktina u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika pokazuje statistički značajan porast koncentracija prolaktina tijekom liječenja u sve tri skupine bolesnika kao što je prikazano u Tablici 38.

Tablica 38. t-test koncentracija prolaktina u serumu, u prvom i drugom mjerenju prema skupinama bolesnika

		Srednja vrijednost mIU/L	SD	N	t	p	Statistička značajnost
ukupno	PROLAKTIN Prvo mjerenje	423,89	± 464,11	80	-4,56	0,000019	SZ
	PROLAKTIN Drugo mjerenje	778,46	± 709,72				
oporavljeni	PROLAKTIN Prvo mjerenje	431,87	± 528,81	40	-4,71	0,000031	SZ
	PROLAKTIN Drugo mjerenje	803,18	± 541,11				
neoporavljeni	PROLAKTIN Prvo mjerenje	415,92	± 395,66	40	-2,50	0,02	SZ
	PROLAKTIN Drugo mjerenje	753,75	± 852,22				

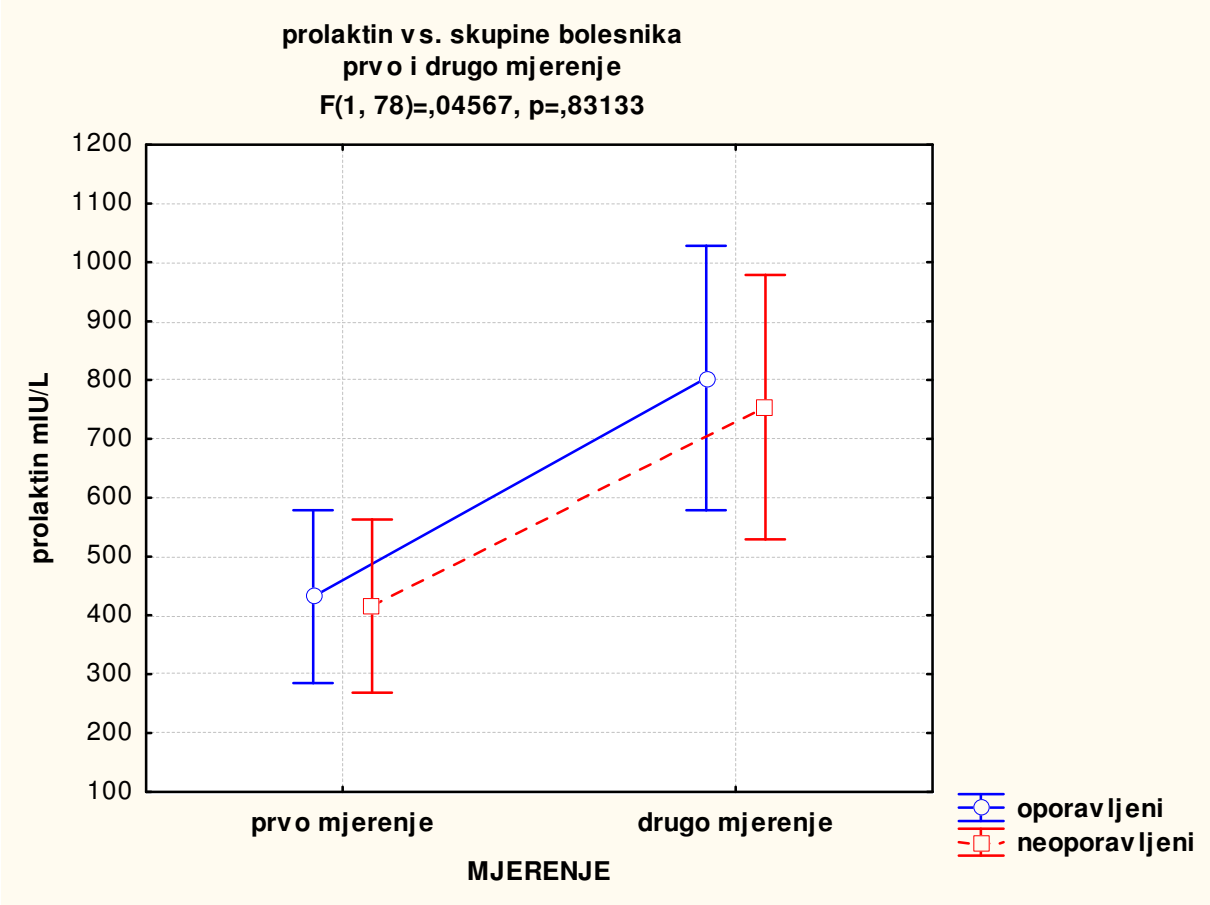
Legenda:

SD: standardna devijacija
t : t vrijednost
SZ: statistički značajno
NZ: statistički nije značajno

Horizontalno: t test prvo i drugo mjerenje
Vertikalno : koncentracija prolaktina u skupinama bolesnika

Analiza varijance ponavljajućih mjerenja između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika ukazuje da nema statistički značajne razlike (F = 0,4567; p = 0,83133) tijekom liječenja tj. koncentracija prolaktina u serumu podjednako raste u obje skupine što je prikazano na Slici 17..

Slika 17. Analiza varijance koncentracije prolaktina u serumu ponavljajućih mjerenja, između skupina oporavljenih i neoporavljenih bolesnika



4.19.2. **POVEZANOST PROMJENE KONCENTRACIJE PROLAKTINA I PROMJENE NA LJESTVICAMA PANSS**

Procjena povezanosti promjene koncentracije prolaktina tijekom liječenja (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) i promjene pojedinih ljestvica PANSS (prvo mjerenje minus drugo mjerenje) Pearsonovim testom povezanosti, ukazuje na statistički značajnu pozitivnu povezanost na ljestvici depresivnost u

skupini neoporavljeni (r = 0.46; p = 0.0003). Rezultati su prikazani u Tablici 39..

Tablica 39. Pearsonov test povezanosti promjene koncentracije prolaktina i promjena pojedinih ljestvica PANSS tijekom liječenja.

Skupine bolesnika	PANSS																			
	pozitivni		negativni		složeni		opći		anergija		mišljenje		aktivnost		paranoidnost		depresivnost		ukupno	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
UKUPNO	-0,03	0,78	-0,09	0,42	0,08	0,5	-0,04	0,75	-0,07	0,54	-0,11	0,35	-0,02	0,89	-0,003	0,98	0,21	0,07	-0,02	0,87
OPORAVLJENI	-0,01	0,94	-0,02	0,92	0,02	0,92	-0,11	0,5	-0,04	0,81	-0,15	0,37	-0,11	0,48	-0,08	0,6	0,15	0,36	-0,05	0,76
NEOPORAVLJENI	-0,03	0,85	-0,19	0,24	0,12	0,46	0,07	0,67	-0,09	0,56	-0,11	0,49	0,08	0,60	0,1	0,54	0,46	0,003	0,03	0,87

Legenda:
r: Pearsonov faktor povezanosti

Horizontalno: Pearsonov test povezanosti, razlika prvo i drugo mjerenje, između koncentracije prolaktina i pojedinih ljestvica PANSS
Vertikalno : skupine bolesnika

4.20. MEĐUSOBNA POVEZANOST PROMJENA POJEDINIH FUNKCIJA

Pearsonovim testom povezanosti istražena je međusobna povezanost promjena pojedinih funkcija te su pronađene slijedeće statistički značajne povezanosti:

a) Snižavanje tjelesne temperature povezan je s povećavanjem koncentracije prolaktina (r = -0,26; p = 0,021)

b) Snižavanje pulsa povezano je s povećavanjem koncentracije TSH (r = -0,27; p = 0,016)

c) Snižavanje sistoličkog krvnog tlaka povezano je s snižavanjem dijastoličkog krvnog tlaka (r = 0,697; p = 0,000)

d) Snižavanje sistoličkog krvnog tlaka povezano je s snižavanjem GUK (r = 0,63; p = 0,017)

e) Snižavanje dijastoličkog krvnog tlaka povezano je s snižavanjem GUK (r = 0,27; p = 0,018)

f) Snižavanje GUK povezano je s povećavanjem koncentracije TSH (r = 0,32; p = 0,004)

g) Povećavanje koncentracije natrija povezano je s povećavanjem koncentracije kalija (r = 0,34; p = 0,0018)

h) Povećavanje koncentracije natrija povezano je sa snižavanjem koncentracije LH (r = - 0,31; p = 0,004)

i) Povećavanje koncentracija kalija povezano je s povećavanjem koncentracije prolaktina (r = 0,25; p = 0,025)

j) Povećavanje koncentracije LH povezano je sa snižavanjem koncentracije

FSH (r = 0,42; p = 0,00009)

5. **RASPRAVA**

5.1. METODOLOŠKA OGRANIČENJA

Istraživati moguće promjene funkcija koje regulira hipotalamus nije jednostavno iz više razloga. Prvi razlog je što sve funkcije koje regulira hipotalamus imaju svoje dnevne oscilacije (cirkadijane) te je u slučaju ponavljajućih mjerenja neophodno to učiniti u isto vrijeme dana. Drugi veliki razlog često suprotnih rezultata je moguća nagla i brza promjena pojedinih funkcija pod utjecajem emocija. Treći razlog je pitanje etiološke nejedinstvenosti shizofrenog poremećaja i moguće razlike između podskupina shizofrenih bolesnika. Četvrti razlog je nemogućnost direktnog praćenja aktivnosti pojedinih hormonskih djelovanja te se ono procjenjuje posredno putem hormona hipofize.

5.2. ANALIZA PROMJNE TJELESNE TEMPERATURE

Poremećaj termoregulacije shizofrenih bolesnika je fenomen koji je prepoznat ne samo od strane kliničara već i u klasičnim opisima bolesnika u literaturi kao što je npr. Shakespearov Edgar u Kralju Learu (10).

Prekomjerno, višeslojno oblačenje (layer upon layer, redutant clothing) je toliko čest i uočljiv fenomen da ga Arnold i suradnici smatraju sigurnim znakom shizofrenije (12). Poremećaj dopaminergičkog sustava kao moguć uzrok shizofrenije s jedne strane i vodeća uloga dopamina u termoregulacijskim centrima hipotalamusa s druge strane također ukazuje na moguć primarni poremećaj termoregulacije shizofrenih bolesnika. Prva istraživanja ovog poremećaja objavljena su tridesetih godina prošlog stoljeća (Cameron, 1934.; Gottlieb i Lindner 1935.; Freeman 1939.) ali još uvijek ima puno pitanja i nepoznanica (13). Rezultati su često suprotni i zbunjujući. Istraživanja su dodatno komplicirana utjecajem antipsihotika na termoregulaciju zbog čega se rezultati moraju odvojeno promatrati u skupini bolesnika bez antipsihotične terapije (primarni poremećaj) i u skupini koja prima antipsihotike (sekundarni poremećaj). Istraživanja iz pre-neuroleptičkog razdoblja ukazuju na primarno nižu bazalnu temperaturu (Cameron, 1934.; Buck, 1950.) dok većina današnjih istraživača zaključuje da je primarno bazalna temperatura povišena (13).

Antipsihotici mogu dovesti ili do povišenja ili snižavanja bazalne temperature ali i do drugih poremećaja termoregulacije kao što su nepodnošenje toplinskog stresa ili maligni neuroleptički sindrom i febrilna katatonija. Shiloh i suradnici su u nekoliko metodološki dobro postavljenih

istraživanja (2000., 2001., 2003.) temperature rožnice dokazali primarno više temperature shizofrenih bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih što se normalizira nakon primjene antipsihotika (14, 15, 16). Uočena je i moguća povezanost između težine bolesti i tjelesne temperature (Overall i Gorham, 1961.; Heh , 1988.; Whalbeck, 2000., Shiloh, 2003.) (13, 16). Ovi istraživači su pronašli pozitivnu korelaciju između ukupnog rezultata ocjenske ljestvice BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) i visine tjelesne temperature.

Heh i suradnici pronalaze pozitivnu korelaciju između oporavka i sniženja bazalne temperature tijekom liječenja klozapinom (17).

Postoji i hipoteza da je shizofrenija uzrokovana pojačanim oslobađanjem prostaglandina E u hipotalamusu i da je s tim povezano povećanje bazalne temperature (18).

U našem radu bolesnici prije primjene antipsihotika imaju statistički značajno višu tjelesnu temperaturu u odnosu na tjelesnu temperaturu nakon primjene antipsihotika. Ona je u pozitivnoj korelaciji s pozitivnom i paranoidnom skupinom simptoma. Pad tjelesne temperature nije odraz uspješnosti liječenja već je značajno povezan s dozom antipsihotika. Što je manje poboljšanje skupina općih simptoma i anergije to je veći pad tjelesne temperature tijekom liječenja.

5.3. ANALIZA PROMJENE BROJA TREPTAJA OČNIH VJEĐA

Normalno, spontano treptanje očnih vjeđa je oko 2o/min. uz trajanje jednog treptaja četvrtinu sekunde. Značajno viši broj treptaja odražava emocionalni stres, opću pobuđenost u odgovorima «fight-or-flight» . Refleks treptanja započinje iz vidnih centara colliculi superior do motoričkih jezgara nervus facialis izazivajući kontrakcije mišića m. orbicularis oculi. Refleks je modificiran uticanjima iz retikularnog aktivirajućeg sustava (RAS), limbičkih centara (hipotalamusa, amigdala), motoričkih područja bazalnih ganglija i srednjeg mozga (colliculi superior i inferior) (6).

Spontano treptanje očnih vjeđa je moguća mjera centralne dopaminergičke aktivnosti. Karson i suradnici smatraju da agonisti dopamina povećavaju broj treptaja, te da postoji negativna povezanost između aktivnosti monoaminooksidaze u trombocitima i broja treptaja kao potvrda dopaminergičke teorije (19, 20). Više autora u svojim radovima ukazuju na pojačano treptanje shizofrenih bolesnika (21,22,23,24). Cadenhead i suradnici i Malaspina i suradnici pronalaze iste promjene kod rođaka shizofrenih bolesnika te potvrđuju genetski deficit (25, 26). Adamson zaključuje da liječenje značajno umanjuje broj treptaja očnih kapaka te da postoji povezanost uspješnosti liječenja i smanjenje broja treptaja (27). Mackert i suradnici zaključuju da je smanjenje broja treptaja tijekom liječenja povezano s poboljšanjem simptoma kao što su anksioznost, neprijateljstvo, neuobičajeni sadržaj mišljenja, a neovisno je o dozi neuroleptika (28, 29).

U našem radu broj treptaja očnih vjeđa je nešto veći u odnosu na fiziološku vrijednost (25,66 ± 13,21 treptaja/min.) i veliku varijabilnost (od 2 do 66 treptaja/min.). Tijekom liječenja dolazi do pada broja treptaja očnih vjeđa u sve tri skupine bolesnika ali to nije statistički značajno, nije povezano s uspjehom u liječenju, nije povezano s promjenama pojedinih skupina simptoma nit postoji povezanost s pojedinim skupinama simptoma PANSS kako prije liječenja tako i nakon primjene antipsihotika. Može se zaključiti da broj treptaja očnih vjeđa nije siguran znak shizofrenog poremećaja i da smanjivanje broja treptaja nije povezano s uspjehom u liječenju.

5.4. ANALIZA PROMJENA REGULACIJE AUTONOMNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Promjene u regulaciji autonomnog živčanog sustava kod shizofrenih bolesnika uočene su još tridesetih godina dvadesetog stoljeća. Rheinold 1939. godine istražujući skupinu shizofrenih bolesnika i proučavajući rezultate do tada objavljenih istraživanja zaključuje da shizofreni bolesnici imaju, iako u okvirima normalnih vrijednosti, viši puls uz veću varijabilnost nego u općoj populaciji kao i snižene vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka,a što je uočeno još u doba Kraepelina (30).

Povećan mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti koji su i do 3 puta veći nego u općoj populaciji, povećan broj iznenadnih smrti također ukazuju na moguću disregulaciju autonomnog sustava ali ostaje pitanje koliko je to uzrokovano primarnim poremećajem autonomnog sustava, a koliko je posljedica nezdravog životnog stila, debljine, pušenja, povećane incidencije šećerne bolesti, pro-aritmičkog djelovanja antipsihotika (31, 32).

U današnje doba varijabilnost srčanog ritma se proučava kao siguran znak funkcionalnosti autonomnog živčanog sustava.

Zahn je godinama proučavao funkcionalnost autonomnog živčanog sustava te je zaključio da i bez antipsihotičke terapije i prije uvođenja terapije shizofreni bolesnici u mirovanju imaju povišene vrijednosti pulsa u odnosu na zdrave (83,6 otkucaja/min. vs. 76,0 otkucaja/min) ali isto tako i smanjenu varijabilnost srčanog ritma (3.61 vs. 4.47) u odnosu na zdrave (33). Na osnovu

više svojih radova zaključuje da se shizofreni bolesnici značajno razlikuju od zdravih u funkcioniranju autonomnog živčanog sustava (33, 34, 35).

Dawson i Nuecheterlein (1984) analizirajući 16 prethodno objavljenih elektrodermalnih istraživanja, te deset godina kasnije na osnovi osobnog istraživanja kožne vodljivosti shizofrenih bolesnika zaključuju da u akutno psihotičnim stanjima shizofreni bolesnici imaju značajno povišenu simpatičku aktivnost (36, 37).

U današnje vrijeme varijabilnost srčanog ritma je dobro mjerilo aktivnosti simpatikusa i parasimpatikusa. Provedeno je puno istraživanja koja potvrđuju primarni poremećaj u regulaciji pulsa i krvnog tlaka shizofrenih bolesnika što se tumači smanjenom eferentnom vagalnom aktivnošću te s tim u svezi povećanim rizikom od iznenadne smrti i kardiovaskularnih bolesti (38, 39, 40, 41, 42). Primarno povišene vrijednosti pulsa, povišene vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na kontrolne skupine, te snižavanje njihovih vrijednosti pod utjecajem antipsihotika povezuju se s uspjehom u liječenju (43, 44, 45).

U našem radu također postoji lagano primarno povišenje pulsa, prosječne vrijednosti 80,21 otkucaja/min.. Tijekom liječenja dolazi do pada prosječne vrijednosti ali taj pad nije statistički značajan, nije povezan s uspjehom u liječenju, nije povezan s promjenama pojedinih skupina simptoma PANSS te se ne može uporabiti kao siguran znak oporavka tijekom liječenja. Pad vrijednosti pulsa statistički je značajno povezan s padom prosječne vrijednosti GUK-a i porastom prosječne vrijednosti TSH.

Tijekom liječenja također dolazi do pada prosječne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. Iako u skupini oporavljenih dolazi do pada, a u skupini neoporavljenih do porasta prosječne vrijednosti sistoličkog tlaka razlike nisu statistički značajne . Bez obzira na ovaj rezultat smatramo da bi istraživanja ovog fenomena, prije svega s obzirom i na rezultate ostalih objavljenih istraživanja zahtijevalo dodatno istraživanje na većoj skupini bolesnika. Promjena sistoličkog krvnog tlaka tijekom liječenja povezana je s promjenom simptoma anergije PANSS i to na način da je sniženje sistoličkog krvnog tlaka pozitivno povezano sa snižavanjem simptoma anergije.

Tijekom liječenja pada i prosječna vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka. Ovaj pad nije statistički značajan, nije povezan s uspjehom u liječenju i promjenama pojedenih skupina simptoma PANSS.

Promjena i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka tijekom liječenja (pad vrijednosti) povezan je s padom vrijednosti GUK-a.

Do unazad nekoliko godina udžbenici fiziologije i patofiziologije nisu poklanjali pažnju utjecaju hormona i neuropeptida u regulaciji disanja. O tome se malo znalo i to je uzrok što nema objavljenih radova koji bi proučavali promjene regulacije disanja u shizofreniji, primarno i tijekom liječenja (PubMed, Medline). Danas se zna da osim svojim centralnim djelovanjem neki hormoni djeluju i na periferiji putem kemoreceptora. Estrogen i progesteron djeluju pozitivno na liječenje noćnih apnea, dok testosteron pojačava smetnje. Progesteron, tiroksin, kortikotropin oslobađajući hormon, leptin djeluju

stimulativno na disanje (povećavaju broj udisaja) dok somatostatin, neuropeptid Y djeluju depresogeno (46).

Zanimljivo je da većina novijih kliničkih istraživanja antipsihotika u svom dizajnu istraživanja uz ostale vitalne znake bilježe i broj udisaja ali još uvijek nema objavljenih radova. U našem radu tijekom liječenja dolazi do statistički značajnog pada broja udisaja i taj pad je povezan s uspjehom u liječenju. Promjena broja udisaja tijekom liječenja nije povezana ni sa jednom promjenom ostalih funkcija ili dozom lijeka. Pad broja udisaja pozitivno je povezan s grupom simptoma aktivnost ocjenske ljestvice PANSS tj. što je veći pad broja udisaja tijekom liječenja to je veće smanjenje simptoma poremećene aktivnosti. Smanjenje bazalnog broja udisaja tijekom liječenja mogao bi biti znak uspješnosti liječenja.

5.5. ANALIZA PROMJENA GUK, TJELESNE TEŽINE, ITM

Pojavom antipsihotika nove generacije, gotovo istovjetnim početkom kliničke primjene uočeno je da većina njih u velikom broju slučajeva vrlo brzo dovodi do debljanja bolesnika, povećanja koncentracije GUK, lipidemije, šećerne bolesti. FDA (Food and Drug Administration) je zbog toga u rujnu 2003. godine izdala upozorenje koje se odnosilo na čitavu skupinu novih antipsihotika o povećanom riziku hiperglikemije, novonastalih slučajeva šećerne bolesti, porasta tjelesne težine (47).

Retrospektivnim istraživanjima uočeno je da su i antipsihotici prve generacije također uzrokovali porast tjelesne težine (48).To je rezultiralo pojačanim praćenjem ovih čimbenika uz otvaranje pitanja postoji li kod shizofrenih bolesnika primaran poremećaj regulacije glukoze i tjelesne težine. Istraživanja ukazuju na moguć primarni poremećaj regulacije tjelesne težine, povišen ITM u odnosu na opću populaciju kod shizofrenih bolesnika prije uvođenja u terapiju (49, 50, 51, 52, 53, 54).

Allison je u metaanalizi velikog broja istraživanja potvrdio rezultate brzog i značajnog porasta tjelesne težine uz primjene novih antipsihotika, stupnjevao ih prema tome djelovanju (48). Kako je u ovom radu primijenjen risperdon u liječenju zanimljiv je podatak da risperidon kroz 10 tjedana liječenja uzrokuje prosječni porast tjelesne težine od 2,1 kg. U našem radu za tri tjedna liječenja prosječni porast tjelesne težine je 0,38 kg.

Malo je epidemioloških radova koji bi nam omogućile usporedbu ITM u općoj populaciji Hrvatske i bolesnika uključenih u ovo istraživanje. Baretić i Balić

iznose podatak o 46% s prekomjernom tjelesnom težinom i 11% pretilih dok izvješće International Obesity Task Force iz 2007. Godine svrstava Hrvatsku na prvo mjesto u Europi po broju pretilih muškaraca s 31 % pretilih (55, 56). Naši rezultati su sukladni rezultatu Baretića i Balića u zastupljenosti ispitanika s prekomjernom težinom (47,5 %) ali je broj pretilih među shizofrenima veći u odnosu na opću populaciju (17,5% vs. 11% u općoj populaciji).

Postoje radovi koji potvrđuju da je debljanje povezano s uspjehom u liječenju što je i rezultat našeg rada (57). U našem radu je debljanje statistički značajno povezano s uspjehom u liječenju, i to bi ako debljanje nije prekomjerno mogao biti znak oporavka, a ne samo nuspojava liječenja to više što debljanje nije povezano s porastom bazalne vrijednosti GUK.

U našem radu 23,75% bolesnika ima povišene vrijednosti GUK što također ukazuje na moguć primarni poremećaj metabolizma glukoze. Zanimljivo je da iako nema statistički značajne razlike tijekom liječenja dolazi do pada prosječne koncentracije GUK u skupinama ukupno i oporavljeni dok u skupini neoporavljenih raste.

5.6. ANALIZA PROMJENE ELEKTROLITA

Već tridesetih godina dvadesetog stoljeća kliničari su opisali veliki broj slučajeva shizofrenih bolesnika s primarnom polidipsijom i poliurijom čiji je intenzitet ovisio i o težini bolesti (58). Epidemiološka istraživanja ukazuju da i do 15% shizofrenih bolesnika ima polidipsiju, 3 do 5% ima hiponatremiju i rizik od moguće intoksikacije vodom (59, 60, 61). Oko 10% smrti shizofrenih bolesnika mlađih od 50 godina povezuje se s poremećajem u regulaciji vode i elektrolita (60, 61, 62).

Postojanje poremećaja regulacije koncentracije natrija su dokazane ali i dalje traju rasprave radi li se o primarnom ili sekundarnom, lijekovima izazvanom poremećaju, postoji li biološka osnova poremećaja ili je poremećaj izazvan psihološkim čimbenicima. Teorije koje su ukazivale na psihološke čimbenike u razvoju hiponatremije danas su napuštene te se pokušava pronaći biološka osnova poremećaja. Prevladavajuća teorija je da su hiponatremija, polidipsija i poliurija uzrokovani poremećajem dopaminergičkog sustava što dovodi do njegove hipersenzitivnosti i povišenja angiotenzin II posredovane stimulacije centara žeđi u hipotalamusu, a što objašnjava samo jedan dio problema i to pojačanja osjećaja žeđi (63). Druge teorije navode ″ pogrešno podešavanje centra osmostaze ″ - oštećenje uzrokovano proširenjem treće komore, disfunkciju centralnog adrenergičkog sustava, poremećaj prednjeg hipokampusa i stanje ″ ovisnosti o vodi ″ koje nastaje zbog poremećaja opioidnog sustava (64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71). Najnovija istraživanja, a

zbog nemogućnosti određivanja uzroka poremećaja govore o sindromu neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (72, 73).

Još uvijek je otvoreno i pitanje je li antipsihotici izazivaju ili liječe poremećaj regulacije koncentracije natrija. Bersani i suradnici su proučavali rezultate objavljenih istraživanja ali nisu uspjeli dati jasan odgovor na ovo pitanje (74).

U našem radu 2,5% bolesnika ima hiponatremiju ali iako ostali bolesnici imaju koncentracije u okviru referentnih vrijednosti one su niže i tijekom liječenja dolazi do porasta koncentracije i taj porast je vezan za uspjeh u liječenju. 5% bolesnika ima vrijednosti koncentracije kalija ispod referentne vrijednosti. Tijekom liječenja nema statistički značajnih promjena koncentracije kalija. Porast koncentracije natrija je povezan s porastom kalija ali i s padom koncentracije LH.

Porast koncentracije natrija tijekom liječenja mogao bi biti znak uspješnosti liječenja.

5.7. ANALIZA PROMJENE HORMONA

Psihoneuroendokrinologija shizofrenije je opsežno, ali područje nesigurnih istraživanja i zaključaka (8). U početku su istraživanja bila usmjerena na istraživanje hormona prednjeg režnja hipofize zbog utjecaja koji na njihovo lučenje ima hipotalamus i centralni živčani sustav. Ova istraživanja uglavnom ukazuju da shizofreni bolesnici imaju različite endokrinološke profile, ali su razlike u odnosu na zdrave minimalne. Brown i suradnici ne nalaze razlike u dinamici lučenja i koncentraciji spolnih hormona shizofrenih bolesnika i zdravih (75). Kaneda, Markianos i suradnici također zaključuju da liječenje risperidonom i haloperidolom ne mijenja dinamiku lučenja LH i FSH dok Akhondzadeh i suradnici nalaze niže vrijednosti LH i FSH kod shizofrenih bolesnika s dominantno negativnim simptomima (76, 77, 78). Othman i suradnici u svom istraživanju na velikoj grupi shizofrenih bolesnika pronalaze čitav niz poremećaja hormona štitnjače i to od statistički značajnog broja pacijenata s tireoidnim antitijelima, povećanja ili smanjenja koncentracije TSH i u oba slučaja oslabljenog odgovora lučenja T4, FT4 (79). Garver pronalazi oslabljen odgovor Hormona rasta na stimulaciju s TRH i LH kod adolescenata ali ne i kod odraslih shizofrenih bolesnika , također povezuje oslabljeni odgovor tirotropina na stimulaciju s TRH i oslabljeni odgovor Hormona rasta na stimulaciju apomorfinom s brzim odgovorom na neuroleptičku terapiju i dobrim ishodom poremećaja (80). Jiang i Wang pronalaze niže koncentracije testosterona u jednom dijelu shizofrenih bolesnika (oni koji su bili na nižim dozama neuroleptika) (81). Isto tako zaključuju da kronična uporaba neuroleptika stimulira HPG osovinu u shizofrenih bolesnika s oštećenom HPG

osovinom (81). Muller-Spahn i suradnici pronalaze kod shizofrenih bolesnika povišen odgovor hormona rasta na stimulaciju apomorfinom (82). Elman i suradnici pronalaze povišen odgovor ACTH na akutni metabolički stres izazvan s 2-deoksi-D glukozom (83). Cantalamessa i suradnici pronalaze značajan broj akutno shizofrenih bolesnika s pojačanim odgovorom Hormona rasta na stimulaciju gonadotropin releasing hormonom (GnRH) (84). Baumgartner i suradnici su uspoređivali koncentracije u serumu tiroksina, trijodtironina, reverznog trijodtironina, tirotropina na početku liječenja i nakon četiri tjedna u grupi shizofrenih bolesnika liječenih fenotijazinom, grupi shizofrenih bolesnika u dobroj remisiji i bez terapije i grupi shizofrenih bolesnika u djelomičnoj remisiji. Dokazali su povišenu koncentraciju T4 u egzacerbacijama bolesti koja je bila u korelaciji s težinom bolesti i da neuroleptička terapija utječe na normalizaciju vrijednosti T4 (85). Ferrier i suradnici pronalaze korelaciju između bazalnih vrijednosti prolaktina i težine poremećaja (pozitivnih simptoma) (86). Također pronalaze i zaravnjen odgovor hormona rasta na stimulaciju apomorfinom i to značajnije u grupi bolesnika s «negativnim» simptomima (86). U drugom svom istraživanju pronalaze i značajno smanjenje bazalnih vrijednosti LH i FSH (87). Di Paolo smatra da spolni hormoni utiču na dopaminergički sustav hipotalamusa i drugih regija mozga te imaju utjecaja u regulaciji motorike i ponašanja (88). Ističe se njihova uloga u sprečavanju ekstrapiramidnih poremećaja (iako su rezultati istraživanja često suprotni) i to da ako se tijekom liječenja kombiniraju s neurolepticima, smanjuju rizik od izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava (88).

Ova istraživanja bez obzira na različite rezultate i nepronalaženje jasnog poremećaja osovine hipotalamus – hipofiza potvrda su promišljanja o postojanju poremećaja neuroendokrinog sustava u shizofrenih bolesnika.

Današnji stavovi su da postoji poremećaj i to prekomjerna aktivnost hipotalamo – hipofizne osovine uvjetovana promjenama sustava glukokortikoidnih receptora u različitim regijama mozga i s tim u svezi disregulacijom lučenja kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH) (89, 90). Zbog ovog bazičnog poremećaja postoji neadekvatan odgovor shizofrenih bolesnika na stres i različitosti u neuroendokrinom statusu bolesnika. Ryan i suradnici pronalaze povišene vrijednosti ACTH kod shizofrenih bolesnika (90). Walsh i suradnici pronalaze pojačano lučenje ACTH i kortizola nakon stimulacije metoklopramidom (91).

Slijedeće veliko pitanje je kako antipsihotici utječu na hormonski status. Kako smo u našem radu bolesnike liječili risperidonom usporediti ćemo naše rezultate sa sličnim istraživanjima. Hiperprolaktinemija je nuspojava koja je prisutna u 40% do 70% kroničnih shizofrenih bolesnika koji su liječeni risperidonom (92, 93). Je li hiperprolaktinemija samo nuspojava ili je povezana s uspjehom u liječenju ili pojedinim kliničkim slikama ? Mišljenja kao i rezultati istraživanja su različiti. Markianos i suradnici smatraju da je hiperprolaktinemija čista nuspojava i da nije povezana s uspjehom u liječenju ili pojedinim skupinama simptoma. Akhondzadeh i suradnici povezuju hiperprolaktinemiju s „negativnim“ simptomima (78). Ferrier i suradnici nasuprot toga povezuju hiperprolaktinemiju i intenzitet pozitivnih simptoma (86). Segal i suradnici pronalaze značajno više vrijednosti prolaktina u paranoidnih u odnosu na neparanoidne bolesnike (94). Eberhard i suradnici su pratili koncentracije

prolaktina kroz razdoblje od pet godina u shizofrenih bolesnika koji su primali risperidon. Zaključili su da je porast prolaktina značajan ali asimptomatski i da s vremenom dolazi do pada koncentracije prolaktina (95).

Što se tiče ostalih hormona istraživanja ukazuju da osim hiperprolaktinemije risperidon ne mijenja značajnije hormonalni status (66, 67).

U našem radu iako postoje promjene u koncentraciji TSH, FSH, LH, HGH tijekom liječenja te promjene nisu statistički značajne i nisu povezane s uspjehom u liječenju ili promjenama pojedinih skupina simptoma PANSS. 7,5% bolesnika ima povišene vrijednosti TSH i 11,25% povišene vrijednosti LH što se tijekom liječenja normalizira. 7,5% bolesnika ima povišene vrijednosti FSH, a taj broj bolesnika raste tako da nakon liječenja 8,75% bolesnika ima povišene vrijednosti. Tijekom liječenja dolazi do pada srednje vrijednosti koncentracije i FSH i HGH u skupinama oporavljenih i porasta u skupinama neoporavljenih ali ta razlika nije statistički značajna. Povećanje srednje vrijednosti koncentracije LH povezano je s smanjivanjem srednje vrijednosti koncentracije FSH i povećanjem srednje vrijednosti koncentracije natrija. Povećanje srednje vrijednosti koncentracije TSH povezano je sa snižavanjem pulsa i GUK. Može se zaključiti da nema značajnih promjena koncentracija TSH, LH, FSH, HGH tijekom liječenja.

Tijekom liječenja dolazi do porasta koncentracije ACTH i u skupini oporavljenih i neoporavljenih ali je on veći i statistički značajan u skupini oporavljenih. Porast koncentracije ACTH tijekom liječenja mogao bi biti znak uspjeha u liječenju.

Povišene vrijednosti prolaktina prisutne su 38,75% bolesnika prije početka liječenja risperidonom. To se može povezati s disregulacijom ovog sustava zbog dugogodišnje primjene različitih antipsihotika – blokatora dopaminskog sustava. Liječenje risperidonom povećava broj bolesnika s hiperprolaktinemijom na 67,5% što je statistički značajna razlika. Porast broja bolesnika s hiperprolaktinemijom nije povezan s uspjehom u liječenju ili promjenama pojedinih skupina simptoma PANSS koje imaju klinički značaj. Porast prolaktina nije povezan s dozom risperidona. Može se zaključiti da je hiperprolaktinemija učestala tijekom liječenja, da nije povezana s uspjehom u liječenju i promjenama pojedinih skupina simptoma već da se radi o čistoj nuspojavi liječenja. Kako je ova nuspojava nepredvidljiva, nije povezana s dozom lijeka i često u početku asimptomatska, a tek kasnije izaziva mnogobrojna i teška tjelesna oštećenja potrebno je redovito praćenje promjena koncentracije prolaktina.

6. **ZAKLJUČCI**

1. Tijekom liječenja muških shizofrenih bolesnika risperidonom, antipsihotikom nove generacije dolazi do promjena bazalnih vrijednosti pojedinih funkcija koje djelomično ili u potpunosti regulira hipotalamus.
2. Tijekom liječenja dolazi do statistički značajnog pada tjelesne temperature. Pad tjelesne temperature nije odraz uspješnosti liječenja već je ovisan o dozi lijeka. Tjelesna temperatura je u pozitivnoj korelaciji s pozitivnom i paranoidnom skupinom simptoma
3. Broj treptaja očnih vjeđa nije siguran znak shizofrenog poremećaja. Smanjivanje broja treptaja nije povezan s uspjehom u liječenju.
4. Kod bolesnika postoji lagano primarno povišenje pulsa. Tijekom liječenja dolazi do pada prosječne vrijednosti ali taj pad nije statistički značajan, nije povezan s uspjehom u liječenju, nije povezan s promjenama pojedinih skupina simptoma PANSS te se ne može uporabiti kao siguran znak oporavka tijekom liječenja
5. Tijekom liječenja dolazi do pada prosječne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka. U skupini oporavljenih dolazi do pada, a u skupini neoporavljenih do porasta prosječne vrijednosti sistoličkog tlaka ali razlike nisu statistički značajne. Smatramo da bi istraživanja ovog fenomena, prije svega s obzirom i na rezultate ostalih objavljenih istraživanja zahtijevalo dodatno istraživanje na većoj skupini bolesnika.
6. Tijekom liječenja pada prosječna vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka. Ovaj pad nije statistički značajan, nije povezan s uspjehom u liječenju i promjenama pojedinih skupina simptoma PANSS.
7. Tijekom liječenja dolazi do statistički značajnog pada broja udisaja i taj pad je povezan s uspjehom u liječenju. Pad broja udisaja pozitivno je povezan s

grupom simptoma aktivnost ocjenske ljestvice PANSS tj. što je veći pad broja udisaja tijekom liječenja to je veće smanjenje simptoma poremećene aktivnosti. Smanjenje bazalnog broja udisaja tijekom liječenja mogao bi biti znak uspješnosti liječenja.

8. 23,75% bolesnika ima povišene vrijednosti GUK prije uvođenja antipsihotika što također ukazuje na moguć primarni poremećaj metabolizma glukoze. Nema statistički značajnih promjena u koncentraciji GUK tijekom liječenja.
9. Tijekom liječenja dolazi do statistički značajnog porasta tjelesne težine. Porast tjelesne težine povezan je s uspjehom u liječenju.
10. 2,5% bolesnika ima hiponatremiju ali iako ostali bolesnici imaju koncentracije u okviru referentnih vrijednosti, one su niže i tijekom liječenja dolazi do porasta koncentracije. Porast koncentracije natrija u serumu povezan je s uspjehom u liječenju. Porast koncentracije natrija tijekom liječenja mogao bi biti znak uspješnosti liječenja.
11. 5% bolesnika ima vrijednosti koncentracije kalija ispod referentne vrijednosti. Tijekom liječenja nema statistički značajnih promjena koncentracije kalija.
12. Iako postoje promjene u koncentraciji TSH, FSH, LH, HGH tijekom liječenja te promjene nisu statistički značajne i nisu povezane s uspjehom u liječenju ili promjenama pojedinih skupina simptoma PANSS.
13. Prije početka liječenja 7,5% bolesnika ima povišene vrijednosti TSH i 11,25% povišene vrijednosti LH. Vrijednosti se normaliziraju tijekom liječenja.
14. Prije početka liječenja 7,5% bolesnika ima povišene vrijednosti FSH, a taj broj bolesnika raste tako da nakon liječenja 8,75% bolesnika ima povišene

vrijednosti FSH.

15. Tijekom liječenja dolazi do porasta koncentracije ACTH. Porast koncentracije ACTH povezan je s uspjehom u liječenju. Porast koncentracije ACTH tijekom liječenja mogao bi biti znak uspjeha u liječenju.
16. Povišene vrijednosti prolaktina prisutne su 38,75% bolesnika prije početka liječenja risperidonom.
17. Liječenje risperidonom povećava broj bolesnika s hiperprolaktinemijom na 67,5% što je statistički značajna razlika u odnosu na početak liječenja.
18. Porast broja bolesnika s hiperprolaktinemijom nije povezan s uspjehom u liječenju ili promjenama pojedinih skupina simptoma PANSS koje imaju klinički značaj. Porast prolaktina nije povezan s dozom risperidona. Može se zaključiti da je hiperprolaktinemija učestala tijekom liječenja, da nije povezana s uspjehom u liječenju i promjenama pojedinih skupina simptoma već da se radi o čistoj nuspojavi liječenja.

7. **SAŽETAK/SUMMARY**

7.1. SAŽETAK

Istraživanjem smo pokušali procijeniti promjene regulacijskih mehanizama hipotalamusa tijekom liječenja shizofrenije.

Istraživanjem smo obuhvatili 80 akutno psihotičnih shizofrenih bolesnika koji su hospitaliziranu u Psihijatrijskoj klinici u Osijeku u razdoblju od ožujka 2004. Godine do travnja 2007. Godine.

Svi bolesnici su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Dijagnoza shizofrenog poremećaja postavljena je prema MKB 10 dijagnostičkim kriterijima.

Svi bolesnici su liječeni risperidonom u terapijskim dozama.

Prvog dana istraživanja učinjena su mjerenja: puls, sistolički i dijastolički krvni tlak, broj udisaja, broj treptaja očnih vjeđa, visina, tjelesna težina, GUK, Na^+, K^+, FSH, LH, TSH, HGH, ACTH, prolaktin. Intenzitet bolesti i intenzitet pojedinih skupina simptoma procijenjen je ocjenskom ljestvicom PANSS.

Nakon 21 dan mjerenja i ocijenska ljestvica PANSS su ponovljeni. Na osnovu rezultata ocjenske ljestvice PANSS bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: oporavljeni i neoporavljeni. Ove dvije skupine su uspoređene s obzirom na razlike između mjerenja.

Prije početka liječenja 2,5% bolesnika ima hiponatremiju, 5% hipokalemiju, 23,75% hiperglikemiju, 7,5 % povišene vrijednosti TSH, 7,5% povišene vrijednosti FSH, 11,25% povišene vrijednosti LH, 38,75% povišene

vrijednosti prolaktina što ukazuje na primarni poremećaj u regulacijskim mehanizmima hipotalamusa.

Tijekom liječenja nema značajnijih promjena u regulaciji sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, pulsa, broja treptaja očnih vjeđa, GUK, K^+, FSH, LH, TSH, HGH.

Tijekom liječenja dolazi do porasta koncentracije natrija, smanjenja broja udisaja, porasta tjelesne težine i ACTH što je povezano s uspjehom u liječenju.

Tijekom liječenja značajno raste i koncentracija prolaktina što nije povezano s uspjehom u liječenju već se radi o čistoj nuspojavi.

7.2. SUMMARY

The research objective was to estimate changes in the hypothalamic „set points“during treatment of the schizophrenic disorder.

The research include 80 male, acute psychotic schizophrenic patients was hospitalised on the Psychiatric Clinic Osijek between March 2004. And April 2007.. All patients assigned Informed Consent for participating in the Study.

Diagnosis of the schizophrenic disorder was based upon ICD-X criteria. Patient was treated with riperidone in therapeutic doses.

First day of the investigation we measured: pulse rate, blood systolic and diastolic pressure, eye blinking rate, respiratory rate, body weight and high, blood glucose concentration, sodium and potassium concentrations, FSH, LH, TSH, HGH, ACTH, prolactine. We used PANSS rating scale for calculating intensity of disorder and group of symptoms.

After 21 days we repeated measurements. According to results on the PANSS we divided patients in two basic groups: cured and no cured group. We compared these two groups according to changes between two measurements.

Before starting treatment with antipsychotic therapy 2,5% patients had hyponatremia, 23,75% hyperglycemias, 7,5% had TSH and FSH elevation, 11,25% had LH elevation. 38,75% patients had prolactin concentration higher than normal range.

There is no statistically significant changes in the regulation of the blood glucose level, systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, eye blinking rate, potassium, FSH, LH, TSH, HGH blood concentrations.

Changes in the sodium (up regulation), ACTH (up regulation), body weight (up regulation) and respiratory rate (down regulation) are statistically significant and may represent successfulness of the treatment.

Hyperprolactinemia was not connected with successfulness of the treatment or changes in the group of the symptoms. It is pure side effect.

8. LITERATURA

1. MKB-10 Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 10. Revizija. Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
2. .Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision). 4th edition. Washigton DC: American Psychiatric Association, 1994.
3. Mackay AVP, Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Brit J Psych 1980; 137: 379-386.
4. Stevens JR. Anatomy of Schizophrenia Revisted. Schizophr Bull 1997; 23(3): 373-383.
5. Pesold C, Roberts RC, Kirkpatrick B. Neuroscience of Schizophrenia. U: Panksepp J, ur. Textbook of Biological Psychiatry. New Jersey: Wiley-Liss, 2004.
6. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Inc., 2006.
7. Greenstein B, Greenstein A. Color Atlas of the Neuroscience, Neuroanatomy and Neurophysiology. Stuttgart-New York: Thieme, 2000.
8. Kaplan HI, Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry Sventh Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
9. Sučić N. Bolesti živaca i duše. Zagreb: Tipografije, 1937.
10. Altschuler E. Shakespeare knew the layered clothing sign of schizophrenia. Br. Med. J. 1999; 319: 520-521.
11. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the Positive and Negative Syndroma Scale for schizophrenics. Psychiatry Res 1989; 23: 99-110.

12. Arnold VK, Rosenthal TL, Dupont RT, Hilliard D. Redudant clothing: a readily observable marker for schizophrenia in the psychiatric emergency room population. J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry 1993; 24: 45-47.
13. Chong TWH, Castle DJ. Layer upon layer: thermoregulation in schizophrenia. Schizophr Res 2004; 69: 149-157.
14. Shiloh R, Hermesh H, Weizer N, Dorfman-Etrog P, Weizman A, Munitz H. Acute antipsychotic drug administration lowers body temperature in drug-free male schizophrenic patients. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10: 443-445.
15. Shiloh R, Weizman A, Epstein Y, Rosenberg SL, Valevski A, Dorfman-Etrog P, Weizer N, Katz N, Munitz H, Hermesh H. Abnormal thermoregulation in drug-free male schizophrenic patients. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11: 285-288.
16. Shiloh R, Bodinger L, Katz N, Sigler M, Stryjer R, Hermesh H, Munitz H, Weizman A. Lower Corneal Temperature in Neuroleptic-Treated vs. Drug-Free Schizophrenia Patients. Neuropsychobiology 2003; 48:1-4.
17. Heh CW; Herrera J; DeMet E; i sur. MS Neuroleptic-induced hypothermia associated with amelioration of psychosis in schizophrenia. Neuropsychopharmacol 1988; 1: 149-156.
18. Falloon I; Watt DC; Lubbe K; MacDonald A; Shepherd M. N-acetyl-p-amino-phenol (paracetamol, acetaminophen) in the treatment of acute schizophrenia. Psychol Med 1978; 8: 495-499.
19. Karson CN. Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. Brain 1983; 106: 643-53.

20. Karson CN; Kleinman JE; Berman KF; i sur. An inverse correlation between spontaneous eye-blink rate and platelet monoamine oxidase activity. Br J Psychiatry 1983; 142: 43-6.

21. Stevens JR. Disturbances of ocular movements and blinking in schizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978; 41:1024-1030.

22. Stevens JR. Eye blink and schizophrenia: psychosis or tardive dyskinesia?Am J Psychiatry 1978; 135:223–226.

23. Kleinman JE; Karson CN; Weinberger DR; Freed WJ; Berman KF; Wyatt RJ. Eye-blinking and cerebral ventricular size in chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1984;141: 1430-1432.

24. Klein C, Andresen B. Thom Blinking, alpha brain waves and smoking in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1993; 87(3):172-178.

25. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. Am J Psychiatry 2000; 157(10): 1660-1668.

26. Malaspina D, Wray AD, Friedman JH, i sur. Odor discrimination deficits in schizophrenia: association with eye movement dysfunction. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994; 6(3): 273 – 278.

27. Adamson TA. Changes in blink rates of Nigerian schizophrenics treated with chlorpromazine. West Afr J Med 1995; 14(4): 194-197.

28. Mackert A, Flechtner KM, Woyth C, Frick K. Increased blink rates in schizophrenics. Influences of neuroleptics and psychopathology. Schizophr Res 1991; 4(1):41-47.

29. Mackert A, Woyth C, Flechtner KM, Volz HP. Increased blink rate in drug-naive acute schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1990; 27(11): 1197-1202.

30. Rheinold JC. Autonomic integration in schizophrenia. Psychosom Med 1939; 1(3): 397-413.

31. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey D. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. American Heart Journal 2005; 150(6): 1115-1121.

32. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, i sur. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res 2005; 80(1):45-53.

33. Zahn TP, Carpenter WT, McGlashan TH. Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: method and comparison with normal controls. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 251-258.

34. Zahn TP. Autonomic nervous system characteristics possibly related to a genetic predisposition to schizophrenia. Schizophr Bull 1977; 3: 49-60.

35. Zahn TP, Jacobsen LK, Gordon CT, McKenna K, Frazier JA, Rapoport JL. Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood-onset schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:904912.

36. Dawson ME, Nuechterlein KH. Psychophysiological dysfunctions in the developmental course of schizophrenic disorders. Schizophr Bull 1984;10: 204-232.

37. Dawson ME, Nuechterlein KH, Schell AM, Gitlin M, Ventura J. Autonomic abnormalities in schizophrenia. State or trait indicators? Arch Gen Psychiatry 1994; 51:813-824.

38. Toichi M, Kubota Y, Murai T, i sur. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. Int J Psychophysiol 1999; 31(2): 147-154.

39. Mujica-Parodi LR, V. Yeregani V, Malaspina D. Heart rate variability in medication-free patients with schizophrenia may provide clues towards understanding limbic dysregulation in psychosis. Schizophr Res 2003; 60 (1): 256.

40. Valkonen-Korhonen M, Tarvainen M P, Ranta-Aho P, Pasi A, Lehtonen J. Heart rate variability in acute psychosis. Psychophysiology 2003; 40 (5): 716-726.

41. Bär KJ, Letzsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia J Psychiatr Res 2005; 39: 519-527.

42. Zahn TP, Pickar D. Autonomic activity in relation to symptom ratings and reaction time in unmedicated patients with schizophrenia. Schizophr Res 2005; 79: 257-270.

43. Agelink MW, Malessa R, Kamcili E, i sur. Cardiovascular Autonomic Reactivity in Schizophrenics under Neuroleptic Treatment: A Potential Predictor of Short-Term Outcome? Neuropsychobiology 1998; 38: 19-24.

44. Kim JH, Yi SH, Yoo CS, Yang SA, i sur. Heart rate dynamics and their relationship to psychotic symptom severity in clozapine-treated schizophrenic subjects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28: 371-378.

45. Townsend MH, Baier MB, Becker JE, Ritchie MA. Blood pressure, heart rate, and anxiety in schizophrenia.Psychiatry Res 2007; 151(1-2):155-7.

46. Saaresranta T, Polo O. Hormones and Breathing. Chest 2002; 122: 2165-2182.

47. Rosack J. FDA to Require Diabetes Warning On Antipsychotics. Psychiatr News 2003; 38: 1-27.

48. Allison DB, Mentore JL, Heo M, i sur. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry 1999; 156: 1686-1696.

49. Zoler ML. Antipsychotics linked to weight gain, diabetes. Clin Psych News 1999; 27: 20.

50. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznek R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 137-141.

51. Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. Life Sci 2002; 71: 239-257.

52. Zhang ZJ, Yao ZJ, Liu W, Fang Q, Reynolds GP. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. Magnetic resonance imaging study of previously untreated people with schizophrenia. Br J Psychiatry 2004; 184: 58-62.

53. Thakore JH. Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry (Suppl) 2004; 47: 576-579.

54. Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. Br J Psychiatry 2005; 186: 455-456.

55. Baretić, M, Balić S. Overweight and Obesity in Croatia. Diabetologia Croatica 2002; 31(2): 105-112.

56. International Obesity Task Force. Global Obesity Map. IOTF, London, 2007. Dostupno na: URL:http://www.world-heart-federation.org/press/facts-figures/obesity/

57. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, i sur. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. J Clin Psychopharmacol 2002; 22: 244-251.

58. Hoskins RG. Schizophrenia from the physiological point of view. Ann Intern Med 1933; 7: 445-456.

59. Jose CJ, Perez-Cruet J. Incidence and morbidity of self-induced water intoxication in state mental hospital patients. Am J Psychiatry 1979; 136: 221-222.

60. Evenson RC, Jos CJ, Mallya AR. Prevalence of polydipsia among public psychiatric patients. Psychol Rep 1987; 60: 803-807.

61. de Leon J, Verghese C, Tracy JI, Josiassen RC, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. Biol Psychiatry 1994; 35: 408-419.

62. Chong SA; Tan LL; Wong MC; Woo SC; Tan CH; Ng LL Disordered water homeostasis in Asian patients with schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry 1997; 31(6): 869-873.

63. Rosenbaum JF, Rothman JS, Murray GB. Psychosis and water intoxication. J Clin Psychiatry 1979; 40: 287-291.

64. Kirch DG. Polydipsia and chronic hyponatremia in schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1985; 46: 179-181.

65. Ferrier IN. Water intoxication in patients with psychiatric illness. Br Med J 1985; 291: 1594-1595.

66. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. N Engl J Med 1988; 318: 397-403.

67. Illowsky BP, Kirch DG. Polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. Am J Psychiatry 1988; 145: 675-683.

68. Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Nishikawa M, Koga I, Uchida Y. Involvement of the endogenous opioid system in the drinking behavior of schizophrenic patients displaying self-induced water intoxication: a double-blind controlled study with naloxone. Clin Neuropharmacol 1996; 19: 252-258.

69. Hayashi T, Nishikawa T, Koga I, Uchida Y, Horiguchi J, Yamawaki S. Involvement of the a_2-adrenergic system in polydipsia in schizophrenic patients: a pilot study. Psychopharmacology 1997; 130: 382-386.

70. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, Hedeker D, Pandey GN. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 443-449.

71. Luchins DJ, Nettles KW, Goldman MB. Anterior medial temporal lobe volumes in polydipsic schizophrenic patients with and without hypo-osmolemia: a pilot study. Biol Psychiatry 1997; 42: 767-770.

72. Bachu K, Godkar D, Gasparyan A, Sircar P, Yakoby M, Niranjan S. Aripiprazole-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Am J Ther 2006 ; 13(4): 370-372.

73. van den Heuvel OA, Bet PM, van Dam EW, Eeckhout AM. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) during

treatment with the antipsychotic agents haloperidol and quetiapine. Ned Tijdschr Geneeskd 2006; 150(35): 1944-1948.

74. Bersani G, Pesaresi L, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. Atypical antipsychotics and polydipsia: a cause or a treatment? Hum Psychopharmacol 2007; 22(2): 103-107.

75. Brown AS; Hembree WC; Friedman JH; Kaufmann CA; Gorman JM. The gonadal axis in men with schizophrenia. Psychiatry Res 1995; 57(3): 231-239.

76. Kaneda Y. Effects of risperidone on gonadal axis hormones in schizophrenia. Ann Pharmacother 2001; 35(12): 1523-1527.

77. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. Psychopharmacology 1999; 143(3): 270-272.

78. Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, Nejatisafa AA, Kashani L, Abbasi SH. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. Schizophr Res 2006; 84(2-3): 405-410.

79. Othman SS, Abdul Kadir K, Hassan J, Hong GK, Singh BB, Raman N. High prevalence of thyroid function test abnormalities in chronic schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry 1994; 28(4): 620-624.

80. Garver DL. Neuroendocrine findings in the schizophrenias. Neurol Clin 1988; 6(1): 103-109.

81. Jiang HK; Wang JY. Diurnal melatonin and cortisol secretion profiles in medicated schizophrenic patients. J Formos Med Assoc 1998; 97(12): 830-837.

82. Muller-Spahn F, Modell S, Ackenheil M, Brachner A, Kurtz G. Elevated response of growth hormone to graded doses of apomorphine in schizophrenic patients. J Psychiatr Res 1998; 32(5): 265-271.

83. Elman I, Adler CM, Malhotra AK, Bir C, Pickar D, Breier A. Effect of acute metabolic stress on pituitary-adrenal axis activation in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1998; 155(7): 979-981.

84. Cantalamessa L, Catania A, Silva A, Orsatti A, Motta P, Cazzullo CL. Gonadotropin releasing hormone elicits abnormal hormone responses in schizophrenia. Psychoneuroendocrinology 1985; 10(4): 481-484.

85. Baumgartner A, Pietzcker A, Gaebel W. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2000; 44(3): 233-243.

86. Ferrier IN, Johnstone EC, Crow TJ. Hormonal effects of apomorphine in schizophrenia. Br J Psychiatry 1984; 144: 349-357.

87. Ferrier IN, Johnstone EC, Crow TJ, Rodriguez R. I Anterior pituitary hormone secretion in chronic schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1983; 40:7, 755-761.

88. Di Paolo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. Rev Neurosci 1994; 5(1): 27-41.

89. Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. Mol Psychiatry 2002; 7: 985–994.

90. Ryan MC, Sharifi N, Condren R, Thakore JH. Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naive patients with schizophrenia. Psychoneuroendocrinology 2004; 29(8): 1065-1070.
91. Walsh P, Spelman L, Sharifi N, Thakore JH. Male patients with paranoid schizophrenia have greater ACTH and cortisol secretion in response to metoclopramide-induced AVP release. Psychoneuroendocrinology 2005; 30(5): 431-437.
92. Montgomery J. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. J Clin Psychiatry 2004; 65(11): 1491-1498.
93. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. Drugs 2004; 64(20): 2291-2314.
94. Segal M, Avital A, Derevenski A, Berstein S, Sandbank S, Weizman A. Prolactin serum levels in paranoid versus nonparanoid male schizophrenia patients treated with risperidone. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22(4): 192-196.
95. Eberhard J, Lindström E, Holstad M, Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders. Acta Psychiatr Scand 2007; 115(4): 268-276.

9. **ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 25. travnja 1961. godine u Osijeku, gdje sam završio osnovnu školu i gimnaziju. Studij medicina upisao sam 1980. Godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirao sam 1985. godine s prosječnom ocjenom 4,6.

Nakon obveznog pripravničkog staža radio sam kao liječnik opće medicine u Domu zdravlja Orahovica. Od listopada 1987. Zaposlen sam na Psihijatrijskoj klinici Osijek i to prvo kao znanstveni novak u okviru izrade projekta „ Poremećaji komunikacije srednjoškolske omladine“ ali već nakon nekoliko mjeseci dobio sam specijalizaciju iz Psihijatrije. Specijalistički ispit položio sam na Psihijatrijskoj klinici KBC Rebro 1992. Godine. Završio sam poslijediplomski studij iz socijalne psihijatrije i magistrirao 1997. godine s temom „ Psihosomatski poremećaji srednjoškolaca u Osijeku“.

Voditelj sam Kliničkog odjela biologijske psihijatrije s intenzivnom skrbi Psihijatrijske klinike KB Osijek.

Asistent sam Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku za predmet Psihijatrija.

Aktivno sam sudjelovao na više znanstvenih skupova.

Unazad deset godina istraživač sam u kliničkim istraživanjima psihofarmaka.

Napisao sam 14 radova od kojih su tri citirana u CC.

Član sam Hrvatskog psihijatrijskog društva, Hrvatskog društva za biologijsku psihijatriju i Hrvatskog društva za kliničku psihofarmakoterapiju.

10. **PRILOZI**

10.1. OCJENSKA LJESTVICA PANSS

Pozitivni simptomi

P1. Deluzije
P2. Konceptualna dezorganizacija
P3. Halucinatorno ponašanje
P4. Uzbuđenost
P5. Grandioznost
P6. Sumnjičavost/proganjanje
P7.Neprijateljstvo

Negativni simptomi

N1. Afektivna tupost
N2. Emocionalna povučenost
N3. Loš transfer
N4. Pasivnost/apatična socijalna povučenost
N5. Problemi apstraktnog mišljenja
N6. Nedostatak spontanosti i tijeka konverzacije
N7. Stereotipije mišljenja

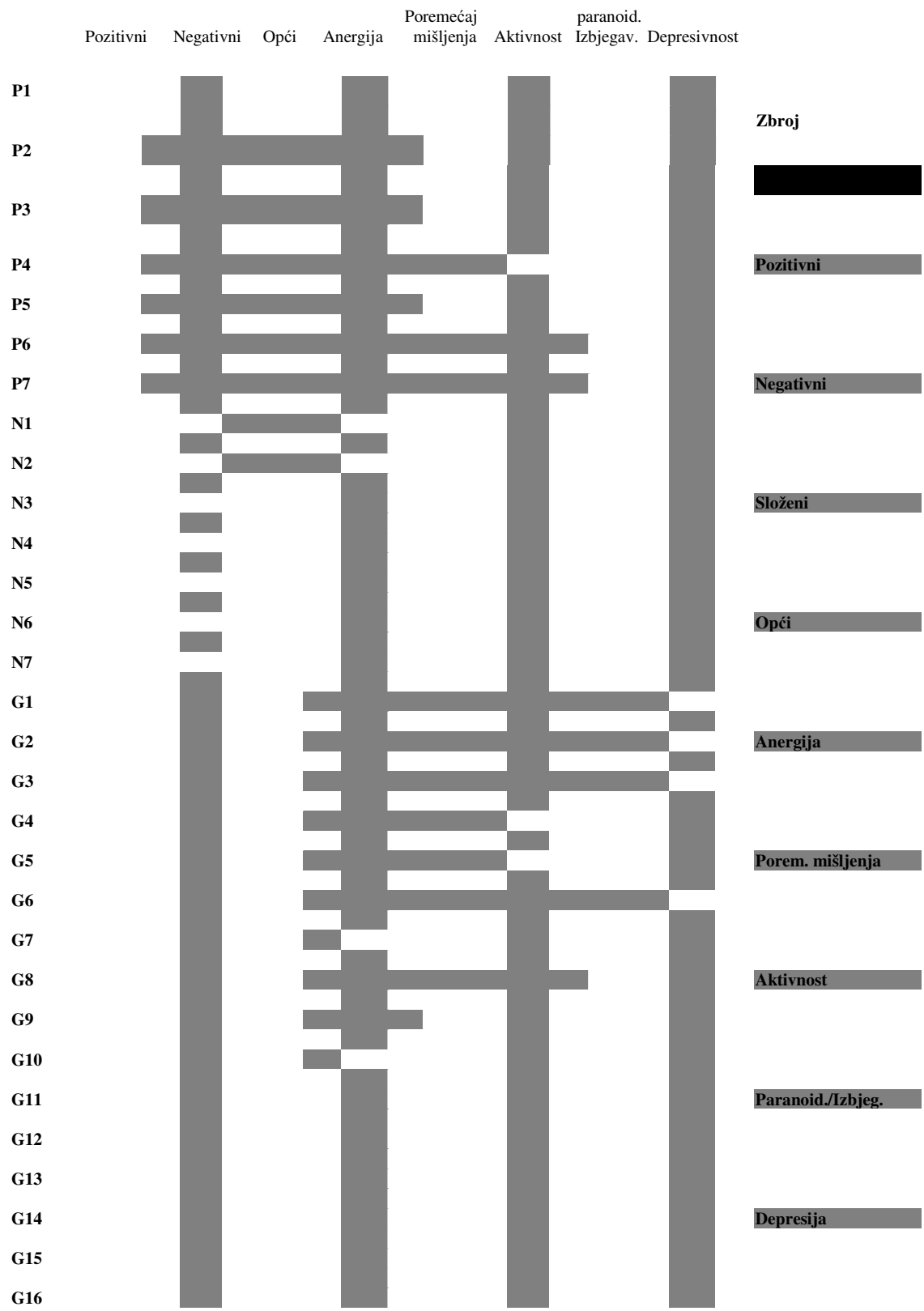
Opći psihopatološki simptomi

G1. Somatska zabrinutost
G2. Anksioznost
G3. Osjećaj krivnje
G4. Napetost
G5. Manirizmi i stav
G6. Depresivnost
G7. Motorna retardacija
G8. Nesuradnja
G9. Neuobičajeni sadržaj mišljenja
G10. Dezorijentiranost
G11. Slaba pažnja
G12. Nedostatak procjene i samouvida
G13. Poremećaj volje
G14. Slaba kontrola nagona
G15. Preokupiranost
G16. Aktivno socijalno izbjegavanje

Ocjenski kodovi

1 = Odsutno
2 = Minimalno
3 = Blago
4 = Umjereno
5 = Umjereno/Jako
6 = Jako
7 = Ekstremno

10.1. SUBLJESTVICE SIMTOMA OCJENSKE LJESTVICE PANSS



10.2. INFORMIRANI PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

INFORMIRANI PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU
PROMJENE REGULACIJSKIH MEHANIZAMA HIPOTALAMUSA TIJEKOM LIJEČENJA SHIZOFRENIJE

Mr.sc.dr. Oliver Koić provodi Istraživanje Promjene regulacijskih mehanizama hipotalamusa tijekom liječenja shizofrenije u okviru izrade Doktorske disertacije.

Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici muškog spola koji se liječe bolnički na Psihijatrijskoj klinici Osijek zbog shizofrenog poremećaja. Istraživanje traje 21 dan. Tijekom tog razdoblja bit ćete liječeni primjerenim lijekovima u odgovarajućim dozama.

Prvog i zadnjeg dana Istraživanja mjerit će Vam se tjelesna temperatura, krvni tlak, puls, broj treptaja očnih kapaka, broj udisaja u minuti, tjelesna težina i visina (visina samo prvog dana Istraživanja), a poslije slijedi vađenje krvi za laboratorijske pretrage. Krv će Vam se uzimati iz vene na ruci.

Nakon ovih mjerenja, dr. Koić će razgovarati s Vama o smetnjama i simptomima koje imate da bi na osnovu ocjenskih ljestvica mogao procjeniti težinu Vaše bolesti i oporavak. Ocjenske ljestvice koje se primjenjuju i pitanja na koja ćete odgovarati su opće prihvaćena sredstva za procjenu težine bolesti i oporavka bolesnika.

Sudjelovanje u Istraživanju je dragovoljno te svoj pristanak potvrđujete svojim potpisom.

| --- | --- | --- |
| Ime i prezime bolesnika
(potpis bolesnika) | Inicijali / ID | Datum |