Brzina cerebralnoga protoka u bolesnika s prvom psihotičnom epizodom

Kekin, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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:105:309272

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Kekin

Brzina cerebralnoga protoka u bolesnika s prvom psihotičnom epizodom

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Kekin

Brzina cerebralnoga protoka u bolesnika s prvom psihotičnom epizodom

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena na Klinici za psihijatriju i Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelji rada:

Doc.dr.sc. Martina Rojnić Kuzman

Prof.dr.sc. Branko Malojčić

ZAHVALA

Osobito se zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Martini Rojnić Kuzman na potpori, uloženom vremenu i trudu, te stručnim i znanstvenim savjetima u provedbi istraživanja i pisanju disertacije. Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Branku Malojčiću na velikom doprinosu izradi ove disertacije.

Hvala svim kolegama koji su sudjelovali i pridonijeli istraživanju, uz osobite zahvale kolegici Dini Bošnjak.

Hvala mojima Milanu, Viti i Miši na vjeri, strpljenju i podršci.

SADRŽAJ

1 UVOD I SVRHA RADA 1

1.1 Epidemiologija shizofrenije 2

1.2 Simptomi shizofrenije 3

1.3 Etiologija shizofrenije 5

1.3.1 Psihodinamski pristup razvoju shizofrenije 5

1.3.2 Biologijski pristup razvoju shizofrenije 7

1.3.2.1 Neurorazvojna teorija nastanka shizofrenije 7

1.3.2.2 Genetski faktori u etiologiji shizofrenije 8

1.3.2.3 Uloga stresora u razvoju shizofrenije 9

1.3.2.4 Neurodegenerativna teorija nastanka shizofrenije 11

1.3.2.5 Neurotransmiterska teorija nastanka shizofrenije 12

1.4 Dijagnoza shizofrenije 15

1.5 Liječenje shizofrenije 17

1.6 Prognoza bolesti 20

1.7 Prva psihotična epizoda (PPE) 21

1.8 Metode slikovnog prikaza mozga (neuroimaging metode) 23

1.9 Vaskularna anatomija mozga i princip rada transkranijskog dopplerskog ultrazvuka (TCD-a) 24

1.10 Cerebralni krvni protok i shizofrenija 27

1.11 Neurokognitivna aktivacija i cerebralni krvni protok 29

1.12 Simptomi i BKP te utjecaj izloženosti osobito zahtjevnoj situaciji na simptome i BKP u pacijenata s PPE 32

2 HIPOTEZA 34

3 CILJEVI RADA 35

3.1 Opći cilj 35

3.2 Specifični ciljevi 35

4 MATERIJALI I METODE 36

4.1 Ispitanici 36

4.1.1 Potrebna veličina uzorka 37

4.2 Metode istraživanja 37

4.3 Statistička analiza 40

5 REZULTATI 43

5.1 Opis uzorka 43

5.2 Inicijalna BKP prije početka neurokognitivnog testiranja 45

5.2.1 Tijekom inicijalnog mirovanja ... 45
5.2.2 Tijekom testa zadržavanja daha ... 47
5.2.3 Nakon testa zadržavanja daha ... 49

5.3 Prosječna BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova ... 51

5.4 Razlika u BKP tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova ... 53
5.4.1 Univarijatna analiza ... 53
5.4.2 Multivarijatna analiza ... 54

5.5 Razlika u BKP tijekom izvršavanja pojedinih zadataka pojedinih neurokognitivnih testova ... 55
5.5.1 Srednja cerebralna arterija ... 55
5.5.1.1 Univarijatna analiza ... 55
5.5.1.2 Multivarijatna analiza ... 57
5.5.2 Prednja cerebralna arterija ... 60
5.5.2.1 Univarijatna analiza ... 60
5.5.2.2 Multivarijatna analiza ... 62

5.6 Promjena BKP između susljednih testova ... 65
5.6.1 Srednja cerebralna arterija ... 65
5.6.2 Prednja cerebralna arterija ... 68

5.7 Promjena BKP između neurokognitivnih testova i faza mirovanja ... 71
5.7.1 Srednja cerebralna arterija ... 71
5.7.2 Prednja cerebralna arterija ... 73

5.8 Povezanost težine kliničke slike s BKP ... 75
5.8.1 Srednja cerebralna arterija ... 75
5.8.1.1 Desna ... 75
5.8.1.2 Lijeva ... 76
5.8.2 Prednja cerebralna arterija ... 77
5.8.2.1 Desna ... 77
5.8.2.2 Lijeva ... 78

5.9 Povezanost težine kliničke slike s BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova ... 79
5.9.1 Pozitivni simptomi ... 79
5.9.1.1 Srednja cerebralna arterija ... 79
5.9.1.2 Prednja cerebralna arterija ... 82
5.9.2 Negativni simptomi ... 84
5.9.2.1 Srednja cerebralna arterija ... 84
5.9.2.2 Prednja cerebralna arterija ... 86
5.9.3 Generalni simptomi ... 88
5.9.3.1 Srednja cerebralna arterija ... 88
5.9.3.2 Prednja cerebralna arterija ... 90
5.9.4 Ukupni rezultat na PANSS ljestvici ... 92
5.9.4.1 Srednja cerebralna arterija ... 92
5.9.4.2 Prednja cerebralna arterija ... 94

5.10 Povezanost težine kliničke slike s BKP tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova ... 96
5.10.1 Srednja cerebralna arterija ... 96
5.10.2 Prednja cerebralna arterija ... 99

5.11 Povezanost težine kliničke slike s relativnim promjenama BKP tijekom pojedinih neurokognitivnih testova u odnosu na mirovanje prije njih..... 101
5.11.1 Srednja cerebralna arterija..... 101
5.11.2 Prednja cerebralna arterija..... 104
5.12 Povezanost BKP i stupanj osjetljivosti na izloženost zahtjevnoj situaciji 106
5.12.1 Samoprocijenjeni stres..... 106
5.12.1.1 BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova... 107
5.12.2 Puls..... 108
5.12.2.1 BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova... 109
6 RASPRAVA 110
6.1 Sažetak glavnih rezultata 110
6.2 Usporedba BKP u pacijenata s PPE i zdravih kontrola 110
6.3 Povezanost BKP i kliničke slike objektivizirane kliničkim ljestvicama..... 114
6.4 Utjecaj izloženosti osobito zahtjevnoj situaciji na BKP 117
6.5 Ograničenja istraživanja..... 118
7 ZAKLJUČAK 120
8 KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU.....123
9 SUMMARY.....124
10 POPIS LITERATURE 125
11 ŽIVOTOPIS.....157

Popis oznaka i kratica

AB	bazilarna arterija
ACA	prednja moždana arterija
ACI	unutarnja karotidna arterija
ACM	srednja moždana arterija
AcoA	prednja komunikantna arterija
AcoP	stražnja komunikantna arterija
ACP	stražnja moždana arterija
AV	vertebralna arterija
BDNF	moždani neurotrofični faktor (prema engl. brain-derived neurotrophic factor)
BKP	Brzina krvnog protoka
$CI_{95\%}$	95%-tni interval pouzdanosti (od eng. *confidence interval*)
COMT	Katehol-O-metil-transferaza
CT	kompjuterizirana tomografija mozga
DMN	Default Mode Network (Osnovne mrežne postavke)
DRD2	Dopaminski receptor D2
DRD3	Dopaminski receptor D3
DRD4	Dopaminski receptor D4
fMRI	funkcionalna magnetska rezonancija
GAF	Global assessment of functioning
HTR2A	Serotoninski receptor 2A (prema engl. 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor)
IQR	Interkvartilni raspon
M_d	Medijan
MRI	magnestka rezonancija
MTHFR	Metilentetrahidrofolat-reduktaza
n	Broj sudionika
NMDA	N-metil-D-aspartat
NPTN	Neuroplastin
NRG1	Neuregulin 1
OR	Omjer izgleda (od eng. *odds ratio*)
p	Statistička značajnost odnosno vjerojatnost pogreške tipa I (α)
$p_{H\text{-}B}$	Statistička značajnost korigirana sekvencijalnom Holm-Bonferroni korekcijom
PANNS	Positive and Negative Syndrom Scale
PET	pozitronska emisijska tomografija
PPE	Prva psihotična epizoda
pVFT	test fonemičke verbalne fluentnosti
r	Standardizirana mjera veličine učinka izračunata za Mann-Whitney U test
r^2	Koeficijent determinacije
SBSK	srednja brzina strujanja krvi
SD	Standardna devijacija
SOC	Stockings of Cambridge
SPECT	jednoforonska emisijska kompjuterizirana tomografija
ss	Stupnjevi slobode

S-W	Shapiro Wilk test normalnosti raspodjele
TCD	Transkranijski Doppler ultrazvuk
TMT B	Trial Making Test B
TOH	Tower of Hanoi
U	Mann-Whitney statistik
VAS	Vizualna analogna skala
Vdis	maksimum dijastoličke brzine
Vsis	maksimum sistoličke brzine
WCST	Winsconsin Card Sorting Test
$\bar{x}$	Aritmetička sredina
X^2	Hi-kvadrat
YMRS	Young Mania Rating Scale
Z	Standardizirani Mann-Whitney U statistik
α	Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije
β	Standardizirani regresijski koeficijent
η^2	Parcijalni, kvadrirani Eta koeficijent dan kao standardizirana mjera veličine učinka
ρ	Spearmanov koeficijent korelacije ranga
5HT2	5-hidroksitriptamin

1 UVOD I SVRHA RADA

„*Schizophrenia cannot be understood without understanding dispair.*“ R.D. Laing

Shizofrenija se smatra jednom od najtežih psihijatrijskih bolesti koja izrazito onemogućava oboljelog, te pogađa otprilike 1% svjetske populacije (1). Sam termin shizofrenija koristi se za opis relativno heterogenih kliničkih prezentacija, no u većini slučajeva shizofrenija je kronična bolest rekurentnog toka, karakterizirana stalnim izmjenama perioda akutne psihoze i remisije (2,3). Svaka nova epizoda akutne psihoze dovodi do daljnjeg pogoršanja stanja bolesnika, da bi naposljetku dosegla fazu u kojoj dominiraju negativni i kognitivni simptomi (4). Kroničnost bolesti te deteoracija psihičkog stanja, a posljedično i funkcioniranja oboljelih predstavlja izraziti teret kako za oboljele tako i za njegovu okolinu, obitelj i skrbnike (5–7).

Oboljeli od shizofrenije imaju čak 12-15 godina kraći životni vijek od zdrave populacije (8), a povećanu smrtnost uzrokuje visoka stopa suicida te nedostupnost adekvatne medicinske skrbi i češće prisutni faktori rizika za komorbiditete poput ovisnosti o nikotinu, povećane tjelesne težine i nutritivno nezadovoljavajuće prehrane (8). Potrebno je u obzir uzeti i ekonomsku komponentu radi visokih troškova dugotrajnog liječenja (9). Iz svega navedenog jasno je da shizofrenija predstavlja medicinski, društveni i ekonomski izazov kojeg je potrebno jasnije razumjeti kako bi se kao društvo i pojedinci uspješnije nosili s njime.

1.1 Epidemiologija shizofrenije

Stopa prevalencije shizofrenije u svijetu iznosi od 0.6 do 17 na 1000 ljudi, uglavnom između 3 i 10 na 1 000 stanovnika u razdoblju od godine dana, dok na temelju podataka Registra za psihoze procijenjena prevalencija shizofrenije u Hrvatskoj iznosi 4,4 na 1000 stanovnika (10–13). U posljednjem objavljenom Registru za psihoze Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2016. godinu (14), Hrvatski zavod za javno zdravstvo navodi da čak 28,2% korištenih dana bolničkog liječenja u ukupnom broju dana bolničkog liječenja uzrokovanih mentalnim poremećajima uzrokuje shizofrenija. Dakle iako je alkoholizam vodeći uzrok hospitalizacija iz skupine psihijatrijskih poemećaja sa 18.5%, a shizofrenija je na drugom mjestu sa 15%, vidimo da čak trećinu dana bolničkog liječenja u skupini psihijatrijskih poremećaja koriste pacijenti oboljeli od shizofrenije (14). Prema podacima Registra za psihoze Hrvatske koji provodi praćenje od 1962. godine dobno-standardizirana stopa bolničke incidencije shizofrenije i shizoafektivnih poremećaja ne pokazuje značajno odstupanje te prosječno iznosi 0.26/1000 stanovnika starijih od 15 godina (12). Iako je uočena nešto viša stopa incidencije kod muškaraca nego kod žena ta razlika nije signifikantna (12). Većina oboljelih oboli između 20 i 39 godine, no valja napomeuti da se kod muškaraca bolest javlja nešto ranije, najčešće prije 25. godine dok je kod žena prisutna bimodalna dobna distribucija, prvi vrh u dobi od 25-35 godina, a drugi nakon 40. godine (15).

1.2 Simptomi shizofrenije

Kada govorimo o shizofreniji govorimo o kliničkom sindromu čija psihopatologija uključuje poremećaje u kogniciji, percepciji, raspoloženju, ponašanju, pažnji, volji, psihomotorici. Simptome shizofrenije najčešće dijelimo u 5 skupina: pozitivne, negativne, agresivne, kognitivne i afektivne (16,17).

Pozitivni simptomi mijenjaju i iskrivljuju doživljaj realiteta u osobe oboljele od shizofrenije. Javljaju se halucinacije, obmane osjetila prilikom kojih u oboljelog ne postoji stvarni podražaj. Mogu se javiti obmane svih osjetila, pojedinačno ili u više osjetila istodobno. Najčešće su slušne halucinacije, oboljeli čuje jedan ili više glasova koji mu se obraćaju ili međusobno razgovaraju. Mogu biti prisutne i vidne, njušne, cenestetičke, okusne, taktilne i vestibularne halucinacije. Osim u shizofeniji, halucinacije se mogu javiti u nizu drugih mentalnih poremećaja. Učestalo su prisutne i sumanute misli koje spadaju u sadržajne poremećaje mišljenja, uz prisilne i precijenjene misli. Sumanute misli su kao i halucinacije izvan realiteta i nedostupne korekciji. Za bolesnika one su stvarne i on se počinje ponašati u skladu s njima. U shizofreniji učestalo su prisutne paranoidne sumanutosti, ideje odnosa, kontrole i proganjanja, ponekad religiozne, pseudofilozofske, erotomanske sumanutosti, ideje ljubomore, nihilističke ideje.

Osim navedenog poremećaja u sadržaju mišljenja u pozitivne simptome shizofrenije spadaju i formalni poremećaji mišljenja. U formalne poremećaje mišljenja ubrajamo blok misli, usporeno, inhibirano, viskozno (ljepljivo), okolišavo, ubrzano, disocirano, inkohrentno mišljenje. Za shizofreniju je patognomonično disocirano, dakle nepovezano, mišljenje pri čemu disociranost može biti blažeg ili jačeg stupnja sve do

faze potpuno nepovezanog govora tzv. “salate od riječi”. Također se javljaju poremećaji psihomotorike koji obuhvaćaju sniženu i povišenu psihomotoriku, te za shizofreniju specifične poremećaje u koje spadaju katatoni nemir, katalepsija, katatoni stupor, manirizam, negativizam.

Negativni simptomi u velikoj mjeri određuju razinu samostalnog funkcioniranja i kvalitete života obljelog od shizofrenije, a obuhvaćaju alogiju- siromaštvo govora, anhedoniju- nemogućnost uživanja i pronalaženja zadovoljstva, avoliciju- nemogućnost pronalaženja volje za započinjanje te održavanje cilju usmjerenih radnji. U negativne simptome spada i afektivno blijeđenje- oboljele osobe imaju oslabljenu facijalnu ekspresiju osjećaja te socijalno povlačenje.

Negativni simptomi shizofrenije mogu biti primarni i sekundarni. Primarni se javljaju kao direktna posljedica shizofrenije i nemaju uzroka u drugim faktorima za razliku od sekundarnih negativnih simptoma koji mogu biti posljedica naknadno razvijenog poremećaja raspoloženja, terapije antipsihoticima itd.

Agresivni simptomi uključuju verbalno i brahijalno nasilje uz poremećaj kontrole impulsa.

Afektivni simptomi odnose se na poremećaje raspoloženja, sniženo raspoloženje, tjeskobu, iritabilnost, osjećaj krivnje. Mogu se javiti u prodromalnoj fazi bolesti ili se razviti kao posljedica povećanog uvida u bolest te kao posljedica liječenja antipsihoticima.

Kognitivni simptomi dovode do trajne ili privremene ometenosti mentalnih procesa (18), a odnose se na poremećenu pažnju i percepciju, oštećenja izvršnih funkcija, pamćenja, učenja, koncentracije, verbalne fluentnosti itd.

Značajno kognitivno oštećenje jedna je od najranijih i najtrajnijih značajki shizofrenije (19,20), te je prisutno već u prvoj psihotičnoj epizodi (21–26).

1.3 Etiologija shizofrenije

Unatoč brojnim istraživanjima do danas nije razjašnjena etiologija shizofrenije (17,27–29). Možemo govoriti o dva osnovna pristupa u objašnjenju nastanka bolesti, psihodinamskom i biologijskom, te o integraciji navedenih pristupa preko modela stres dijateze nastanka shizofrenije.

1.3.1 Psihodinamski pristup razvoju shizofrenije

Freud je psihozu promatrao kao odraz konflikta između ega i vanjskog svijeta no također i kao regresiju tj. povlačenje na predobjektnu fazu- povlačenje katekse tj.emocionalne investicije sa objekata i reprezentacija objekata, a kao odgovor na intenzivnu vanjsku frustraciju. Nadalje Freud shizofreniju posmatra kao posljedicu gubitka ili nesposobnosti razvoja objektnih odnosa (30). Iz te je teorije Freud donio zaključak da psihotični pacijenti ne mogu razviti transfer.

Njegovo je mišljenje sporio Sullivan koji je smatrao da je psihoza rezultat teškoća u ranim interpersonalnim odnosima (osobito između djeteta i roditelja), te da svaki pacijent obolio od shizofrenije ima kapacitet za razvoj transfera (31). Njegov je rad nastavila Frieda Fromm Reichmann koja je smatrala da radi nepovoljnih okolnosti ranog djetinjstva shizofrene osobe razviju strah i generalno nepovjerenje koje rezultira socijalnim povlačenjem i neostvarivanjem bliskih odnosa (32). Sullivan i Fromm Reichmann su terapijski pristup temeljili na uspostavljanju odnosa između terapeuta i bolesnika, kako bi se otkrili i prevladali rani konflikti.

Margaret Mahler također ključ u razumijevanju nastanka bolesti vidi u ranom odnosu majke i djeteta te smatra da će se ukoliko majka neadekvatno reagira na djetetove potrebe razviti neseparirano i ovisno dijete koje neće postaviti granicu između sebe i vanjskog svijeta. Dakle Mahler shizofreniju posmatra kao poremećaj simbioze (33).

Neka su psihološka objašnjenja pokušala obuhvatiti i neurobiološku osnovu. Grotstein je smatrao da osobe osjetljive na senzorne podražaje ne mogu razdvojiti važne podražaje od nevažnih te su pritom konstantno senzorno preopterećene što u konačnici dovodi do psihoze (34). Robbins je govorio o korelaciji afektivne zaravnjenosti (koja je prisutna u oboljelih od shizofrenije) i kortikalnoj atrofiji te smanjenoj aktivnosti u frontalnim režnjevima shizofrenih bolesnika (35). Robbins smatra da u osoba s takvim predispozicijama okolina definira da li će se bolest razviti ili neće, tj. ovisno o tome da li će rani objekti, prije svega majka, znati adekvatno odgovoriti na djetetove potrebe, razviti će se ili neće klinička slika shizofrenije (35).

Melanie Klein i njezini istomišljenici smatraju da je shizofrenija posljedica oštećenja psihodinamskog razvoja ličnosti u prvih 6 mjeseci života, kada je dijete u shizo-paranoidnoj poziciji. Shizo paranoidna pozicija predstvalja ranu konstelaciju unutrašnjih i vanjskih objektnih odnosa te je obilježena visokom anksioznošću od koje se dijete brani ranim shizoidnim obranama, splittingom i projekcijama. Kleinova je mišljenja da prevladavanje shizo-paranoidne pozicije i prelazak u depresivnu poziciju ovisi o konstituciji djeteta- unutrašnjem balansu njegovih instikata te okolinskim faktorima, prije svega majci- prevladavanje shizo-paranoidne pozicije označava internalizaciju dobrog objekta. Ukoliko se zadrže primitivni mehanizmi obrane, spliting i fragmentacija ega te dijete ne pređe u depresivnu poziciju stvorena je pozicija za razvoj shizofrenije (36–38).

Važno je spomenuti i teoriju indeksa emocionalne ekspresije razvijenu od strane Vaughna i Leffa (39). Indeks emocionalne ekspresije mjeri utjecaj obiteljskog okruženja, a temelji se na procjeni načina komunikacije članova obitelji. Camberwell Family Interview (CFI) je upitnik kojim se procjenjuje jesu li članovi obitelji visokog indeksa emocionalne ekspresije što znači da komunikacija sadrži visok broj kritika, hostilnosti i emocionalne preangažiranosti (39). Mnoge su studije pokazale da je visok indeks emocionalne ekspresije vezan uz visoku stopu relapsa shizofrenije (40,41), no još uvijek nije jasno dali visok indeks emocionalne ekspresije doprinosi i pojavi ili samo pogoršanju bolesti.

1.3.2 Biologijski pristup razvoju shizofrenije

Obzirom da je značajno povlačenje akutnih pozitivnih simptoma u shizofrenog pacijenta zabilježeno tek otkrićem i primjenom klorpromazina (42), jasno je da shizofrenija ima jaku biološku osnovu koja se i danas istražuje. Prethodnih desetljeća razvio se niz teorija o biološkoj etiopatogenezi shizofrenije.

1.3.2.1 Neurorazvojna teorija nastanka shizofrenije

Neurorazvojna teorija nastanka shizofrenije podrazumijeva da je bolest posljedica neurorazvojnog deficita koji se događa pre ili perinatalno te predstavlja vulnerabilnost za razvoj bolesti. Bolest se razvija nakon djelovanja određenog stresora najčešće u adolescenciji tijekom aktivacije neuralnoga rasta (43). Ta se teorija naziva još i teorijom dvostrukog udarca (44).

Neurorazvojni deficit može biti izazvan genetskom ili stečenom komponentom.

Već se 1962. godine uvodi pojam shizotaksije kao genetičke predispozicije za razvoj

shizofrenije. Pojam uvodi Meehl (45), te ga kasnije Faraone i suradnici (46) definiraju kao skup promjena koje se uočevaju u prvih rođaka oboljelih od shizofrenije, a uključuju negativne simptome, neuroanatomske i psihofiziološke abnormalnosti te smetnje psihosocijalnog funkcioniranja.

No ako se bolest javlja po prvi puta u obitelji moguće je da je do oštećenja došlo u toku trudnoće ili poroda- postoje studije koje ukazuju na korelaciju povišenih vrijednosti imunoglobulina (IgG i IgM) u majki tijekom porođaja te kasnijeg razvoja psihoze u djece, tj. protutijela na herpes virus tipa 2 i razvoja psihoze u djece (47). Također neke epidemiološke studije ukazuju na korelaciju rođenja u kasnim zimskim i ranim proljetnim mjesecima i povećane incidencije razvoja shizofrenije što se objašnjava izloženosti majke infekciji virusom influenze (48,49). U studijama se kao rizični faktori pojavljuju i infekcije citomegalovirusom, virusom rubeole i toksoplazmozom (48,49).

1.3.2.2 Genetski faktori u etiologiji shizofrenije

Prema neurorazvojnoj teoriji genetska vulnerabilnost ima važnu ulogu u razvoju shizofrenije. Naime uočeno je da se bolest češće javlja u nekim obiteljima te da osobe koje imaju rođake u prvom koljenu imaju 10% šanse da i same obole što je značajno više nego u općoj populaciji (50), te da ukoliko jedan roditelj boluje od shizofrenije postoji rizik od 9-16% da obole djeca, a ukoliko boluju oba roditelja taj se rizik penje na čak 40-68%. Također studije koje su uključivale blizance govore da u slučaju dvojajčanih blizanaca rizik za obolijevanje od shizofrenije ukoliko jedan blizanac boluje je 17%, no u slučaju jednojajčanih blizanaca rizik je čak 50% (51,52).

Ta činjenica da se bolest neće ekspresirati u dvije genetički identične jedinke nam govori da iako postoji jasna i nedvojbena genetska komponenta da su potrebni i drugi

faktori za razvoj bolesti. Ti vanjski faktori mogu utjecati na ekspresiju gena epigenetičkim mehanizmima. Velike genomske studije provedene na populaciji oboljelih od shizofrenije otkrile su niz gena kandidata za shizofreniju čiji kumulativni efekt dovodi do kliničke ekspresije bolesti (53–58) (Tablica1).

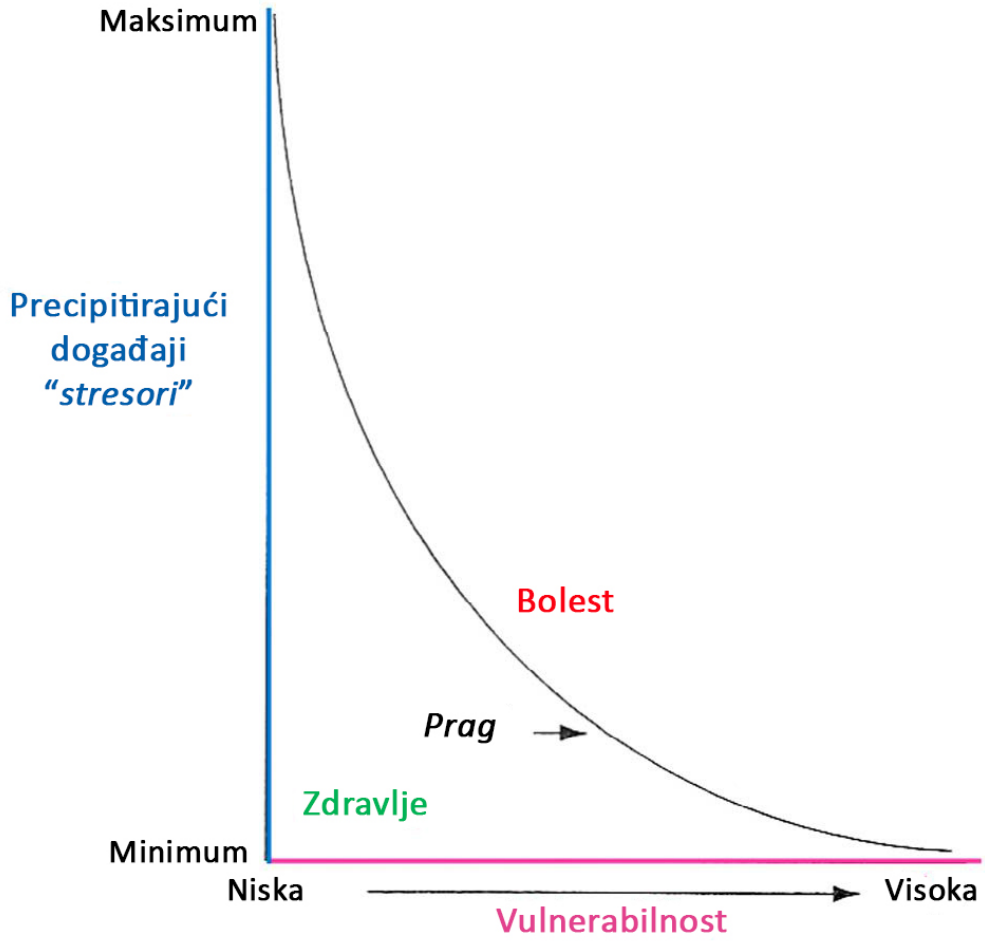
Tablica 1. Primjer gena kandidata za koje su istraživanja pokazala da doprinose patofiziologiji shizofrenije. Preuređeno prema Farrell i suradnici 2015. godine (57) .

Gen	**Proteinski produkt kojeg taj gen kodira**	**Odabrane reference**
BDNF	Moždani neurotrofični faktor (prema engl. *brain-derived neurotrophic factor*)	Sasaki i sur. 1997. (59) Misiak i sur. 2017. (60)
COMT	Katehol-*O*-metil-transferaza	Egan i sur. 2001. (61) Misiak i sur. 2017. (60)
DRD2	Dopaminski receptor D2	Comings i sur. 1991. (62) Seeman, P. 2013. (63)
DRD3	Dopaminski receptor D3	Crocq i sur. 1992. (64) Sokoloff, P. i Le Foll, B. 2017. (65)
DRD4	Dopaminski receptor D4	Sommer i sur. 1993. (66) Tarazi i sur. 2004. (67)
HTR2A	Serotoninski receptor 2A (prema engl. *5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor*)	Inayama i sur. 1996. (68) Sujitha i sur. 2014. (69)
MTHFR	Metilentetrahidrofolat-reduktaza	Arinami i sur. 1997. (70) Rojnić Kuzman, M. i Müller, D. 2012. (71)
NRG1	Neuregulin 1	Stefansson i sur. 2002. (72)
NPTN	Neuroplastin	Saito i sur. 2007. (73)

1.3.2.3 Uloga stresora u razvoju shizofrenije

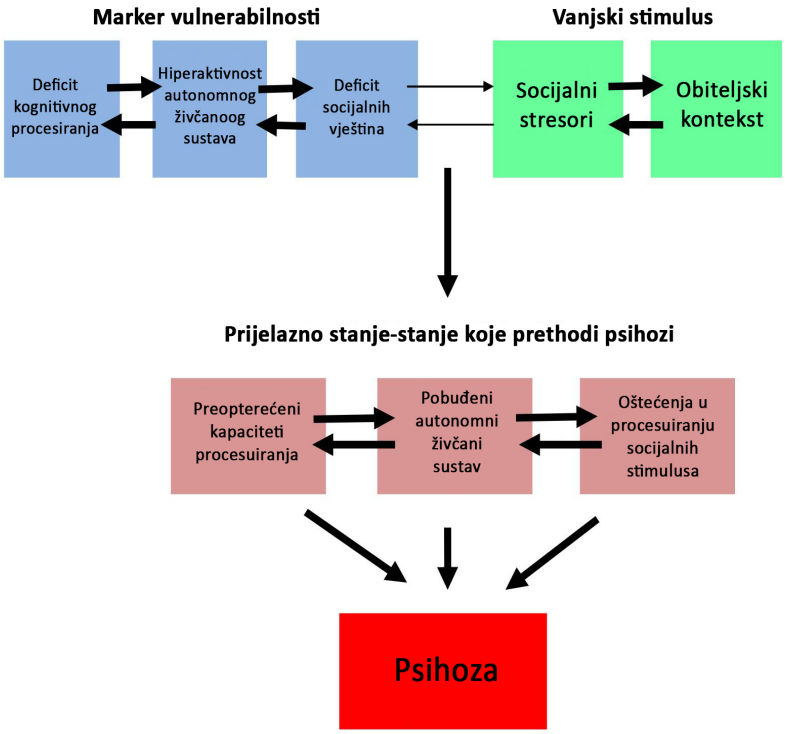
Jos 1984. Neuchterlein uvodi model stres-dijateze kroz koji objašnjava kako vanjski čimbenici u interakciji sa prirođenom vulnerabilnosti utječu na pojavu i razvoj shizofrenije (74). Njegovo se istraživanje nastavilo na već postavljenu ideju Zubina i Springa koji vulnerabilnost pojedinca za razvoj shizofrenije promatraju kao u svakoga prisutnu na kontinuumu od niske vulnerabilnosti do visoke (75). Dalje objašnjavaju da osoba visoko vulnerabilna za razvoj shizofrenije može razviti psihotične simptome kao

odgovor na male stresore, dok osoba niske vulnerabilnosti razvija psihopatologiju tek kad je pogođena velikim stresom (75) (Slika 1).



Slika 1. Stres-vulnerabilnost model. Preuređeno prema Zubin i suradnici 1977. godine (75).

Nuechterlein proširuje Zubinov model razlažući vulnerabilnost na tri osnovna markera: deficit kognitivnog procesiranja, hipereraktivnost autnomnog živčanog sustava i deficit socijalnih vještina te objašnjava da navedeni markeri u kombinaciji sa socijalnim stresorima i obiteljskim kontekstom dovodi do stanja koje prethodi psihozi. To je stanje obilježeno pobuđenim autonomnim živčanim sustavom, oštećenjima u procesuiranju socijalnih stimulusa i preopterećenim kapacitetom procesuiranja. Sve navedeno dovodi do razvoja psihotične epizode (74) (Slika 2).



Slika 2. Stres-vulnerabilnost model. Preuređeno prema Nuechterlein i suradnici 1984. godine (74).

1.3.2.4 Neurodegenerativna teorija nastanka shizofrenije

Shizofrenija kao neurodegenerativni poremećaj jest teorija koja potječe od Kraeplina te njegove terminologije dementia praecox iz koje se iščitava da bolest napreduje neurodegenerativnim procesom. Prema toj teoriji bolest nastaje progresivnim gubitkom neurona (15). Neuroimaging metodama dokazano je smanjenje sive tvari u oboljelih od shizofrenije kao i proširenje ventrikula (76). Neka istraživanja ukazuju na ulogu glutamata čija hiperaktivacija može dovesti do poremećaja razvoja neurona kao i degeneracije (77), te preko uloge glutamata povezuju neurodegenerativnu i neurorazvojnu teoriju o nastanku shizofrenije.

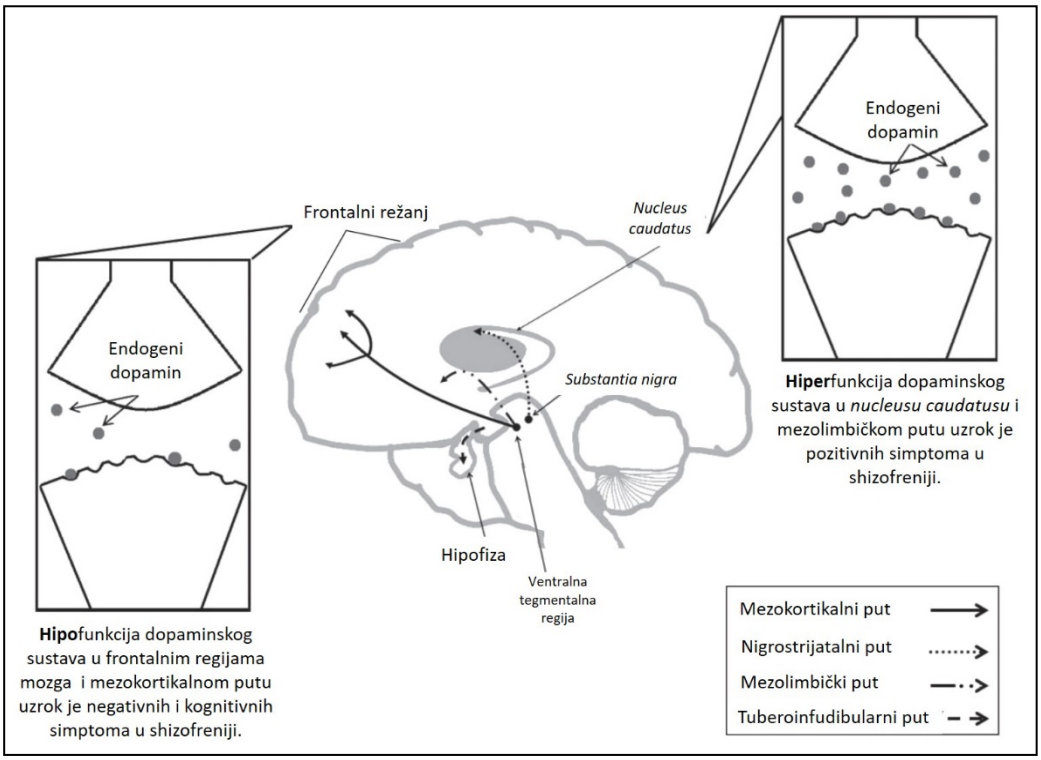
1.3.2.5 Neurotransmiterska teorija nastanka shizofrenije

Shizofrenija kao poremećaj neurotransmitera jest teorija koja nastanak shizofrenije posmatra kroz disregulaciju neurotransmitera koja se može događati na različitim razinama, uključujući sintezu neurotransmitera, njihovo pohranjivanje, oslobađanje, ponovnu pohranu i inaktivaciju, metabolizam, broj i strukturu presinapsnih i postsinapsnih receptora, visok i nizak afinitet receptora, broj transportera, kao i promjene u post receptorskim signalnim putovima (78). Poremećaji su pronađeni u gotovo svim neurotransmiterskim sustavima u shizofreniji (79), no svakako je najzastupljenija dopaminska teorija shizofrenije.

Dopaminski putevi u mozgu, poremećaje kojih vežemo uz nastanak shizofrenije, obuhvaćaju mezolimbički, mezokortikalni, tuberoinfundiblarni i nigrostrijatalni put (17) (Slika 3). Postoji i 5. dopaminski put, talamički put, čija uloga još nije razjašnjena (16). Prije se vjerovalo da je osnovni neurotransmiterski poremećaj prekomjerno oslobađanje dopamina, prije svega iz razloga što svi antipsihotični lijekovi blokiraju dopaminske receptore te što tvari koje aktiviraju dopaminski sustav, poput amfetamina, levodope, bromergona, mogu kod shizofrenih pacijenata izazvati pozitivne simptome. Kasnija su istraživanja ukazala da shizofrenija nije rezultat samo pretjerane dopaminske aktivnosti nego da pojavu bolesti uzrokuje disregulacija dopamina te disfunkcija dopaminskih receptora (80).

Naime pretjerana dopaminska aktivnost prije svega u mezolimbičkom putu vezana je uz razvoj pozitivnih simptoma no upravo je hipofunkcija dopaminskog sustava u mezokortikalnom putu odgovorna za razvoj negativnih i kognitivnih simptoma. Mezolimbičke i mezokortikalne projekcije potječu od neurona ventralne tegmentalne regije. Pretjerana blokada dopaminskih receptora u nigrostrijatalnom putu dovodi do

motoričkih nuspojava, a u tuberoinfundibularnom do hiperprolaktinemije i seksualnih nuspojava (81).



Slika 3. Dopaminska hipoteza shizofrenije. Preuređeno prema Patel i suradnici 2014. godine (17).

Poremećaj serotoninskog sustava zapažen je u nizu psihijatrijskih poremećaja, shizofreniji, poremećajima raspoloženja, anksioznim poremećajima, poremećajima prehrane, opsesivno kompulzivnom poremećaju (82), što je zasigurno vezano uz ulogu serotonina u nizu ključnih funkcija u čovjeka poput budnosti, pažnje, pamćenja, pozornosti, mišljenja (83,84).

Serotoninski neuroni smjesteni su u jezgrama tegmentuma moždanoga debla (nuclei raphes) te primaju ekscitatorna aferentna vlakna glutamatnih neurona iz prefrontalnog korteksa, aferentna vlakna noradrenergičkih neurona ponsa te inhibitorna vlakna GABA

interneurona (85). Što se tiče uloge serotoninskog sustava u kortikalnom razvoju njegova je aktivnost najveća za vrijeme najaktivnije sinaptogeneze (86), te on određuje plastičnost neurokorteksa i subkortikalnih struktura, stimulira hipokampalnu neurogenezu (87) i potiče diferencijaciju glutamatnih neurona (88).

Uz shizofreniju se povezao kada se uočilo da dietilamid lizergične kiseline (LSD) i meskalin mogu uzrokovati psihotična stanja svojim agonističkim djelovanjem na serotoninske receptore (89). Od 15 skupina serotoninskih receptora sa shizofrenijom se povezuju 5-HT2 (5- hidroksitriptamin) recepotori (17,68,69), te antipsihotici danas osim na D2 receptore djeluju i na 5-HT2 receptore ublažavajući simptome shizofrenije, kako pozitivne tako i negativne.

Disregulacija acetil kolina također igra ulogu u razvoju simptoma shizofrenije te hiperaktivnost adrenergičkog sustava potiče razvoj negativnih simptoma i pogoršava pozitivne (16,90) što ima veze sa inhibitornim učinkom acetilkolina na oslobađanje dopamina u bazalnim ganglijima.

Obzirom da većina antipsihotika ima antagonistični učinak na alfa i beta adrenergičke receptore jasno je da je i noradrenalinski sustav uključen u razvoj i kliničku sliku shizofrenije. Hiperaktivnost noradrenalina dovodi do pogoršanja pozitivnih simptoma, prije svega agitiranosti oboljelih (16).

Na koncu valja spomenuti GABA- ergični i glutamatni sustav koji u sprezi s dopminskim sustavom također pokazuju ulogu u razvoju shizofrenije. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter, a GABA glavni inhibitorni neurotransmiter. U podlozi poremećaja je hipofunkcija NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora preko kojih djeluje glutamat (16). Antagonisti tih receptora poput fenciklidina (PCP) dovode do razvoja simptoma nalik pozitivnim i negativnim simptomima shizofrenije (91). Naime hipofunkcija navedenih receptora dovodi do smanjenog otpuštanja GABA inhibitornih

neurotransmitera te posljedično pretjeranog lučenja glutamata. Glutamat kao glavni ekscitatorni neurotransmiter potiče pretjerano lučenje dopamina u mezolimbičkom putu te pozitivne simptome no također inhibira lučenje dopamina u mezokortikalnom putu uzrokujući negativne simptome (91).

1.4 Dijagnoza shizofrenije:

Obzirom da do danas nije nađen biomarker bolesti te da sam termin shizofrenija uključuje heterogenu kliničku sliku usvojeni su zajednički kriteriji bolesti- nužni za postavljanje dijagnoze. Aktualno, bolest se dijagnosticira prema kriterijima 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) (92) i prema 5. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM 5) (93) (Tablica 2).

MKB 10	DSM-V
a) jeka misli, nametanje ili oduzimanje misli i širenje misli, sumanuta opažanja i sumanutosti kontrole	A. Socijalne radnje/smetnje: tijekom znatnog dijela vremena od početka poremećaja jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga za samoga sebe, znatno su ispod razine postizane prije početka bolesti
b) sumanuta opažanja i sumanutosti kontrole, utjecaja ili pasivnosti, koje se jasno odnose na tijelo ili udove, misli, ponašanje ili osjećaje	B. Trajanje: Trajni znakovi poremećaja pojavljuju se barem šest mjeseci. To 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 i rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih i rezidualnih razdoblja znakovi poremećaja mogu se očitovati samo negativnim simptomima ili s dva ili više simptoma koji su navedeni u Kriteriju A, ali u slabijem obliku.
c) slušne halucinacije kod kojih glasovi komentiraju ili raspravljaju u trećem licu o bolesniku i njegovu ponašanju, ili glasovi koji dolaze iz određenog dijela tijela	C. Isključenje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja sa psihotičnim simptomima: jer ili se 1) velika depresivna ili manična epizoda ne pojavljuju istovremeno sa simptomima aktivnog stadija; ili 2) ako se epizoda simptoma poremećaj raspoloženja pojavljuje za vrijeme simptoma aktivnog stadija, njihovo ukupno trajanje kratko je u odnosu na trajanje psihotične epizode (aktivnog i rezidualnog stadija)
d) trajne sumanutosti koje su potpuno nesukladne bolesnikovoj kulturi i intelektu (npr. religiozne i političke sumanutosti, sumanute misli o posjedovanju nadljudskih sposobnosti i moći)	D. Isključenje psihoaktivnih tvari/općeg zdrastvenog stanja: Poremećaj ne nastaje zbog neposrednog fiziološkog učinka psihoaktivne tvari ili općeg zdrastvenog stanja.
e) ustrajne halucinacije različitog modaliteta, praćene sumanutim uvjerenjima bez adekvatne osjećajne pratnje ili ustrajne precijenjene ideje koje se pojavljuju svaki dan tijekom nekoliko tjedana, najmanje mjesec dana	E. Veza s pervazivnim razvojnim poremećajem: Ako postoji anamneza autističnog poremećaja ili drugog pervazivnog razvojnog poremećaja, dodatna dijagnoza shizofrenije daje se jedino ako su uočene sumanutosti ili halucinacije prisutne barem mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječene).
f) rascjepi ili umetanje neuskladnih riječi u tijek misli, inkoherentno mišljenje, nerazumljiv govor, stvaranje neologizama	
g) katatono ponašanje - katatono uzbuđenje, stupor, katalepsija, negativizam, mutizam	
h) negativni simptomi - apatija, siromaštvo govora, osjećajna zaravnjenost ili neodgovarajuće izražavanje afekta, obično praćeni socijalnim povlačenjem i smanjenjem socijalnog djelovanja	
i) značajna ili trajna promjena određene kvalitete ličnosti koja se očituje u promjeni ponašanja, npr. gubitka interesa za ranije aktivnosti, gubitak motivacije i interesa, socijalno povlačenje	

*1 simptom od a-d mjesec ili više dana
*2 simptoma e-h mjesec ili više dana
*i kriterij u trajanju od godine dana odnosi se na shizophreniu simplex

Tablica 2. MKB 10 kriteriji za dijagnozu shizofrenije (92) i DSM 5 kriteriji za dijagnozu shizofrenije (93).

Obzirom da psihoza nije specifično vezana uz shizofreniju, uvijek treba misliti na diferencijalne dijagnoze koje uključuju:

1) Druge poremećaje iz psihotičnog spektra: shizoafektivni poremećaj, sumanuti poremećaj, shizofreniformni poremećaj, akutni i prolazni psihotični poremećaj
2) Poremećaje raspoloženja: Depresivni poremećaj sa psihotičnim simptomima, bipolarni poremećaj
3) Poremećaje osobnosti
4) Psihotična stanja uzrokovana drugim medicinskim stanjima koja nisu psihijatrijske etiologije
5) Psihotična stanja uzrokovana upotrebom sredstava

1.5 Liječenje shizofrenije:

Liječenje shizofrenije uključuje integrirani biologijski i psihosocijalni pristup.

Biologijski pristup odnosi se u prvom redu na liječenje antipsihotičnim lijekovima. Prvi antipsihotik otkriven je slučajno, radilo se o klorpromazinu- lijeku s antihistaminskim djelovanjem koji je primjenjen na pacijente oboljele od shizifrenije pokazao antipsihotična svojstva, otkriven je 1951.godine. Danas antipsihotike dijelimo na tipične i atipične. Tipični antipsihotici, tzv. antipsihotici 1. generacije kao osnovno svojstvo imaju blokadu D2 receptora u cijelom CNSu. I dok s jedne strane na taj način uspješno saniraju pozitivne simptome- deluzije i halucinacije, s druge strane uzrokuju niz teških i

opasnih nuspojava. Valja izdvojiti najznačajnije: ekstrapiramidne nuspojave te tardivnu diskineziju radi blokiranja D2 receptora u nigrostrijatalnom dopaminskom putu, povišene razine prolaktina u tuberoinfundibularnom dopaminskom putu koje dovode do amenoreje i galaktoreje, seksualne disfunkcije, demineralizacije kostiju, te neurolepse radi blokiranja D2 receptora u nucleus accumbensu koja se manifestira anhedonijom, apatijom, nedostatkom volje i inicijative. Također blokiranjem muskarinskih M1 receptora dovode do zamagljenog vida, suhih ustiju, konstipacije i kognitivnih nuspojava, blokiranjem histaminskih H1 receptora do porasta tjelesne težine, blokiranjem adrenergičkih receptora do ortostatske hipotenzije.

S druge strane atipični antipsihotici ili antipsihotici druge generacije imaju svojstvo blokiranja 5-HT2A receptora uz D2 receptore. Uz to parcijalni su agonisti 5-HT1A serotoninskih receptora i D2 receptora. Radi toga atipični antipsihotici izazivaju značajno manje ekstrapiramidnih nuspojava, nižu hiperprolaktinemiju i manje negativnih simptoma, uz uspješno saniranje pozitivnih simptoma. Ipak mnogi od atipičnih antipsihotika imaju više ili manje izražena antihistaminska, antikolinergička te antiadrenergička svojstva koja dovode do lepeze kardiometaboličkih nuspojava.

Prije svega povišenog apetita, dobitka na težini, povišenih razina triglicerida, hiperinzulinemije i posljedičnog dijabetesa, kardiovaskularnih incidenata (94–98). Potrebno je stoga liječenju pacijenta sa shizofrenijom pristupiti individualno i pratiti metaboličke parametre i opće stanje te prema tome korigirati terapiju.

Američko udruženje za dijabetes i Američko psihijatrijsko udruženje izdali su smjernice za praćenje metaboličkih promjena u pacijenata liječenih antipsihoticima, a kako bi se prevenirao razvoj kroničnih promjena u psihijatrijskih pacijenata (99) (Tablica 3).

Tablica 3. Smjernice Američkog društva za dijebetes i Američkog psihijatrijskog društva za praćenje metaboličkih promjena u pacijenata liječenih antipsihoticima (99).

praćeni parametri	početna vrijednost	4 tjedna	8 tjedana	12 tjedana	godišnje	svakih 5 godina
osobna /obiteljska anameza	x				x	
težina (BMI)	x	x	x	x	x(kvartalno praćenje)	x
opseg struka	x				x	
pritisak krvi	x			x	x	
razina glukoze u krvi	x			x	x	
razina lipida u krvi	x			x		x

Od biologijskih metoda liječenja shizofrenije spomenuti ću još elektrokonvulzivnu terapiju, koja se primjenjuje sa dobrim terapijskim učinkom u pacijenata koji su u stanju katatonije, a također i u pacijenata koji su refrakterni na antipsihotičnu terapiju ili razvijaju izrazite nuspojave (100).

Psihosocijalni pristup u liječenju shizofrenije odnosi se na niz metoda koje za svrhu imaju poboljšanje kvalitete života pacijenta oboljelog od shizofrenije, održavanje radne sposobnosti i sposobnosti za samostalan život. Prije svega radi se o psihoterapijskim tehnikama, individualnoj ili grupnoj psihoterapiji, potom obiteljski orijentiranoj

psihoterapiji, treningu socijalnih vještina te programima socijalne psihijatrije koji potiču zapošljavanje ljudi oboljelih od shizofrenije i njihovu integraciju u društvo (101).

Iz navedenog jasno je da je potreban integrirani, promišljeni pristup prije svega liječnika oboljelog, ali onda i šire društvene zajednice u liječenju oboljelih od ove teške, deteorirajuće, kronične bolesti.

1.6 Prognoza bolesti

Obzirom na svu heterogenost kliničke slike nezahvalno je govoriti o prognozi bolesti. Ipak danas razumijemo da postoje određeni čimbenici koji su vezani za povoljniji ishod bolesti koje dijelimo na čimbenike vezane za bolest, čimbenike vezane za bolesnika i okolinske čimbenike (18) (Tablica 4).

Tablica 4. Čimbenici koji utječu na povoljan ishod shizofrenije. Prilagođeno prema Begiću 2011. godine (18).

Vezani za bolest	Vezani za bolesnika	Okolinski čimbenici
kasniji početak bolesti	ženski spol	precipitirajući čimbenici
nagli početak bolesti	bolje premorbidno funkcioniranje	brak ili život s partnerom
kratko trajanje akutne faze	bolje intermitentno funkcioniranje	dobra obiteljska podrška
prisutni pozitivni simptomi	razvijanje intelektualne funkcije	podrška okoline
prisutni simptomi poremećaja raspoloženja	odsutnost strukturnih promjena SŽS-a	viši socioekonomski status
odsutnost negativnih simptoma	dobar odgovor na primjenjene psihofarmake	poremećaji raspoloženja u obitelji
odsutnost rezidualnih simptoma	aktivno sudjelovanje u psihoedukaciji	nema shizofrenije u obitelji

Također danas znamo da je liječenje prve psihotične epizode jedan od presudnih čimbenika za konačan ishod shizofrenije (102).

Najčešće pacijente obzirom na ishod bolesti dijelimo u 3 skupine, pri čemu trećina

pacijenata postigne puni oporavak, trećina djelomični, a trećina ne postigne oporovak nego razvije kronični, najnepovoljniji oblik bolesti (103).

Čak 50% shizofrenih pacijenata pokuša suicid, te ga 10% i učini (15).

Iako se prije smatralo da je za povoljan ishod bolesti nužno dugoročno uzimanje antipsihotika, studije danas pokazuju da čak 20% pacijenata oboljelih od shizofrenije ne treba antipsihotičnu terapiju dulje od 5 godina nakon oporavka od prve psihotične epizode (104). Ipak, 80% pacijenata treba kontinuiranu i dugoročnu terapiju antipsihoticima (104). Nažalost još uvijek ne možemo predvidjeti kojoj grupi pripadaju pojedini pacijenti, a ukidanje antipsihotika povećava rizik od relapsa bolesti (104).

Zaključno, niske doze antipsihotika ili njihovo potpuno ukidanje mogu imati beneficirajući učinak na neke pacijente no još treba razjasniti da li je za pacijente štetniji rizik od relapsa bolesti ili dugoročnog korištenja antipsihotika (105).

1.7 Prva psihotična epizoda (PPE)

Kako je već spomenuto shizofrenija započinje prodromalnom epizodom koja traje minimalno 6 mjeseci nakon čega nastupa prva psihotična epizoda (PPE). Prva psihotična epizoda najčešće se manifestira pozitivnim simptomima- halucinacijama i deluzijama (106), koji se mogu razviti u periodu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci (50).

Iako je većina istraživanja do 90ih godina prošlog stoljeća bila orijentirana na istraživanje kronične faze bolesti posljednjih se 30 godina proučavalo rane faze bolesti. Uočeno je da je duljina trajanja neliječene psihoze značajno povezana s funkcionalnim oporavkom te kako je intervencija u inicijalnoj fazi bolesti ključna za daljnji razvoj

bolesti i ishod iste (107,108). Birchwood i sur. su 1998. postavili hipotezu kritičnog perioda (109), koji traje 2-3 godine od pojave bolesti te je u tom periodu vidljiva najznačajnija deteoracija i klinička progresija (108,110). Iz navedenog je jasno da je prepoznavanje PPE shizofrenije te postavljanje dijagnoze ključno kako bi se iskoristio prozor kritičnog perioda za intervenciju i sekundarnu prevenciju bolesti. Pacijenti s PPE pokazuju značajno bolji terapijski odgovor na primjenu antipsihotika te se nakon postizanja remisije lakše integriraju u društvo nego pacijenti sa ponovljenim psihotičnim epziodama (111,112), a programi rane intervencije umanjuju depresivnu simptomatologiju i suicidalni rizik u pacijenata s PPE (113). Znanstvenici i dalje pokušavaju što bolje razumjeti PPE pa je tako i u posljednjjih godinu dana proveden niz opsežnih istraživanja i meta analiza usmjerenih na otkrivanje markera, optimalne intervencije te prediktora oporavka i relapsa (107,113–119). Dio navedenih studija usmjeren je na otkrivanje biološkog markera PPE i posljedično shizofrenije neuroimaging tehnikama. Studija Keymer-Gausseta iz ove godine provedena na uzorku od 41 pacijenta s PPE pokazala je da uistinu postoje promjene u sivoj i bijeloj tvari mozga u pacijenata s PPE u usporedbi s zdravim kontrolama (115), što je u skladu sa ranijim pronalascima (120). Snimanje magnetskom rezonancom provedeno je ponovo nakon godinu dana te je tada uočena signifikantna razlika između pacijenata koji su razvili shizofreniju i onih koji nisu (115). Taj je pronalazak u skladu sa onim od Saurusa i suradnika koji su također koristili magnetsku rezonancu u istraživanju PPE te otkrili kako pacijenti s PPE kod kojih se razvila shizofrenija imaju značajno manji volumen lijevog hipokampusa za razliku od pacijenata s PPE kod kojih se nije razvila shizofrenija (114). Iz navedenog je vidljivo da su pronađene morfološke promjene mozga u sukladnosti s prognozom bolesti. S druge strane meta analiza koju su proveli Santesteban-Echarri i suradnici 2017. koja je obuhvatila 6 669 ispitanika je između

ostalog procjenjivala utjecaj rezultata neuroimaging metoda na ishod bolesti te je zaključeno da su do sada provedene studije nekonzistentne te daju oprečne zaključke (107). Dakle, potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bismo sa sigurnošću mogli govoriti o neuroimagingom pronađenim promjenama kao o prognostičkim faktorima u PPE (107).

1.8 Metode slikovnog prikaza mozga (neuroimaging metode)

U istraživanjima bioloških korelata shizofrenije važno mjesto imaju metode slikovnog prikaza mozga odnosno *neuroimaging* metode. *Neuroimaging* je zajednički naziv za skup neinvazivnih dijagnostičkih metoda koje služe prikazu struktura mozga (strukturni *neuroimaging*) i funkcija mozga (funkcionalni *neuroimaging*). Između ostalog, ovim pojmom su obuhvaćene kompjuterizirana tomografija mozga (CT, prema engl. *computed tomography*), magnetska rezonancija (MRI, prema engl. *magnetic resonance imaging*) i funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI), pozitronska emisijska tomografija (PET), jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (SPECT, prema engl. *single photon emission computed tomography*) i transkranijski dopler ultrazvuk (TCD, prema engl. *transcranial doppler*). Osim toga, integriranjem uređaja za slojevita snimanja koje koristi nuklearna medicina (SPECT, PET) i uređaja dijagnostičke radiologije (CT, MRI) dobiveni su takozvani fuzijski uređaji koji koriste komparativne prednosti slikovnih dijagnostičkih metoda obje grane medicine (SPECT/CT, SPECT/MRI, PET/CT, PET/MRI) (121,122).

Danas znamo da je shizofrenija definitivno povezana sa strukturalnim moždanim abnormalnostima koje se detektiraju neuroimaging tehnikama u svim fazama bolesti

(123), te da su brojna istraživanja funkcionalnim neuroimaging tehnikama ukazala na funkcionalne deficite mozga u shizofreniji (124), pri čemu dobiveni rezultati nisu konzistentni.

1.9 Vaskularna anatomija mozga i princip rada transkranijskog dopplerskog ultrazvuka (TCD-a)

U ovom istraživanju korišten je transkranijski dopplerski ultrazvuk- TCD, neinvazivna metoda mjerenja brzine strujanja krvi i pulsatilnosti velikih intrakranijskih krvnih žila na različitim anatomskim lokacijama i s odličnom temporalnom rezolucijom (125,126). TCD su u upotrebu u kliničku praksu uveli Aaslid i suradnici još 1982. godine (125). Sama metoda zasniva se na Dopplerovom efektu. Naime, sonda emitira ultrazvučni signal (snop ultrazvučnih zraka) koji se odbija od eritrocita u krvnim žilama, a frekvencija ultrazvučnih valova reflektiranih natrag prema sondi smanjuje se ili povećava ovisno o smjeru strujanja krvi u odnosu na položaj sonde. Taj pomak u frekvenciji (Dopplerov pomak) proporcionalan je brzini krvnog protoka te predstavlja razliku između frekvencije emitiranog i detektiranog signala (127). Srednju brzinu krvnog protoka (SBKP) računa se po sljedećoj formpuli: SBKP = (Vsis + 2Vdis) / 3 gdje je Vsis = maksimum sistoličke brzine, a Vdis = maksimum dijastoličke brzine. Obzirom da kosti lubanje predstavljaju prepreku standardnom ultrazvučnom signalu do uvođenja ove metode nije bilo načina da se neinvazivo istraži cerebralni protok, osim u djece s otvorenom fontanelom. Ipak TCD koristi sonde nižih frekvencija i posljedično jače prodornosti ultrazvuka čime je nadvaladana ta barijera.

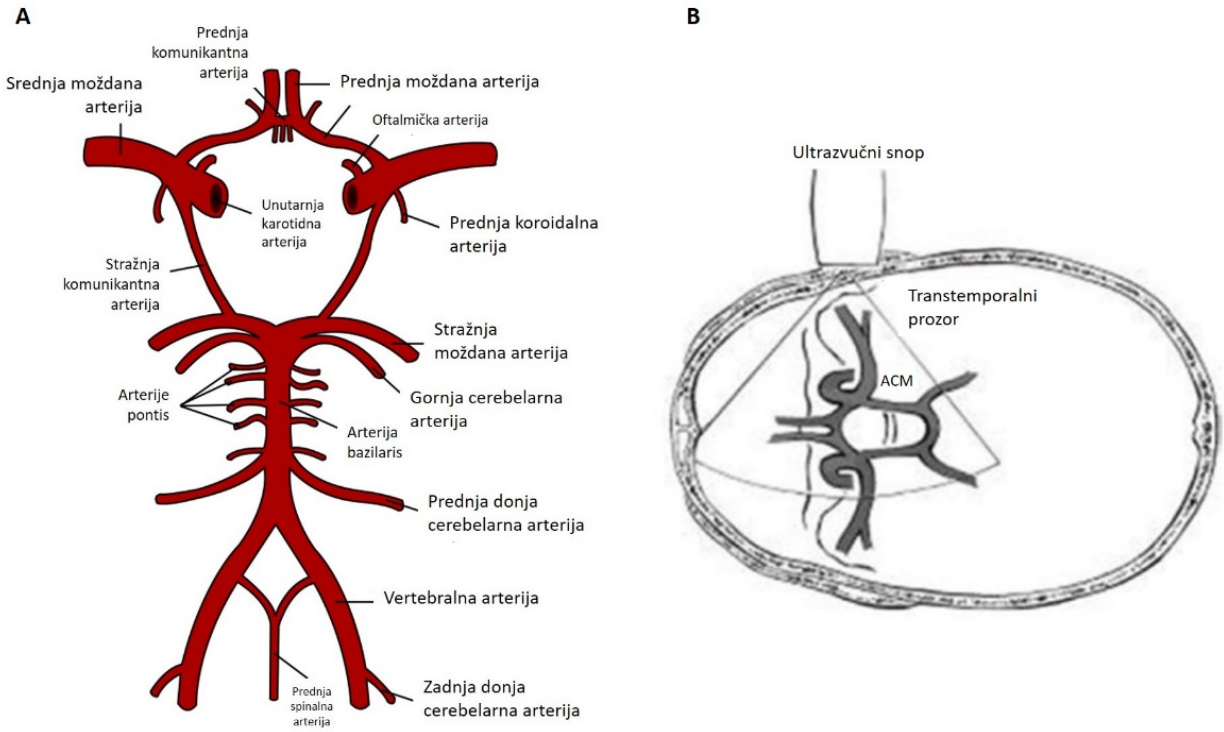
Mozak je opskrbljen krvlju s dva arterijska sustava, prednjeg i stražnjeg. Prednji arterijski sustav čine lijeva i desna unutarnja karotidna arterija (*a. carotis interna*, ACI) sa završnim ograncima srednjim moždanim arterijama (*a. cerebri media*, ACM) i prednjim moždanim arterijama (*a. cerebri anterior*, ACA) (Slika 4).

ACM opskrbljuje lateralne dijelove frontalnih režnjeva, temporalne režnjeve i parijetalne režnjeve mozga, a ACA medijalne dijelove frontalnih režnjeva i prednje dijelove parijetalnih režnjeva.

Stražnji arterijski sustav čine lijeva i desna vertebralna arterija (*a. vertebralis*, AV) čije grane donje stražnje cerebelarne arterije *(a. cerebelli posterior inferior)*opskrbljuju stražnji donji dio malog mozga. Vertebralne se arterije u visini pontocerebelarnog žlijeba spajaju u arteriju bazilaris (*a. basilaris*, AB) i čine tzv. vertebrobazilarni sustav. Bazilarne arterije granaju se u donje prednje cerebelarne arterije *(a. cerebelli anterior inferior)* koje hrane prednji donji dio malog mozga. Bazilarna arterija završava sa dva para arterija: gornje cerebelarne arterije *(a. cerebelli superior)* i stražnje moždane arterije*(a. cerebri posterior).* Gornje cerebelarne arterije oskrbljuje gornji dio malog mozga, a stražnje moždane okcipitalne režnjeve, talamus i inferomedijalne dijelove temporalnih režnjeva. Stražnja komunikantna arterija *(a. communicans posterior, AcoP)* spaja unutarnju karotidnu arteriju sa stražnjom moždanom arterijom predstavljajući komunikaciju između prednjeg i stražnjeg arterijskog sustava (128). Lijevu i desnu stranu prednje cirkulacije povezuje prednja komunikantna arterija (*a. communicans anterior*, ACoA). Oba sustava povezana anastomozama na bazi mozga tvore funkcionalno povezan Willisov arterijski prsten (*circulus arterious Willisii*) (127,129).

Za insonaciju prednje cirkulacije sonde se postavljaju na transtemporalni prozor, najtanji dio temporalne kosti, iznad zigomatičnog luka. Navedeni prozor omogućuje ispitivanje početnih segmenata ACM, ACA i ACP (Slika 4) (127). Najčešće ispitivana

arterija TCD-om je ACM (127). TCD se može koristiti i za ispitivanje vertebralnih arterija i bazilarnog sliva ukoliko se koristi okcipitalni prozor te oftalmičke arterije i segmenata karotidnog sinusa ukoliko se koristi orbitalni prozor (127).



Slika 4. Willisov arterijski prsten

Obzirom da je TCD posve neinvazivan, jeftin te ne zahtijeva posebne uvjete izvođenja, pokazao se izrazito prikladnom metodom za praćenje moždane hemodinamike (127). Serijsko praćenje TCD-om može ukazati na promjene u cerebralnoj dinamici koje se ne mogu detektirati drugim *neuroimaging* metodama (130).

1.10 Cerebralni krvni protok i shizofrenija

Stanje akutne psihoze povezano je sa stanjem pojačane moždane aktivnosti (131,132) dakle ubrzanog metabolizma. Ubrzani metabolizam zahtijeva povećanu krvnu opskrbu te povećani volumen krvi. Brzina krvnog protoka (BKP) direktno je vezana uz volumen krvi (133) te bi povećana BKP ukazivala na povećani volumen krvi (134,135). Iz navedenoga možemo zaključiti da krvni protok predstavlja biomarker moždane aktivacije.

Mnoga istraživanja ukazuju da pacijenti oboljeli od shizofrenije pokazuju odstupanja u intrakranijalnoj hemodinamici obzirom na zdravu populaciju, no sami rezultati studija izrazito su nekonzistentni.

Autori koji su u istraživanjima koristili SPECT najčešće su pronašli smanjen cerebralni krvni protok frontalno o čemu su prvi pisali Franzen i Ingvar još 1974. godine (136), a kasnije su studije taj pronalazak potvrdile. Autori tako pronalaze hipoperfuziju u temporalnom režnju te prefrontalnom korteksu (137,138), hipoperfuziju u strijatumu i talamusu, hiperperfuziju u lijevom lateralnom dijelu frontalnog korteksa i lijevom temporalnom koreteksu (139) u pacijenata oboljelih od shizofrenije i hipoperfuziju obostrano u temporalnim područjima mozga pacijenata s PPE (140). Rezultati su replicirani u studijama koje su koristile PET (141), te fMRI (142–144). Smatra se da hipofrontalitet potvrđen metaanalizama (145,146) uzrokuje kognitivne i negativne simptome u shizofreniji (147,148). Obzirom da se i liječenje antipihoticima povezuje sa negativnom simptomatologijom shizofrenije (149,150) postavilo se pitanje da li je hipofrontalitet vezan uz terapiju antipsihoticima, no studije koje su rađene na uzorku do tada antipsihoticima neliječenih pacijenata tu tezu opovrgavaju (142,151). Ipak u nekim

studijama pacijenti koji nisu liječeni antipsihoticima pokazuju hiperfronatalitet, a ovisno o simptomima- pozitivnim i negativnim hipo ili hiperperfuziju (152). Talati i sur. 2015. su analizirali volumen krvi i BKP u hipokampusu te nisu pronašli razliku u BKP, a značajno povećan volumen krvi pronađen kod pacijenata oboljelih od shizofrenije objašnjavaju mogućim djelovanjem dugogodišnjeg uzimanja antipsihotika (153). Nilson i sur. te Owega i sur. pronašli su ubrzan protok kod oboljelih od shizofrenije koji se usporio pod utjecajem antipsihotične terapije (132,154).

I najnovija istraživanja daju oprečne rezultate, nadalje ukazujući da BKP ne mora nužno biti jednoznačno promijenjena, nego da u određenim regijama mozga protok može biti ubrzan dok je u drugima usporen.

Cui i sur. proveli su istraživanje na populaciji pacijenata s PPE do tada netretiranih antipsihoticima (n=45), njihovih rođaka u prvom koljenu (n=32) te zdravim kontrolama (n=51) (155). Metodom arterial spin labelling MRI analizirali su moždani krvni protok te su pronašli značajnu razliku u moždanom krvnom protoku u srednjoj i gornjoj sljepoočnoj vijugi (bilateralno), *precuneusu*, *cuneusu*, gornjoj zatiljnoj vijugi, srednjoj cingularnoj vijugi i lijevoj medijalnoj gornjoj čeonoj vijugi. U usporedbi sa zdravim kontrolama, oboljeli od shizofrenije imali su više vrijednosti moždanog krvnog protoka u lijevoj medijalnoj gornjoj čeonoj vijugi i desnom *precuneusu*. Prilikom usporedbe oboljelih i njihovih zdravih rođaka, utvrđeno je da oboljeli od shizofrenije imaju značajno smanjen krvni protok u lijevoj srednjoj sljepoočnoj vijugi. Zanimljivo, uspoređujući nesimptomatske (zdrave) rođake oboljelih sa zdravim kontrolama, autori su utvrdili da rođaci oboljelih imaju povećan krvni protok u srednjoj sljepoočnoj vijugi (bilateralno), *precuneusu*, *cuneusu*, lijevoj gornjoj zatiljnoj vijugi te desnoj gornjoj sljepoočnoj vijugi u usporedbi sa zdravim kontrolama (155). Također studija Oliveire i suradnika objavljena 2018. godine koristila je sličnu metodu pseudo-continous arterial

spin labeling MRI na 28 pacijenata oboljelih od shizofrenije te 28 zdravih kontrola i pronašla smanjeni krvni protok u usporedbi s kontrolama u lateralnom frontalnom korteksu (bilateralno), gornjoj čeonoj vijugi, desnoj medijalnoj čeonoj vijugi, te djelomično u donjoj čeonoj vijugi, lijevoj supramarginalnoj vijugi te lijevom lateralnom zatiljnom korteksu i posteriornom dijelu zatiljnog režnja (bilateralno) kod pacijenata oboljelih od shizofrenije (156).

Što se tiče istraživanja crebralnog krvnog protoka, provedenih metodom TCDa neki su autori našli ubrzani protok u pacijenata oboljelih od shizofrenije u usporedbi sa zdravim kontrolama (132,135), pri čemu Owega i suradnici pronalaze normalizaciju protoka po smirivanju psihopatologije (132), dok se u studiji Lee i suradnika protok ne usporava nakon uvođenja antipsihotika (135). U obje studije uzorak je sačinjen od pacijenata sa PPE (n=28, n=38). Lee i suradnici napravili su studiju i na 55 pacijenata sa shizofrenijom od čega 15 sa PPE te u tom slučaju nisu našli razliku u BKP između pacijenata i zdravih kontrola (157).

Nekonzistentnost dosadašnjih pronalazaka može se objasniti prije svega izrazito heterogeno dizajniranim studijama s heterogenim uzorkom, sudionicima u različitim fazama bolesti te samim time pod različitim terapijama što se prije svega odnosi na izbor antipsihotika i duljinu trajanja liječenja.

1.11 Neurokognitivna aktivacija i cerebralni krvni protok

Obzirom da je neurokognitivna deteoracija u pacijenata oboljelih od shizofrenije prisutna od početka bolesti (158), te da značajno utječe na tijek bolesti (159,160) i da su mnoge studije pokazale da postoji utjecaj aktivirajućeg djelovanja neurokognitivnih zadataka na brzinu moždanog protoka u zdravih ispitanika (161–168), cijeli je niz

autora istraživao utjecaj neurokognitivne aktivacije na cerebralni krvni protok u populaciji oboljelih (169–172).

Što se tiče zdrave populacije jasno je da su BKP i neurokognitivna aktivacija u korelaciji pa su tako Boban i sur. u dvije studije istraživali koji zadaci imaju najveći aktivirajući potencijal na protok u srednjim (161) i prednjim (162) moždanim arterijama. Pronašli su da je najznačajniji porast brzine moždanog protoka u prednjim i srednjim moždanim arterijama uzrokovao Trial Making Test B (TMT-B) (161,162). Schuepbach i sur. su analizirali promjene BKP u srednjim i prednjim moždanim arterijama za vrijeme aktivacije testovima Tower of Hanoi (TOH) i Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (168). Ista grupa autora analizirala je promjene BKP u srednjim moždanim arterijama koje se odvijaju pod utjecajem Stockings of Cambridge (SOC) zadatka (167) kao i Frauenfelder i sur., s time da su oni procjenjivali aktivacijski potencijal zadatka na protok i u srednjim i u prednjim moždanim aretrijama (166). Obje grupe našle su signifikantni utjecaj zadataka na cerebralni krvni protok. Connaughton i sur. su pokazali da se brzina krvi u srednjim moždanim arterija mijenja ovisno o tipu aritmetičkog zadatka kojem su sudionici bili izloženi (165). Vingerhoets i Stroobant koristili su 13 različitih neurokognitivnih zadataka- verbalnog i vizuospacijalnog tipa u svom istraživanju te dokazali da su svi zadaci inducirali bilateralno ubrzanje moždanog protoka u srednjim moždanim arterijama, pri čemu su verbalni zadaci izazivali značajnije ubrzanje lijevo, a vizuospacijalni signifikantno ubrzanje desno (164). Sve su navedene studije koristile TCD kao metodu mjerenja BKP.

Kod pacijenata oboljelih od shizofrenije i PPE također je nađena poveznica između cerebralnog krvnog protoka i neurokognitivne aktivacije.

Konkretno u već navedenoj Andreasenovoj studiji u kojoj je pronađen hipofrontalitet u

pacijenata koji do tada nisu liječeni antipsihotičnom terapijom navedeni hipofrontalitet pronađen je nakon aktivacije testom TOH, dok su početne vrijednosti protoka u pacijenata i zdravih kontrola bile jednake (151). Riehmanova studija u kojoj je pronađen hipofrontalitet u do tada antipsihoticima neliječenih pacijenata također je provedena pod aktivirajućim djelovanjem WCST (142).

Obzirom na adekvatnost, dostupnost i neinvazivnost TCDa niz je istraživanja BKP pod djelovanjem neurokognitivne aktivacije u pacijenata sa shizofrenijom proveden upravo tom metodom. Rezultati studija izrazito su nekonzistentni. Pa tako Feldmann i sur. pronalaze smanjenu BKP za vrijeme planiranja riješavanja zadataka u pacijenata oboljelih od shizofrenije (171). Dok zdrave kontrole pokazuju ubrzavanje protoka za vrijeme planiranja riješavanja težih zadataka taj obrazac izostaje u pacijenata sa shizofrenijom. Studija je uključivala 22 pacijenta s kroničnom shizofrenijom te je kao aktivirajuće zadatke koristila SOC i WCST. Sabri i sur. simultano su koristili PET i TCD u istraživanju krvnog protoka na uzorku od 11 pacijenata s kroničnom shizofrenijom prilikom aktivacije n-back testom (172). Njihovo je istraživanje pokazalo da zdrave kontrole pokazuju kontinuirani rast BKP kada su pod djelovanjem neurokognitivne aktivacije, za razliku od pacijenata koji pokazuju blago usporavanje protoka. Schuepbach i sur. su objavili dvije studije, na dva različita uzorka (169,170). Prva studija na uzorku od 11 pacijenata oboljelih od kronične shizofrenije kao aktivacijske testove koristila je TOH i WCST (169), a druga na uzorku od 15 pacijenata oboljelih od shizofrenije TMT-B (170). Zanimljivo prva studija pokazala je smanjenu BKP u frontalnom režnju za vrijeme aktivacije u odnosu na zdrave kontrole, a druga uvećanu BKP u odnosu na zdrave kotrole.

Valja uočiti da su je većina studija koja je analizirala BKP TCDom, u populaciji

oboljelih od shizofrenije rađena na uzorku pacijenata koji boluju od kronične shizofrenije te su niz godina izloženi djelovanju antipsihotika i deteorirajućoj naravi same bolesti. Osim što je uzorak u navedenim studijama neujednačen u fazi bolesti i trajanju te vrsti liječenja valja napomenuti i da je izrazito malen (n manji od 22).

1.12 Simptomi i BKP te utjecaj izloženosti osobito zahtjevnoj situaciji na simptome i BKP u pacijenata s PPE

Psihosocijalni stresori osim uloge trigera u razvoju i manifestaciji kliničke slike shizofrenije imaju i ulogu u pogoršanju simptoma u već razvijenoj kliničkoj slici shizofrenije (173).

U velikoj metaanalizi Dickerson i sur. (174) obuhvatili su 208 studija te analizirali vrste stresora i odgovor HHP osi tj. lučenja kortizola u zdravih sudionika. Svojim su istraživanjem ustanovili su da stresori koji predstavljaju nekontroliranu prijetnju važnim ciljevima kao i oni koji uključuju socijanu procjenu najviše utječu na promjenu kortizola i adrenokortikalnog hormona te da je vrijeme povratka na referentne vrijednosti najdulje. Stresore su podijelili u nekoliko kategorija: kognitivni zadaci, javni govor/verbalna interakcija, javni govor/kognitivni zadaci, izloženost buci, emocionalno inducirajući postupci.

Dokazano je da kategorije kognitivni zadaci, javni govor/verbalna interakcija, javni govor/kognitivni zadaci signifikatno podižu razine kortizola, pri čemu je promjena najizraženija u kombiniranoj kategoriji javnog govora i kognitivnih zadataka (174).

Iz toga možemo zaključiti da je izloženost neurokognitivnim zadacima predstavljala stresor kako pacijentima s PPE tako i zdravim kontrolama, tj. da ista predstavlja osobito zahtjevnu situaciju za ispitanike. No ako znamo da psihosocijalni stresori pogoršavaju

simptome shizofrenije postavlja se pitanje da li je razlika u BKP između pacijenata s PPE i zdravih kontrola dijelom korelirana pogoršanjem kognitivnih simptoma pacijenata s PPE uslijed izloženosti osobito zahtjevnoj situaciji.

2 HIPOTEZA

Neliječeni bolesnici s PPE imaju sniženu brzinu intrakranijskog krvnog protoka tijekom rješavanja neurokognitivnih testova u usporedbi sa populacijom bez psihičkih poremećaja.

3 CILJEVI RADA

3.1 Opći cilj

Istražiti promjene brzine krvnog protoka i čimbenike koji su s istim povezani kod pacijenata s PPE.

3.2 Specifični ciljevi

1) Usporediti brzinu krvnog protoka u pacijenata s PPE i zdravih kontrola.

2) Istražiti povezanost brzine protoka u glavnim intrakranijskim arterijama i težinu kliničke slike (objektivizirane korištenjem standardiziranih testova Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS) (175), Young Mania Rating Scale (YMRS)(176), Global assessment of functioning (GAF)(177).

3) Istražiti povezanost brzine protoka u glavnim intrakranijskim arterijama i stupanj osjetljivosti na izloženost zahtjevnoj situaciji (objektiviziran vrijednostima pulsa, te subjektivnom procjenom vizualnih analognih skala).

4 MATERIJALI I METODE

4.1 Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za psihijatriju te Klinici za neurologiju KBC Zagreb u periodu od siječnja 2016. do prosinca 2017. godine, u skladu s «Osnovama dobre kliničke prakse» i «Helsinškom deklaracijom». Svi sudionici istraživanja potpisali su informirani pristanak. Kada je pročitao obrazac informiranog pristanka, ispitanik je potpisao obrazac ukoliko je pristao na sudjelovanje u istraživanju i ako je u potpunosti razumio sadržaj obrasca. Liječnik psihijatar procijenio je sposobnost ispitanika za davanje informiranog pristanka. U istraživanje su bile uključene, do tada neliječene, osobe muškog i ženskog spola koje boluju od PPE s visokom vjerovatnošću da se radi o shizofreniji.

Biran je susljedni uzorak prema redoslijedu dolazaka bolesnika na ambulanti pregled ili prema redoslijedu prijema u bolnicu.

Kriteriji uključivanja za sudjelovanje u istraživanju bili su: 1) zadovoljeni DSM 5 kriteriji za dijagnozu shizofrenije, 2) dob ≥18 godina. Kriteriji neuključivanja biili su: 1) trudnoća ili laktacija, 2) somatska i neurološka oboljenja koja se očituju psihozom, 3) korištenje drugih lijekova koji mogu izazvati psihozu, 4) ovisnost o psihoaktivnim sredstvima, 5) liječenje antipsihoticima.

Kontrolnu populaciju činile su osobe bez psihijatrijske anamneze usporedive s uzorkom iz populacije oboljelih po dobi i spolu.

4.1.1 Potrebna veličina uzorka

Na temelju ulaznih parmetara iz našeg pilot istraživanja, ciljane statističke snage od 80% i razine statističke značajnosti od $p<0,05$, napravljena je formalna analiza potrebne veličine uzorka kojom je procijenjeno da uz najviše 10% pogrešno prikupljenih podataka, incijalno trebamo 41 sudionika u svakoj skupini. U ispitivanje je na kraju uključeno 46 sudionika s PPE te 41 zdrava kontrola.

4.2 Metode istraživanja

Ispitivanje je provedeno unutar prvog tjedna hospitalizacije te je uključivalo:

1) Detaljan psihijatrijski intervju, uzimanje sociodemografskih podataka, kliničke upitnike: The positive and Negative Syndrom Scale, PANSS (175), Young Mania Rating Scale, YMRS (176), Global Assessment of Functioning, GAF(177).

2) TCD: Unutar dva tjedna od početka hospitalizacije učinilo se ultrazvučno snimanje krvnih žila mozga metodom transkranijske dopler ultrasonografije.

Pratili smo promjene BKP u srednjoj i prednjoj cerebralnoj areteriji tijekom provođenja neurokognitivne paradigme koja se sastoji od tri kogntivna zadatka te traje oko 25 minuta (Tablica 5). Početna faza je faza mirovanja od 180 sekundi u kojoj ispitanik sjedi mirno i gleda u zaslon računala na kojem se prikazuje konvencionalni „screen saver“ (Startfield, Microdoft Corp., USA). Nakon toga slijedi test zadržavanja daha (BHT) koji traje 30 sekundi, potom slijedi period od 120 sekundi kroz koji ispitanici nastave normalno disati. Između zadataka je faza mirovanja od dvije minute. Preliminarnim pilot testiranjima dokazano je da je taj period dovoljan da bi se BKP i

srčana frekvencija vratile na početne vrijednosti. Kognitivni zadaci osmišljeni su kako bi aktivirali čeone režnjeve: Test fonemičke verbalne fluentnosti (178), Stroop test (179) i TMT-B (180). Puls, krvni tlak i vizualna analogna skala anksioznosti mjereni su prije i poslije snimanja. Ultrazvučni pregled izveden je dvjema 2 MHz sondama pulsnim valom (PW) TCD uređajem tvrke Compumedics DWL, Singen, Njemačka, model Doppler-Boxx 2013 uz program za bilateralno monitoriranje spektara protoka. Sonde su postavlje bilateralno iznad transtemporalnog prozora s dubinom uzorkovanja od 55 do 60 mm što odgovara M1 segmentima srednjih cerebralnih arterija (125,181). Sonde su pričvršćene na mjestu standardnim naglavnim okvirom. Vremenska rezolucija uređaja je 0,01 s. Srednje vrijednosti BKP (SBKP) izračunate su automatski koristeći jednadžbu: SBKP = (Vsis + 2Vdis) / 3 gdje je Vsis = maksimum sistoličke brzine, a Vdis = maksimum dijastoličke brzine. S obzirom na značajnu razliku u stvarnim vrijednostima SBKP među sudionicima, koristili smo relativne SBKP (SBKPrel) za koje smo koristiti sljedeću jednadžbu: SBKPrel = (SBKPact / SBKPref)x 100 pri čemu je SBKPact stvarna SBKP tijekom promatranog intervala, a SBKPref je SBKP tijekom -15 do -3 s predstimulativnog perioda, odosno intervala za odmor (182,183).

Tablica 5. Trajanje pojedinih faza neurokognitivnog testiranja

Faza	Slideovi	Trajanje (sec)	Opis
1	1-5	170	Inicijalno mirovanje
2	6-9	14	Priprema za zadržavanje daha
3	10-39	30	Zadržavanje daha
4	40-41	120	Odmor nakon zadržavanja daha
5	42-45	28	Opis zadatka 1
6	46-48	5	Priprema za zadatak 1.1.
7	49-50	25	Zadatak 1.1.
8	51-53	5	Rezultat 1.1.
9	54-55	60	Odmor zakon zadatka 1.1.
10	56-58	5	Priprema za zadatak 1.2.
11	59-60	25	Zadatak 1.2.
12	61-63	5	Rezultat 1.2.
13	64-65	60	Odmor zakon zadatka 1.2.
14	66-68	5	Priprema za zadatak 1.3.
15	69-70	25	Zadatak 1.3.
16	71-73	5	Rezultat 1.3.
17	74-75	60	Odmor zakon zadatka 1.3.
18	76-78	5	Priprema za zadatak 1.4.
19	79-80	25	Zadatak 1.4.
20	81-83	5	Rezultat 1.4.
21	84-85	120	Odmor zakon zadatka 1.4.
22	86-88	24	Opis zadatak 2.
23	89-90	2	Priprema za zadatak 2.1.
24	91	25	Zadatak 2.1.
25	92-94	60	Odmor zakon zadatka 2.1.
26	95-96	2	Priprema za zadatak 2.2.
27	97	25	Zadatak 2.2.
28	98-100	60	Odmor zakon zadatka 2.2.
29	101-102	2	Priprema za zadatak 2.3.
30	103	25	Zadatak 2.3.
31	104-106	60	Odmor zakon zadatka 2.3.
32	107-108	2	Priprema za zadatak 2.4.
33	109	25	Zadatak 2.4.
34	110-112	60	Odmor zakon zadatka 2.4.
35	113-116	19	Opis zadatak 3.
36	117	45	Zadatak 3.
37	118-120	120	Odmor zakon zadatka 3.
38	121-122	2	Najava zadatka 4.
39	123-125	17	Priprema za zadatak 4.1.
40	126	30	Zadatak 4.1.
41	127-129	60	Odmor zakon zadatka 4.1.
42	130-132	17	Priprema za zadatak 4.2.
43	133	30	Zadatak 4.2.
44	134-135	6	Odmor zakon zadatka 4.2.

4.3 Statistička analiza

Izvornih 144.000 mjerenja u milisekundama promijenjeno je prije analize u 1.440 aritmetičkih sredina BKP tijekom razdoblja od jedne sekunde. Glavna analiza učinjena je na aritmetičkim sredinama BKP tijekom svake faze ispitivanja, dakle tijekom inicijalnog mirovanja, testa zadržavanja daha, mirovanja nakon zadržavanja daha, mirovanja prije izvršavanja svakog neurokognitivnog testa, tijekom izvršavanja svakog pojedinog testa i tijekom izvršavanja svih testova. Razlike između PPE i zdrave kontrolne skupine u BKP tijekom svake faze prikazane su kao aritmetičke sredine i standardne devijacije, kao apsolutne razlike aritmetičkih sredina te kao relativne razlike izračunate tako da je od BKP u PPE skupini oduzeta BKP u kontrolnoj skupini, a zatim taj rezultat podijeljen vrijednošću u kontrolnoj skupini. Univarijatne razlike testirane su pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke bez pretpostavke homogenosti varijance. Učinjena je i analiza osjetljivosti univarijatnog testiranja prosječne razlike u BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova na primijenjene statističke postupke i statistike. Univarijatna analiza osjetljivosti učinjena je tako što su umjesto aritmetičkih sredina i standardnih devijacija BKP izračunati medijani i interkvartilni rasponi, a umjesto Studentovog t-testa za neovisne uzorke, Mann-Whitney U test. Uz njega je kao standardizirana mjera veličine učinka prikazan r izračunat kao Z/korijen(n) gdje je Z standardizirani Mann-Whitney U statistik, a n broj ispitanika. Multivarijatna analiza razlika aritmetičkih sredina BKP u svakoj fazi učinjena je analizom kovarijance kojom su kontrolirani mogući zbunjujući učinci dobi, spola, godina školovanja i inicijalne BKP. Kao preduvjete metrijske smislenosti analize kovarijance ispitali smo homogenost nagiba pravaca regresije tako što smo testirali statističku značajnost

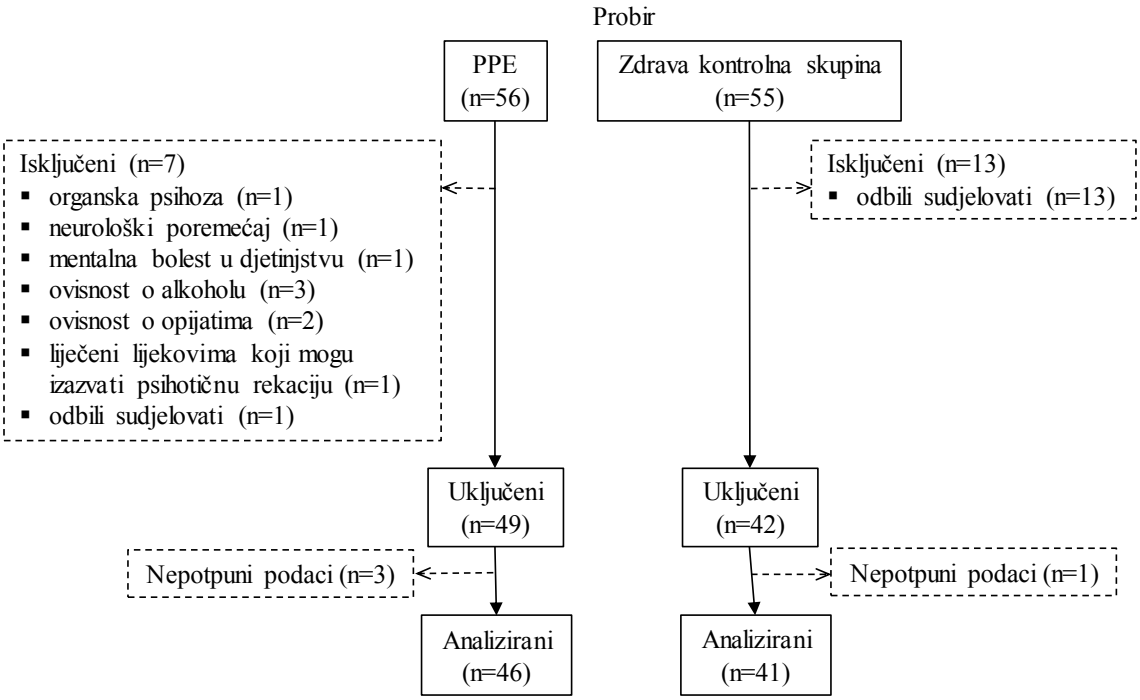
interakcija između naše dvije ispitivane skupine i unaprijed planiranih kovarijabli (dob, spol, godine školovanja te, u nekim analizama, inicijalna BKP). Linearnost povezanosti provjerili smo vizualnom inspekcijom točkastog dijagrama i analizom varijance te usporedbom koeficijenata determinacije (r^2) i kvadriranih Eta koeficijenata (η^2). Normalnosti raspodjela provjeravali smo Shapiro-Wilk testom, a homogenost varijanci Levenovim testom. Multivarijatna analiza osjetljivosti glavnih rezultata učinjena je kvantilnom regresijom. Relativnu promjenu BKP tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova u odnosu na mirovanje neposredno prije njih, izračunali smo tako što smo BKP tijekom mirovanja oduzeli od BKP tijekom izvršavanja testa pa je podijelili BKP tijekom mirovanja. Analizu povezanosti težine kliničke slike s BKP tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova te povezanosti relativnih promjena BKP tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova u odnosu na BKP tijekom mirovanja neposredno prije započinjanja izvršavanja testa, proveli smo Spearmanovom korelacijom rangova prilagođenom za dob, spol i obrazovanje ispitanika. Medijacijski utjecaj stresa na povezanost PPE s brzinom krvnog protoka napravili smo Baron & Kennyevim koracima uz izračun značajnosti bootstraping metodom Preachera i Hayesa kako je implementirana u makro programu „Process“ verzija 2.16.2 Andrewea F. Hayesa, 2013. i modeliranjem strukturnih jednadžbi. Razina statističke značajnosti određena je na $p<0,05$ i sve intervale pouzdanosti dali smo na 95%-tnoj razini.Korekcija za višestruka testiranja napravljena je sekvencijalnom Holm-Bonferronijevom korekcijom samo kod statistički značajnih rezultata kod našeg drugog i trećeg specifičnog cilja, odnosno u analizi naših sekundarnih ishoda. Analiza primarnih, unaprijed planiranih ishoda nije korigirana za višestruka testiranja jer bismo takvim postupkom neopravdano povećali rizik lažno negativnih rezultata, pogrešku tip

II.. Statistička analiza podataka napravljena je u programu NCSS 12 Statistical Software (2018). NCSS, LLC. Kaysville,Utah,USA,ncss.com/software/ncss

5 REZULTATI

5.1 Opis uzorka

Probir za uključivanje u ispitivanje obuhvatio je 56 bolesnika s dijagnosticiranom PPE te 55 zdravih sudionika (Slika 5). U skupini bolesnika s PPE isključeno je njih sedam radi organske psihoze, neurološkog poremećaja, mentalne bolesti u djetinjstvu, ovisnosti o alkoholu ili opijatima, radi liječenja lijekovima koji mogu izazvati psihotičnu reakciju. Jedan bolesnik odbio je sudjelovati. U kontrolnoj populaciji sudjelovanje je odbilo četvoro potencijalnih sudionika. Od uključenih 49 bolesnika s PPE kod njih troje podaci o krvnom protoku nisu bili pravilno prikupljeni. Takav slučaj dogodio se i kod jednog sudionika iz kontrolne skupine. Na kraju smo analizirali podatke o 46 bolesnika s PPE i 41 zdravog ispitanika u kontrolnoj skupini.



Slika 5. Tijek uključivanja sudionika ispitivanja

Dvije su skupine bile izrazito različite u odnosu na spol, dob, obrazovanje i samoprezentirani stres (Tablica 6). Zato smo potencijalni zbunjujući učinak tih varijabli kontrolirali multivarijantnim statističkim analizama. Naše dvije studijske skupine bile su usporedive s obzirom na dominantnu ruku, EHI augmentacijski indeks, arterijski krvni tlak i puls.

Tablica 6. Sociodemografske i kliničke karakteristike sudionika

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)
Spol, n (%)		
muški	25 (54,3)	14 (34,1)
ženski	21 (45,7)	28 (66,7)
Dob (u godinama)	26 (21-34)	30 (25-34)
Godina obrazovanja	12 (12-16)	18 (16-18)
Dominantna ruka: desna, n(%)	43 (93,5)	38 (95,0)
Arterijski krvni tlak (mmHg)		
sistolički	120 (110-125)	117 (110-124)
dijastolički	80 (70-81)	77 (63-80)
Povišeni arterijski krvni tlak (sistolički>130 dijastolički >80 mmHg), n (%)	11 (23,9)	11 (27,5)
Puls (bpm)	80 (73-99)	77 (70-83)
EHI augmentacijski indeks	87 (67-100)	87 (68-100)
Samoprocijenjeni stres (VAS ljestvica)	29 (9-51)	20 (3-35)
PANSS ukupni rezultat	107 (88-118)	
Pojedine PANSS ljestvice		
pozitivni simptomi	26 (22-32)	
negativni simptomi	26 (22-30)	
generalni simptomi	54 (47-58)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije naznačeno

5.2 Inicijalna BKP prije početka neurokognitivnog testiranja

5.2.1 Tijekom inicijalnog mirovanja

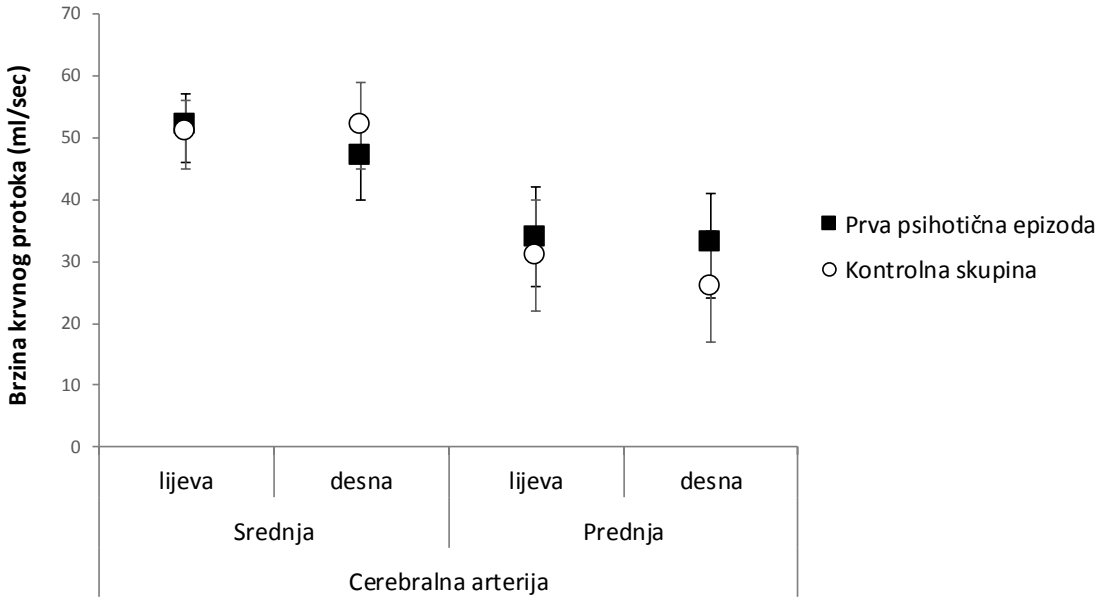
Nisu uočene statistički značajne razlike između PPE i kontrolne skupine u BKP tijekom inicijalnog mirovanja prije početka neurokognitivnog testiranja niti univarijatno, niti nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje niti u jednoj od četiri cerebralne arterije (Tablica 7, Slika 6).

Tablica 7. Brzina krvnog protoka tijekom inicijalnog mirovanja

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Univarijatno, x̄ (SD)					
Srednja cerebralna arterija					
desna	47 (18,8)	52 (19,0)	-5	-10%	0,246
lijeva	51 (17,8)	52 (16,6)	-1	-2%	0,650
Prednja cerebralna arterija					
desna	33 (19,0)	27 (21,3)	6	22%	0,628
lijeva	35 (19,3)	30 (19,4)	5	17%	0,227
Multivarijatno, prilagođena x̄ (95% CI)*					
Srednja cerebralna arterija					
desna	47 (40-53)	52 (45-59)	-5	-10%	0,285
lijeva	52 (46-57)	51 (45-56)	1	-2%	0,941
Prednja cerebralna arterija					
desna	33 (24-41)	26 (17-35)	7	27%	0,298
lijeva	34 (26-42)	31 (22-40)	3	10%	0,665

Kratice: x̄ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke i bez pretpostavke homogenosti varijance, multivarijatno izračunata pomoću analize kovarijance

* Prilagođeno za dob, spol i obrazovanje



Slika 6. Brzina krvnog protoka tijekom inicijalnog mirovanja; kvadrat i krug predstavljaju aritmetičke sredine prilagođene za dob, spol i obrazovanje, crte pogreške predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti

5.2.2 Tijekom testa zadržavanja daha

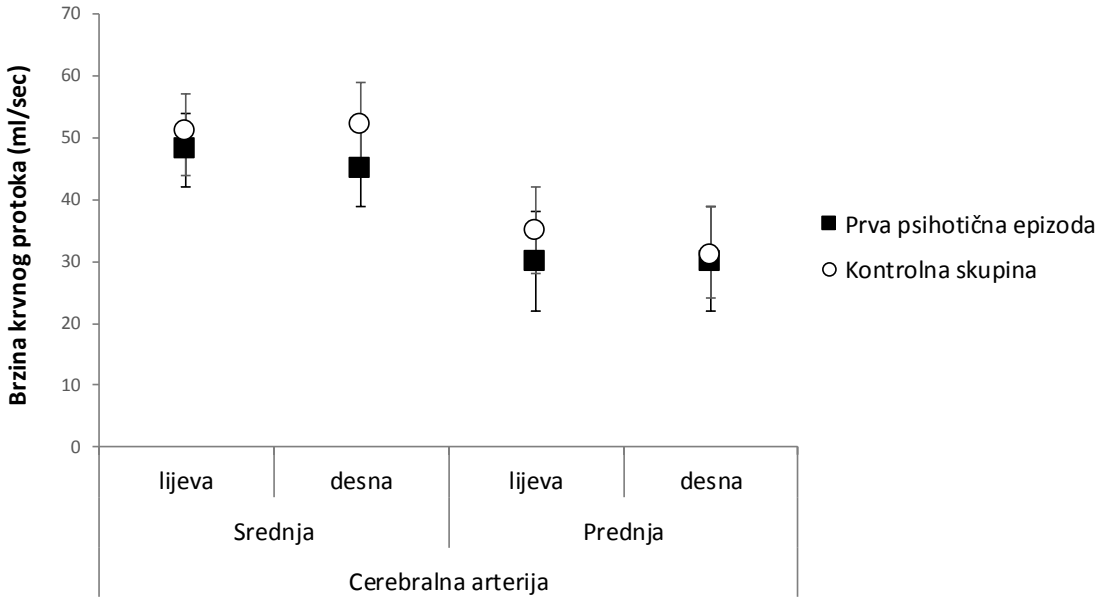
Tijekom provođenja testa zadržavanja daha niti na jednoj od četiri proučavane arterije nisu uočene statistički značajne razlike između PPE i kontrolne skupine u BKP niti univarijatno, niti nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje (Tablica 8, Slika 7).

Tablica 8. Brzina krvnog protoka tijekom testa zadržavanja daha

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Univarijatno, x̄ (SD)					
Srednja cerebralna arterija					
desna	46 (18,4)	51 (19,9)	-5	-10%	0,238
lijeva	47 (18,7)	52 (16,8)	-5	-10%	0,152
Prednja cerebralna arterija					
desna	31 (20,1)	32 (23,6)	-1	-3%	0,234
lijeva	32 (17,7)	34 (20,3)	-2	-6%	0,896
Multivarijatno, prilagođena x̄ (95% CI)*					
Srednja cerebralna arterija					
desna	45 (39-52)	52 (45-59)	-7	-13%	0,236
lijeva	48 (42-54)	51 (44-57)	-3	-6%	0,621
Prednja cerebralna arterija					
desna	30 (22-39)	31 (24-39)	-1	-3%	0,841
lijeva	30 (22-38)	35 (28-42)	-5	-14%	0,412

Kratice: x̄ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke i bez pretpostavke homogenosti varijance, multivarijatno izračunata pomoću analize kovarijance

* Prilagođeno za dob, spol i obrazovanje



Slika 7. Brzina krvnog protoka tijekom testa zadržavanja daha; kvadrat i krug predstavljaju aritmetičke sredine prilagođene za dob, spol i obrazovanje, crte pogreške predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti

5.2.3 Nakon testa zadržavanja daha

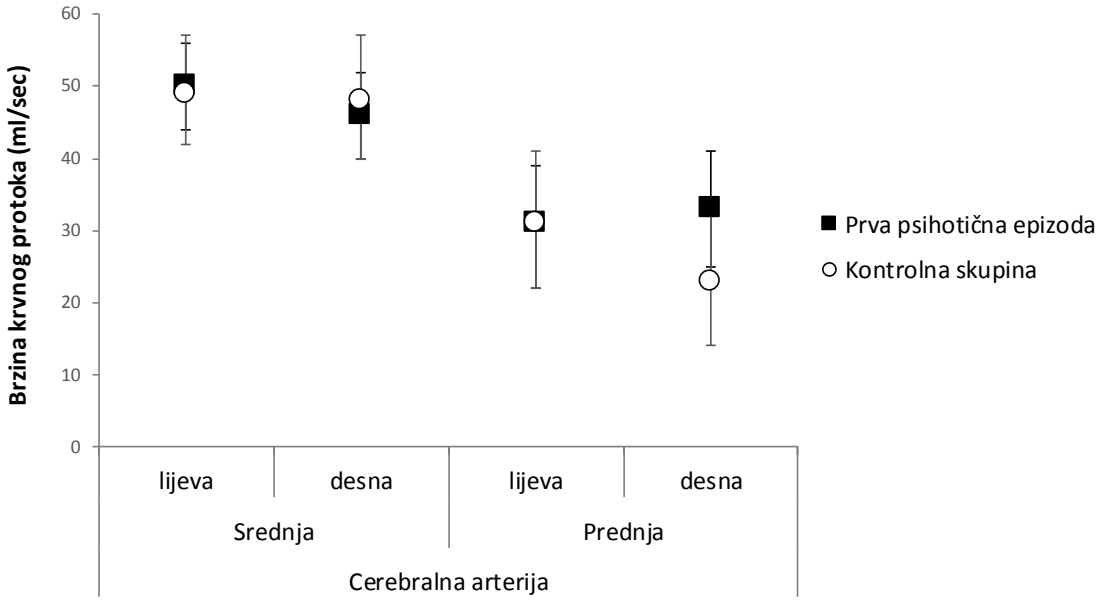
Tijekom mirovanja neposredno nakon testa zadržavanja daha, a prije početka neurokognitivnog testiranja, niti jednoj od četiri proučavane arterije nisu uočene statistički značajne razlike između PPE i kontrolne skupine u BKP niti univarijatno, niti nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje (Tablica 9, Slika 8).

Tablica 9. Brzina krvnog protoka nakon testa zadržavanja daha

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Univarijatno, $\bar{x}$ (SD)					
Srednja cerebralna arterija					
desna	47 (18,5)	48 (17,8)	-1	-2%	0,832
lijeva	50 (17,1)	50 (16,8)	0	0%	0,939
Prednja cerebralna arterija					
desna	33 (18,5)	25 (21,9)	8	32%	0,931
lijeva	33 (18,9)	30 (20,0)	3	10%	0,143
Multivarijatno, prilagođena $\bar{x}$ (95% CI)*					
Srednja cerebralna arterija					
desna	46 (40-52)	48 (40-57)	-2	-4%	0,717
lijeva	50 (44-56)	49 (42-57)	1	2%	0,830
Prednja cerebralna arterija					
desna	33 (25-41)	23 (14-32)	10	43%	0,167
lijeva	31 (22-39)	31 (22-41)	0	0%	0,954

Kratice: $\bar{x}$ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke i bez pretpostavke homogenosti varijance, multivarijatno izračunata pomoću analize kovarijance

* Prilagođeno za dob, spol i obrazovanje



Slika 8. Brzina krvnog protoka nakon testa zadržavanja daha; kvadrat i krug predstavljaju aritmetičke sredine prilagođene za dob, spol i obrazovanje, crte pogreške predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti

5.3 Prosječna BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova

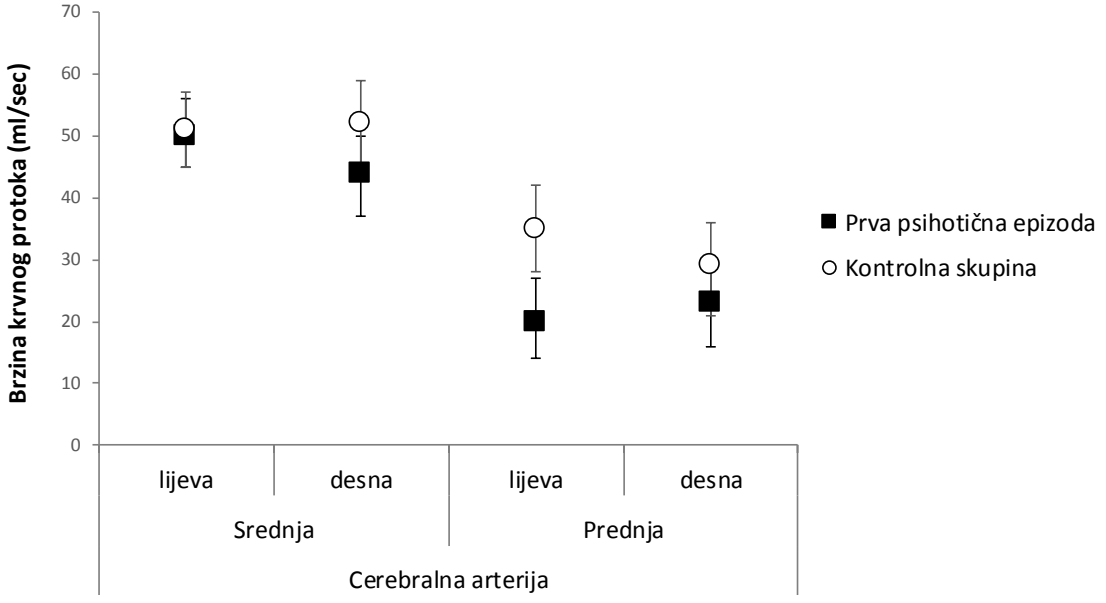
Prosječna BKP tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova bila je statistički značajno niža u PPE nego u kontrolnoj skupini u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji (Tablica 10, Slika 9). Rezultati univarijatne analize osjetljivosti bili su posve sukladni rezultatima izvorne univarijatne analize. BKP u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji bila je statistički značajno niža (Mann-Whitney test, U=683; Z=-2,37; p=0,018; r=0,25), dok ostale razlike nisu bile statistički značajne. Multivarijatna analiza osjetljivosti učinjena je kvantilnom regresijom. Rezultati su bili sukladni parametrijskoj multivarijatnoj analizi. Medijan BKP tijekom izvršavanja svih zadataka, prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja, bio je statistički značajno niži u PPE nego u kontrolnoj skupini. U PPE skupini iznosio je M_d=16.8 ($CI_{95\%}$ 7.8-25.8), a u kontrolnoj M_d=38.0 ($CI_{95\%}$ 28.3-47.7) (p=0.021).

Tablica 10. Prosječna brzina krvnog protoka tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Univarijatno, x̄ (SD)					
Srednja cerebralna arterija					
desna	45 (20,5)	51 (17,0)	-6	-12%	0,114
lijeva	49 (18,3)	53 (16,7)	-4	-8%	0,261
Prednja cerebralna arterija					
desna	24 (21,5)	28 (21,0)	-4	-14%	0,338
lijeva	23 (20,7)	33 (20,3)	-10	-30%	0,030
Multivarijatno, prilagođena x̄ (95% CI)*					
Srednja cerebralna arterija					
desna	44 (37-50)	52 (45-59)	-8	-15%	0,099
lijeva	50 (45-56)	51 (45-57)	-1	-2%	0,917
Prednja cerebralna arterija					
desna	23 (16-30)	29 (21-36)	-6	-21%	0,314
lijeva	20 (14-27)	35 (28-42)	-15	-43%	0,009

Kratice: x̄ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke i bez pretpostavke homogenosti varijance, multivarijatno izračunata pomoću analize kovarijance

* Prilagođeno za dob, spol i obrazovanje



Slika 9. Prosječna brzina krvnog protoka tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; kvadrat i krug predstavljaju aritmetičke sredine prilagođene za dob, spol i obrazovanje, crte pogreške predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti

5.4 Razlika u BKP tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova

5.4.1 Univarijatna analiza

BKP tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova nije univarijatno bila statistički značajno različita između PPE i zdrave, kontrolne skupine niti u jednoj proučavanoj cerebralnoj arteriji (Tablica11).

Tablica 11. Brzina krvnog protoka tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Desna srednja cerebralna arterija					
Desna					
Test fonemičke verbalne fluentnosti	46 (18,9)	51 (17,6)	-5	-10%	0,168
Stroop test	45 (20,2)	51 (17,8)	-6	-12%	0,157
Trial making test	47 (22,7)	52 (18,1)	-5	-10%	0,358
Foot tapping test	46 (22,5)	50 (16,6)	-4	-8%	0,465
Lijeva					
Test fonemičke verbalne fluentnosti	50 (17,2)	53 (16,8)	-3	-6%	0,494
Stroop test	49 (17,3)	52 (17,7)	-3	-6%	0,470
Trial making test	53 (17,8)	54 (17,4)	-1	-2%	0,940
Foot tapping test	46 (22,5)	50 (16,6)	-4	-8%	0,698
Prednja cerebralna arterija					
Desna					
Test fonemičke verbalne fluentnosti	32 (18,9)	30 (21,4)	2	7%	0,636
Stroop test	30 (19,4)	28 (20,6)	2	7%	0,715
Trial making test	37 (20,4)	32 (20,3)	5	16%	0,230
Foot tapping test	35 (19,0)	30 (19,4)	5	17%	0,258
Lijeva					
Test fonemičke verbalne fluentnosti	34 (17,8)	36 (20,1)	-2	-6%	0,818
Stroop test	30 (18,7)	34 (19,2)	-4	-12%	0,311
Trial making test	32 (20,7)	36 (19,3)	-4	-11%	0,873
Foot tapping test	31 (20,2)	34 (18,6)	-3	-9%	0,551

Kratice: $\bar{x}$ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke i bez pretpostavke homogenosti varijance, multivarijatno izračunata pomoću analize kovarijance.

5.4.2 Multivarijatna analiza

Ni nakon prilagodbe BKP za dob, spol i godine obrazovanja analizom kovarijance, između PPE i kontrolne skupine nismo uočili statistički značajne razlike niti u jednoj proučavanoj cerebralnoj arteriji (Tablica 12).

Tablica 12. Brzina krvnog protoka tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Desna srednja cerebralna arterija					
Desna					
Test fonemičke verbalne fluentnosti	45 (39-51)	52 (46-59)	-7	-13%	0,140
Stroop test	44 (38-50)	52 (45-59)	-8	-15%	0,102
Trial making test	46 (39-53)	54 (47-61)	-8	-15%	0,167
Foot tapping test	44 (38-51)	51 (44-58)	-7	-14%	0,225
Lijeva					
Test fonemičke verbalne fluentnosti	51 (46-57)	52 (46-58)	-1	-2%	0,915
Stroop test	50 (44-56)	51 (45-57)	-1	-2%	0,839
Trial making test	54 (48-60)	53 (47-59)	1	2%	0,771
Foot tapping test	52 (46-58)	50 (44-56)	2	4%	0,613
Prednja cerebralna arterija					
Desna					
Test fonemičke verbalne fluentnosti	31 (23-39)	30 (22-37)	1	3%	0,788
Stroop test	29 (22-37)	29 (21-36)	0	0%	0,930
Trial making test	36 (28-44)	33 (25-40)	3	8%	0,625
Foot tapping test	33 (25-41)	31 (24-38)	2	6%	0,699
Lijeva					
Test fonemičke verbalne fluentnosti	32 (24-39)	37 (30-44)	-5	-14%	0,339
Stroop test	28 (21-36)	36 (29-43)	-8	-22%	0,210
Trial making test	30 (22-38)	38 (31-45)	-8	-21%	0,193
Foot tapping test	28 (21-36)	36 (29-43)	-8	-22%	0,222

Kratice: $\bar{x}$ = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke i bez pretpostavke homogenosti varijance, multivarijatno izračunata pomoću analize kovarijance

5.5 Razlika u BKP tijekom izvršavanja pojedinih zadataka pojedinih neurokognitivnih testova

5.5.1 Srednja cerebralna arterija

5.5.1.1 Univarijatna analiza

Univarijatnom analizom, u srednjoj cerebralnoj arteriji nismo uočili statistički značajne razlike u BKP između PPE i kontrolne skupine prilikom izvršavanja pojedinih zadataka pojedinih neurokognitivnih testova (Tablica 13).

Tablica 13. Brzina krvnog protoka u srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja pojedinih zadataka pojedinih neurokognitivnih testova

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Desna					
Inicijalno nakon zadržavanja daha	47 (18,5)	48 (17,8)	-1	-2%	0,831
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	48 (19,0)	54 (18,7)	-6	-13%	0,121
Zadatak 2	45 (19,6)	51 (18,1)	-6	-13%	0,148
Zadatak 3	45 (18,8)	51 (16,9)	-5	-12%	0,158
Zadatak 4	44 (19,9)	50 (17,4)	-6	-14%	0,134
Stroop test					
Zadatak 1	46 (21,2)	50 (18,0)	-5	-10%	0,273
Zadatak 2	45 (21,0)	51 (18,0)	-6	-14%	0,140
Zadatak 3	45 (20,1)	51 (18,3)	-7	-15%	0,111
Zadatak 4	45 (19,7)	50 (17,5)	-4	-10%	0,274
Trial making test	47 (22,7)	52 (18,1)	-5	-11%	0,263
Foot tapping test					
Zadatak 1	44 (23,9)	52 (18,2)	-8	-18%	0,091
Zadatak 2	45 (23,0)	50 (15,9)	-4	-10%	0,305
Lijeva					
Inicijalno nakon zadržavanja daha	50 (17,1)	50 (16,8)	0	-1%	0,939
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	52 (19,2)	56 (17,6)	-4	-8%	0,279
Zadatak 2	49 (19,1)	53 (17,4)	-4	-8%	0,346
Zadatak 3	48 (18,6)	52 (16,2)	-4	-8%	0,284
Zadatak 4	49 (17,2)	52 (17,1)	-4	-7%	0,334
Stroop test					

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Zadatak 1	51 (18,2)	52 (17,7)	-1	-2%	0,815
Zadatak 2	50 (17,5)	53 (18,4)	-3	-6%	0,425
Zadatak 3	47 (18,1)	52 (18,1)	-5	-11%	0,197
Zadatak 4	48 (16,6)	51 (17,5)	-3	-5%	0,484
Trial making test	53 (17,8)	54 (17,4)	-1	-1%	0,842
Foot tapping test					
Zadatak 1	52 (18,2)	55 (18,2)	-3	-5%	0,478
Zadatak 2	48 (18,8)	52 (17,1)	-4	-8%	0,338

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija)

Kratice: Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke i bez pretpostavke homogenosti varijance

5.5.1.2 Multivarijatna analiza

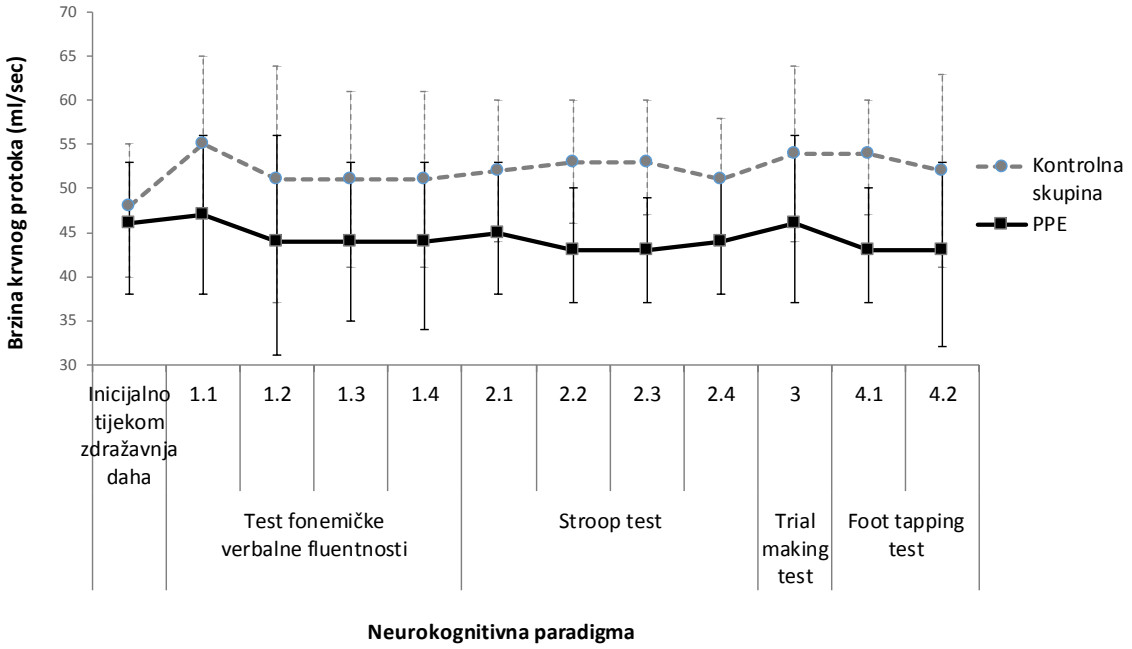
Niti nakon prilagodbe za spol, dob i obrazovanje analizom kovarijance, u srednjoj cerebralnoj arteriji nismo uočili statistički značajne razlike u BKP između PPE i kontrolne skupine tijekom izvršavanja pojedinih zadataka pojedinih neurokognitivnih testova (Tablica 14, Slika 10, Slika 11).

Tablica 14**.** Brzina krvnog protoka u srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja pojedinih zadataka pojedinih neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje

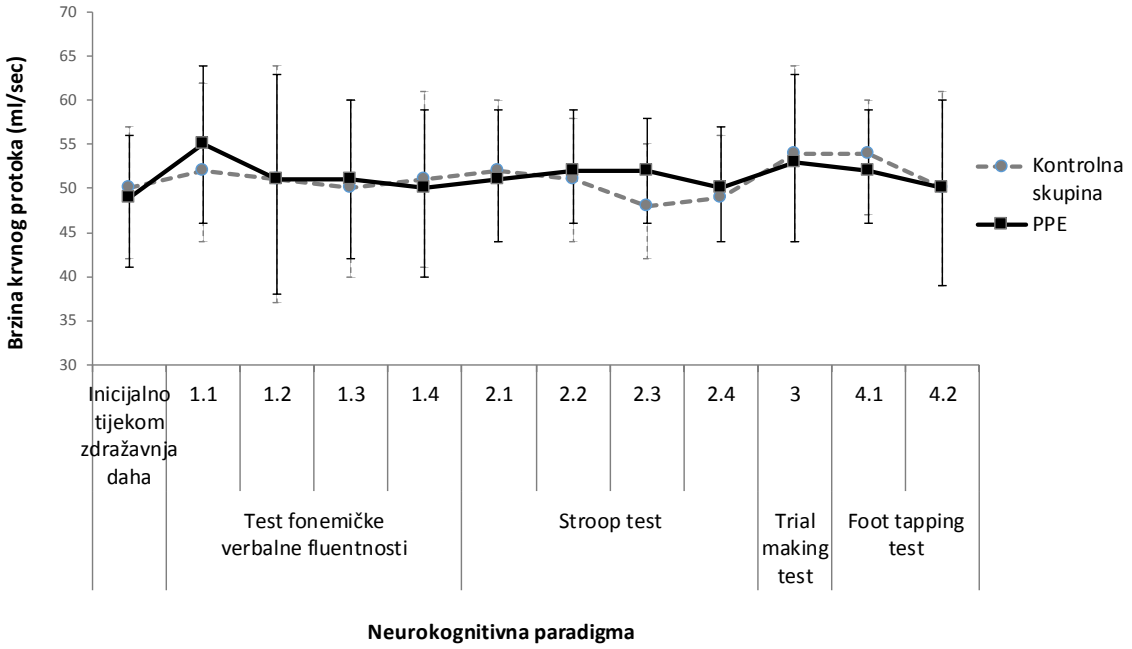
	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p	η^2
Desna						
Inicijalno nakon zadržavanja daha	46 (40-52)	48 (40-57)	-2	-4%	0.717	0,00
Test fonemičke verbalne fluentnosti						
Zadatak 1	47 (40-53)	55 (48-62)	-8	-15%	0,120	0,03
Zadatak 2	44 (38-50)	51 (45-58)	-7	-14%	0,143	0,03
Zadatak 3	44 (38-50)	51 (45-58)	-7	-14%	0,139	0,03
Zadatak 4	44 (37-50)	51 (44-57)	-7	-14%	0,162	0,02
Stroop test						
Zadatak 1	45 (38-51)	52 (45-58)	-7	-13%	0,199	0,02
Zadatak 2	43 (37-50)	53 (46-60)	-10	-19%	0,081	0,04
Zadatak 3	43 (37-49)	53 (46-60)	-10	-19%	0,060	0,04
Zadatak 4	44 (38-50)	51 (45-58)	-7	-14%	0,126	0,03
Trial making test	46 (39-53)	54 (47-61)	-8	-15%	0,167	0,02
Foot tapping test						
Zadatak 1	43 (36-50)	54 (46-61)	-11	-20%	0,079	0,04
Zadatak 2	43 (37-50)	52 (45-59)	-9	-17%	0,109	0,03
Lijeva						
Inicijalno nakon zadržavanja daha	50 (45-56)	49 (42-57)	1	2%	0,837	0,00
Test fonemičke verbalne fluentnosti						
Zadatak 1	52 (46-58)	55 (49-62)	-3	-5%	0,552	0,00
Zadatak 2	51 (45-57)	51 (44-57)	0	0%	0,971	0,00
Zadatak 3	50 (44-56)	51 (44-57)	-1	-2%	0,894	0,00
Zadatak 4	51 (45-56)	50 (44-56)	1	2%	0,873	0,00
Stroop test						
Zadatak 1	52 (46-58)	51 (45-57)	1	2%	0,749	0,00
Zadatak 2	51 (45-56)	52 (45-58)	-1	-2%	0,844	0,00
Zadatak 3	48 42-54)	52 (45-58)	-4	-8%	0,495	0,01
Zadatak 4	49 (44-55)	50 (44-56)	-1	-2%	0,821	0,00
Trial making test	54 (48-60)	53 (47-59)	1	2%	0,771	0,00
Foot tapping test						
Zadatak 1	54 (48-60)	52 (46-59)	2	4%	0,787	0,00
Zadatak 2	50 (44-56)	50 (44-57)	0	0%	0,908	0,00

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (95%-tni interval pouzdanosti) prilagođeni za spol, dob i obrazovanje

Kratice: Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću analize kovarijance; η^2 = parcijalni kvadrat η koeficijenta dan kao standardizirana mjera veličine učinka



Slika 10. Brzina krvnog protoka u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja pojedinih zadataka neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti



Slika 11. Brzina krvnog protoka u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja pojedinih zadataka neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti

5.5.2 Prednja cerebralna arterija

5.5.2.1 Univarijatna analiza

Univarijatnom analizom, u prednjoj cerebralnoj arteriji nismo uočili statistički značajne razlike u BKP između PPE i kontrolne skupine prilikom izvršavanjapojedinih zadatakapojedinih neurokognitivnih testova (Tablica 15).

Tablica 15. Brzina krvnog protoka u prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja pojedinih zadatakapojedinih neurokognitivnih testova

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Desna					
Inicijalno nakon zadržavanja daha	33 (18,5)	25 (21,9)	8	23%	0,147
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	31 (20,0)	31 (23,0)	0	0%	0,992
Zadatak 2	31 (19,1)	31 (21,2)	0	0%	0,981
Zadatak 3	31 (18,5)	29 (20,6)	2	6%	0,663
Zadatak 4	31 (19,6)	29 (20,7)	2	7%	0,667
Stroop test					
Zadatak 1	28 (20,4)	28 (20,0)	0	1%	0,947
Zadatak 2	30 (20,0)	32 (20,3)	-2	-6%	0,710
Zadatak 3	31 (19,5)	30 (21,0)	1	4%	0,810
Zadatak 4	30 (18,1)	28 (20,3)	3	9%	0,542
Trial making test	37 (20,4)	32 (20,3)	5	15%	0,264
Foot tapping test					
Zadatak 1	35 (19,4)	32 (21,1)	3	9%	0,521
Zadatak 2	35 (19,0)	28 (19,8)	6	18%	0,190
Lijeva					
Inicijalno nakon zadržavanja daha	33 (18,9)	30 (20,0)	3	8%	0,601
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	35 (19,6)	37 (21,0)	-2	-5%	0,688
Zadatak 2	36 (17,6)	36 (19,8)	-1	-2%	0,869
Zadatak 3	34 (17,1)	35 (20,1)	-1	-2%	0,901
Zadatak 4	33 (17,0)	35 (19,2)	-3	-9%	0,504
Stroop test					
Zadatak 1	31 (19,8)	35 (18,9)	-4	-13%	0,378
Zadatak 2	30 (19,2)	34 (20,3)	-4	-15%	0,328
Zadatak 3	29 (19,1)	34 (19,8)	-6	-20%	0,210
Zadatak 4	29 (19,1)	33 (19,0)	-4	-14%	0,358
Trial making test	32 (20,7)	36 (19,3)	-4	-12%	0,422
Foot tapping test					
Zadatak 1	32 (20,8)	36 (20,4)	-4	-12%	0,446

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Zadatak 2	30 (19,7)	34 (18,0)	-4	-13%	0,410

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija)

Kratice: Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću Studentovog t-testa za neovisne uzorke i bez pretpostavke homogenosti varijance

5.5.2.2 Multivarijatna analiza

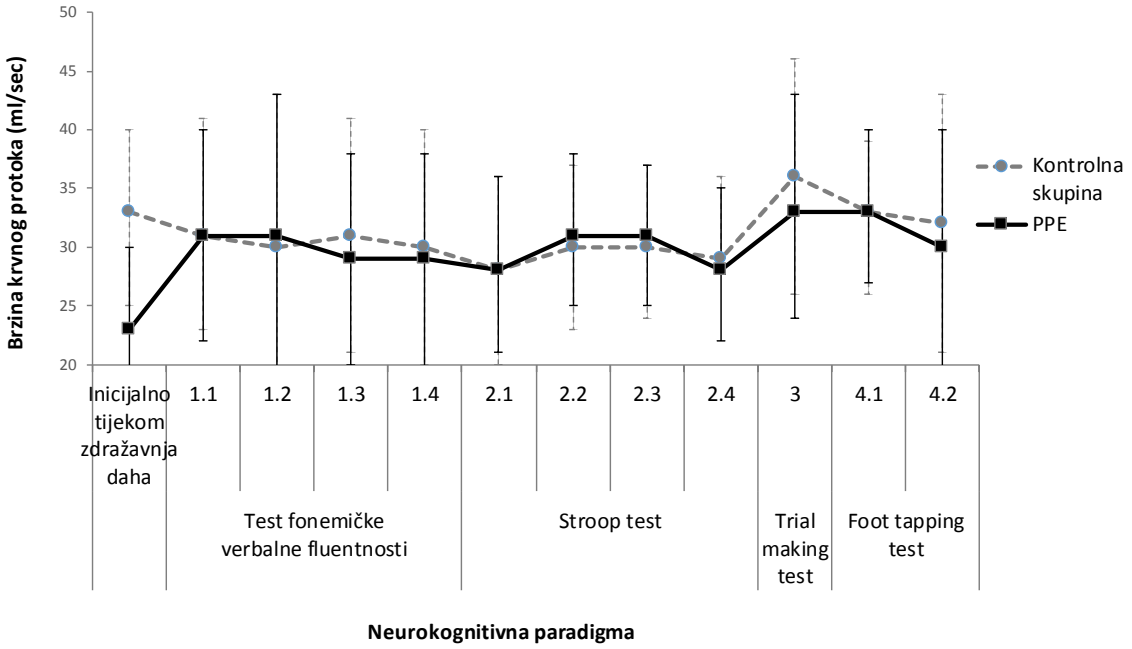
Niti nakon prilagodbe za spol, dob i obrazovanje analizom kovarijance, u prednjoj cerebralnoj arteriji nismo uočili statistički značajne razlike u BKP između PPE i kontrolne skupine (Tablica 16, Slika 12, Slika 13).

Tablica 16. Brzina krvnog protoka u prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja pojedinih zadatakapojedinih neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje

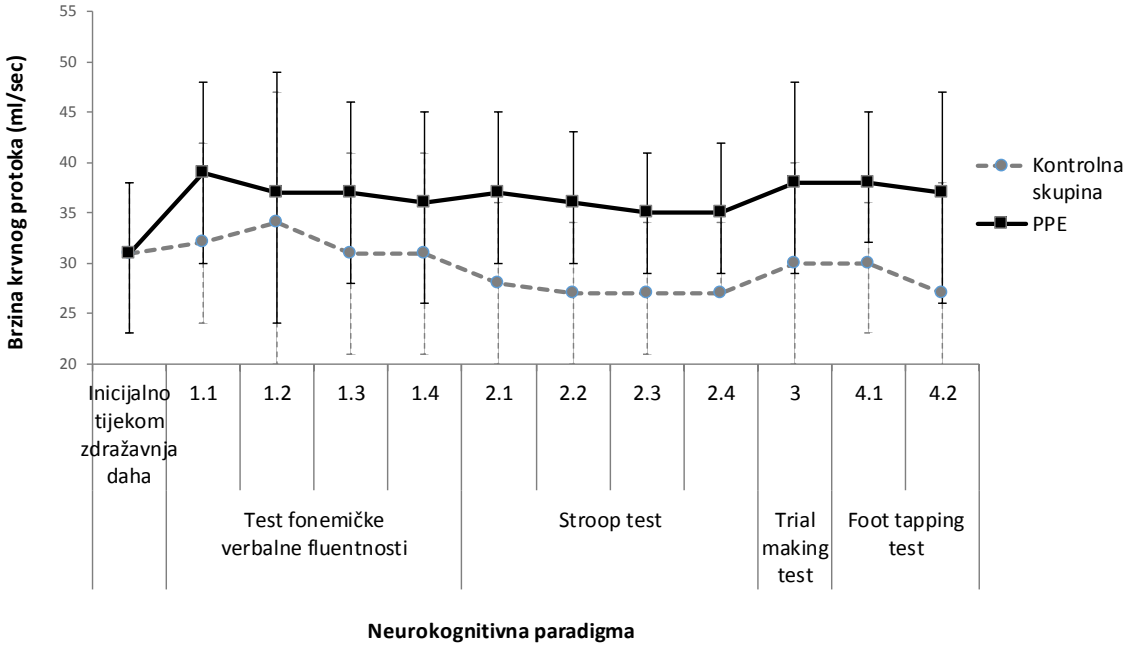
	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p	η^2
Desna						
Inicijalno nakon zadržavanja daha	33 (25-41)	23 (14-32)	10	43%	0,167	0,03
Test fonemičke verbalne fluentnosti						
Zadatak 1	31 (22-39)	31 (23-38)	0	0%	0,979	0,00
Zadatak 2	30 (23-38)	31 (24-38)	-1	-3%	0,887	0,00
Zadatak 3	31 (23-38)	29 (22-36)	2	7%	0,768	0,00
Zadatak 4	30 (23-38)	29 (22-36)	1	3%	0,819	0,00
Stroop test						
Zadatak 1	28 (21-35)	28 (21-36)	0	0%	0,942	0,00
Zadatak 2	30 (22-38)	31 (24-39)	-1	-3%	0,817	0,00
Zadatak 3	30 (22-38)	31 (23-38)	-1	-3%	0,921	0,00
Zadatak 4	29 (22-37)	28 (21-35)	1	4%	0,853	0,00
Trial making test	36 (28-44)	33 (25-40)	3	9%	0,625	0,00
Foot tapping test						
Zadatak 1	33 (25-42)	33 (25-40)	0	0%	0,933	0,00
Zadatak 2	32 (24-40)	30 (23-38)	2	7%	0,720	0,00
Lijeva						
Inicijalno nakon zadržavanja daha	31 (22-39)	31 (22-41)	0	0%	0,954	0,00
Test fonemičke verbalne fluentnosti						
Zadatak 1	32 (24-41)	39 (32-47)	-7	-18%	0,286	0,012
Zadatak 2	34 (26-41)	37 (31-44)	-3	-8%	0,510	0,01
Zadatak 3	31 (23-39)	37 (30-44)	-6	-16%	0,327	0,02
Zadatak 4	31 (24-39)	36 (29-43)	-5	-14%	0,402	0,01
Stroop test						
Zadatak 1	28 (21-35)	37 (30-44)	-9	-24%	0,135	0,03
Zadatak 2	27 (20-35)	36 (29-43)	-9	-25%	0,144	0,03
Zadatak 3	27 (20-35)	35 (28-43)	-8	-23%	0,172	0,03
Zadatak 4	27 (20-34)	35 (28-42)	-8	-23%	0,162	0,03
Trial making test	30 (22-38)	38 (31-45)	-8	-21%	0,193	0,03
Foot tapping test						
Zadatak 1	30 (22-38)	38 (30-45)	-8	-21%	0,230	0,02
Zadatak 2	27 (19-35)	37 (30-44)	-10	-27%	0,085	0,05

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (95%-tni interval pouzdanosti) prilagođeni za spol, dob i obrazovanje

Kratice: Δ = apsolutna razlika aritmetičkih sredina; Δ% = relativna razlika aritmetičkih sredina u odnosu na BKP u kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata pomoću analize kovarijance; η^2 = parcijalni kvadrat η koeficijenta dan kao standardizirana mjera veličine učinka



Slika 12. Brzina krvnog protoka u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja pojedinih zadataka neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti



Slika 13. Brzina krvnog protoka u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja pojedinih zadataka neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti

5.6 Promjena BKP između susljednih testova

5.6.1 Srednja cerebralna arterija

Statistički značajne razlike između PPE i zdrave kontrolne skupine u promjenama BKP u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji između dva susljedna neurokognitivna testa zabilježene su između sva četiri zadataka Testa fonemičke verbalne fluentnosti, između prvog i drugog zadatka Stroop testa te između TMT- B i prvog zadatka Foot tapping testa (Tablica 17, Slika 14). U svim tim slučajevima promjena je bila niža u PPE nego u zdravih kontrolnih skupina.

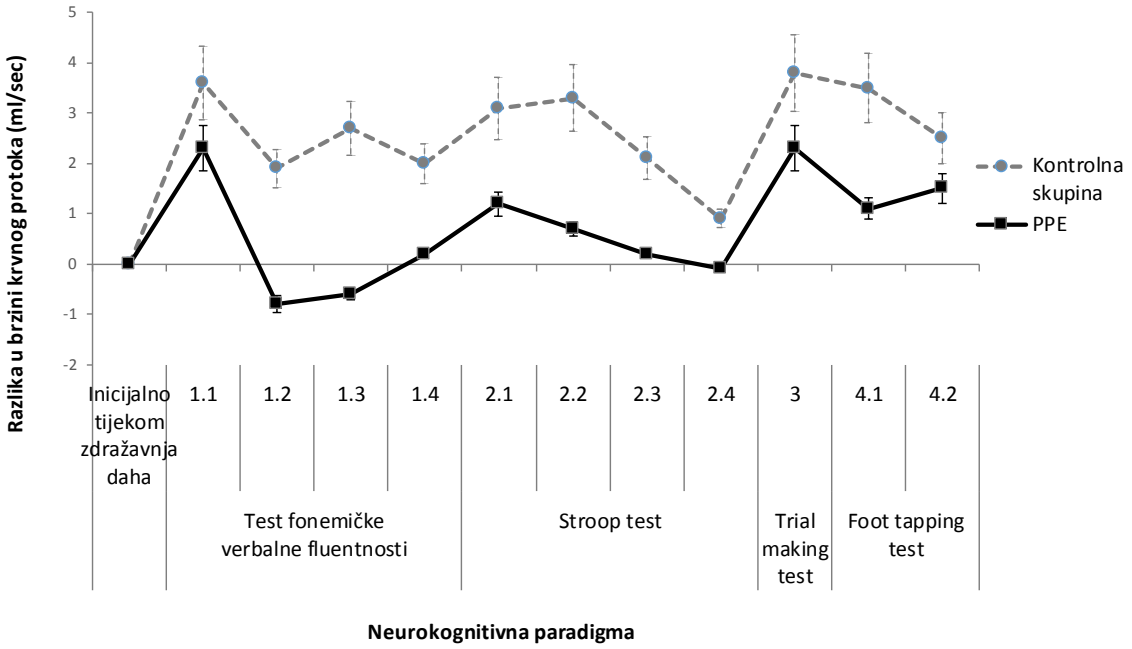
U lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji statistički značajne razlike između PPE i kontrolne skupine u promjenama MBFV uočene su između prvog i drugog te drugog i trećeg zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti,između posljednjeg testa fonemičke verbalne fluentnosti i prvog zadatka Strop testa te između prva tri zadatka Stroop testa (Tablica 17, Slika 15). U svim tim slučajevima manja promjena je zabilježena u PPE skupini.

Tablica 17. Promjena brzine krvnog protoka u srednjoj cerebralnoj arteriji između susljednih neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje

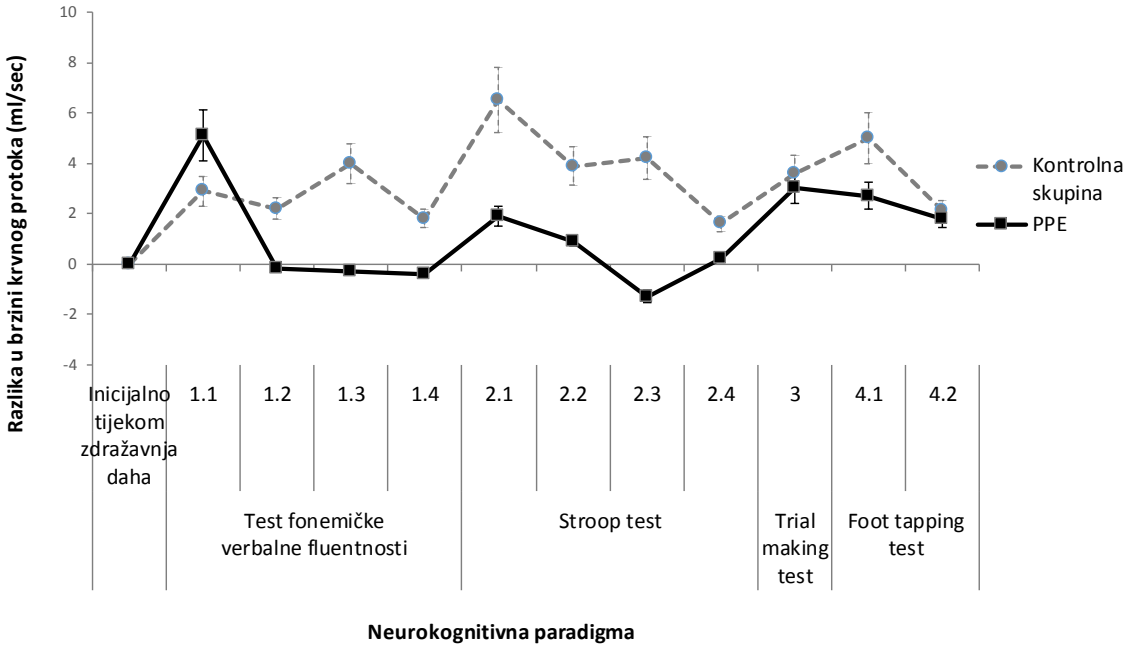
	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Desna					
Inicijalno nakon zadržavanja daha	0 (0-0)	0 (0-0)			
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	2,3 (0,2-4,4)	3,6 (1,3-5,9)	-1,3	-36%	0,483
Zadatak 2	-0,8 (-2,3-0,7)	1,9 (0,3-3,6)	-2,7	-142%	0,033
Zadatak 3	-0,6 (-1,9-0,6)	2,7 (1,4-4,0)	-3,3	-122%	0,001
Zadatak 4	0,2 (-0,8-1,2)	2,0 (0,9-3,2)	-1,8	-90%	0,044
Stroop test					
Zadatak 1	1,2 (-1,3-3,6)	3,1 (0,4-5,8)	-1,9	-61%	0,347
Zadatak 2	0,7 (-0,7-2,2)	3,3 (1,6-4,9)	-2,6	-79%	0,045
Zadatak 3	0,2 (-1,6-2,0)	2,1 (0,7-4,1)	-1,9	-90%	0,233
Zadatak 4	-0,1 (-1,6-1,5)	0,9 (-0,8-2,6)	-1,0	-111%	0,467
Trial making test	2,3 (-0,8-5,4)	3,8 (0,5-7,0)	-1,5	-39%	0,578
Foot tapping test					
Zadatak 1	1,1 (-0,2-2,4)	3,5 (2,1-5,0)	-2,4	-69%	0,038
Zadatak 2	1,5 (0,1-2,9)	2,5 (1,0-4,0)	-1,0	-40%	0,385
Lijeva					
Inicijalno tijekom zadržavanja daha	0 (0-0)	0 (0-0)			
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	5,1 (3,6-6,6)	2,9 (1,2-4,7)	2,2	76%	0,080
Zadatak 2	-0,2 (-1,6-1,2)	2,2 (0,7-3,7)	-2,4	-109%	0,036
Zadatak 3	-0,3 (-2,1-1,5)	4,0 (2,0-5,9)	-4,3	-108%	0,006
Zadatak 4	-0,4 (-2,2-1,4)	1,8 (-0,1-3,8)	-2,2	-122%	0,147
Stroop test					
Zadatak 1	1,9 (-0,6-4,5)	6,5 (3,8-9,3)	-4,6	-71%	0,036
Zadatak 2	0,9 (-0,6-2,5)	3,9 (2,3-5,6)	-3,0	-77%	0,025
Zadatak 3	-1,3 (-3,8-1,1)	4,2 (1,6-6,8)	-5,5	-131%	0,008
Zadatak 4	0,2 (-1,4-1,8)	1,6 (-0,1-3,4)	-1,4	-88%	0,293
Trial making test	3,0 (0,7-5,2)	3,6 (1,2-6,0)	-0,6	-17%	0,750
Foot tapping test					
Zadatak 1	2,7 (0,7-4,6)	5,0 (2,8-7,1)	-2,3	-46%	0,167
Zadatak 2	1,8 (0,5-3,1)	2,1 (0,6-3,5)	-0,3	-14%	0,829

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (95%-tni interval pouzdanosti) razlike između susljednih testova prilagođeno za dob, spol i obrazovanje

Kratice: Δ = apsolutna razlika prilagođenih aritmetičkih sredinja u PPE i kontrolnoj skupini; Δ% = relativna razlika prilagođenih aritmetičkih sredina između PPE i zdrave kontrolne skupine; p = statistička značajnost razlike izračunata analizom kovarijance



Slika 14. Promjena brzine krvnog protoka u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji između susljednih neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti



Slika 15. Promjena brzine krvnog protoka u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji između susljednih neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti

5.6.2 Prednja cerebralna arterija

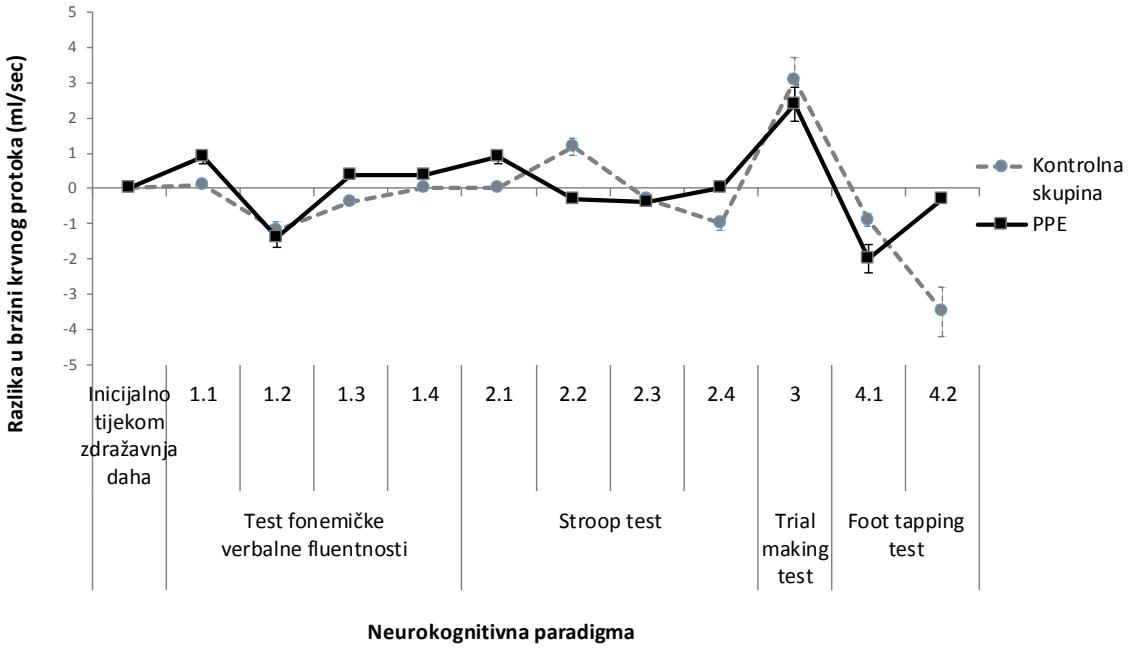
Kod prednje cerebralne arterije niti u jednom slučaju nismo uočili statistički značajne razlike između PPE i zdrave kontrolne skupine u promjenama BKP između dva susljedna neurokognitivna testa (Tablica 18, Slika 16, Slika 17).

Tablica 18. Promjena brzine krvnog protoka u prednjoj cerebralnoj arteriji između susljednih neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje

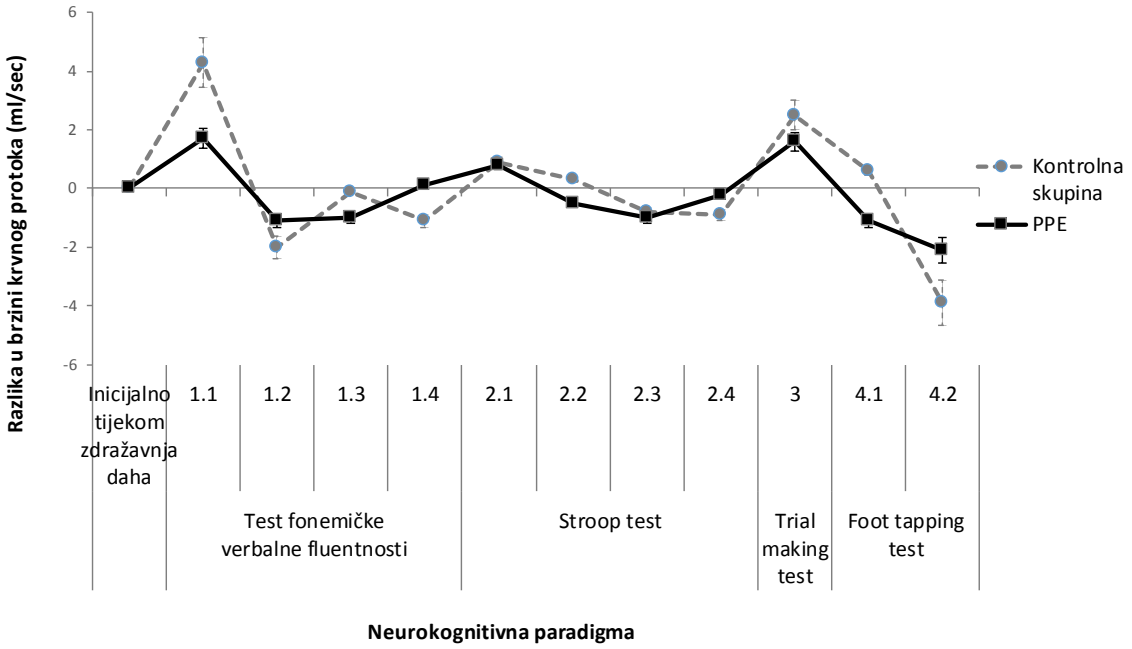
	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Desna					
Inicijalno nakon zadržavanja daha	0 (0-0)	0 (0-0)			
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	0,9 (-1,0-2,8)	0,08 (-1,9-2,1)	0,8	1000%	0,609
Zadatak 2	-1,4 (-2,7--0,1)	-1,2 (-2,6-0,2)	0,2	17%	0,824
Zadatak 3	0,4 (-0,7-21,4)	-0,4 (-1,5-0,8)	0,8	200%	0,298
Zadatak 4	0,4 (-0,6-1,3)	-0,0 (-1,0-1,0)	0,4	-	0,596
Stroop test					
Zadatak 1	0,9 (-0,4-2,1)	-0,0 (-1,3-1,3)	0,9	-	0,376
Zadatak 2	-0,3 (-1,6-1,0)	1,2 (-0,2-2,6)	-0,9	75%	0,172
Zadatak 3	-0,4 (-1,2-0,4)	-0,3 (-1,1-0,6)	0,1	33%	0,858
Zadatak 4	-0,0 (-1,4-1,4)	-1,0 (-2,6-0,5)	-1,0	100%	0,396
Trial making test	2,4 (-0,2-5,1)	3,1 (0,2-6,0)	-0,7	-23%	0,765
Foot tapping test					
Zadatak 1	-2,0 (-4,2-,2)	-0,9 (-3,3-1,5)	1,1	122%	0,545
Zadatak 2	-0,3 (-3,6-3,1)	-3,5 (-7,1-0,1)	-3,2	91%	0,251
Lijeva					
Inicijalno tijekom zadržavanja daha	0 (0-0)	0 (0-0)			
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	1,7 (0,0-3,4)	4,3 (2,5-6,1)	-2,6	-60%	0,064
Zadatak 2	-1,1 (-2,6-0,2)	-2,0 (-3,5--0,5)	-0,9	-45%	0,457
Zadatak 3	-1,0 (-2,6-0,5)	-0,1 (-1,8-1,6)	-0,9	900%	0,480
Zadatak 4	0,1 (-1,2-1,4)	-1,1 (-2,5-0,3)	-1,0	91%	0,246
Stroop test					
Zadatak 1	0,8 (-0,7-2,3)	0,9 (-0,7-2,5)	-0,1	-11%	0,937
Zadatak 2	-0,5 (-1,6-0,6)	0,3 (-0,8-1,5)	0,2	67%	0,356
Zadatak 3	-1,0 (-2,7-0,8)	-0,8 (-2,7-1,1)	0,2	25%	0,906
Zadatak 4	-0,2 (-1,2-0,8)	-0,9 (-2,0-0,2)	-0,7	-78%	0,396
Trial making test	1,6 (-0,9-4,1)	2,5 (-0,2-5,2)	-0,9	-36%	0,668
Foot tapping test					
Zadatak 1	-1,1 (-3,9-1,8)	0,6 (-2,5-3,7)	-0,5	-83%	0,497
Zadatak 2	-2,1 (-5,7-1,5)	-3,9 (-7,8-0,0)	-1,8	-46%	0,559

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (95%-tni interval pouzdanosti) razlike između susljednih testova prilagođeno za dob, spol i obrazovanje

Kratice: Δ = apsolutna razlika prilagođenih aritmetičkih sredinja u PPE i kontrolnoj skupini; Δ% = relativna razlika prilagođenih aritmetičkih sredina između PPE i zdrave kontrolne skupine; p = statistička značajnost razlike izračunata analizom kovarijance



Slika 16. Promjena brzine krvnog protoka u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji između susljednih neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti



Slika 17. Promjena brzine krvnog protoka u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji između susljednih neurokognitivnih testova, prilagođena za dob, spol i obrazovanje; crta pogreške predstavlja 95%-tni interval pouzdanosti

5.7 Promjena BKP između neurokognitivnih testova i faza mirovanja

5.7.1 Srednja cerebralna arterija

U srednjoj cerebralnoj arteriji promjene u BKP između pojedinih neurokognitivnih testova i faza mirovanja neposredno prije njih bile su statistički značajno različite između PPE i zdrave kontrolne skupine (Tablica 19).

Tablica 19. Promjena brzine krvnog protoka u srednjoj cerebralnoj arteriji između pojedinih neurokognitivnih testova i mirovanja prije njih, prilagođena za dob, spol i obrazovanje

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Desna					
Inicijalno nakon zadržavanja daha	0 (0-0)	0 (0-0)			
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	1,5 (-1,3-4,3)	3,2 (0,2-6,3)	-1,7	-53%	0,455
Zadatak 2	-5,5 (-12,0-0,9)	21,0 (13,9-28,1)	-15,5	-74%	<0,001
Zadatak 3	-3,5 (-0,6-2,5)	20,5 (13,9-27,1)	-17,0	-83%	<0,001
Zadatak 4	-3,0 (-9,2-3,2)	20,3 (13,5-27,1)	-17,3	-85%	<0,001
Stroop test					
Zadatak 1	-2,2 (-8,3-4,0)	21,6 (14,8-28,3)	-19,4	-90%	<0,001
Zadatak 2	-2,7 (-9,2-3,8)	21,9 (14,8-29,0)	-19,2	-88%	<0,001
Zadatak 3	-3,0 (-0,5-3,5)	21,9 (14,7-29,0)	-18,9	-86%	<0,001
Zadatak 4	-2,6 (-9,2-4,1)	20,7 (13,4-28,0)	-18,1	-87%	<0,001
Trial making test	-1,9 (-8,9-5,1)	23,6 (16,0-31,2)	-21,7	-92%	<0,001
Foot tapping test					
Zadatak 1	-3,3 (-10,0-3,5)	23,4 (16,0-30,8)	-20,1	-86%	<0,001
Zadatak 2	-0,6 (-6,6-5,5)	18,8 (12,2-25,4)	-18,2	-97%	<0,001
Lijeva					
Inicijalno tijekom zadržavanja daha	0 (0-0)	0 (0-0)			
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	3,1 (0,8-5,4)	4,1 (1,7-6,5)	-1,0	-24%	0,578
Zadatak 2	-2,9 (-9,2-3,5)	19,4 (12,6-26,2)	-16,5	-85%	<0,001
Zadatak 3	-3,1 (-9,3-3,1)	20,0 (13,4-26,6)	-16,9	-85%	<0,001
Zadatak 4	-2,5 (-9,0-4,1)	18,7 (11,8-25,6)	-16,2	-87%	<0,001
Stroop test					
Zadatak 1	-0,3 (-6,3-5,7)	20,0 (-13,6-26,4)	-19,7	-99%	<0,001
Zadatak 2	-2,1 (-8,5-4,4)	20,2 (13,3-27,1)	-18,1	-90%	<0,001
Zadatak 3	-3,6 (-10,0-2,8)	20,8 (14,0-27,6)	-17,2	-83%	<0,001
Zadatak 4	-2,3 (-8,8-4,2)	19,8 (12,9-26,6)	-17,5	-88%	<0,001

Trial making test	-0,2	(-6,7-6,3)	21,1	(14,2-28,0)	-20,9	-99%	<0,001
Foot tapping test							
Zadatak 1	0,1	(-6,6-6,7)	21,1	(14,0-28,1)	-21,0	-100%	<0,001
Zadatak 2	-1,6	(-7,5-4,2)	16,4	(10,2-22,7)	-14,8	-90%	<0,001

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (95%-tni interval pouzdanosti) razlike između susljednih testova prilagođeno za dob, spol i obrazovanje

Kratice: Δ = apsolutna razlika prilagođenih aritmetičkih sredinja u PPE i kontrolnoj skupini; Δ% = relativna razlika prilagođenih aritmetičkih sredina između PPE i zdrave kontrolne skupine; p = statistička značajnost razlike izračunata analizom kovarijance

5.7.2 Prednja cerebralna arterija

U prednjoj cerebralnoj arteriji, promjene u BKP između pojedinih neurokognitivnih testova i faza mirovanja neposredno prije njih bile su statistički značajno različite između PPE i zdrave kontrolne skupine (Tablica 20).

Tablica 20. Promjena brzine krvnog protoka u prednjoj cerebralnoj arteriji između pojedinih neurokognitivnih testova i mirovanja prije njih, prilagođena za dob, spol i obrazovanje

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Desna					
Inicijalno nakon zadržavanja daha	0 (0-0)	0 (0-0)			
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	0,9 (-1,0-2,8)	0,8 (-1,9-2,1)	0,1	13%	0,609
Zadatak 2	-3,6 (-8,4-1,1)	15,0 (9,9-20,1)	-11,4	-76%	<0,001
Zadatak 3	-2,6 (-7,2-2,1)	14,1 (9,1-19,1)	-11,5	-82%	<0,001
Zadatak 4	-1,8 (-6,4-2,9)	14,2 (9,2-19,3)	-12,4	-87%	<0,001
Stroop test					
Zadatak 1	-1,3 (-5,9-3,3)	14,5 (9,6-19,4)	-13,2	-91%	<0,001
Zadatak 2	-1,7 (-6,5-3,1)	15,0 (9,9-20,2)	-13,3	-89%	<0,001
Zadatak 3	-2,0 (-6,8-2,8)	14,7 (9,6-20,0)	-12,7	-86%	<0,001
Zadatak 4	-1,8 (-6,5-3,0)	13,8 (8,7-18,9)	-12,0	-87%	<0,001
Trial making test	-0,4 (-5,7-5,0)	16,7 (10,9-22,4)	-16,3	-98%	<0,001
Foot tapping test					
Zadatak 1	-1,8 (-6,9-3,3)	16,3 (10,9-21,8)	-14,5	-89%	<0,001
Zadatak 2	-1,4 (-5,9-3,1)	13,1 (8,2-18,0)	-11,7	-89%	<0,001
Lijeva					
Inicijalno tijekom zadržavanja daha	0 (0-0)	0 (0-0)			
Test fonemičke verbalne fluentnosti					
Zadatak 1	1,7 (0,0-3,4)	4,3 (2,5-6,1)	-2,6	-60%	0,064
Zadatak 2	-2,9 (-8,2-2,5)	16,2 (10,4-21,9)	-13,3	-82%	<0,001
Zadatak 3	-2,9 (-8,0-2,2)	16,6 (11,1-22,1)	-13,7	-83%	<0,001
Zadatak 4	-2,3 (-7,7-3,0)	14,8 (9,1-20,6)	-12,5	-84%	<0,001
Stroop test					
Zadatak 1	-1,6 (-6,4-3,3)	16,2 (11,0-21,4)	-14,6	-90%	<0,001
Zadatak 2	-2,6 (-7,7-2,5)	16,1 (10,6-21,5)	-13,5	-84%	<0,001
Zadatak 3	-2,6 (-7,8-2,6)	15,7 (10,1-21,3)	-13,1	-83%	<0,001
Zadatak 4	-3,2 (-8,2-1,8)	15,2 (9,8-20,6)	-12,0	-79%	<0,001
Trial making test	-1,4 (-6,9-4,0)	16,7 (10,8-22,5)	-15,3	-92%	<0,001
Foot tapping test					
Zadatak 1	-1,7 (-7,3-3,9)	16,8 (10,8-22,0)	-15,1	-90%	<0,001
Zadatak 2	-2,4 (-7,2-2,4)	13,5 (8,3-18,6)	-11,1	-83%	<0,001

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (95%-tni interval pouzdanosti) razlike između susljednih testova prilagođeno za dob, spol i obrazovanje

Kratice: Δ = apsolutna razlika prilagođenih aritmetičkih sredinja u PPE i kontrolnoj skupini; Δ% = relativna razlika prilagođenih aritmetičkih sredina između PPE i zdrave kontrolne skupine; p = statistička značajnost razlike izračunata analizom kovarijance

5.8 Povezanost težine kliničke slike s BKP

5.8.1 Srednja cerebralna arterija

5.8.1.1 Desna

Nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, nije uočena statistički značajna povezanost BKP u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji s indikatorima težine kliničke slike (Tablica 21).

Tablica 21. Povezanost brzine krvnog protoka u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji s težinom kliničke slike

Mjerenje BKP	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	P	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Tijekom inicijalnog mirovanja	0,13	0,4	0,17	0,298	0,01	0,952	0,11	0,479	-0,05	0,749	0,08	0,621
Tijekom testa zadržavanja daha	0,1	0,529	0,17	0,276	-0,01	0,965	0,09	0,579	-0,02	0,897	0,1	0,527
Nakon testa zadržavanja daha	0,05	0,78	0,11	0,484	-0,02	0,901	0,05	0,773	-0,07	0,685	0,08	0,634
Tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova	0,15	0,353	0,17	0,284	0,07	0,655	0,14	0,379	0	0,989	0,17	0,279

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.8.1.2 Lijeva

BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji bio je statistički značajno povezan nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, s izraženošću negativnih simptoma te s ukupnim rezultatom na PANSS ljestvici tijekom i nakon testa zadržavanja daha i tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova (Tablica 22).

Tablica 22. Povezanost brzine krvnog protoka u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji s težinom kliničke slike

Mjerenje BKP	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	P	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Tijekom inicijalnog mirovanja	0,18	0,254	0,33	0,04	0,17	0,308	0,29	0,071	0,06	0,692	0,22	0,171
Tijekom testa zadržavanja daha	0,16	0,322	0,36	0,024	0,21	0,195	0,33	0,035	0,11	0,494	0,15	0,347
Nakon testa zadržavanja daha	0,16	0,311	0,33	0,035	0,23	0,151	0,35	0,027	0,05	0,756	0,2	0,22
Tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova	0,17	0,286	0,37	0,017	0,29	0,066	0,39	0,012	0,07	0,678	0,14	0,374

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.8.2 Prednja cerebralna arterija

5.8.2.1 Desna

U desnoj, prednjoj cerebralnoj arteriji nismo uočili statistički značajnih povezanosti s težinom kliničke slike (Tablica 23).

Tablica 23. Povezanost brzine krvnog protoka u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji s težinom kliničke slike

Mjerenje BKP	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Tijekom inicijalnog mirovanja	0,05	0,81	-0,14	0,471	-0,37	0,054	-0,22	0,253	0,07	0,739	0,1	0,622
Tijekom testa zadržavanja daha	0,08	0,703	-0,04	0,82	-0,28	0,144	-0,14	0,463	0,13	0,52	0,08	0,686
Nakon testa zadržavanja daha	0,03	0,891	-0,17	0,396	-0,35	0,069	-0,23	0,233	0,1	0,612	0,09	0,663
Tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova	0,15	0,448	-0,06	0,768	-0,27	0,165	-0,14	0,482	0,13	0,507	0,04	0,82

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.8.2.2 Lijeva

U lijevoj, prednjoj cerebralnoj arteriji izraženost negativnih i generalnih simptoma te ukupni rezultat na PANSS ljestvici bili su statistički značajno povezani s BKP mjerenim tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova i nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje (Tablica 24).

Tablica 24. Povezanost brzine krvnog protoka u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji s težinom kliničke slike

Mjerenje BKP	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	p	p	ρ	p
Tijekom inicijalnog mirovanja	0,15	0,431	0,36	0,062	0,15	0,452	0,26	0,184	-0,01	0,947	0	0,993
Tijekom testa zadržavanja daha	0,14	0,475	0,29	0,134	0,16	0,402	0,23	0,229	0,06	0,774	0,06	0,763
Nakon testa zadržavanja daha	0,14	0,488	0,31	0,113	0,21	0,281	0,26	0,174	0,01	0,95	0,02	0,912
Tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova	0,36	0,058	0,44	0,019	0,41	0,031	0,48	0,01	0,24	0,211	0,02	0,922

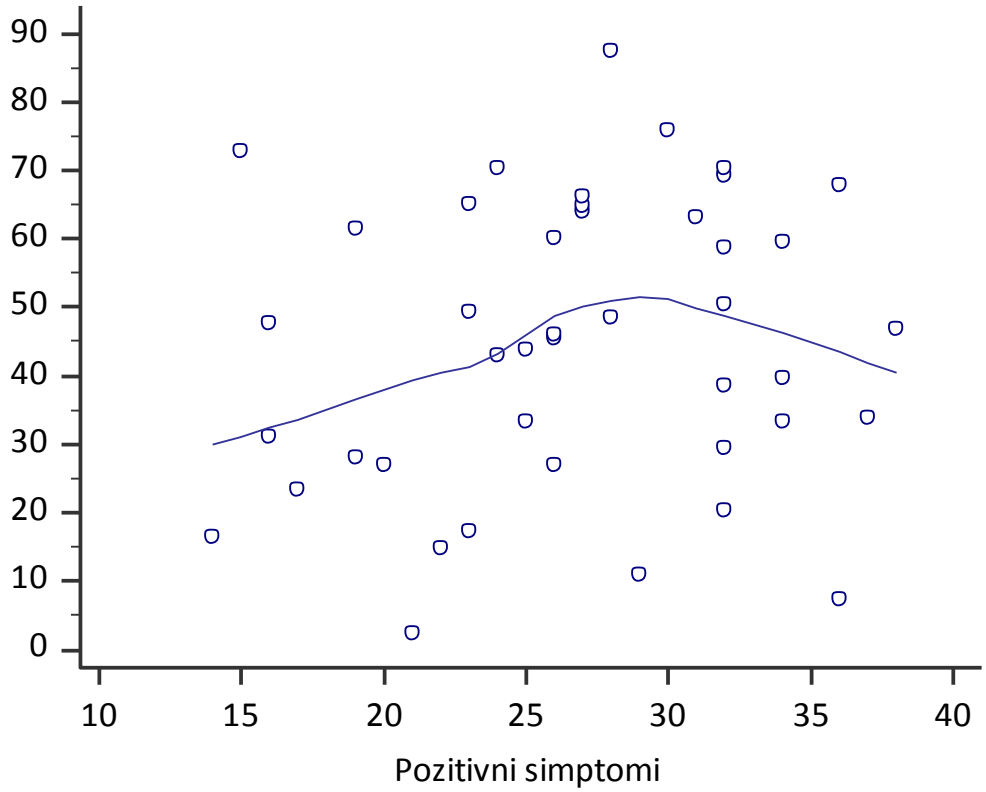
Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.9 Povezanost težine kliničke slike s BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova

5.9.1 Pozitivni simptomi

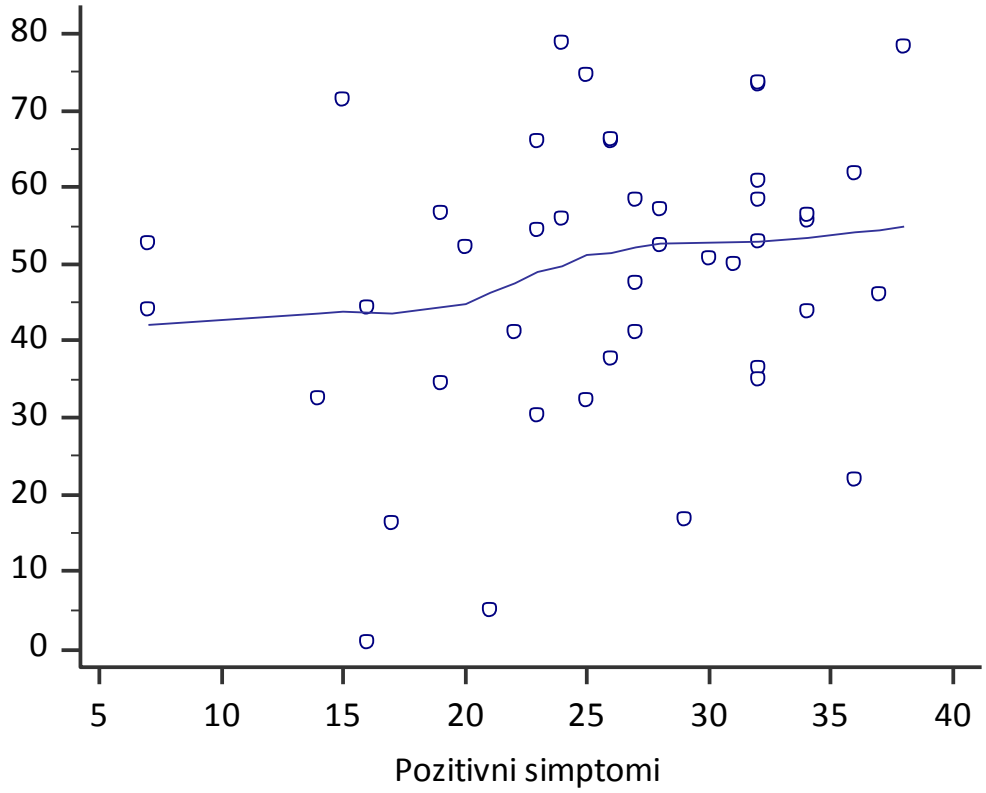
5.9.1.1 Srednja cerebralna arterija

Iako odstupanje od linearne povezanosti između rezultata na PANSS ljestvici pozitivnih simptoma i BKP u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji nije bilo statistički značajno ($F(21,22)=1,28$; $p=0,285$) razlika između koeficijenta determinacije ($r^2=0,02$) i kvadriranog Eta koeficijenta ($\eta^2=0,56$) snažno je indicirala nelinearnost na razini ovog konkretnog uzorka. Vizualnom inspekcijom točkastog dijagrama uočena su dva suprotna trenda BKP (Slika 18). Do vrijednosti PANSS ljestvice pozitivnih simptoma od približno 30, s povećanjem rezultata povećavala se BKP. Nakon te vrijednosti, s povećavanjem rezultata PANSS ljestvice, odnosno s porastom izraženosti pozitivnih simptoma BKP se smanjivala. Korelacija svih vrijednosti nije bila statistički značajna (Spearmanov koeficijent korelacija ranga prilagođen za dob, spol i obrazovanje, $\rho=0,15$; $p=0,353$). Simultanom kvantilnom regresijom na 25., 50. i 75. kvantil nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, nisu uočene statistički značajne povezanosti rezultata na PANSS ljestvici pozitivnih simptoma i BKP tijekom izvršavanja svih zadataka.



Slika 18. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici pozitivnih simptoma i BKP u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

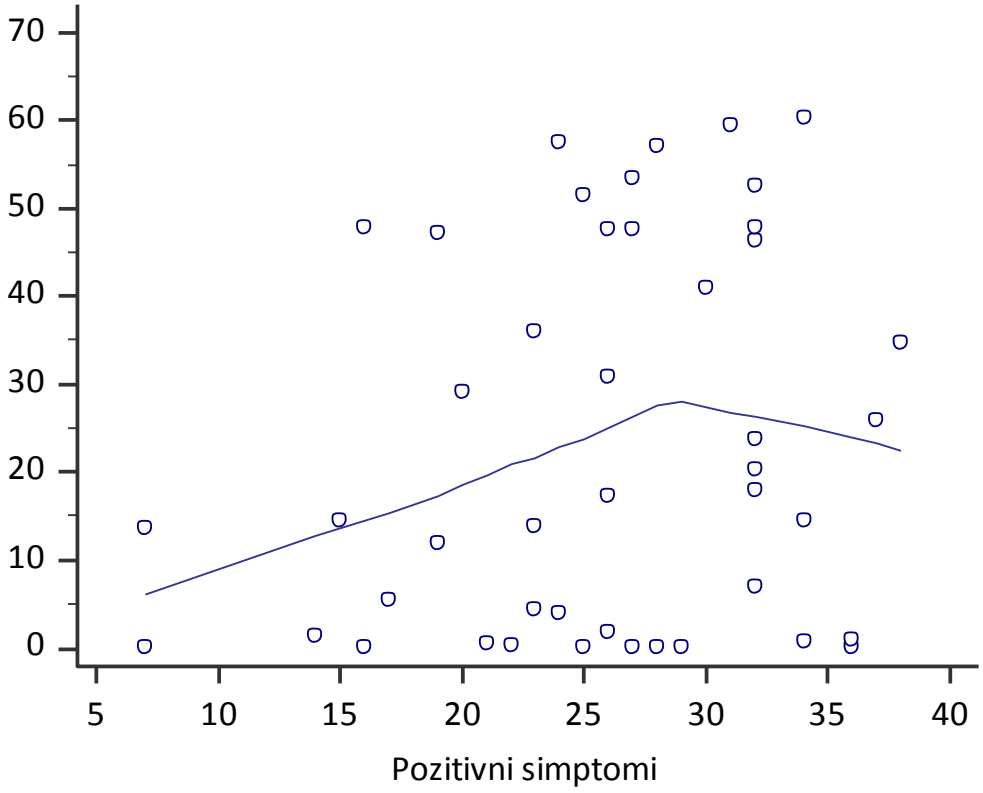
Nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, povezanost BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova nije bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici pozitivnih simptoma (prilagođeni Spearmanov ρ=0,17; p=0,286) (Slika 19).



Slika 19. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici pozitivnih simptoma i BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

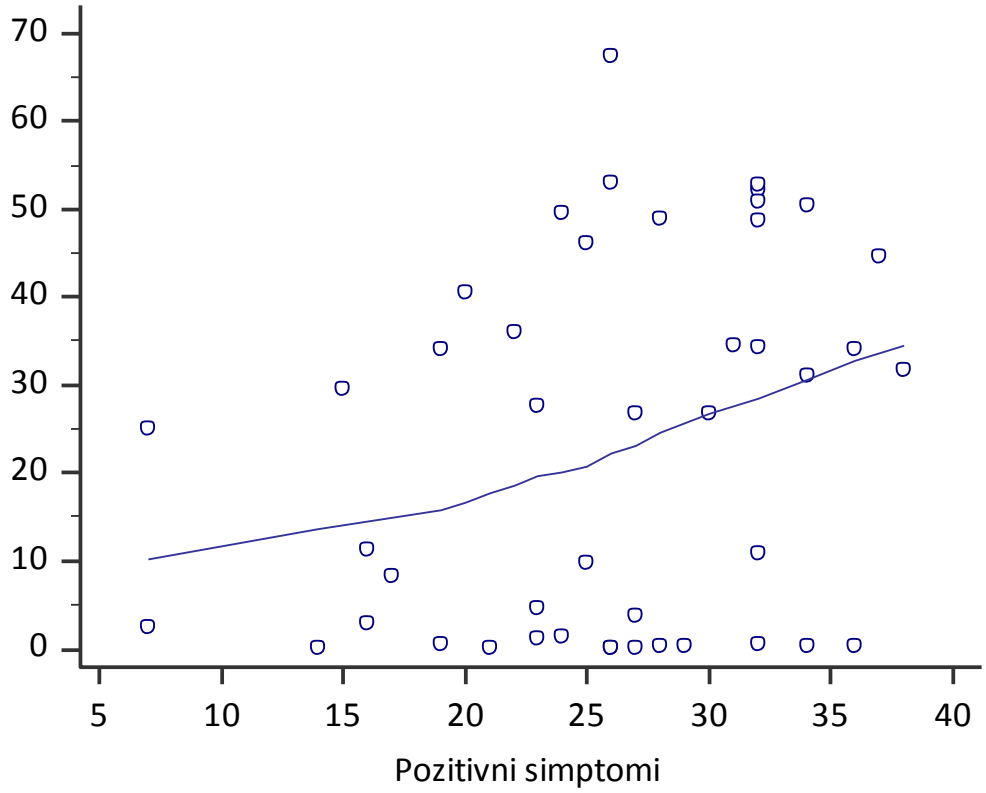
5.9.1.2 Prednja cerebralna arterija

Nakon prilagodbe za unaprijed planirane potencijalno zbunjujuće varijable, BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova nije bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici pozitivnih simptoma (prilagođeni Spearmanov ρ=0,15; p=0,448) (Slika 20).



Slika 20. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici pozitivnih simptoma i BKP u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

BKP u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova nije bila statistički značajno povezana s izraženošću pozitivnih simptoma (prilagođeni Spearmanov ρ=0,36; p=0,058) (Slika 21).

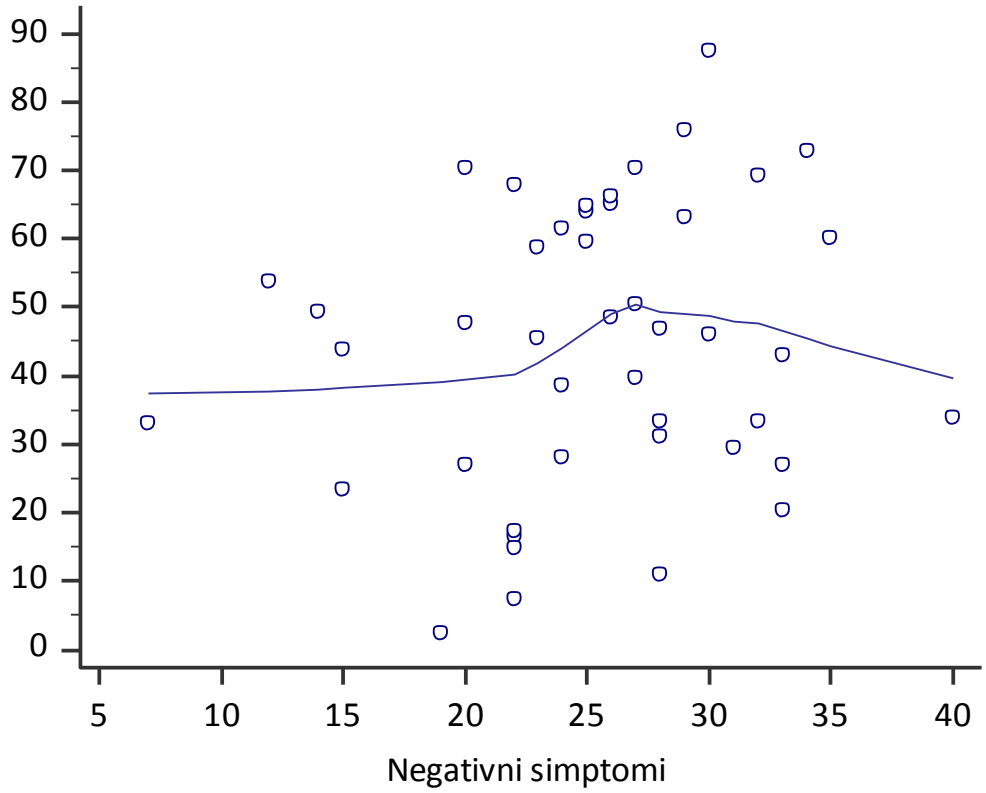


Slika 21. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici pozitivnih simptoma i BKP u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

5.9.2 Negativni simptomi

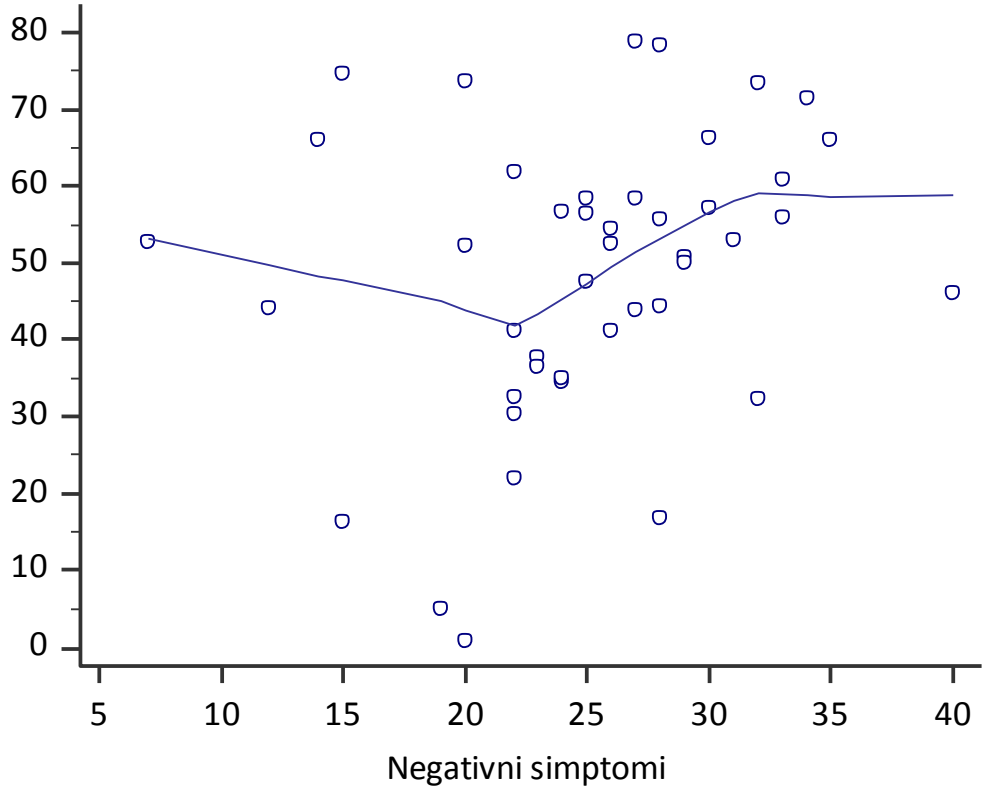
5.9.2.1 Srednja cerebralna arterija

Nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, povezanost BKP u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova nije bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici negativnih simptoma (prilagođeni Spearmanov ρ=0,17; p=0,284) (Slika 22).



Slika 22. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici negativnih simptoma i BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

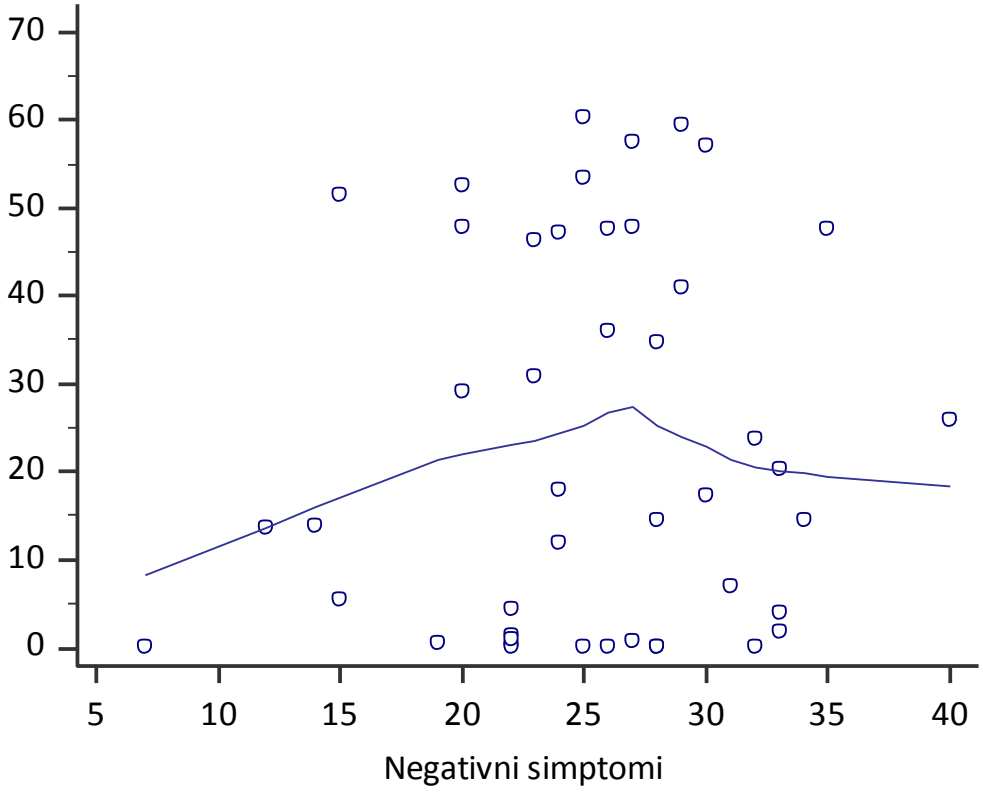
U lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji BKP je tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici negativnih simptoma nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje (prilagođeni Spearmanov ρ=0,37; p=0,017) (Slika 23). Bolesnici s više izraženim negativnim simptomima imali su veću vjerojatnost za brži BKP. Međutim, nakon prilagodbe za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni korekcijom opisana povezanost nije bila statistički značajna.



Slika 23. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici negativnih simptoma i BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

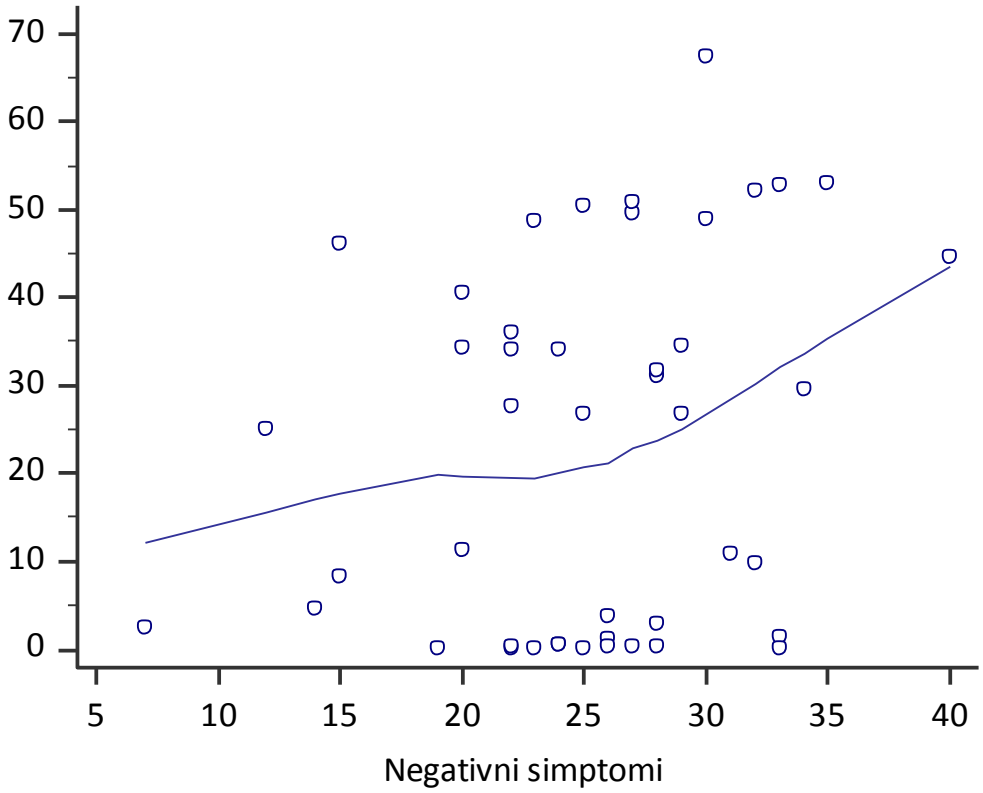
5.9.2.2 Prednja cerebralna arterija

Nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, povezanost BKP u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova nije bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici negativnih simptoma (prilagođeni Spearmanov ρ=-0,06; p=0,768) (Slika 24).



Slika 24. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici negativnih simptoma i BKP u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

U lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji BKP je tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici negativnih simptoma nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje (prilagođeni Spearmanov ρ=0,44; p=0,019) (Slika 25). Bolesnici s više izraženim negativnim simptomima imali su veću vjerojatnost za brži BKP. Nakon prilagodbe za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni korekcijom povezanost BKP i rezultata na PANSS ljestvici negativnih simptoma nije bila statistički značajna.

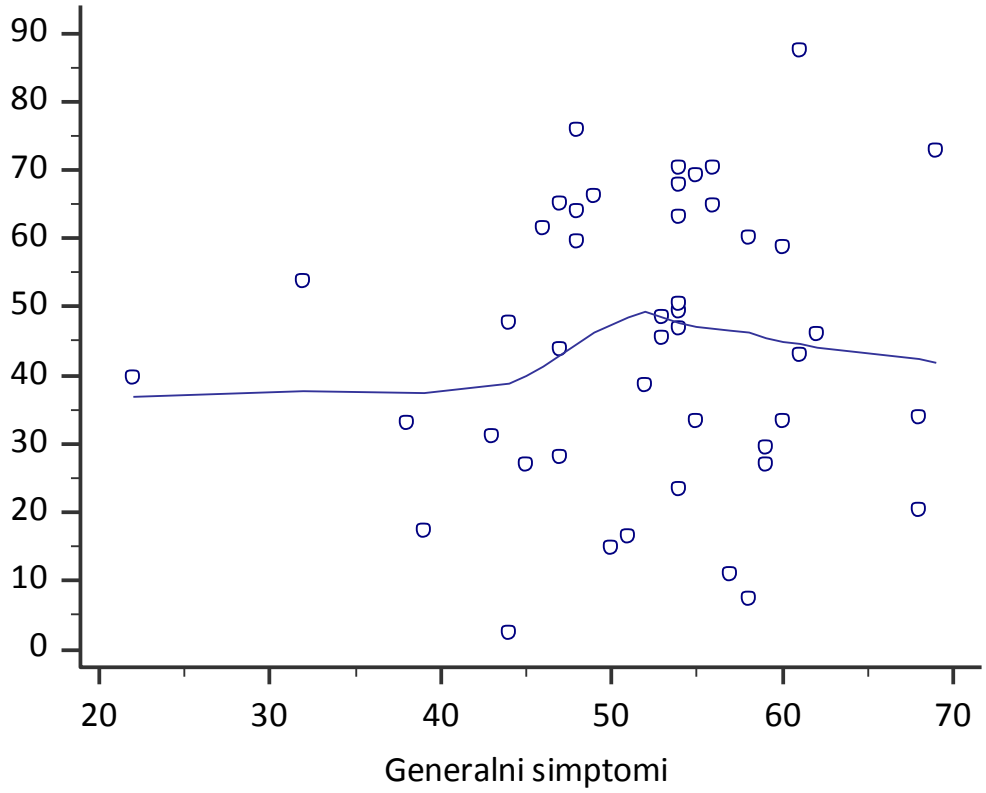


Slika 25. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici negativnih simptoma i BKP u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

5.9.3 Generalni simptomi

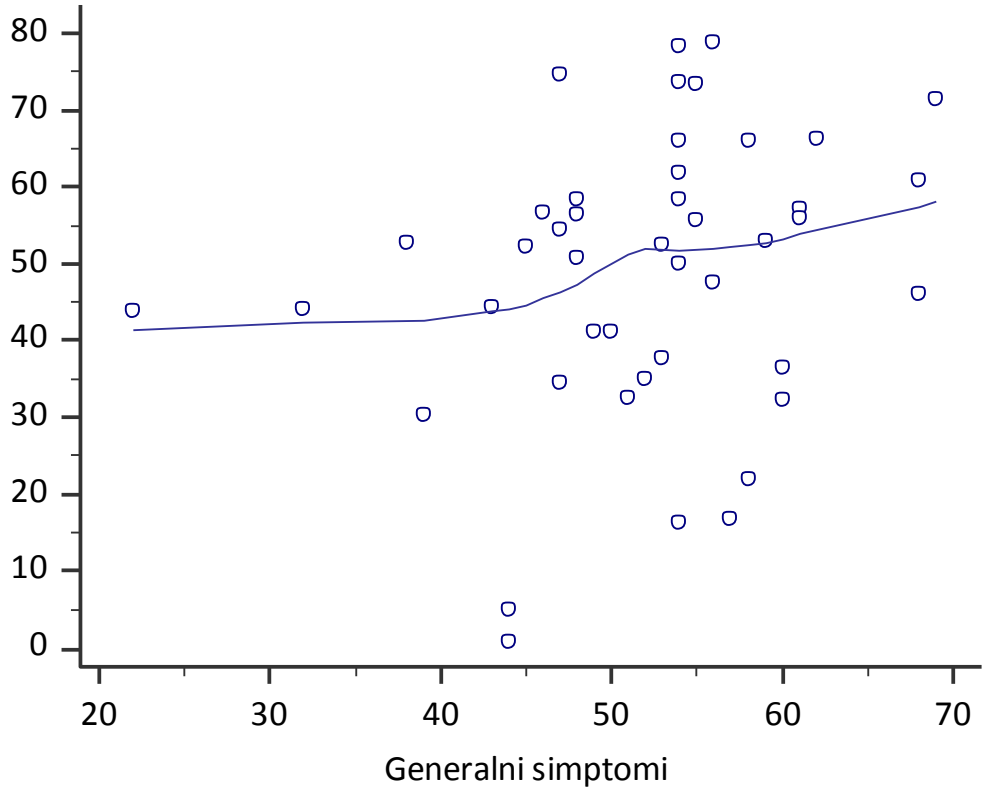
5.9.3.1 Srednja cerebralna arterija

Nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, povezanost BKP u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova nije bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici generalnih simptoma (prilagođeni Spearmanov ρ=0,07; p=0,655) (Slika 26).



Slika 26. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici generalnih simptoma i BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

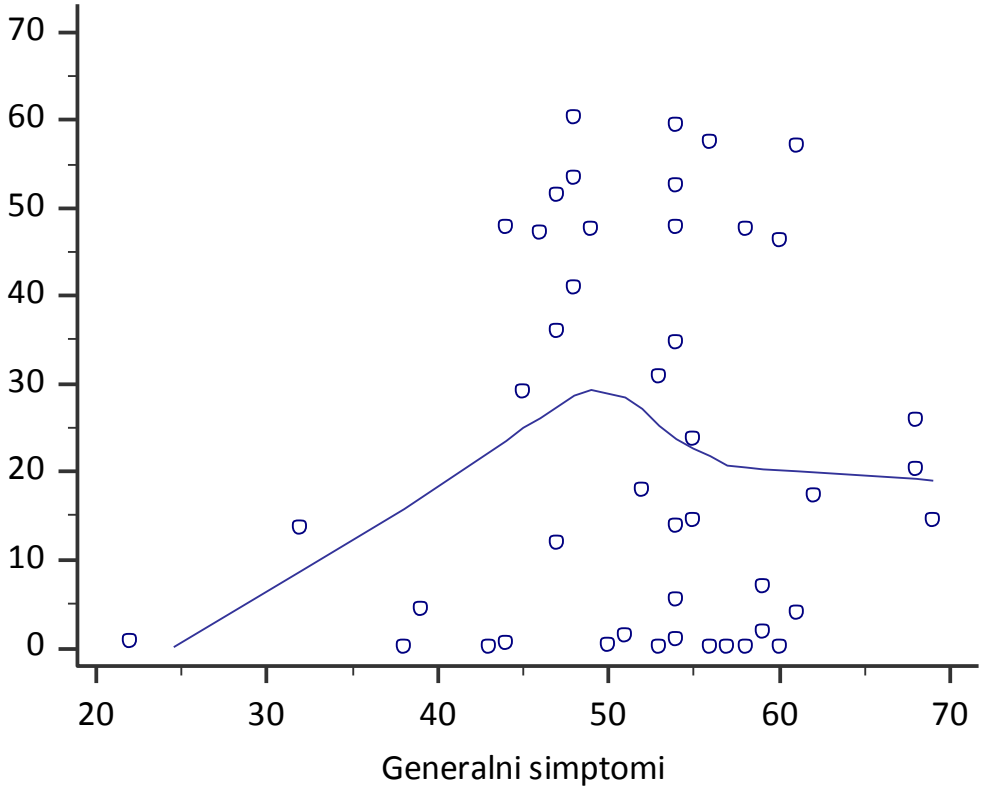
Ni povezanost BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova nije bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici generalnih simptoma nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje (prilagođeni Spearmanov ρ=0,29; p=0,066) (Slika 27).



Slika 27. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici generalnih simptoma i BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

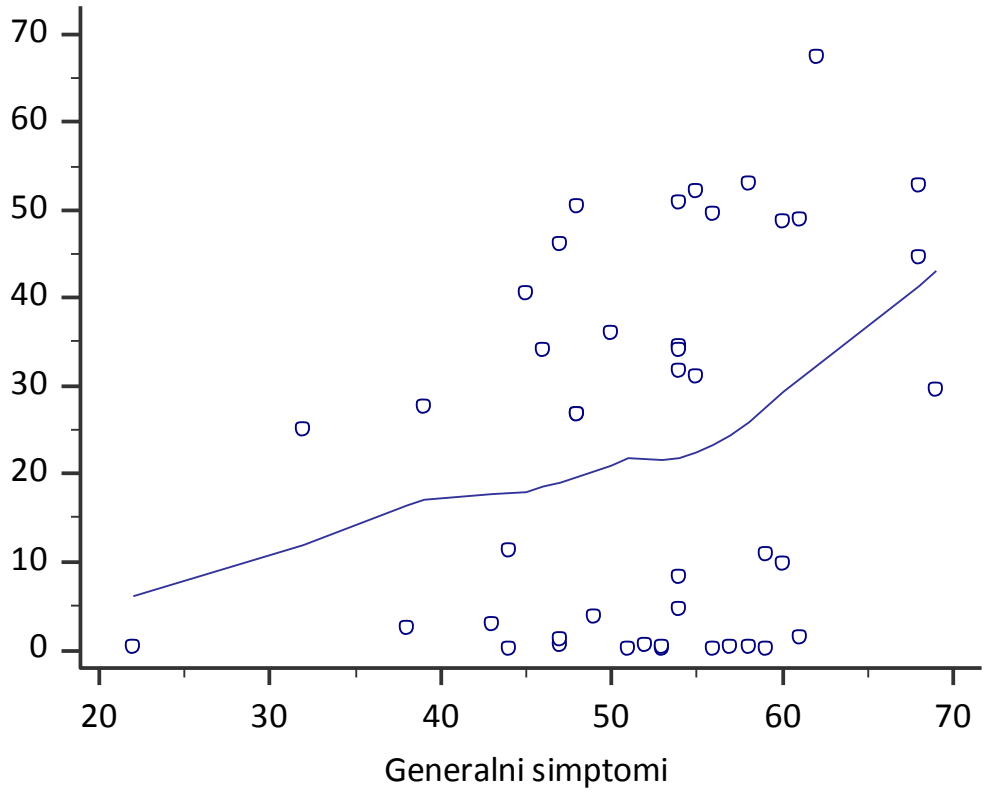
5.9.3.2 Prednja cerebralna arterija

Nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje, povezanost BKP u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova nije bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici generalnih simptoma (prilagođeni Spearmanov ρ=-0,27; p=0,165) (Slika 28).



Slika 28. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici generalnih simptoma i BKP u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

U lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji BKP je tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova bila statistički značajno povezana s rezultatom na PANSS ljestvici generalnih simptoma nakon prilagodbe za dob, spol i obrazovanje (prilagođeni Spearmanov ρ=0,41; p=0,031) (Slika 29). Bolesnici s više izraženim generalnim simptomima imali su veću vjerojatnost za brži BKP. Nakon prilagodbe za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni korekcijom povezanost BKP i rezultata na PANSS ljestvici generalnih simptoma nije bila statistički značajna.

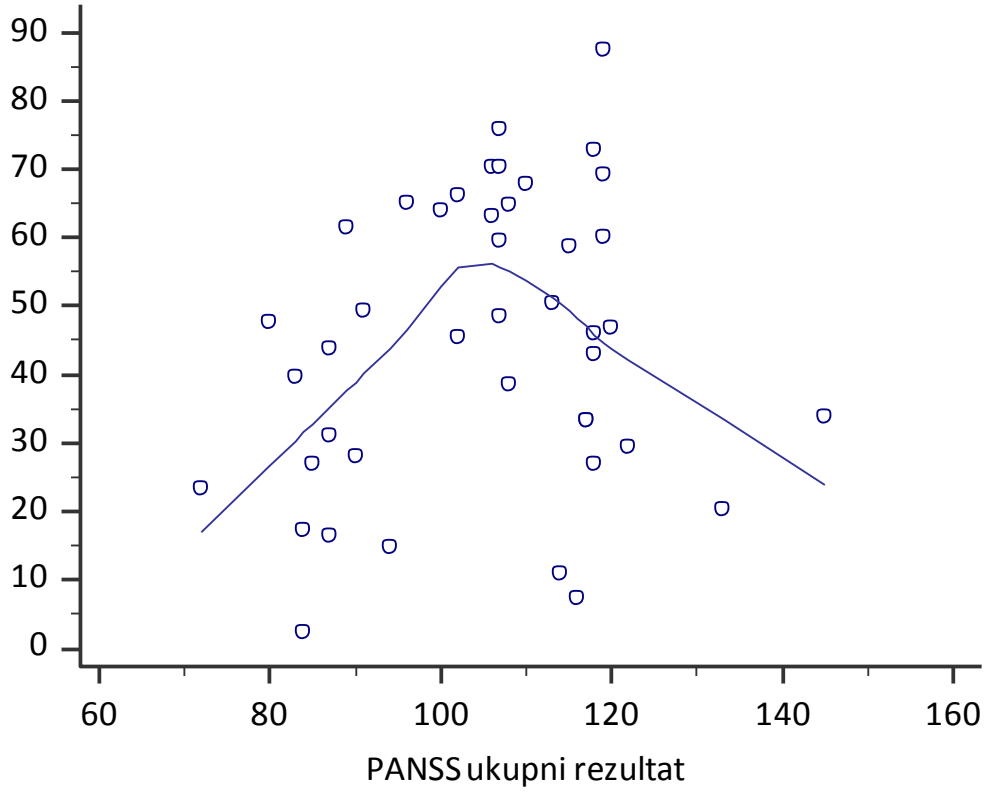


Slika 29. Točkasti dijagram povezanosti rezultata na PANSS ljestvici generalnih simptoma i BKP u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

5.9.4 Ukupni rezultat na PANSS ljestvici

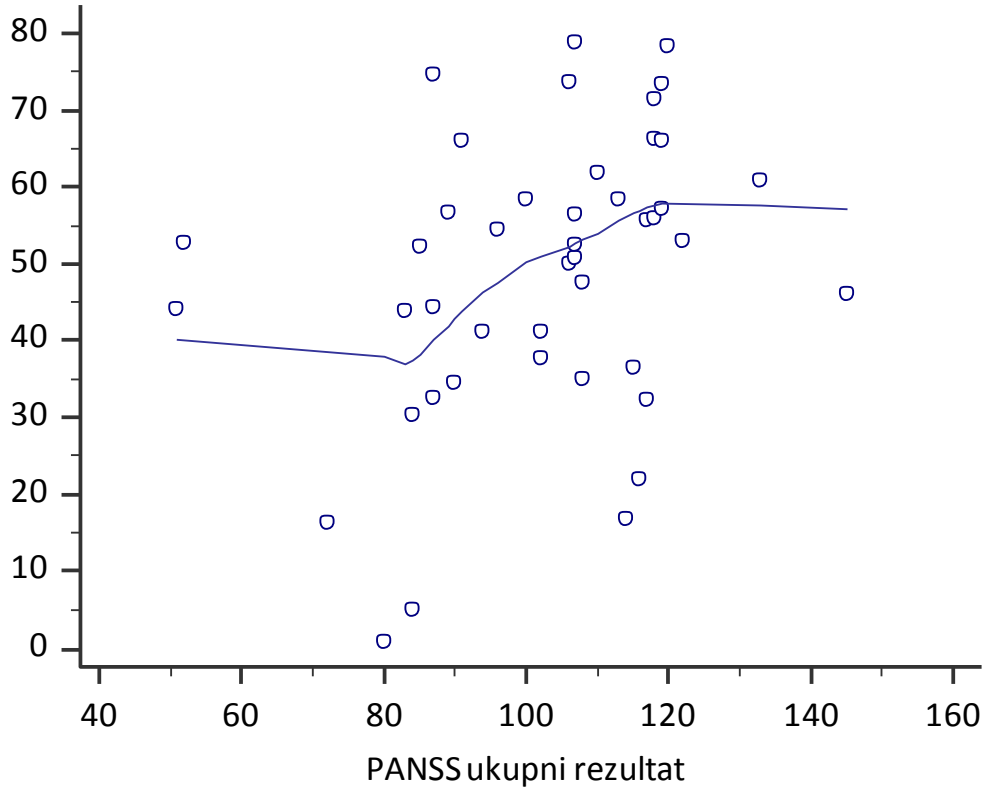
5.9.4.1 Srednja cerebralna arterija

Povezanost BKP i ukupnog rezultata na PANSS ljestvici statistički je značajno odstupala od linearne (F(28,15)=2,76; p=0,021) (Slika 30). Linearna povezanost nije bila statistički značajna (F(1,15)=2,62; p=0,127). Do približne vrijednosti PANSS=110, povezanost BKP i težine kliničke slike bila je pozitivna, a nakon te vrijednosti negativna. Nakon prilagodbe za dob, spol i godine školovanja, simultanom kvantilnom regresijskom analizom nismo uočili statistički značajnu predikciju BKP na temelju ukupnog rezultata PANSS niti na 25. niti na 50. niti na 75. kvantilu BKP.



Slika 30. Točkasti dijagram povezanosti ukupnog rezultata na PANSS ljestvici i BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

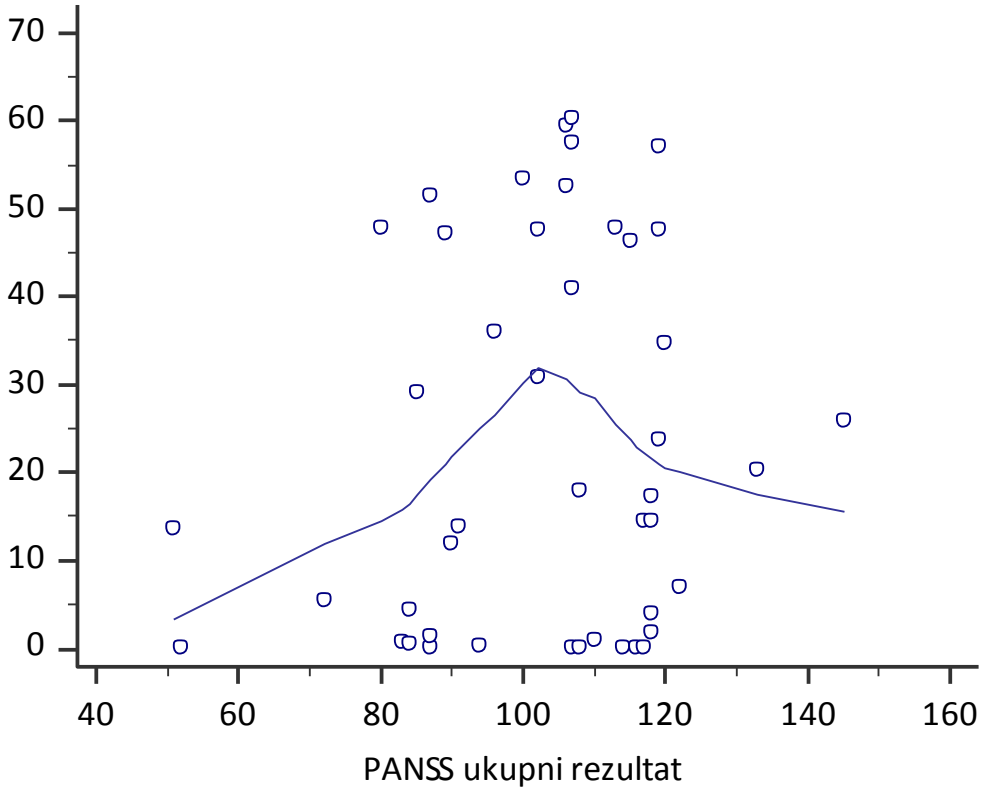
Iako u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji povezanost BKP i ukupnog rezultata na PANSS ljestvici nije statistički značajno odstupala od linearne ($F(28,14)=1,97$; $p=0,092$), razlika između koeficijenta determinacije ($R^2=0,11$) i kvadriranog Eta koeficijenta ($\eta^2=0,82$) bila je izrazito velika. Dijelom su za tu nelinearnost bila odgovorna dva sudionika s ekstremno niskim rezultatima na PANSS ljestvici, a nadprosječnom BKP (Slika 31). Simultanom kvantilnom regresijom nismo uočili statistički značajne povezanosti ukupnog rezultata na PANSS ljestvici s BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji.



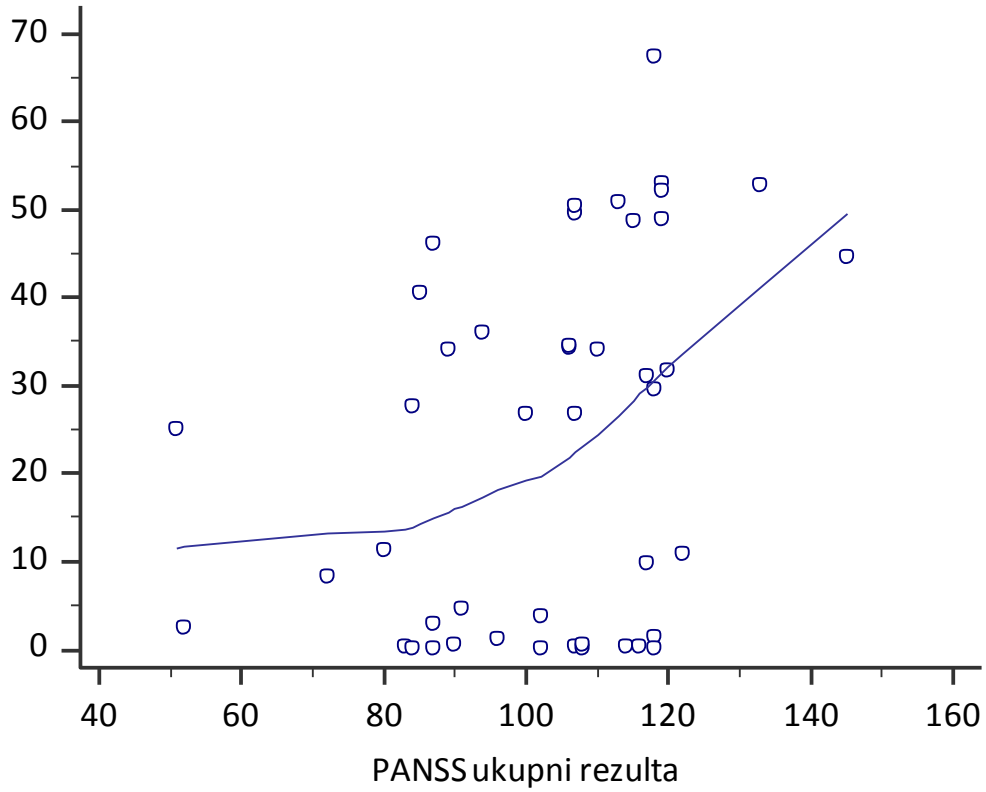
Slika 31. Točkasti dijagram povezanosti ukupnog rezultata na PANSS ljestvici i BKP u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

5.9.4.2 Prednja cerebralna arterija

Povezanost BKP i ukupnog rezultata na PANSS ljestvici nije bila statistički značajna (Slika 32, Slika 33).



Slika 32. Točkasti dijagram povezanosti ukupnog rezultata na PANSS ljestvici i BKP u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%



Slika 33. Točkasti dijagram povezanosti ukupnog rezultata na PANSS ljestvici i BKP u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova; krivulja predstavlja lokalno otežanu regresijsku izglačanu crtu trenda sa stupnjem glačanja 80%

5.10 Povezanost težine kliničke slike s BKP tijekom izvršavanja pojedinih neurokognitivnih testova

5.10.1 Srednja cerebralna arterija

U desnoj, srednjoj cerebralnoj arteriji uočili smo statistički značajnu povezanost s BKP tijekom izvršavanja prvog zadataka Foot tapping testa i rezultata na ljestvici pozitivnih simptoma te na ukupnom rezultatu PANSS ljestvice (Tablica 25). U desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji povezanosti BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova i šest indikatora težine kliničke slike bile su pozitivne. To znači da je brži protok bio povezan s više izraženim simptomima psihoze i manije, ali i s boljim ukupnim funkcioniranjem mjerenim GAF ljestvicom.

Tablica 25. Povezanost brzine krvnog protoka u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji s težinom kliničke slike

	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Test fonemičke verbalne fluentnosti												
Zadatak 1	0,17	0,301	0,11	0,505	0,12	0,49	0,17	0,322	0,07	0,655	0,07	0,681
Zadatak 2	0,11	0,525	0,11	0,517	0,12	0,468	0,14	0,412	0,05	0,753	0,16	0,342
Zadatak 3	0,16	0,353	0,11	0,52	0,14	0,419	0,16	0,342	0,06	0,704	0,14	0,415
Zadatak 4	0,15	0,363	0,11	0,518	0,1	0,533	0,14	0,404	0,06	0,732	0,2	0,235
Stroop test												
Zadatak 1	0,12	0,455	0,08	0,617	0,1	0,545	0,13	0,425	0,04	0,825	0,12	0,461
Zadatak 2	0,18	0,292	0,06	0,737	0,09	0,584	0,13	0,441	0,11	0,508	0,13	0,426
Zadatak 3	0,15	0,382	0,09	0,581	0,08	0,638	0,11	0,492	0,05	0,774	0,11	0,505
Zadatak 4	0,12	0,457	0,04	0,809	0,01	0,954	0,07	0,686	0	0,999	0,02	0,916
Trial making test	0,19	0,245	0,08	0,622	0,09	0,598	0,14	0,409	0,07	0,659	0,15	0,36
Foot tapping test												
Zadatak 1	0,36	0,024	0,24	0,154	0,28	0,091	0,34	0,035	0,21	0,211	0,03	0,88
Zadatak 2	0,3	0,064	0,16	0,343	0,24	0,152	0,28	0,091	0,14	0,386	0,01	0,952

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

U lijevoj, srednjoj cerebralnoj arteriji uočili smo statistički značajnu povezanost s BKP tijekom izvršavanja prvog i drugog zadataka testa fonemičke verbalne fluentnosti i rezultata na ljestvici negativnih simptoma (Tablica 26). BKP tijekom izvršavanja prvog zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti bila je statistički značajno povezana i s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice. BKP tijekom drugog, trećeg i četvrtog zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti bile su statistički značajno povezane s ukupnim funkcioniranjem mjerenim GAF ljestvicom. Ukupni rezultat na PANSS ljestvici, osim spomenute povezanosti s BKP tijekom izvršavanja prvog zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti, bio je statistički značajno povezan s BKP tijekom izvršavanja trećeg zadatka Stroop testa i tijekom Trial making testa. Sve statistički značajne povezanosti bile su pozitivne, odnosno brži protok bio je povezan s više izraženim

simptomima psihoze, ali i s boljim ukupnim funkcioniranjem mjerenim GAF ljestvicom.

Tablica 26. Povezanost brzine krvnog protoka u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji s težinom kliničke slike

	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Test fonemičke verbalne fluentnosti												
Zadatak 1	0,2	0,232	0,44	0,005	0,31	0,052	0,41	0,009	0,17	0,313	0,15	0,367
Zadatak 2	0,12	0,456	0,35	0,029	0,18	0,268	0,3	0,067	0,08	0,613	0,35	0,027
Zadatak 3	0,08	0,637	0,31	0,058	0,19	0,247	0,26	0,114	0	0,998	0,36	0,025
Zadatak 4	0,09	0,575	0,26	0,115	0,09	0,591	0,21	0,203	0	0,994	0,33	0,038
Stroop test												
Zadatak 1	0,05	0,761	0,32	0,045	0,24	0,149	0,3	0,059	-0,05	0,741	0,29	0,071
Zadatak 2	0,1	0,531	0,28	0,089	0,22	0,179	0,28	0,089	0,02	0,896	0,3	0,059
Zadatak 3	0,16	0,327	0,33	0,038	0,26	0,104	0,36	0,025	0,13	0,445	0,17	0,313
Zadatak 4	0,09	0,58	0,25	0,121	0,21	0,2	0,28	0,083	0,01	0,962	0,24	0,143
Trial making test	0,13	0,439	0,27	0,092	0,24	0,148	0,32	0,049	-0,01	0,969	0,15	0,352
Foot tapping test												
Zadatak 1	0,09	0,594	0,16	0,334	0,11	0,495	0,25	0,124	0,13	0,42	0,04	0,815
Zadatak 2	0,04	0,801	0,14	0,394	0,19	0,255	0,29	0,07	0,13	0,432	0,04	0,827

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.10.2 Prednja cerebralna arterija

U desnoj, prednjoj cerebralnoj arteriji, BKP bila je statistički značajno povezana s generalnim simptomima tijekom izvršavanja Trial making testa. Ta je povezanost bila negativna (Tablica 27). Dakle, što su generalni simptomi bili više izraženi, to je veća bila vjerojatnost sporijeg krvnog protoka.

Tablica 27. Povezanost brzine krvnog protoka u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji s težinom kliničke slike

	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Test fonemičke verbalne fluentnosti												
Zadatak 1	0,21	0,303	-0,1	0,624	-0,32	0,11	-0,12	0,551	0,17	0,404	0,25	0,214
Zadatak 2	0,18	0,378	-0,08	0,708	-0,25	0,215	-0,09	0,677	0,19	0,359	0,22	0,281
Zadatak 3	0,19	0,358	-0,05	0,792	-0,22	0,286	-0,06	0,783	0,23	0,253	0,22	0,282
Zadatak 4	0,23	0,265	-0,03	0,886	-0,25	0,212	-0,07	0,73	0,19	0,347	0,21	0,311
Stroop test												
Zadatak 1	0,14	0,482	-0,08	0,682	-0,31	0,123	-0,13	0,537	0,18	0,385	0,23	0,255
Zadatak 2	0,18	0,392	-0,04	0,855	-0,29	0,15	-0,11	0,589	0,2	0,337	0,17	0,412
Zadatak 3	0,16	0,448	-0,04	0,843	-0,31	0,123	-0,13	0,543	0,15	0,462	0,17	0,412
Zadatak 4	0,14	0,505	-0,09	0,673	-0,37	0,061	-0,18	0,387	0,14	0,503	0,14	0,507
Trial making test	0,09	0,677	-0,14	0,503	-0,4	0,044	-0,24	0,233	0,07	0,733	0,15	0,472
Foot tapping test												
Zadatak 1	0,17	0,395	-0,04	0,835	-0,27	0,189	-0,1	0,62	0,13	0,543	0,27	0,188
Zadatak 2	0,18	0,383	0,01	0,966	-0,22	0,278	-0,05	0,801	0,13	0,523	0,21	0,306

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

U lijevoj, prednjoj cerebralnoj arteriji BKP tijekom izvršavanja prva dva zadataka testa fonemičke verbalne fluentnosti bila je statistički značajno povezana s izraženošću negativnih i generalnih simptoma te s ukupnim rezultatom na PANSS ljestvici (Tablica 28). Uočili smo i statistički značajne povezanosti BKP tijekom izvršavanja prvog zadataka Foot tapping testa s izraženošću pozitivnih i negativnih simptoma te s ukupnim rezultatom PANSS ljestvice. Brzina krvnog protoka tijekom izvršavanja drugog zadatka Foot tapping testa bila je statistički značajno povezana s generalnim simptoma te s ukupnim PANSS rezultatom.

Tablica 28. Povezanost brzine krvnog protoka u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji s težinom kliničke slike

	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Test fonemičke verbalne fluentnosti												
Zadatak 1	0,19	0,354	0,38	0,064	0,34	0,094	0,37	0,067	0,05	0,814	0,11	0,616
Zadatak 2	0,22	0,295	0,48	0,015	0,4	0,046	0,44	0,026	0,06	0,793	-0,01	0,978
Zadatak 3	0,22	0,286	0,43	0,031	0,41	0,04	0,42	0,037	0,04	0,837	0,09	0,656
Zadatak 4	0,23	0,26	0,36	0,079	0,29	0,164	0,35	0,084	0,08	0,712	0,08	0,72
Stroop test												
Zadatak 1	0,26	0,213	0,38	0,058	0,32	0,123	0,39	0,054	0,05	0,8	0,09	0,68
Zadatak 2	0,29	0,161	0,3	0,152	0,27	0,196	0,32	0,12	0,12	0,574	0,03	0,872
Zadatak 3	0,25	0,23	0,33	0,104	0,27	0,196	0,35	0,086	0,1	0,619	0,01	0,946
Zadatak 4	0,26	0,205	0,28	0,181	0,25	0,234	0,31	0,127	0,14	0,513	0	0,982
Trial making test	0,37	0,069	0,38	0,064	0,2	0,34	0,34	0,093	0,09	0,659	-0,14	0,501
Foot tapping test												
Zadatak 1	0,51	0,01	0,43	0,032	0,32	0,117	0,55	0,005	0,34	0,093	-0,37	0,07
Zadatak 2	0,36	0,073	0,37	0,071	0,4	0,047	0,51	0,01	0,39	0,054	-0,26	0,212

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.11 Povezanost težine kliničke slike s relativnim promjenama BKP tijekom pojedinih neurokognitivnih testova u odnosu na mirovanje prije njih

5.11.1 Srednja cerebralna arterija

U desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji, statistički značajne povezanosti između relativne promjene BKP tijekom izvršavanja neurokognitivnog testa i tijekom razdoblja mirovanja neposredno prije testa s mjerama težine kliničke slike dobivene su kod drugog zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti i pozitivnih simptoma, kod trećeg zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti i generalnih simptoma te ukupnog rezultata na PANSS ljestvici; na koncu kod prvog zadatka Foot tapping testa i izraženosti negativnih simptoma (Tablica 29). Povezanost pozitivnih simptoma i relativne promjene BKP tijekom izvršavanja drugog zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti bila je negativna, odnosno ukazivala na manju relativnu promjenu kod više izraženih pozitivnih simptoma. Ostale uočene statistički značajne povezanosti ukazivale su na veću promjenu kod više izraženih simptoma psihoze.

Tablica 29. Povezanost težine kliničke slike s relativnom promjenom brzine krvnog protoka tijekom pojedinih testova u odnosu na mirovanje prije njih u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji

	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Test fonemičke verbalne fluentnosti												
Zadatak 1	-0,15	0,345	-0,17	0,305	0,03	0,852	-0,09	0,597	-0,06	0,697	-0,1	0,53
Zadatak 2	-0,4	0,011	-0,18	0,254	-0,1	0,526	-0,19	0,252	-0,06	0,726	0,23	0,145
Zadatak 3	0,18	0,255	0,16	0,339	0,35	0,027	0,32	0,044	0,16	0,316	-0,18	0,271
Zadatak 4	0,06	0,721	-0,21	0,188	0,01	0,927	-0,01	0,95	0,03	0,877	0,09	0,571
Stroop test												
Zadatak 1	-0,24	0,141	-0,08	0,604	0,03	0,86	-0,02	0,883	-0,26	0,107	0,05	0,768
Zadatak 2	-0,09	0,596	0	0,994	0,04	0,815	0,05	0,782	-0,08	0,629	0,07	0,659
Zadatak 3	0,05	0,753	0,05	0,77	0,09	0,585	0,11	0,518	0,16	0,33	-0,15	0,357
Zadatak 4	-0,1	0,543	-0,05	0,769	-0,16	0,312	-0,12	0,458	-0,17	0,306	-0,25	0,114
Trial making test	0,11	0,514	-0,18	0,258	-0,03	0,862	-0,09	0,578	-0,01	0,953	0,02	0,895
Foot tapping test												
Zadatak 1	0,18	0,259	0,28	0,077	0,25	0,12	0,27	0,093	0	0,985	-0,01	0,972
Zadatak 2	0,02	0,879	-0,17	0,309	-0,01	0,967	-0,03	0,862	-0,19	0,231	-0,26	0,108

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

U lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji statistički značajne povezanosti indikatora težine kliničke slike i relativne promjene BKP tijekom izvršavanja pojedinog testa i razdoblja mirovanja neposredno prije toga dobivene su kod trećeg zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti i negativnih simptoma, ukupnog rezultata na PANSS ljestvici te ukupnog funkcioniranja mjerenog GAF ljestvicom (Tablica 30). Povezanost relativne promjene BKP s rezultatom na GAF ljestvici bila je negativna i indicirala manju relativnu promjenu kod ispitanika slabijeg općeg funkcioniranja. Kod četvrtog zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti i rezultata na YMRS ljestvici. Kod trećeg zadatka Stroop testa i negativnih simptoma, ukupnog rezultata na PANSS ljestvici te rezultata na YMRS ljestvici. Kod drugog zadatka Foot tapping testa i generalnih simptoma, ukupnog rezultata na PANSS ljestvici te općeg funkcioniranja mjerenog GAF ljestvicom.

Tablica 30. Povezanost težine kliničke slike s relativnom promjenom brzine krvnog protoka tijekom pojedinih testova u odnosu na mirovanje prije njih u lijevoj srednjoj cerebralnoj arteriji

	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Test fonemičke verbalne fluentnosti												
Zadatak 1	0,14	0,407	0,03	0,872	0,22	0,181	0,11	0,516	-0,02	0,924	-0,36	0,026
Zadatak 2	-0,01	0,974	0,09	0,607	0,05	0,774	0,1	0,538	0,06	0,721	0,02	0,915
Zadatak 3	0,21	0,207	0,42	0,009	0,31	0,053	0,34	0,034	0,01	0,97	0,08	0,609
Zadatak 4	0,39	0,015	0,15	0,366	0,06	0,725	0,19	0,255	0,37	0,02	-0,11	0,491
Stroop test												
Zadatak 1	-0,1	0,539	0,02	0,882	-0,02	0,912	0,06	0,695	-0,25	0,122	0,04	0,811
Zadatak 2	0,26	0,105	0,13	0,419	0,15	0,365	0,18	0,268	0,23	0,151	0,06	0,739
Zadatak 3	0,26	0,107	0,38	0,017	0,28	0,084	0,35	0,028	0,33	0,038	-0,09	0,569
Zadatak 4	0,13	0,446	0,02	0,895	0,01	0,952	0,08	0,614	-0,01	0,969	-0,19	0,244
Trial making test	0,05	0,766	-0,1	0,532	0,01	0,95	0	0,982	-0,09	0,591	-0,17	0,895
Foot tapping test												
Zadatak 1	0,09	0,595	0,26	0,116	0,04	0,807	0,17	0,293	0,22	0,186	-0,12	0,476
Zadatak 2	0,21	0,208	0,1	0,559	0,32	0,049	0,34	0,036	0,27	0,1	-0,44	0,005

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.11.2 Prednja cerebralna arterija

Do statistički značajne povezanosti indikatora težine kliničke slike i promjene BKP u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji dolazilo je kod četvrtog zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti i pozitivnih simptoma, trećeg zadatka testa fonemičke verbalne fluentnosti i negativnih te generalnih simptoma i ukupnog rezultata na PANSS ljestvici, kod prvog zadatka Foot tapping testa i negativnih simptoma, generalnih simptoma i ukupnog PANSS rezultata (Tablica 31). Na koncu kod drugog zadatka Foot tapping testa i rezultata na YMRS ljestvici.

Tablica 31. Povezanost težine kliničke slike s relativnom promjenom brzine krvnog protoka tijekom pojedinih testova u odnosu na mirovanje prije njih u desnoj prednjoj cerebralnoj arteriji

	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Test fonemičke verbalne fluentnosti												
Zadatak 1	0,19	0,333	-0,04	0,844	0,2	0,298	0,09	0,651	-0,03	0,872	-0,32	0,096
Zadatak 2	-0,19	0,344	0,27	0,161	0,29	0,138	0,16	0,412	0,05	0,791	-0,04	0,839
Zadatak 3	0,19	0,33	0,47	0,011	0,64	<0,001	0,49	0,008	0,21	0,282	-0,35	0,068
Zadatak 4	0,42	0,026	0	0,991	0,01	0,948	0,1	0,628	0,11	0,585	0,1	0,625
Stroop test												
Zadatak 1	0,06	0,764	0,04	0,822	0,1	0,609	0,11	0,593	0,06	0,764	-0,07	0,714
Zadatak 2	0,29	0,14	0,28	0,151	0,28	0,152	0,32	0,095	0,05	0,819	-0,09	0,645
Zadatak 3	0,02	0,935	0,19	0,336	0,15	0,445	0,18	0,357	0,19	0,323	-0,02	0,919
Zadatak 4	0,32	0,092	0,16	0,404	0,18	0,346	0,29	0,131	0,31	0,104	-0,12	0,549
Trial making test	-0,22	0,255	0,13	0,525	0,17	0,383	-0,04	0,857	-0,2	0,308	-0,14	0,468
Foot tapping test												
Zadatak 1	0,24	0,216	0,46	0,015	0,51	0,005	0,48	0,01	0,06	0,762	0,13	0,501
Zadatak 2	-0,15	0,439	-0,02	0,912	-0,05	0,806	-0,13	0,504	-0,41	0,029	-0,08	0,691

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

U lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji uočili smo statistički značajnu povezanost svih upotrijebljenih indikatora težine kliničke slike s relativnom promjenom BKP tijekom izvršavanja prvog zadatka Foot tapping testa u odnosu na mirovanje prije toga (Tablica 32). Statistički su značajne bile i povezanosti kod trećeg zadatka testa fonemičke

verbalne fluentnosti, generalnih simptoma i ukupnog rezultata na PANSS ljestvici te kod drugog zadatka Foot tapping testa i općeg funkcioniranja mjerenog GAF ljestvicom.

Tablica 32. Povezanost težine kliničke slike s relativnom promjenom brzine krvnog protoka tijekom pojedinih testova u odnosu na mirovanje prije njih u lijevoj prednjoj cerebralnoj arteriji

	Pozitivni simptomi		Negativni simptomi		Generalni simptomi		Ukupno PANSS		YMRS		GAF	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Test fonemičke verbalne fluentnosti												
Zadatak 1	-0,18	0,362	-0,05	0,805	0,06	0,763	-0,11	0,587	-0,07	0,737	-0,27	0,171
Zadatak 2	0,04	0,85	0,14	0,484	0,21	0,295	0,24	0,232	0,1	0,623	-0,04	0,836
Zadatak 3	0,14	0,488	0,35	0,074	0,44	0,023	0,41	0,033	0	0,998	0,18	0,374
Zadatak 4	0,13	0,532	0,02	0,911	-0,13	0,533	0,04	0,851	0,24	0,237	-0,07	0,74
Stroop test												
Zadatak 1	-0,03	0,867	-0,31	0,118	-0,35	0,071	-0,31	0,112	-0,05	0,795	-0,2	0,327
Zadatak 2	0,03	0,863	-0,09	0,656	-0,01	0,962	0,02	0,934	0,14	0,489	0,09	0,662
Zadatak 3	-0,08	0,703	0,01	0,976	-0,12	0,567	0	1	0,06	0,757	-0,07	0,734
Zadatak 4	0,08	0,674	-0,05	0,794	-0,09	0,658	0,02	0,916	0,05	0,811	0,05	0,811
Trial making test	-0,14	0,494	0,03	0,869	-0,25	0,201	-0,2	0,32	-0,11	0,569	-0,35	0,077
Foot tapping test												
Zadatak 1	0,54	0,003	0,46	0,017	0,52	0,005	0,63	<0,001	0,56	0,002	-0,62	0,001
Zadatak 2	-0,11	0,584	0,17	0,387	0,11	0,579	0,11	0,582	0,31	0,11	-0,51	0,006

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.12 Povezanost BKP i stupanj osjetljivosti na izloženost zahtjevnoj situaciji

5.12.1 Samoprocijenjeni stres

Nakon prilagodbe za dob, spol i godine školovanja razlike u indikatorima osjetljivosti na izloženost zahtjevnoj situaciji između PPE i zdrave kontrolne skupine nisu bile statistički značajne (Tablica 33).

Tablica 33. Razlike u samoprocijenjenom stresu

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna (n=41)	Δ	Δ%	p
Univarijatno					
prije početka testiranja	27 (9-53)	19 (3-34)	8	42%	0,025
nakon završetka testiranja	14 (2-31)	13 (2-24)	1	8%	0,602
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-9 (-24-0)	-2 (-14-0)	7	350%	0,138
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-50 (-76-0)	-25 (-57-0)	25	100%	0,121
Prilagođeno, multivarijatno, medijan (95% CI)*					
prije početka testiranja	31 (19-43)	18 (5-31)	13	72%	0,13
nakon završetka testiranja	13 (6-20)	16 (8-24)	-3	-19%	0,657
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-12 (-18--6)	-3 (-9-4)	9	300%	0,06
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-40 (-67--13)	-20 (-52-11)	20	100%	0,373

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije naznačeno

Kratice: Δ = apsolutna razlika medijana; Δ% = relativna razlika u odnosu na vrijednost u zdravoj, kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata Mann-Whitney U testom, a multivarijatno kvantinom regresijskom analizom

* Prilagodba je učinjena za dob, spol i godine školovanja kvantilnom regresijom

5.12.1.1 BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova

Ni u jednoj cerebralnoj arteriji nismo uočili statistički značajne povezanosti indikatora samoprocijenjenog stresa s BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova (Tablica 34).

Tablica 34. Povezanost samoprocijenjenog stresa s BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova

	Prva psihotična epizoda (n=46)		Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	
	ρ	p	ρ	p
Srednja cerebralna arterija				
Desna				
prije početka testiranja	-0,30	0,063	0,28	0,110
nakon završetka testiranja	-0,25	0,137	0,40	0,024
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-0,03	0,872	0,03	0,872
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-0,20	0,228	0,30	0,090
Lijeva				
prije početka testiranja	0,03	0,873	0,12	0,502
nakon završetka testiranja	-0,05	0,752	0,14	0,453
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-0,11	0,514	0,00	0,979
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-0,14	0,411	0,19	0,287
Prednja cerebralna arterija				
Desna				
prije početka testiranja	0,02	0,902	0,19	0,277
nakon završetka testiranja	-0,04	0,399	0,27	0,134
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-0,14	0,473	-0,01	0,971
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-0,12	0,473	0,13	0,477
Lijeva				
prije početka testiranja	-0,07	0,696	0,22	0,225
nakon završetka testiranja	-0,13	0,453	0,30	0,095
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-0,04	0,792	0,03	0,860
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-0,12	0,460	0,20	0,264

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

5.12.2 Puls

Nakon prilagodbe za dob, spol i godine školovanja razlike u indikatorima osjetljivosti na izloženost zahtjevnoj situaciji između PPE i zdrave kontrolne skupine nisu bile statistički značajne (Tablica 35).

Tablica 35. Razlike u pulsu

	Prva psihotična epizoda (n=46)	Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	Δ	Δ%	p
Univarijatno					
prije početka ispitivanja	80 (73-98)	75 (70-83)	5	7%	0,013
nakon završetka ispitivanja	80 (76-93)	76 (66-82)	4	5%	0,002
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-2 (-5-4)	-1 (-6-2)	-1	-50%	0,742
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-2 (-1-1)	-1 (-7-3)	-1	-50%	0,631
Prilagođeno, multivarijatno, medijan (95% CI)*					
prije početka ispitivanja	81 (74-87)	76 (69-83)	5	7%	0,232
nakon završetka ispitivanja	79 (73-84)	74 (68-80)	5	7%	0,288
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-1 (-4-1)	-10 (-4-2)	-9	-90%	0,907
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-1 (-6-3)	-1 (-6-3)	0	0%	0,961

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije naznačeno

Kratice: Δ = apsolutna razlika medijana; Δ% = relativna razlika u odnosu na vrijednost u zdravoj, kontrolnoj skupini; p = statistička značajnost razlike univarijatno izračunata Mann-Whitney U testom, a multivarijatno kvantilnom regresijskom analizom

* Prilagodba je učinjena za dob, spol i godine školovanja kvantilnom regresijom

5.12.2.1 BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova

U skupini bolesnika s PPE ni u jednoj cerebralnoj arteriji nismo uočili statistički značajne povezanosti pulsa i promjene pulsa s BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova (Tablica 36). U zdravoj kontrolnoj skupini, povezanost BKP u desnoj, srednjoj cerebralnoj arteriji tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova bila je statistički značajno povezana s apsolutnom i relativnom promjenom pulsa prije početka i nakon završetka neurokognitivnog testiranja.

Tablica 36. Povezanost pulsa s BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova

	Prva psihotična epizoda (n=46)		Zdrava, kontrolna skupina (n=41)	
	ρ	p	ρ	p
Srednja cerebralna arterija				
Desna				
prije početka testiranja	0,12	0,431	0,13	0,436
nakon završetka testiranja	0,06	0,710	-0,11	0,506
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-0,21	0,178	-0,41	0,013
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-0,22	0,154	-0,41	0,011
Lijeva				
prije početka testiranja	0,21	0,184	0,16	0,334
nakon završetka testiranja	0,07	0,657	-0,03	0,880
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-0,26	0,098	-0,26	0,117
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-0,28	0,078	-0,24	0,147
Prednja cerebralna arterija				
Desna				
prije početka testiranja	0,05	0,731	-0,16	0,339
nakon završetka testiranja	0,05	0,763	-0,11	0,496
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-0,10	0,543	0,07	0,671
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-0,08	0,617	0,07	0,683
Lijeva				
prije početka testiranja	0,05	0,753	-0,12	0,460
nakon završetka testiranja	0,02	0,922	-0,21	0,214
apsolutna razlika prije i nakon testiranja	-0,10	0,525	-0,01	0,957
relativna razlika prije i nakon testiranja (%)	-0,08	0,599	-0,01	0,929

Podaci su prikazani kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga prilagođen za dob, spol i godine obrazovanja te statistička značajnost korelacije

6 RASPRAVA

6.1 Sažetak glavnih rezultata

Usporedili smo BKP za vrijeme djelovanja aktivacijske neurokognitivne paradigme kod 46 bolesnika s PPE i kod 41 psihijatrijski zdravog ispitanika. Uočili smo statistički značajno nižu BKP u lijevoj, prednjoj cerebralnoj arteriji kod PPE nego u kontrolnoj skupini tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova. Tijekom izvršavanja nekoliko zadataka pojedinih neurokognitivnih testova uočili smo statistički značajne razlike između PPE i zdrave kontrolne skupine u promjenama BKP u srednjoj cerebralnoj arteriji. U obje ispitivane cerebralne arterije uočili smo statistički značajne i klinički relevantne razlike u promjenama BKP od mirovanja prije testa do razdoblja izvršavanja pojedinog neurokognitivnog testa između PPE i zdrave kontrolne skupine. U svim tim slučajevima promjene su bile statistički značajno manje u PPE nego u zdravoj, kontrolnoj skupini.

6.2 Usporedba BKP u pacijenata s PPE i zdravih kontrola

Dio dosadašnjih istraživanja BKPa metodom TCD ultrazvuka analizirao je BKP u populaciji pacijenata oboljelih od shizofrenije, no bez aktivacijskog djelovanja neurokognitivnog testiranja. Navedena istraživanja ne daju konzistentne rezultate pa tako neke od studija pronalaze ubrzan protok u pacijenata s PPE u komaparaciji sa zdravim kontrolama (132,135), dok studija Lee i sur. iz 1999 ne pronalazi razliku u BKP u skupini pacijenata u usporedbi sa zdravom populacijom (157). No kada

pogledamo istraživanja BKP metodom TCDa uz riješavanje neurokognitivnih zadataka u bolesnika oboljelih od shizofrenije vidimo da su rezultati još heterogeniji.

Naši su rezultati sukladni pronalasku Feldmanna i sur. koji je pokazao da zdrava populacija ubrzava krvni protok pod dijelovanjem aktivirajućih testova za razliku od oboljelih od shizofrenije (171). Sabri i sur. su dapače utvrdili da oboljeli od shizofrenije pod utjecajem aktivirajućih zadataka dodatno usporavaju protok, za razliku od zdravih koji ga ubrzavaju (172). Na istom je tragu istraživanje Schuepbacaha i sur. koji je također pronašao sporiji potok u oboljelih nego u zdravih kontrola za vrijeme testiranja (169), no ista je skupina autora koristeći drugi set testova na drugom uzorku pronašla brži protok u oboljelih nego u zdravih kontrola (170). Valja primjetiti da su sve studije koje su analizirale BKP metodom TCD ultrazvuka uz neurokognitivnu aktivaciju rađene na populaciji pacijenata u kroničnoj fazi bolesti, na izrazito malom uzorku.

Razlike u rezultatima mogu se dijelom pripisati različitom aktivacijskom potencijalu pojedinih testova.

Naime istraživanja na zdravoj populaciji pokazala su da postoje razlike u BKPu ovisno o tome koji se test upotebljava u istraživanju (161–168) pa su tako Boban i sur. objavili da TMT-B uzrokuje najznačajniji porast BKPa u prednjim i srednjim moždanima arterijama u zdravoj populaciji (161,162). Navedeni test korišten je u spominjanoj studiji Schuepbacha na populaciji pacijenata oboljelih od shizofrenije (n=15) u kojoj su oboljeli pokazali veću BKP od zdrave populacije (170). S druge strane navedeni smo test koristili i mi u našem istraživanju pri čemu naši rezultati ukazaju na sporiju BKP i sporije promjene BKP kod pacijenata s PPE. Schuepbach i sur. analizirali su promjene krvnog protoka u srednjim i prednjim moždanim arterijama za vrijeme aktivacije testovima TOH i WCST na zdravoj populacijii (168).

To je istraživanje pokazalo povećanu srednju BKP za vrijeme riješavanja TOH u odnosu na WCST. Isti je set testova korišten u njihovom istraživanju na populaciji oboljelih od shizorenije (n=11) te je tada pronađena sporija BKP u oboljelih u usporedbi sa zdravim kontrolama (169). Također istraživanja pokazuju da se BKP u zdravoj populaciji mijenja ovisno o tipu aritmetičkog zadatka koji se postavlja pred sudionike (165), te da postoje razlike u aktivacijskom potencijalu testova za pojedinu moždanu polutku (164). Ako uzmemo u obzir da neuronalna spona opisuje čvrstu regionalnu i vremensku poveznicu između neuralne aktivnosti i moždanog krvnog protoka (184), naši rezultati su sukladni rezultatima funkcionalnih neuroimaging studija na populaciji oboljelih od shizofrenije koje upućuju na promijenjenu aktivaciju prefrontalnih kortikalnih regija za vrijeme ispitivanja izvršnih funkcija, radne memorije i planiranja (185–188). Smanjena BKP u tim regijama može upućivati i na smanjenu strukturalnu povezanost u pacijenata s PPE (189).

Činjenica da smo pronašli smanjenu BKP za vrijeme riješavanja svih zadataka u lijevoj prednjoj moždanoj arteriji potencijalno upućuje na razlike u aktivaciji pojedinih moždanih regija te procesiranju različitih zadataka.

Istraživanja su naime pronašla da postoje razlike između BKP istraživane TCD ultrazvukom medju lijevom i desnom moždanom polutkom, no rezultati nisu konzistentni i čini se da ovise eksperimentalnim faktorima, samim zadacima i drugim procesima u istraživanju (164,190). Primjerice, Schuepbach i sur. su pronašli da mentalno planiranje (167) izaziva desnu lateralizaciju, dok Hartje i sur. nisu pronašli razliku između dvije polutke za vrijeme aktivacije vizuospacijalnim zadacima (191). Feldmann i sur. pronalaze višu BKP u desnoj srednjoj moždanoj arteriji u žena oboljelih od shizofrenije za razliku od muškaraca, što upućuje na moguću spolnu uvjetovanost (171).

Drugi važan pronalazak je značajno različita promjena BKPa između dva susljedna zadatka u srednjim moždanim arterijama te također statistički značajna razlika promjene BKP između pojedinih testova i faza mirovanja prije njih pronađena i u prednjim i u srednjim moždanim arterijama. U svim navedenim slučajevima promjena je značajno manja u skupini pacijenata oboljelih od PPE u odnosu na zdravu populaciju. Navedeno nas upućuje da zdrava populacija značajnije mijenja BKP i za vrijeme riješavanja neurokognitivnih zadataka te također za vrijeme mirovanja.

Ako pretpostavimo da je hemodinamika promijenjena i u stanju mirovanja u oboljelih od PPE onda su naši rezultati sukladni s konceptom promijenjenog osnovnog rada moždanih mreža «altered default mode network» (192). Prema navedenom konceptu kada je mozak u mirovanju na nižem je stupnju intrinzične funkcionalnosti te u oboljelih ne uspijeva postići zadovoljavajuće brzu aktivaciju prilikom započinjanja zadataka, tj hipotetski oboljeli od shizofrenije ne uspijevaju deaktivirati «osnovne mrežne postavke». Ako koncept promijenjenog osnovnog rada moždanih mreža sagledamo iz biološkog kuta onda je isti usporediv s gubitkom anatomske povezanosti u moždanim regijama uključujući stražnji cingularni korteks i adjacent precuneus, medijalni prefrontalni korteks i mezijalne i donje temporalne režnjeve i donje parijetalne režnjeve što posljedično dovodi do stvaranja funkcionalne hiperpovezanosti kao odgovora na anatomske promjene i u krajnjoj konsekvenci do hiperbudnosti (193). Nije jasno da li smanjena promjena BKP u pacijenata oboljelih od PPE reflektira stanje smanjene strukturalne povezonasti u područjima koja opskrbljuju prednje i srednje moždane arterije ili doprinosi istom. Studija Schuepbacha i sur. iz 2016. pokazuje rezultate sukladne navedenom konceptu (170). Naime rezultati pokazuju da u početku testiranja i populacija oboljelih od shizofrenije i populacija zdravih kontrola pokazuju aktivaciju i ubrzanje protoka- bez

signifikantnih odstupanja između grupa. No populacija zdravih kontrola u toku testiranja spušta BKP na početne vrijednosti, a populacija oboljelih od shizofrenije zadržava višu razinu BKP. Isto tako studija na populaciji oboljelih od shizofrenije funkcionalnom magnetskom rezonancom pokazala je da pacijenti oboljeli od shizofrenije ne uspijevaju deaktivirati moždane regije prilikom izvršavanja zadatka generiranja riječi (186). Navedeni su pronalasci u skladu s našim rezultatima o značajno manjoj promjeni BKP između susljednih testova i između faza mirovanja i pojedinih zadataka. Razlike između dvije skupine su značajno naglašene među ostalim i između susljednih zadataka u testu verbalne fluentnosti, a također i između faza mirovanja i zadataka verbalne fluentnosti, što je u skladu sa pronalaskom Johna i suradnika (186).

6.3 Povezanost BKP i kliničke slike objektivizirane kliničkim ljestvicama

Što se tiče povezanosti kliničke slike objektivizirane kliničkim ljestvicama i BKP iako se određenim statističkim metodama pokazala djelomična statistička povezanost, nakon prilagodbe za višestruka testiranja sekvencijalnom Holm-Bonferroni korekcijom opisana povezanost nije bila statistički značajna.

Istraživanja BKP metodom TCDa pokazuju heterogene rezultate. Dok su neki autori našli da je BKP povezana s PANNSom, tj. da je BKP mjerena u akutnoj fazi bolesti viša nego u kontrolnoj skupini te da se normalizirala nakon uvođenja antipsihotika i također normalizacije vrijednosti PANNSa (132), druga skupina istraživača nije

vidjela povezanost BKP i PANNSa, tj. po uvođenju antipsihotika BKP nije dosegla normalnu razinu (135), što je u skladu s našim rezultatima. Treba naglasiti da navedena istraživanja nisu uključivala aktivaciju neurokognitivnim testovima te da su uključivala malen broj ispitanika.

Što se tiče usporedbe rezultata studija povezanosti kliničke slike i moždanog krvnog protoka drugim neuroimaging metodama rezultati su izrazito heterogeni. Zhu i sur. radili su istraživanje MRI tehnikama te su u studiju uključili 3 grupe ispitanika, jednu koja je uključila pacijente koji pate od deluzija, drugu koja je uključila oboljele od shizofrenije no bez deluzivnih simptoma i treću koja je uključila zdrave kontrole. Dok je između dviju grupa koje su uključivale pacijente oboljele od shizofrenije i grupe zdravih kontrola pronađena značajna razlika moždanog krvnog protoka u više moždanih regija, između grupa koje su uključivale pacijente s različito izraženim pozitivnim simptomima pronađena je samo razlika moždanog krvnog protoka u prednjem cingularnom korteksu (194).

S druge strane Pinkham i sur. objavili su istraživanje u kojem su proučavali moždani krvni protok u oboljelih od shizofrenije metodom «arterial spin labellinga» te su pronašli povezanost izraženosti negativnh simptoma uz smanjeni protok u određenim regijama mozga te povezanost izraženosti pozitivnih simptoma uz povećani protok u pojedinim regijama i smanjeni protok u drugim regijama mozga (195).

Više je skupina istraživača povezalo moždani krvni protok sa simptomima shizofrenije metodom SPECTa, opet sa heterogenim rezultatima. Dio je pronašao poveznost povećanog protoka sa pozitivnim simptomima u različitim moždanim regijama (196), dio povezanost negativnih simptoma sa hipoperfuzijom u različitim dijelovima mozga (196–198).

Dva istraživanja SPECTom koja su uključila i pacijente u kroničnoj fazi bolesti i pacijente s PPE pokazala su da protok u neliječenih pacijenata i onih liječenih neurolepticima, dakle sasvim različitog rezultata na PANNS ljestvici, ne pokazuje signifikantne razlike (151,199).

Što se tiče studija koje su uključile pacijente s PPE, Parellada i sur. povezuje viši moždani protok sa pozitivnim simptomima (200), Rubin i sur. i negativne i pozitivne simptome vežu uz povišeni protok (201), ali u različitim moždanim regijama, a Sabri i sur. u svom istraživanju pronalaze da ovisno o izraženosti pojedinog pozitivnog simptoma možemo vidjeti hipo ili hiperperfuziju, dok po smirivanju pozitivne psihopatologije pronalazi hipoperfuziju vezanu uz negativne simptome (152). Heterogeni rezultati navedenih studija mogu se djelomično objasniti heterogenim uzorcima pacijenata obzirom da se radi o studijama koje su uključivale pacijente u različitim fazama bolesti, a djelomično različitim dizajnom i metodologijom studija.

Naš pronalazak koji je u skladu s pronalaskom Lee i sur. gdje BKP ne korelira sa izraženošću pozitivnih, negativnih niti generalnih simptoma u populciji oboljelih od PPE (135).

Moguće objašnjenje našeg pronalaska jest da pacijenti s PPE u trenutku testiranja nisu akutno psihotični, prije svega jer je bio potreban određeni stupanj suradljivosti kako bi izvršili testiranje. Dakle testirani su u prvih 2 tjedna hospitalizacije nakon kratkog tretmana antipsihotičnom terapijom čime su značajno ublaženi pozitivni simptomi.

Također negativni simptomi u trenutku testiranja nisu osobito izraženi, prije svega jer su negativni simptomi vezani uz kronicitet bolesti i dugotrajno uzimanje antipsihotika. Sve navedeno se u manjoj mjeri odnosi i na generalne simptome.

Naši rezultati potencijalno upućuju da su alteracije BKP pronađene kod populacije

oboljelih od PPE u usporedbi sa zdravom populacijom za vrijeme neurokognitvnog tetsiranja rezultat neurokognitivnih ispada i njihovog utjecaja na BKP. Što je u skladu sa dosadašnjim saznanjima koja ukazuju da je značajno kognitivno oštećenje jedna od najtrajnijih i najranijih značajki shizofrenije (19,20), te da kognitivno oštećenje postoji već u PPE (21–26).

Također nismo gledali povezanost pojedinih čestica PANNSa sa BKP, obzirom da veličina uzorka nije osiguravala dovoljnu statističku snagu za takve analize, no postoji mogućnost da bi takva analiza na većem uzorku otkrila povezanost pojedinih simptoma sa BKP.

Važno je za napomenuti da u većini navedenih istraživanja koja PANNS povezuju sa BKP nije korištena neurokognitivna aktivacija, a studije koje su koristile aktivaciju koristile su je na populaciji kroničnih pacijenata ili nikad tretiranih antipsihoticima, dakle u najakutnijoj fazi bolesti (196,200).

6.4 Utjecaj izloženosti osobito zahtjevne situacije na BKP

U skupini bolesnika s PPE ni u jednoj cerebralnoj arteriji nismo uočili statistički značajne povezanosti pulsa i promjene pulsa s BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova te također nismo uočili statistički značajne povezanosti indikatora samoprocijenjene anksioznosti s BKP tijekom izvršavanja svih neurokognitivnih testova.

Puls smo mjerili neposredno prije i neposredno nakon neurokognitivnog testiranja te je moguće da signifikantnu povezanost nismo pronašli iz razloga što nismo kontinuirano pratili promjene pulsa za vrijeme testiranja neurokognitivnim zadacima. Naime studije pokazuju da puls najviše raste na početku riješavanja pojedinih

zadataka (161,162,202), te da je visina pulsa vezana uz zahtjevnost zadatka (161,162,202). Konkretno u studiji Boban i sur. korišteni su isti neurokognitivni testovi na zdravoj populaciji, kao u našem istraživanju te je zabilježen najveći porast pulsa na početku riješavanja TMT-B B i Stroop testa (161,162).

Sudionici istraživanja samoprocjenske su ljestvice anksioznosti riješavali prije i nakon samog testiranja. Vizualne analogne skale za samoprocjenu široko su korištene za samoprocjenu boli, kvalitete života, raspoloženja itd. (203–205). Dokazano su pouzdane u procjeni anksioznosti (206). Našim istraživanjem nismo pronašli signifikantnu povezanost između BKPa i samoprocijenjene anksioznosti te su naši rezultati u skladu s rezultatima studija provedenim na zdravim ispitanicima gdje također nije pronađena poveznica između samoprocijenjene anksioznosti i BKP (161,162). Ostaje upitno da li anksioznost može imati signifikantan utjecaj na kognitivne simptome u PPE i eventualnu aberaciju BKP. Potrebna su daljnja istraživanja o utjecaju stresora na kognitivne simptome i promjene BKPa u pacijenata s PPE.

6.5 Ograničenja istraživanja

Tijekom izvođenja testa dubokog disanja nismo kontrolirali suradljivost bolesnika, kvalitetu i trajanje izvođenja testa. Moguće je da su parametri izvođenja testa bili različiti u skupini PPE i zdravoj, kontrolnoj skupini, pa je time potencijalno nastala sustavna razlika u inicijalnom stanju prije početka izvršavanja neurokognitivnih testova. Smjer takve pogreške vjerojatno je protiv *nul* hipoteze o nepostojanju razlike u BKP između dvije ispitivane populacije, pa je ona mogla doprinijeti riziku od lažno pozitivnih nalaza. Birali smo susljedni uzorak bolesnika i prigodni uzorak iz

psihijatrijski zdrave populacije što je moglo povećati rizike od uzoračkih pogrešaka i smanjiti reprezentativnost naših uzoraka za odnosne populacije. Uzorak ispitanika u kontrolnoj skupini biran je iz populacije zdravstvenih djelatnika. Vrlo je vjerojatno da je ta populacija manje podložna učinku bijele kute. To je moglo utjecati na sustavnu razliku u pulsu i samoprocijenjenom stresu, potencijalno i na BKP u naše dvije ispitivane skupine. Smjer djelovanja time izazvane sustavne pogreške vjerojatno je suprotan nul hipotezi, pa je time povećan rizik od lažno pozitivnih nalaza. Naši uzorci ne mogu biti smatrani reprezentativnima za opće populacije PPE i psihijatrijski zdravih zdravstvenih djelatnika jer je ispitivanje provedeno samo u glavnom gradu u velikim psihijatrijskim ustanovama. Moguće je da su neki ispitivani parametri, poput samoprocijenjenoga stresa, drukčiji kod populacije liječene ili zaposlene u manjim regionalnim bolnicama. Iako su svi naši ispitanici iz PPE populacije razmjerno mladi te liječeni antipsihoticima do trećeg tjedna prije uključivanja u ispitivanje, ne možemo isključiti mogućnost zbunjujućeg učinka farmakoterapije na naše glavne rezultate.

7 ZAKLJUČAK

U ovom presječnom istraživanju usporedili smo promjene BKP u obje prednje i srednje moždane arterije za vrijeme djelovanja aktivacijske neurokognitivne paradigme kod 46 pacijenata s PPE i kod 41 zdrave kontrole. Ovo je prema našim saznanjima studija s najvećim uzorkom pacijenata s PPE koja koristi metodu TCDa.

Pacijenti s PPE imaju statistički značajno sniženu BKP u lijevoj, prednjoj cerebralnoj arteriji kod PPE nego u kontrolnoj skupini tijekom izvršavanja neurokognitivnih testova. Tijekom izvršavanja nekoliko zadataka pojedinih neurokognitivnih testova uočili smo statistički značajne razlike između PPE i zdrave kontrolne skupine u promjenama BKP u srednjoj cerebralnoj arteriji. U obje ispitivane cerebralne arterije uočili smo statistički značajne i klinički relevantne razlike u promjenama BKP od mirovanja prije testa do razdoblja izvršavanja pojedinog neurokognitivnog testa između PPE i zdrave kontrolne skupine. U svim tim slučajevima promjene su bile statistički značajno manje u PPE nego u zdravoj, kontrolnoj skupini.

Navedeni su rezultati potvrdili postavljenu hipotezu. Također ovo istraživanje potvrđuje do sada evidentiranu promijenjenu cerebralnu hemodinamiku u pacijenata oboljelih od shizofrenije, osobito u stanju neurokognitivne aktivacije (169–172).

Ako uzmemo u obzir da neuronalna spona opisuje čvrstu regionalnu i vremensku poveznicu između neuralne aktivnosti i moždanog krvnog protoka (184) naši rezultati su sukladni rezultatima funkcionalnih neuroimaging studija na populaciji oboljelih od shizofrenije koje upućuju na promijenjenu aktivaciju prefrontalnih kortikalnih regija za vrijeme ispitivanja izvršnih funkcija, radne memorije i planiranja (185–188). Smanjena BKP u tim regijama može upućivati i na smanjenu strukturalnu povezanost

u pacijenata s PPE (189). Što se tiče pronalaska statistički značajno manje promjene BKP između dva susljedna zadatka u srednjim moždanim arterijama te također statistički značajno manje promjene BKP između pojedinih testova i faza mirovanja prije njih pronađene i u prednjim i u srednjim moždanim arterijama sve navedeno upućuje na zaključak da zdrava populacija značajnije mijenja BKP i za vrijeme riješavanja neurokognitivnih zadataka te također za vrijeme mirovanja. Taj je pronalazak sukladan konceptu «promijenjenog osnovnog rada moždanih mreža» (192), prema kojem kada je mozak u mirovanju na nižem je stupnju intrinzične funkcionalnosti te u oboljelih ne uspijeva postići zadovoljavajuće brzu aktivaciju prilikom započinjanja zadataka, tj. hipotetski oboljeli od shizofrenije ne uspijevaju deaktivirati «osnovne mrežne postavke». Ako koncept promijenjenih osnovnih mrežnih postavki sagledamo iz biološkog kuta onda je isti usporediv s gubitkom anatomske povezanosti u moždanim regijama.

Nismo pronašli signifikantnu povezanost između BKP i kliničke slike objektivizirane kliničkim ljestvicama u pacijenata s PPE što je u skladu s dijelom istraživanja (135), a potencijalno objašnjenje leži u činjenici da pacijenti uključeni u istraživanje nisu bili akutno psihotični te također da radi rane faze bolesti i kratkotrajne terapije antipsihoticima nisu imali izrazito razvijene negativne i generalne simptome shizofrenije. Nadalje, nismo gledali povezanost pojedinih čestica PANNSa sa BKP, obzirom da veličina uzorka nije osiguravala dovoljnu statističku snagu za takve analize, no postoji mogućnost da bi takva analiza na većem uzorku otkrila povezanost pojedinih simptoma sa BKP.

Nismo pronašli signifikantnu povezanost izloženosti osobito zahtjevnoj situaciji i BKP u pacijenata s PPE. Navedenom rezultatu treba pristupiti s oprezom obzirom da smo izloženost osobito zahtjevnoj situaciji objektivizirali vrijednostima pulsa prije i

nakon testiranja- ne prateći puls kontinuirano za vrijeme riješavanja testova, te vrijednostima samoprocjenskih ljestvica anksioznosti prije i poslije testiranja. Potrebna su daljnja istraživanja povezanosti promjena BKP i utjecaja stresora kod pacijenata s PPE.

Ovo istraživanje doprinosi identifikaciji potencijalnih dijagnostičkih markera psihoze i potencijalnoj objektivizaciji progresije bolesti i uspješnosti liječenja. Također doprinosi identifikaciji bioloskih (hemodinamskih) promjena u pozadini neurokognitvnog deficita u pacijenata s PPE.

8 KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Niz istraživanja pokazuje promijenjenu cerebralnu hemodinamiku u pacijenata oboljelih od shizofrenije. Cilj našeg istraživanja bio je usporediti promjene brzine krvnog protoka za vrijeme neurokognitivne aktivacije kod pacijenata s prvom psihotičnom epizodom i kod zdravih sudionika.

U istraživanje smo uključili 46 pacijenata s prvom psihotičnom epizodom i 41 zdravog sudionika. Učinili smo snimanje brzine krvnog protokau srednjim i prednjim moždanim arterijama za vrijeme neurokognitivnog testiranja u trajanju od 25 minuta testovima: Test verbalne fluentnosti, Trial making test B i Stroop test.

Pronašli smo signifikantno nižu brzinu krvnog protoka u lijevoj prednjoj moždanoj arteriji za vrijeme riješavanja svih neurokognitivnih zadataka u pacijenata s prvom psihotičnom epizodom. Navedeni pronalazak snižene brzine krvnog protoka za vrijeme riješavanja neurokognitivnih zadataka upućuje na poremećenu hemodinamiku u prefrontalnom moždanim regijama te potencijalno objašnjava opservirane neurokognitivne deficite u pacijenata s prvom psihotičnom epizodom.

Ključne riječi: **cerebralni krvni protok, prva psihotična epizoda, neurokognitivno testiranje, slikovni prikaz mozga, shizofrenija**

9 SUMMARY

Velocity of Cerebral Blood Flow in Patients with First Psychotic Episode

Ivana Kekin, 2018.

Changes in cerebral hemodynamics have been reported in schizophrenia and proposed as underlying the cognitive deficits seen in patients. The objective of our study was to compare changes of the cerebral blood flow velocity during neurocognitive tasks between the patients with the first episode of psychosis and healthy controls.

We recruited 46 patients with the first episode of psychosis and 41 control subjects. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of BFV in both middle cerebral arteries was recorded during 25-minute long neurocognitive assessment with Phonemic Verbal Fluency test, Trial Making Test B and Stroop test. Between every consecutive test resting periods were recorded. Patients with first episode of psychosis had significantly lower blood flow velocity in left anterior cerebral artery during neurocognitive tetsing. Decreased blood flow velocity during the execution of neurocognitive tasks in patients with first episode of psychosis, compared to control subjects might indicate impaired hemodynamic function in the prefrontal brain areas, and possibly provide an explanation of some of the observed neurocognitive deficits in patients with the first episode of psychosis.

Key words: **cerebral blood flow, first psychotic episode, neurocognitive testing, neuroimaging, schizophrenia**

10 POPIS LITERATURE

1. Nishanth KN, Chadda RK, Sood M, Biswas A, Lakshmy R. Physical comorbidity in schizophrenia & its correlates. Indian J Med Res. 2017;146(2):281–4.

2. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, i sur. Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. Am J Psychiatry. 2016;173(4):373–84.

3. Hallmayer JF, Kalaydjieva L, Badcock J, Dragovic M, Howell S, Michie PT, i sur. Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. Am J Hum Genet. 2005;77(3):468–76.

4. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162(3):441–9.

5. Caqueo-Urízar A, Rus-Calafell M, Craig TKJ, Irarrazaval M, Urzúa A, Boyer L, i sur. Schizophrenia: Impact on Family Dynamics. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(1):2.

6. Caqueo-Urízar A, Alessandrini M, Urzúa A, Zendjidjian X, Boyer L, Williams DR. Caregiver's quality of life and its positive impact on symptomatology and quality of life of patients with schizophrenia. Health Qual Life Outcomes.

2017;19;15(1):76.

7. Klages D, Usher K, Jackson D. “Canaries in the mine”. Parents of adult children with schizophrenia: An integrative review of the literature. Int J Ment Health Nurs. 2017;26(1):5–19.

8. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry. 2007;64(10):1123–31.

9. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. Lancet. 2004;363(9426):2063–72.

10. Folnegović Z, Folnegović-Smalc V, Kulcar Z. The incidence of schizophrenia in Croatia. Br J Psychiatry. 1990;156:363–5.

11. Folnegović Z, Folnegović-Smalc V. Schizophrenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. J Epidemiol Community Health. 1992;46(3):248–55.

12. Silobrčić-Radić M, Hrabak-Žerjavić V. Registar za psihoze Hrvatske. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2006;2(8).

13. Hrabak-Žerjavić V, Silobrčić-Radić M. Epidemiološki prikaz duševnih bolesti i poremećaja. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2006;2(8).

14. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016.godinu. Regist za psihoze Hrvat zavod za javno zdravstvo; 2017.

15. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

16. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.

17. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P T. 2014;39(9):638–45.

18. Dražen B. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

19. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. Schizophr Res. 2004 15;72(1):21–8.

20. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 9:3-8-42.

21. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 1999;156(9):1336–41.

22. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(8):749–54.

23. Addington J, Addington D. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2002;27(3):188–92.

24. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, Ten Velden Hegelstad W, i sur. Ten year neurocognitive trajectories in first-episode psychosis. Front Hum Neurosci. 2013;7:643.

25. Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, Ten Velden Hegelstad W, i sur. Neurocognitive development in first episode psychosis 5 years follow-up: associations between illness severity and cognitive course. Schizophr Res. 2013;149(1–3):63–9.

26. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. Dev Psychopathol. 1999;11(3):487–508.

27. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet. 2009 22;374(9690):635–45.

28. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphopthatsanee N, Amir T, i sur. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. World Psychiatry. 2018;17(1):49–66.

29. Hyman SE. The daunting polygenicity of mental illness: making a new map. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2018;373(1742).

30. Freud S. On Narcissm: an introduction. U: Strachey J, ur. The standard Edition of the complete psychological work of Sigmund Freud, vol. 14. London: Hogarth Press; 1963. Str. 67-102 .

31. Sullivan HS. Schizophrenia as a Human Process. New York: WW Norton; 1962.

32. Fromm-Reichmann F. Principles of intensive psychotherapy. Chicago: University of Chicago Press; 1960.

33. Mahler MS. On Child Psychosis and Schizophrenia. Psychoanal Study Child. 1952;7(1):286–305.

34. Grotstein JS. The psychoanalytic concept of schizophrenia: I. the dilemma. Int J Psychoanal. 1977;58(4):403–25.

35. Robbins M. Psychoanalytic and biological approaches to mental illness: schizophrenia. J Am Psychoanal Assoc. 1992;40(2):425–54.

36. Fleming MP, Martin CR. From classical psychodynamics to evidence synthesis: the motif of repression and a contemporary understanding of a key

mediatory mechanism in psychosis. Curr Psychiatry Rep. 2012;14(3):252–8.

37. Mitrani JL. Some technical implications of Klein's concept of "premature ego development". Int J Psychoanal. 2007;88(Pt 4):825–42.

38. Kavaler-Adler S. The conflict and process theory of Melanie Klein. Am J Psychoanal. 1993;53(3):187–204.

39. Vaughn C, Leff J. The measurement of expressed emotion in the families of psychiatric patients. Br J Soc Clin Psychol. 1976;15(2):157–65.

40. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(6):547–52.

41. Brown GW, Birley JL, Wing JK. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. Br J Psychiatry. 1972 ;121(562):241–58.

42. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, i sur. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1–56.

43. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? J Psychiatr Res. 17(4):319–34.

44. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural development,

cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. Schizophr Bull. 2001;27(3):457–76.

45. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. Am Psychol. 1962;17(12):827–38.

46. Faraone S V, Green AI, Seidman LJ, Tsuang MT. “Schizotaxia”: clinical implications and new directions for research. Schizophr Bull. 2001;27(1):1–18.

47. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. Arch Gen Psychiatry. 2001 ;58(11):1032–7.

48. Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002;8(1):51–7.

49. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(2):189–92.

50. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2.izd. Split: Placebo d.o.o.; 2010.

51. Kato T, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kuratomi G, Okazaki Y. Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. Mol Psychiatry. 2005;10(7):622–30.

52. Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, i sur. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. Biol Psychiatry. 2001;50(2):98–107.

53. Duncan LE, Keller MC. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. Am J Psychiatry. 2011;168(10):1041–9.

54. Genovese G, Fromer M, Stahl EA, Ruderfer DM, Chambert K, Landén M, i sur. Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. Nat Neurosci. 2016;19(11):1433–41.

55. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, Wu W, Greer DS, i sur. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. Nat Genet. 2017;49(1):27–35.

56. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014;511(7510):421–7.

57. Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA, O'Donovan MC, i sur. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. Mol Psychiatry. 2015;20(5):555–62.

58. Jia P, Han G, Zhao J, Lu P, Zhao Z. SZGR 2.0: a one-stop shop of

schizophrenia candidate genes. Nucleic Acids Res. 2017;45(D1):D915–24.

59. Sasaki T, Dai XY, Kuwata S, Fukuda R, Kunugi H, Hattori M, i sur. Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in Japanese subjects. Am J Med Genet. 1997;74(4):443–4.

60. Misiak B, Stramecki F, Gawęda Ł, Prochwicz K, Sąsiadek MM, Moustafa AA, i sur. Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. Mol Neurobiol. 2018;55(6):5075–100.

61. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, i sur. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(12):6917–22.

62. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrami B, Tast D, i sur. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. JAMA. 1991;266(13):1793–800.

63. Seeman P. Schizophrenia and dopamine receptors. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(9):999–1009.

64. Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, i sur. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. J Med Genet. 1992;29(12):858–60.

65. Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later. Eur J Neurosci. 2017;45(1):2–19.

66. Sommer SS, Lind TJ, Heston LL, Sobell JL. Dopamine D4 receptor variants in unrelated schizophrenic cases and controls. Am J Med Genet. 1993;48(2):90–3.

67. Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia. J Recept Signal Transduct Res. 2004;24(3):131–47.

68. Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, i sur. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. Am J Med Genet. 1996;67(1):103–5.

69. Sujitha SP, Nair A, Banerjee M, Lakshmanan S, Harshavaradhan S, Gunasekaran S, i sur. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. Indian J Med Res. 2014;140(6):736–43.

70. Arinami T, Yamada N, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Toru M. Methylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. Am J Med Genet. 1997 ;74(5):526–8.

71. Kuzman MR, Müller DJ. Association of the MTHFR gene with antipsychotic-induced metabolic abnormalities in patients with schizophrenia.

Pharmacogenomics. 2012;13(8):843–6.

72. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, i sur. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. Am J Hum Genet. 2002 ;71(4):877–92.

73. Saito A, Fujikura-Ouchi Y, Kuramasu A, Shimoda K, Akiyama K, Matsuoka H, i sur. Association study of putative promoter polymorphisms in the neuroplastin gene and schizophrenia. Neurosci Lett. 2007;411(3):168–73.

74. Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. Schizophr Bull. 1984;10(2):300–12.

75. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol. 1977;86(2):103–26.

76. Puri BK. Progressive structural brain changes in schizophrenia. Expert Rev Neurother. 2010;10(1):33–42.

77. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. Indian J Psychiatry. 2010;52(1):21–7.

78. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, Deutch AY, Duncan GE, Marx CE, i sur. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy,

neurotransmitter regulation, and neuroprotection. Pharmacol Rev. 2008;60(3):358–403.

79. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. Curr Opin Pharmacol. 2014;14:97–102.

80. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull. 2009;35(3):549–62.

81. Lau C-I, Wang H-C, Hsu J-L, Liu M-E. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? Rev Neurosci. 2013;24(4):389–400.

82. Fukuda K. 5-HTP hypothesis of schizophrenia. Med Hypotheses. 2014;82(1):20–3.

83. Jacobs BL, Fornal CA. Serotonin and behaviour: a general hypothesis. U: Bloom F, Kupfer D, ur. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York: NY:Raven; 1995.

84. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD Zagreb; 1997.

85. Adell A, Celada P, Abellán MT, Artigas F. Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. Brain Res Brain Res Rev. 2002;39(2–3):154–80.

86. Cases O, Vitalis T, Seif I, De Maeyer E, Sotelo C, Gaspar P. Lack of barrels in the somatosensory cortex of monoamine oxidase A-deficient mice: role of a serotonin excess during the critical period. Neuron. 1996;16(2):297–307.

87. Lesch KP. Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs. Eur Neuropsychopharmacol. 2001;11(6):457–74.

88. Lieske V, Bennett-Clarke C, Rhoades R. Effects of aminergic afferents to cortex modulate structural plasticityin the serotonin on neurite outgrowth from thalamic neurons in vitro barrel field of the mouse. Dev Brain Res. 1999;(77):189–202.

89. Lavretsky H. History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. U: Mueser K, Jeste D, ur. Clinical Handbook of Schizophrenia. New York: New York: Guliford Press; 2008. Str. 3–12.

90. Young JW, Geyer MA. Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Biochem Pharmacol. 2013;86(8):1122–32.

91. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. J Psychopharmacol. 2015;29(2):97–115.

92. Svjetska zdravstvena organizacija. Klasifikacija mentalnih poremećaja i

poremećaja ponašanja MKB-10. Deseta rev. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.

93. American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders: DSM-5. 5. izd. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

94. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? Acta Psychiatr Scand. 2009;119(3):171–9.

95. Lambert MT, Copeland LA, Sampson N, Duffy SA. New-onset type-2 diabetes associated with atypical antipsychotic medications. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(5):919–23.

96. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, i sur. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry. 1999;156(11):1686–96.

97. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. Trends Mol Med. 2011;17(2):97–107.

98. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. J Clin Psychiatry. 2007;68 Suppl 1:20–7.

99. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004;27(2):596–601.

100. Baghai TC, Möller H-J. Electroconvulsive therapy and its different indications. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(1):105–17.

101. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, Cassisi JE. Psychosocial treatments for schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. 2013;9:465–97.

102. Medved V. Neurodegenerativni i neuroprotektivni mehanizmi u nastanku i liječenju shizofrenija. U: Medved V, Jovanović N, ur. Suvremeno razumijevanje i liječenje shizofrenije. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.

103. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. Am J Psychiatry. 1987;144(6):727–35.

104. Volavka J, Vevera J. Very long-term outcome of schizophrenia. Int J Clin Pract. 2018;e13094.

105. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, i sur. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in

Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2017;174(9):840–9.

106. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 1998;24(1):75–85.

107. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, i sur. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Clin Psychol Rev. 2017;58:59–75.

108. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, i sur. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. Br J Psychiatry. 2001;178:506–17.

109. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. Br J Psychiatry Suppl. 1998;172(33):53–9.

110. Birchwood M, Fiorillo A. The Critical Period for Early Intervention. Psychiatr Rehabil Ski. 2000;4(2):182–98.

111. Freudenreich O, Holt DJ, Cather C, Goff DC. The evaluation and management of patients with first-episode schizophrenia: a selective, clinical review of diagnosis, treatment, and prognosis. Harv Rev Psychiatry. 15(5):189–211.

112. Weiden PJ, Buckley PF, Grody M. Understanding and treating “first-episode”

schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2007;30(3):481–510.

113. Coentre R, Talina MC, Góis C, Figueira ML. Depressive symptoms and suicidal behavior after first-episode psychosis: A comprehensive systematic review. Psychiatry Res. 2017;253:240–8.

114. Sauras R, Keymer A, Alonso-Solis A, Díaz A, Molins C, Nuñez F, i sur. Volumetric and morphological characteristics of the hippocampus are associated with progression to schizophrenia in patients with first-episode psychosis. Eur Psychiatry. 2017;45:1–5.

115. Keymer-Gausset A, Alonso-Solís A, Corripio I, Sauras-Quetcuti RB, Pomarol-Clotet E, Canales-Rodriguez EJ, i sur. Gray and white matter changes and their relation to illness trajectory in first episode psychosis. Eur Neuropsychopharmacol. 2018;28(3):392–400.

116. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Cullinane M, Murphy KC, Gaughran F, i sur. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. Br J Psychiatry. 2017;211(6):350–8.

117. Bowtell M, Ratheesh A, McGorry P, Killackey E, O'Donoghue B. Clinical and demographic predictors of continuing remission or relapse following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis. A systematic review. Schizophr Res. 2017;

118. Tomassi S, Tosato S. Epigenetics and gene expression profile in first-episode psychosis: The role of childhood trauma. Neurosci Biobehav Rev. 2017;83:226–37.

119. Breitborde NJ, Moe AM, Ered A, Ellman LM, Bell EK. Optimizing psychosocial interventions in first-episode psychosis: current perspectives and future directions. Psychol Res Behav Manag. 2017;10:119–28.

120. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Am J Psychiatry. 2005;162(12):2233–45.

121. Cherry SI, Sorenson J, Phelps M. Physics in Nuclear Medicine. 4.izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

122. Dresto-Alač B. Radioaktivnost. Primjena u medicini. (autorizirana predavanja). 2012.

123. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, i sur. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. Schizophr Bull. 2005;31(3):672–96.

124. Honey G, Bullmore E. Functional neuroimaging and schizophrenia. U: Psychiatry. Abingdon Medicine Publishing Company Ltd; 2002. Str. 26–9.

125. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 1982;57(6):769–74.

126. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, i sur. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. J Neuroradiol. 2005;32(5):294–314.

127. D'Andrea A, Conte M, Cavallaro M, Scarafile R, Riegler L, Cocchia R, i sur. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. World J Cardiol. 2016;8(7):383–400.

128. Schuenke M, Schulte E, Schumaher U. Head and Neuroanatomy-Latin nomencl. (THIEME Atlas of Anatomy). New York: Thieme; 2010.

129. Thaller N. Anatomska i funkcionalna organizacija moždanog krvotokaa. U: Demarin V, ur. Moždani krvotok, klinički pristup. Zagreb: Naprijed; 1994. Str. 1–10.

130. Akopov S, Whitman GT. Hemodynamic studies in early ischemic stroke: serial transcranial Doppler and magnetic resonance angiography evaluation. Stroke. 2002;33(5):1274–9.

131. Gur RE, Gur RC, Skolnick BE, Caroff S, Obrist WD, Resnick S, i sur. Brain

function in psychiatric disorders. III. Regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry. 1985;42(4):329–34.

132. Owega A, Klingelhöfer J, Sabri O, Kunert HJ, Albers M, Sass H. Cerebral blood flow velocity in acute schizophrenic patients. A transcranial Doppler ultrasonography study. Stroke. 1998;29(6):1149–54.

133. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. Stroke. 1994;25(4):793–7.

134. Klingelhöfer J, Matzander G, Sander D, Schwarze J, Boecker H, Bischoff C. Assessment of functional hemispheric asymmetry by bilateral simultaneous cerebral blood flow velocity monitoring. J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17(5):577–85.

135. Lee S-M, Chou Y-H, Li M-H, Wan F-J, Yen M-H. Effects of haloperidol and risperidone on cerebrohemodynamics in drug-naive schizophrenic patients. J Psychiatr Res. 2008;42(4):328–35.

136. Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 1974;50(4):425–62.

137. Santra A, Kumar R. Brain perfusion single photon emission computed tomography in major psychiatric disorders: From basics to clinical practice. Indian J Nucl Med. 2014;29(4):210–21.

138. Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, i sur. Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. Schizophr Res. 2013;143(2–3):246–52.

139. Tsujino N, Nemoto T, Yamaguchi T, Katagiri N, Tohgi N, Ikeda R, i sur. Cerebral blood flow changes in very-late-onset schizophrenia-like psychosis with catatonia before and after successful treatment. Psychiatry Clin Neurosci. 2011;65(6):600–3.

140. Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Tsuchie K, Inagaki T, Horiguchi J, i sur. Characteristic brain hypoperfusion by 99mTc-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with the first-episode schizophrenia. Eur Psychiatry. 2010;25(6):361–5.

141. Molina V, Sanz J, Reig S, Martínez R, Sarramea F, Luque R, i sur. Hypofrontality in men with first-episode psychosis. Br J Psychiatry. 2005;186:203–8.

142. Riehemann S, Volz HP, Stützer P, Smesny S, Gaser C, Sauer H. Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001;251(2):66–71.

143. Hoptman MJ, Antonius D. Neuroimaging correlates of aggression in schizophrenia: an update. Curr Opin Psychiatry]. 2011;24(2):100–6.

144. Schneider F, Habel U, Reske M, Kellermann T, Stöcker T, Shah NJ, i sur. Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. Schizophr Res. 2007;89(1–3):198–210.

145. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, i sur. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. Hum Brain Mapp. 2005;25(1):60–9.

146. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CME, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. Acta Psychiatr Scand. 2004;110(4):243–56.

147. Liemburg EJ, Knegtering H, Klein HC, Kortekaas R, Aleman A. Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: a review of neuroimaging findings. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22(6):387–400.

148. Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(12):959–65.

149. Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, i sur. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized

trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. Am J Psychiatry. 2006;163(3):488–93.

150. Ueda S, Sakayori T, Omori A, Fukuta H, Kobayashi T, Ishizaka K, i sur. Neuroleptic-induced deficit syndrome in bipolar disorder with psychosis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:265–8.

151. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, i sur. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. Arch Gen Psychiatry. 1992 ;49(12):943–58.

152. Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M, Owega A, Sass H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. Lancet. 1997;349(9067):1735–9.

153. Talati P, Rane S, Skinner J, Gore J, Heckers S. Increased hippocampal blood volume and normal blood flow in schizophrenia. Psychiatry Res. 2015;232(3):219–25.

154. Nilsson A, Risberg J, Johanson M, Gustafson L. Regional changes of cerebral blood flow during haloperidol therapy in patients with paranoid symptoms. Acta Neurol Scand Suppl. 1977;64:478–9.

155. Cui L-B, Wang L-X, Tian P, Wang H-N, Cai M, Guo F, et i sur. Aberrant perfusion and its connectivity within default mode network of first-episode drug-naïve schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. Sci Rep. 2017;7(1):16201.

156. Oliveira ÍAF, Guimarães TM, Souza RM, Dos Santos AC, Machado-de-Sousa JP, Hallak JEC, i sur. Brain functional and perfusional alterations in schizophrenia: an arterial spin labeling study. Psychiatry Res. 2018;272:71–8.

157. Lee SM, Yip PK, Jeng JS, Lo HJ, Chang M. Spontaneous oscillations of cerebral blood flow velocity in the middle cerebral arteries of normal subjects and schizophrenic patients. Psychiatry Res. 1999;92(2–3):93–102.

158. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S V, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. Neuropsychology. 2009;23(3):315–36.

159. On ZX, Cotton S, Farhall J, Killackey E, Allott K. Relationship between duration of untreated psychosis and neurocognition and social cognition in first-episode psychosis. Schizophr Res. 2016;176(2–3):529–32.

160. Rund BR, Barder HE, Evensen J, Haahr U, ten Velden Hegelstad W, Joa I, i sur. Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. Schizophr Bull. 2016;42(1):87–95.

161. Boban M, Črnac P, Junaković A, Malojčić B. Hemodynamic monitoring of middle cerebral arteries during cognitive tasks performance. Psychiatry Clin Neurosci. 2014;68(11):795–803.

162. Boban M, Crnac P, Junaković A, Garami Z, Malojčić B. Blood flow velocity changes in anterior cerebral arteries during cognitive tasks performance. Brain Cogn. 2014;84(1):26–33.

163. Stroobant N, Vingerhoets G. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. Neuropsychol Rev. 2000;10(4):213–31.

164. Vingerhoets G, Stroobant N. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study. Stroke. 1999;30(10):2152–8.

165. Connaughton VM, Amiruddin A, Clunies-Ross KL, French N, Fox AM. Assessing hemispheric specialization for processing arithmetic skills in adults: A functional transcranial doppler ultrasonography (fTCD) study. J Neurosci Methods. 2017;283:33–41.

166. Frauenfelder BA, Schuepbach D, Baumgartner RW, Hell D. Specific alterations of cerebral hemodynamics during a planning task: a transcranial Doppler sonography study. Neuroimage. 2004;22(3):1223–30.

167. Schuepbach D, Skotchko T, Duschek S, Theodoridou A, Grimm S, Boeker H, i sur. Gender and rapid alterations of hemispheric dominance during planning. Neuropsychobiology. 2012;66(3):149–57.

168. Schuepbach D, Merlo MCG, Goenner F, Staikov I, Mattle HP, Dierks T, i sur. Cerebral hemodynamic response induced by the Tower of Hanoi puzzle and the Wisconsin Card Sorting test. Neuropsychologia. 2002;40(1):39–53.

169. Schuepbach D, Goenner F, Staikov I, Mattle HP, Hell D, Brenner H-D. Temporal modulation of cerebral hemodynamics under prefrontal challenge in schizophrenia: a transcranial Doppler sonography study. Psychiatry Res. 2002;115(3):155–70.

170. Schuepbach D, Egger ST, Boeker H, Duschek S, Vetter S, Seifritz E, i sur. Determinants of cerebral hemodynamics during the Trail Making Test in schizophrenia. Brain Cogn. 2016;109:96–104.

171. Feldmann D, Schuepbach D, von Rickenbach B, Theodoridou A, Hell D. Association between two distinct executive tasks in schizophrenia: a functional transcranial Doppler sonography study. BMC Psychiatry. 2006;6:25.

172. Sabri O, Owega A, Schreckenberger M, Sturz L, Fimm B, Kunert P, i sur. A truly simultaneous combination of functional transcranial Doppler sonography and H(2)(15)O PET adds fundamental new information on differences in cognitive activation between schizophrenics and healthy control subjects. J

Nucl Med. 2003;44(5):671–81.

173. Walker EF, Baum KM, Diforio D. Developmental changes in the behavioral expression of vulnerabilty for schizophrenia. In: Lenzenweger M, Dworkin R, editors. Origins and development of schizophrenia: Advances in experimental psychopathology. Washington, DC: US: American Psychological Association; 1998.

174. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. Psychol Bull. 2004;130(3):355–91.

175. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261–76.

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

177. American PsychiatricAssociation. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4.izd. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

178. Szirmai I, Amrein I, Pálvölgyi L, Debreczeni R, Kamondi A. Correlation between blood flow velocity in the middle cerebral artery and EEG during cognitive effort. Brain Res Cogn Brain Res. 2005;24(1):33–40.

179. Golden CJ. Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test. J Clin Psychol. 1976;32(3):654–8.

180. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19(2):203–14.

181. Von Reutern G-M, Kaps M, Von Budingen HJ. Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien: Dopplersonographie und Farbduplexsonographie der extra- und intrakraniellen Arterien. 3.izd. Stuttgart: Thieme; 2000.

182. Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, i sur. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. Brain. 2000;123 Pt 12:2512–8.

183. Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, Wirtz M, Lohmann H, Dräger B, i sur. Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. Stroke. 1998;29(6):1155–9.

184. Phillips AA, Chan FH, Zheng MMZ, Krassioukov A V, Ainslie PN. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;36(4):647–64.

185. Taylor SF. Cerebral blood flow activation and functional lesions in schizophrenia. Schizophr Res. 1996;19(2–3):129–40.

186. John JP, Halahalli HN, Vasudev MK, Jayakumar PN, Jain S. Regional brain activation/deactivation during word generation in schizophrenia: fMRI study. Br J Psychiatry. 2011;198(3):213–22.

187. Fujiki R, Morita K, Sato M, Kamada Y, Kato Y, Inoue M, i sur. Reduced prefrontal cortex activation using the Trail Making Test in schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:675–85.

188. Henseler I, Falkai P, Gruber O. A systematic fMRI investigation of the brain systems subserving different working memory components in schizophrenia. Eur J Neurosci. 2009;30(4):693–702.

189. Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska BA, i sur. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. Biol Psychiatry. 2010;68(1):61–9.

190. Bulla-Hellwig M, Vollmer J, Götzen A, Skreczek W, Hartje W. Hemispheric asymmetry of arterial blood flow velocity changes during verbal and visuospatial tasks. Neuropsychologia. 1996;34(10):987–91.

191. Hartje W, Ringelstein EB, Kistinger B, Fabianek D, Willmes K. Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. Neuropsychologia.

1994;32(12):1443–52.

192. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2001;98(2):676–82.

193. Hu M-L, Zong X-F, Mann JJ, Zheng J-J, Liao Y-H, Li Z-C, i sur. A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. Neurosci Bull. 2017;33(1):73–84.

194. Zhu J, Zhuo C, Liu F, Xu L, Yu C. Neural substrates underlying delusions in schizophrenia. Sci Rep. 2016;6:33857.

195. Pinkham A, Loughead J, Ruparel K, Wu W-C, Overton E, Gur R, i sur. Resting quantitative cerebral blood flow in schizophrenia measured by pulsed arterial spin labeling perfusion MRI. Psychiatry Res. 2011;194(1):64–72.

196. Moreno-Iñiguez M, Ortuño F, Arbizu J, Millán M, Soutullo C, Cervera-Enguix S. Regional cerebral blood flow SPECT study, at rest and during Wisconsin Card Sorting Test (WCST) performance, in schizophrenia naive patients or treated with atypical neuroleptics. Actas Esp Psiquiatr. 33(6):343–51.

197. Yürekli Y, Bodur Z, Gülseren L, Mete L. Comparison of regional cerebral blood flow in deficit and nondeficit schizophrenic patients. Turk Psikiyatri Derg. 2003;14(4):255–62.

198. Klemm E, Danos P, Grünwald F, Kasper S, Möller HJ, Biersack HJ. Temporal lobe dysfunction and correlation of regional cerebral blood flow abnormalities with psychopathology in schizophrenia and major depression--a study with single photon emission computed tomography. Psychiatry Res [Internet]. 1996;68(1):1–10.

199. Paulman RG, Devous MD, Gregory RR, Herman JH, Jennings L, Bonte FJ, i sur. Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. Biol Psychiatry. 1990;27(4):377–99.

200. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomeña F, Catarineu S, González-Monclús E. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. Biol Psychiatry. 1998;44(8):787–90.

201. Rubin P, Hemmingsen R, Holm S, Møller-Madsen S, Hertel C, Povlsen UJ, i sur. Relationship between brain structure and function in disorders of the schizophrenic spectrum: single positron emission computerized tomography, computerized tomography and psychopathology of first episodes. Acta Psychiatr Scand. 1994;90(4):281–9.

202. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Sabbadini M, Bernardi G, Caltagirone C, i sur. Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity

changes during visuospatial and verbal working memory tasks. Brain. 1996;119(4):1249–53.

203. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. J Palliat Care. 1991;7(2):6–9.

204. de Boer AGEM, van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, van Sandick JW, Hulscher JBF, de Haes JCJM, i sur. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Qual Life Res. 2004;13(2):311–20.

205. Lingjaerde O, Føreland AR. Direct assessment of improvement in winter depression with a visual analogue scale: high reliability and validity. Psychiatry Res. 1998;81(3):387–92.

206. Williams VSL, Morlock RJ, Feltner D. Psychometric evaluation of a visual analog scale for the assessment of anxiety. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:57.

11 ŽIVOTOPIS

Ivana Kekin rođena je 24. siiječnja 1984. godine. Po završetku osnovne i srednje škole u Sv. I. Zelini upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu 2002.godine. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2008. godine. Od 2011. godine zaposlena je u KBCu Zagreb, prvo u svojstvu specijalizantice psihijatrije, a po polaganju specijalističkog ispita 2016.godine u svojstvu specijalistice psihijatrije. Doktorski studij Biomedicine i zdravstva upisala je 2013. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U periodu od veljače do svibnja 2013. godine radila je na znanstvenom projektu koji je proučavao povezanost varijanti gena MTHFR i metaboličkih promjena u osoba oboljelih od shizofrenije, u Centru za ovisnosti i mentalno zdravlje, Sveučilište u Torontu, Kanada. Od 2014. godine suradnica je na projektu «Biomarkeri u shizofreniji – integracija komplementarnih prisutupa u praćenju osoba s prvom psihotičnom epizodom» financiranog od Hrvatske zaklade za znanost. U razdoblju od 2015. do 2017.godine obnašala je funkciju predsjednice Sekcije mladih psihijatara i specijalizanata psihijatrije Hrvatska.