

# Trombocitni serotonin, trombocitna monoaminoooksidaza i serumski lipidi u dijagnostici i liječenju poremećaja raspoloženja

---

Šagud, Marina

Doctoral thesis / Disertacija

2007

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:339274>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-07**



Repository / Repozitorij:

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





**Središnja medicinska knjižnica**

**Šagud, Marina (2007) *Trombocitni serotonin, trombocitna monoaminoooksidaza i serumski lipidi u dijagnostici i liječenju poremećaja raspoloženja*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/345>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Šagud**

**Trombocitni serotonin, trombocitna  
monoaminooksidaza i serumski lipidi u  
dijagnostici i liječenju poremećaja  
raspoloženja**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2007.**

Disertacija je izrađena u Klinici za Psihijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i u Zavodu za Molekularnu Biologiju Instituta Ruđer Bošković

Voditelj rada: doc. dr. sc. Alma Mihaljević-Peleš

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Almi Mihaljević-Peleš na poticaju, podršci, znanstvenim, stručnim i prijateljskim savjetima i sugestijama u izradi disertacije

Posebice zahvaljujem dr. sc. Dorotei Mück-Šeler na znanstvenoj podršci, znanstvenim, stručnim i prijateljskim savjetima u izradi disertacije

Zahvaljujem prof. dr. sc. Miri Jakovljeviću na znanstvenim, stručnim i prijateljskim savjetima u izradi disertacije

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ljubomiru Hotujcu na pruženim uvjetima za rad

Zahvaljujem VMS Jadranki Butorac i svim sestrama i tehničarima Zavoda za Biologijsku Psihijatriju na velikoj pomoći u provedbi praktičnog dijela istraživanja

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i strpljenju

Zahvaljujem gospođi Gordani Ljubičić na velikom trudu pri uvezivanju disertacije

## **1. UVOD**

## **1.1 POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA**

Poremećaji raspoloženja, kao što i sam naziv govori, imaju osnovno obilježje poremećeno (povišeno ili sniženo) raspoloženje. Prema dijagnostičkoj i statističkoj klasifikaciji (Diagnostic and Statistic Manual, 4th revision) (DSM-IV) kao i prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (International Classification of Disease, 10th revision) (ICD-X) dijele se u dvije velike skupine:

- 1) *Ponavljajući depresivni poremećaj* (u daljnjem tekstu samo PDP). Ovi poremećaji se ubrajaju među najčešće (životna prevalencija velikog depresivnog poremećaja je 10-25% u žena te 5-12% u muškaraca (Bland, 1997)) i najteže (čak do 15% osoba završava život suicidom (Bostwick i sur, 2000), a osobe iznad 55 godina imaju i 4 puta viši opći mortalitet) poremećaje u psihijatriji. Poremećaj je kroničan, tako je vjerojatnost nastanka slijedećih epizoda depresije nakon prve epizode 50-60%, nakon druge 70%, a nakon treće čak 90%.
  
- 2) *Bipolarni afektivni poremećaj* U sklopu bipolarnog afektivnog poremećaja ubraja se bipolarni afektivni poremećaj tipa I (u daljnjem tekstu samo BAP). Osnovno obilježje kliničkog tijeka jest jedna ili više epizoda manije ili miješane epizode, koja se izmjenjuje sa epizodama depresije. Poremećaj također ima visok mortalitet (čak 10 do 19% osoba završava život suicidom, što je najviši postotak među svim psihijatrijskim poremećajima te 15 puta više u odnosu na opću populaciju) (Mitchell i sur, 2004). Kroničan je (više od 90% osoba koje su imale jednu epizodu, imati će kasnije još epizoda bolesti). Poremećaj je rjeđi nego PDP, a javlja se s učestalošću od oko 1.5% (Reiger i sur, 1990). Međutim, u novije se vrijeme smatra da je učestalost tzv. „bipolarnog spektra“ koji, osim bipolarnog poremećaja tipa I uključuje i bipolarni poremećaj tipa II (u kojemu se izmjenjuju epizode depresije i epizode hipomanije), te i druge promjena raspoloženja, koji još nisu uključeni u službenu klasifikaciju koja se trenutno koristi, ali uzrokuju funkcionalno oštećenje bolesnika (Angst i sur, 2003).

U oba poremećaja (BAP i PDP) javljaju se depresivne epizode. Osnovna razlika između ta dva poremećaja je javljanje i maničnih i/ili miješanih epizoda raspoloženja u BAP. Među njima postoje također i druge razlike u epidemiološkim i kliničkim pokazateljima. Depresivne epizode i u PDP i u

BAP imaju podjednaku kliničku sliku (Dorz i sur, 2003), iako su u svakodnevnoj kliničkoj praksi očite velike fenomenološke razlike između pacijenata, te je depresija u PDP češća u žena, ima nižu stopu suicida, duže trajanje epizoda (Furukawa i sur, 2000), ali i manji ukupni broj epizoda depresije (Perlis i sur, 2006). Farmakoterapija između dvije navedene vrste depresije se bitno razlikuje. Naime, dok je osnovni lijek u PDP poremećaju antidepresiv, u depresivnoj fazi BAPa osnovna je terapija stabilizator raspoloženja. Ukoliko se u depresivnoj fazi BAPa primijeni antidepresiv bez stabilizatora raspoloženja, postoji visoki rizik nastanka manične epizode, a također i pogoršanja tijeka bolesti, u smislu pojave brze izmjene faza bolesti. Nije poznato da li depresija u BAPu i depresija u PDPu imaju zajedničku biološku osnovu, te da li se biološki pokazatelji u BAPu mijenjaju prilikom prelaska u suprotno afektivno stanje, odnosno maniju. Još uvijek je neistraženo područje što se mora dogoditi da bi došlo do prijelaza iz jedne u drugu fazu BAPa. Na primjer, iako postoje pouzdani animalni modeli za depresiju i maniju (Frey BN i sur, 2006), još uvijek ne postoji animalni model koji bi oponašao izmjenu faza (Machado-Vieira R i sur, 2004).

## **1.2. POTREBA ZA BIOLOŠKIM POKAZATELJIMA U POREMEĆAJIMA RASPOLOŽENJA**

Unatoč tipičnoj kliničkoj slici, BAP često u pojedinih osoba ostaje dugo vremena neprepoznat te stoga i neadekvatno liječen. U jednoj studiji na 500 bolesnika s BAP, 48% bolesnika bilo je pregledano kod 5 ili više liječnika prije postavljanja dijagnoze, a u 35 % bolesnika je prošlo prosječno 10 godina od prvog javljanja bolesti pa do postavljanja ispravne dijagnoze (Lish i sur, 1994). Slično, rezultati nedavno objavljene studije ukazuju da samo jedna trećina bolesnika s BAP zatraži pomoć u prvoj godini svoje bolesti, dok u jedne trećine prođe čak najmanje 10 godina do prvog javljanja liječniku (Hirschfeld i sur, 2003), dok se smatra da je u shizofreniji taj period u prosjeku kraći, te iznosi 1 do 2 godine (Hafner i Maurej, 2006). U naprijed navedenoj studiji 69% bolesnika sa BAP je u početku liječenja imalo pogrešnu dijagnozu, najčešće povratnog depresivnog poremećaja (60%) (Hirschfeld i sur, 2003). Bolesnici često ne spominju (ili uopće nisu svjesni) epizode manije, a posebice hipomanije, a liječniku se javljaju samo kada se nalaze u depresivnoj epizodi. Dok povišeno raspoloženje stvara osjećaj ugođe, sniženo raspoloženje vrlo je teško i neugodno za bolesnika, te se oni tada javljaju po pomoć liječniku. Konzultacija sa članovima

obitelji može pomoći u otkrivanju ranijih epizoda povišenog raspoloženja. Prepoznavanje bioloških pokazatelja, iako primjenjivih u svakodnevnoj kliničkoj praksi, posebno je važno u onih osoba koje imaju depresivnu epizodu, a još nisu imali epizodu manije (Yatham i sur, 1997). Postojanje takvih pokazatelja pomoglo bi našem razumijevanju etiologije afektivnih poremećaja te točnijem i ranijem postavljanju dijagnoze, a time i njihovom liječenju.

Uprkos brojnim istraživanjima, još uvijek ne postoji suglasnost o postojanju pouzdanog perifernog biološkog pokazatelja (markera) u poremećajima raspoloženja. Prepoznavanje takvog pokazatelja potrebno je iz nekoliko razloga:

1. Pomoć kod postavljanja dijagnoze
2. Pomoć u razumijevanju etiologije poremećaja
3. Pomoć u izboru liječenja

Dok se takvi pouzdani pokazatelji ne otkriju, klinička procjena psihijatra ostaje presudna u postavljanju dijagnoze i određivanju liječenja (Leonard, 2000). Među mogućim poremećajima, pretpostavka manjkave serotoninske neurotransmisije (prijenosa podražaja) u središnjem živčanom sustavu (SŽS) dominira u razumijevanju depresije, te u farmakološkom pristupu liječenju (Hindmarch, 2001). Serotoninska pretpostavka (hipoteza) podrazumijeva relativan ili apsolutan manjak neurotransmitera serotonina. Na primjer, studija pozitronske emisije tomografije (PET) je utvrdila smanjenu sintezu serotonina u dijelovima limbičkog i paralimbičkog korteksa u depresivnih bolesnika, u usporedbi sa zdravom kontrolom (Rosa-Neto i sur, 2004). U daljnjem tekstu prikazani su neki potencijalni biološki pokazatelji, čije vrijednosti bi mogle biti promijenjene u poremećajima raspoloženja.

### **1.3. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA KAO PERIFERNI BIOLOŠKI POKAZATELJ**

***Serotonin je najprije otkriven kao snažan periferni vazokonstriktor (Rappaport i Virno, 1952). Zatim je utvrđeno da je serotonin također i neurotransmiter (prijenosnik u središnjem živčanom sustavu), koji ima bitnu ulogu u regulaciji raspoloženja i kontroli impulsa. U trombocitima se nalazi najveća koncentracija serotonina u čitavom organizmu. Trombociti se već duže vrijeme intenzivno istražuju u psihijatriji.***

#### ***Opravljanje za to proizlazi iz tri skupine dokaza:***

1. Sličnosti serotonergičkih struktura u trombocitu i neuronu (Strüder i Weicker, 2001). Dokazi o nekim zajedničkim osobinama počeli su se prikupljati prije već oko 40 godina. Devedesetih godina prošlog stoljeća otkriće identičnih proteina u obje strukture učinilo je i dalje trombocit zanimljivim istraživačima. Sličnosti i razlike između trombocita i serotonergičkih neurona prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Sličnosti i razlike između trombocita i neurona:

|                                            | Serotonergički neuroni | Trombociti |
|--------------------------------------------|------------------------|------------|
| Mjehurići (vezikule) za pohranu serotonina | Da                     | Da         |
| Membranski transporter za aktivni unos     | Da                     | Da         |

|                                                                             |    |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|------|
| serotonina (Identična DNK, Lesch i sur, 1993)                               |    |      |
| Monoaminooksidaza tipa A                                                    | Da | Ne   |
| Monoaminooksidaza tipa B (Identična DNK, Chen i sur, 1993)                  | Da | Da   |
| Triptofan hidroksilaza i sinteza serotonina                                 | Da | Ne*  |
| Serotoninski 5-HT <sub>1A</sub> receptori                                   | Da | Ne** |
| Serotoninski 5-HT <sub>2A</sub> receptori (identična DNK, Cook i sur, 1994) | Da | Da   |

\*Trombociti nemaju enzim triptofan-hidroksilazu, te zato ne mogu sami sintetizirati serotonin. Zbog toga je cjelokupna količina serotonina u trombocitima rezultat isključivo aktivnog unosa putem transportera. Serotonin u neuronima rezultat je vlastite sinteze, dok je serotonin u trombocitima rezultat unosa u trombocit iz periferne krvi. Stoga se trombocit može smatrati isključivo perifernim pokazateljem serotonergičkog sustava.

\*\*Trombociti imaju samo serotoninska 5-HT<sub>2A</sub> receptore, a nemaju serotoninske (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 5-HT<sub>1A</sub> receptore, kao niti serotoninske 5-HT<sub>2C</sub> receptore niti ostale serotoninske receptore.

Velika je razlika između trombocita i neurona također da trombocit nije povezan niti s jednom stanicom niti živčanim završetkom, dok svaki neuron direktno ili indirektno komunicira sa stotinama drugih neurona (Leonard, 1997)

Serotonin sintetiziraju stanice endotela tankog crijeva, odakle ulazi u cirkulaciju, a u trombocite ulazi putem aktivnog unosa. Danas se smatra da koncentracija trombocitnog serotonina ovisi o dinamičkoj ravnoteži između nekoliko procesa:

- Brzina sinteze serotonina u endotelu tankog crijeva, koja ovisi o aktivnosti triptofan-hidroksilaze, enzima čija aktivnost je uvjetovana genskim polimorfizmom
- Brzina unos serotonina u trombocite putem serotoninskog transportera, čija aktivnost je također uvjetovana genskim polimorfizmom, ali i izvana unešenim supstancijama
- Brzina pohrane serotonina u mjehuriće u trombocitima
- Brzina oslobađanja serotonina iz trombocita
- Brzina razgradnje serotonina pomoću enzima monoaminooksidaze tipa A (MAO-A) u perifernim tkivima

Iako serotonin u trombocitima ne potječe iz SŽS, koncentracija serotonina u trombocitima često se istraživala u psihijatrijskim poremećajima. Jednim dijelom koncentracija serotonina u trombocitima, na složen način, ovisi o aktivnosti unosa putem transportera (vidjeti ref, Sarrias 1997), koji je identičan serotoninском transporteru u mozgu (vidi tablicu 1). Nakon oslobađanja serotonina u tankom crijevu, većina serotonina u plazmi se razgradi putem periferne MAO-A, a samo manji dio se unosi u trombocit, što ovisi o aktivnom unosu putem serotoninског transportera. Za razliku od kolinergičke neurotransmisije, gdje se acetilkolin inhibira enzimskom razgradnjom, ostali neurotransmiteri se brzo ponovno pohranjuju u presinaptički završetak, te na taj način završavaju neurotransmisiju (Gama amino buterična kiselina, noradrenalin, glicin, dopamin). Serotoninski transporter u miševa, štakora i ljudi vrlo je sličan, to je protein koji se sastoji od 630 aminokiselina. Dok se prilikom inhibicije unosa serotonina trenutno povećava ekstracelularna koncentracija serotonina, do antidepresivnog učinka dolazi tek nakon 2 do 3 tjedna. Smatra se da je za antidepresivni učinak potrebna adaptacija serotoninских autoreceptora koji regularaju otpuštanje serotonina. S druge strane, događaju se regulatorni procesi na post-translacijskoj razini, odnosno, kaskada događaja. Serotoninski transporter široko je rasprostranjen u neuronima SŽS-a, kralješničnoj moždini i trombocitima. Smatra se da do terapijskog učinka antidepresiva dolazi zbog dugotrajnih adaptivnih promjena u serotoninским neuronima (Schloss i Williams, 1998). Čitav niz novijih genetskih, neurobioloških i psihofarmakoloških studija ukazuje da serotoninski transporter ima čak i važniju ulogu u neurotransmisiji i ponašanju nego što se ranije smatralo (Anderson, 2004).

2. Sličnost između centralnih i perifernih serotoninских pokazatelja. Obzirom na prikazane sličnosti i razlike, postavlja se pitanje u kolikoj mjeri je razina trombocitnog serotonina uopće ima veze sa serotoninom u SŽS. Studija na miševima je pokazala da postoji korelacija između bazalne razine (to znači, razine izmjerene neposredno prije bilo kakvog terapijskog postupka) serotonina u trombocitima s razinom serotonina u jezgrama dorsal raphe i frontalnom korteksu, ali ne i s razinom serotonina u nukleusu kaudatusu (Alvarez i sur, 1999). Nadalje, u štakora koji su podvrgnuti testu prisilnog plivanja, jednom od eksperimentalnih modela depresije, došlo je do istovremenog značajnog pada razine serotonina u plazmi bogatoj trombocitima i homogenatu mozga (Bianchi i sur, 2002), što dokazuje da u serotoninском sustavu, u trombocitima i u SŽS, dolazi do sličnih promjena prilikom eksperimentalnog izazivanja depresije. Postoje dokazi da oba sustava slično reagiraju i na lijekove. U štakora je, nakon primjene deksfenfluramina tijekom 2 tjedna došlo do značajnog pada koncentracije serotonina u punoj krvi (99% serotonina iz pune krvi se nalazi u

trombocitima) te u frontalnom korteksu (i sur, 1994). Nadalje, nakon aplikacije fluoksetina i njegovog metabolita norfluoksetina, došlo je do istovremenog pada koncentracije serotonina u trombocitima, te 5-hidroksiindolactone kiseline, 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA) u mozgu štakora (Bourdeaux i sur, 1998). Pad koncentracije serotonina u trombocitima bilo je u vremenskoj korelaciji sa razvojem adaptivnih promjena serotonininskog sustava u mozgu (Alvarez i sur, 1999) te sa nastupom kliničkog učinka antidepresiva u ljudi (Mück-Šeler i sur, 1991; Mück-Šeler i sur, 1996). Nakon 4 tjedna liječenja uobičajenom prosječnom dozom paroksetina, dolazi do značajnog pada koncentracije trombocitnog serotonina (Mück-Šeler i sur, 1996), te do zauzeća serotonininskog transportera u različitim dijelovima mozga u ljudi za više od 60% (Catafau i sur, 2006).

Navedene studije pokazuju da postoji sličnost u reakciji serotonininskog sustava u trombocitima i u SŽSu na određene promjene koje imaju utjecaja na serotoniniski sustav.

3. Intraindividualna stabilnost vrijednosti trombocitnog serotonina. U zdravih osoba postoji korelacija između razine trombocitnog serotonina i učinkovitosti serotonininskog transportera, koja se definira kao omjer brzine unosa serotonina i afiniteta za serotonin ( $V_{\max}/K_m$ ), dok je taj odnos djelomično narušen u ženskih pacijenata sa depresijom (Franke i sur, 2000). U osoba koje ne uzimaju lijekove, koncentracija trombocitnog serotonina prilično je stabilna, odnosno, ne mijenja se za više od 10% u uzorcima koji su ponavljano uzimani tijekom nekoliko mjeseci (Stahl i sur, 1983), odnosno, u razmaku od najmanje 3 mjeseca (Jernej i sur, 2000). U štakora je utvrđen vrlo visok koeficijent intraindividualne stabilnosti vrijednosti trombocitnog serotonina (Jernej i sur, 1989). Također u štakora, koji su dobivali samo fiziološku otopinu, nije došlo do statistički značajne promjene u koncentraciji trombocitnog serotonina prije, te nakon 1, 14, odnosno 21 dan primjene fiziološke otopine (Alvarez i sur, 1999). Nadalje, u našoj nedavno objavljenoj studiji nije došlo do promjene koncentracije trombocitnog serotonina mjerenoj u zdravih osoba u razmaku od 28 dana (Mück-Šeler i sur, 2002). Naši su rezultati u skladu sa rezultatima skupine francuskih autora (Leboyer i sur., 1999), koji su utvrdili da nije došlo do promjene u razini trombocitnog serotonina unutar skupine zdrave kontrole i zdravih rođaka osoba oboljelih od BAP, izmjerenih u razmaku od 15 dana (Leboyer i sur., 1999). Novije studije također ukazuju da je koncentracija trombocitnog serotonina nasljedna. Tako je ustanovljena visoka podudarnost bazalnih koncentracija trombocitnog serotonina između majki i novorođenčadi (Anderson i sur, 2004), a koncentracija trombocitnog serotonina bila je najčešće nasljeđivano obilježje koje je izmjereno u populaciji (Ober i sur., 2001). Međutim, koncentracija trombocitnog serotonina vrlo je ovisna i o uzimanju određenih psihofarmaka. Antidepresivi koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (Selective serotonin reuptake inhibitors, u daljnjem tekstu SSRI)

značajno i nedvojbeno snizuju koncentraciju trombocitnog serotonina (Mück-Šeler i sur, 1991; Ko i sur, 1997; Lestra i sur, 1998; Figueras i sur, 1999; Mück-Šeler i sur, 2002, Maurer-Spurej i sur, 2007), dok inhibitor monoaminooksidaze moklobemid povišuje koncentraciju trombocitnog serotonina (Lestra i sur, 1998). Zato je neophodno da vrijeme između uzimanja uzorka i posljednjeg uzimanja ranije farmakoterapije bude dovoljno dugo, da bi se izgubio učinak prethodne terapije na koncentraciju trombocitnog serotonina. To vrijeme treba biti najmanje 2 tjedna, jer je toliko potrebno za potpunu obnovu cirkulirajućih trombocita. Nadalje, u uvjetima izloženosti trombocita ekstremno visokim razinama serotonina, kao što je slučaj u karcinoidu, razina serotonina u trombocitima je vrlo visoka (Kema i sur, 1997).

Koliko je nama poznato, radovi koji su obrađivali koncentraciju trombocitnog serotonina nisu posebno analizirali pušače i nepušače. Međutim, heterociklički amini iz duhanskog dima inhibiraju triptofan-hidoksilazu, enzim koji je ključan u sintezi serotonina (Maruyama i sur, 1991). Stoga pušenje može sniziti koncentraciju serotonina raspoloživog za unos u trombocite. S druge strane, pušenje također inhibira MAO-A, enzim koji je ključan za razgradnju serotonina te na taj način može povećati količini raspoloživog serotonina. Stoga nije poznato utječe li, i u kojem smjeru, pušenje na razinu trombocitnog serotonina.

#### **1.4. KONCENTRACIJA SERUMSKOG KOLESTEROLA KAO PERIFERNI BIOLOŠKI POKAZATELJ**

Čini se da postoji povezanost između koncentracije kolesterola u serumu i aktivnosti serotoniniskog sustava (Kaplan i sur, 1994). Naime, u majmuna koji su 4 i 5 i pol mjeseci dobivali dijetu siromašnu kolesterolom, utvrđena je snižena koncentracija serumskog kolesterola, agresivnije ponašanje te snižena koncentracija 5-HIAA u likvoru. Istodobno nije utvrđena promijenjena koncentracija metabolita noradrenalina i serotonina (Kaplan i sur, 1994). Prisutnost kolesterola u staničnoj membrani je neophodan za stabilnu strukturu serotoniniskog transportera, koji je dio stanične membrane i služi za unos serotonina u stanicu. Eksperimentalno snižavanje razine kolesterola smanjilo je brzinu unosa serotonina u stanicu (Magnani i sur, 2004). Iako se serotonin i dalje sa visokim afinitetom vezao za transporter, proces unosa serotonina je bio jako oštećen (Magnani i sur, 2004). Autori su zaključili da kolesterol potpomaže transport serotonina (Magnani i sur, 2004). U

drugoј studiji, snižavanje razine membranskog kolesterola dovela je i do smanjenja afiniteta transportera za serotonin i do smanjenja unosa serotonina (Scanlon i sur, 2001). U skladu s tom pretpostavkom mogu se tumačiti naprijedi navedeni rezultati da je u majmuna koji su dobivali dijetu siromašnu kolesterolom, uz sniženje razine serumskog kolesterola, koncentracija 5-HIAA u likvoru također bila snižena (Kaplan i sur, 1994). S druge strane, u laboratorijskih životinja koji su dobivali hranu bogatu kolesterolom, došlo je do istovremenog pada koncentracije trombocitnog serotonina (Ogawa i sur, 2000). Ove pretpostavke o međuovisnosti razine kolesterola i aktivnosti serotonininskog sustava dobile su svoju potvrdu i u nekim kliničkim zapažajima. U osoba sa familijarnom hiperkolesterolemijom pronađen je značajno snižena (37% niži) razina trombocitnog serotonina u odnosu na zdravu kontrolu, a koncentracija trombocitnog serotonina i ukupnog kolesterola, te kolesterola niske gustoće (Low density lipoproteine cholesterol) LDL bili su u negativnoj korelaciji u čitavoj ispitivanoj populaciji. Sa druge strane, koncentracija kolesterola visoke gustoće (high density lipoproteine cholesterol, HDL) bila je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom trombocitnog serotonina (Smith i Batteridge, 1997). Autori smatraju da njihovi rezultati upućuju na direktan utjecaj cirkulirajućeg kolesterola na aktivnost trombocita (Smith i Batteridge, 1997). Dok su Smith i Batteridge istraživali bolesnike sa povišenim kolesterolom, Vevera i sur., 2005., su istraživali utjecaj snižavanja koncentracije kolesterola na aktivnost serotonininskog transportera u trombocitima. Nakon mjesec dana liječenja simvastatinom došlo je do značajnog povećanja aktivnosti serotonininskog transportera, koja se snizila nakon 2 mjeseca, a vratila na bazalne vrijednosti nakon godinu dana terapije (Vevera i sur., 2005). U navedenom radu, međutim, nije izmjerena koncentracija trombocitnog serotonina (Vevera i sur., 2005). Iz gore navedenih radova možemo zaključiti da i povišena i snižena koncentracija kolesterola u serumu utječu na aktivnost serotonininskog transportera, a na taj način, moguće, i na koncentraciju trombocitnog serotonina. Postavljena je pretpostavka da i snižena i povišena razina kolesterola može dovesti do poremećaja u funkciji serotonininskog sustava (Papakostas i sur, 2004). Zanimljivo je također da su osobe sa familijarnom hiperkolesterolemijom imale i smanjeno otpuštanje serotonina iz trombocita stimuliranih kolagenom, ali je bazalno (nestimulirano) otpuštanje serotonina bilo povećano u odnosu na zdravu kontrolu. Nije bilo razlike u između žena i muškaraca u otpuštanju serotonina iz trombocita (Smith i Batteridge, 1997). Dok su osobe sa familijarnom hiperkolesterolemijom imale znatno višu koncentraciju kolesterola, LDL i triglicerida (TG), nije bilo razlike u koncentraciji HDL (Smith i Batteridge, 1997). Niska razina HDL dovodi se u vezu sa sniženom aktivnošću centralnog serotonininskog sustava (oslabljena sekrecija kortizola nakon m-CPP testa u kokainskih ovisnika, 2 tjedna nakon ukidanja kokaina). Nikakva se, međutim, korelacija u istih pacijanata nije našla između razine ukupnog kolesterola i LDL i aktivnosti serotonininskog

sustava (Buydens-Branchey i sur, 2000). Slično, dok nije bilo korelacije između ukupnog kolesterola i 5-HIAA u likvoru u bolesnika nakon pokušaja suicida, pozitivna korelacija je nađena između koncentracije HDL i 5-HIAA u likvoru (Engstrom i sur, 1995). Također nije bilo korelacije između koncentracije kolesterola i odgovora u sekreciji kortizola i prolaktina na d-fenfluramin u drugoj studiji (Sarchiapone i sur, 2001). U zdravih osoba, međutim, pronađena je pozitivna korelacija između ukupnog kolesterola i odgovora sekrecije kortizolom na primjenu m-CPP (Terao i sur, 2000). U jednoj drugoj studiji korelacija između trombocitnog serotonina i ukupnog kolesterola bila je pozitivna, ali od graničnog značaja (Delva i sur, 1996). U drugoj studiji, međutim, nije bilo nikakve korelacije između unosa serotonina u trombocite i ukupnog kolesterola, TG, HDL-C te LDL-C u 17 zdravih muškaraca (Modai i sur, 1995). U studiji Alvarez i sur, 1999A, u suicidalnih bolesnika, iako su imali sniženu i koncentraciju trombocitnog serotonina i kolesterola, nikakve korelacije između ta dva pokazatelja nije bilo.

Nadalje, pronađena je interakcija između gena za serotonininski transporter (HTT gene) i razine kolesterola u serumu. Molekularna heteroza je pojava da heterozigoti za polimorfni genski marker imaju različita (to znači veća ili manja) fenotipska obilježja u odnosu na homozigote. U ovom slučaju LL homozigoti imaju 3 puta veću ekspresiju 5HT transportera nego SS homozigoti (preuzeto iz diskusije, Comings i sur, 1999). Osobe sa LS genotipom (LS heterozigoti) imali su višu razinu kolesterola i TG u krvi nego SS i LL homozigoti, a ta razlika je bila značajna u osoba u dobi od 55 do 70 godina (Comings i sur, 1999), značajnost je ostala i nakon korelacije sa spolom i indeksom tjelesne mase, u zdravih osoba. Pronađena je također u zdravih osoba mlađih od 70 godina, povezanost između LS heterozigota i 1. srčane bolesti, 2. koronarne bolesti srca i 3. infarkta miokarda (Comings i sur, 1999). Autori nisu mogli objasniti zašto je LS genotip povezan sa povišenom razinom kolesterola i srčanih bolesti. U diskusiji pretpostavljaju da razlog može biti povezanost serotonina i arterijske hipertenzije, plućne hipertenzije, agregacije trombocita i stvaranja tromba. U drugoj studiji se pokazalo da LS heterozigoti imaju vezanje [125I]  $\beta$ -CIT za 5HT transporter u nukleu raphe i supstanciji nigri u mozgu zdravih osoba i ovisnika o kokainu značajno niže nego SS i LL homozigoti (Little i sur, 1998).

## **1.5. AKTIVNOST TROMBOCITNE MAO KAO PERIFERNI BIOLOŠKI POKAZATELJ**

Mary Hare je 1928. godine izolirala novi enzim koji je katalizirao oksidativnu deaminaciju tiramina (Hare, 1928), te ga nazvala tiramin oksidaza. Zatim su 1937. Blaschko i sur. otkrili da isti taj enzim

sudjeluje u oksidaciji kateholamina (Blaschko i sur, 1937). Konačno je 1938. Zeller predložio novi naziv monoaminooksidaza za taj enzim, koje obilježava njegovu aktivnost u metabolizmu monoamina (Zeller, 1938). Zatim je otkriveno da je MAO prisutna u dva oblika, MAO-A i MAO-B, koji se međusobno razlikuju obzirom na specifičnost prema supstratu, osjetljivosti na MAO inhibitore te lokalizaciju.

MAO-B, za razliku od MAO-A, koja metabolizira serotonin, noradrenalin i adrenalin, metabolizira feniletilamin i benzilamin (Fowler i Ross, 1984). Dopamin i tiramin supstrati su za oba izoenzima.

Daljnijim studijama utvrdila se uloga MAO u regulaciji neurotransmitera, te je intenzivno istraživana u psihijatrijskim poremećajima. U trombocitima se nalazi isključivo MAO B izoenzim.

Istraživanja aktivnosti MAO u trombocitima imaju opravdanja obzirom na četiri činjenice:

- 1) Slijedeće korelacije su utvrđene između MAO-B u trombocitima i u SŽS: Trombocitna MAO ima jednaki slijed aminokiselina kao i MAO-B u mozgu (Chen i sur, 1993). Nadalje, PET studija je pokazala značajnu korelaciju između aktivnosti MAO-B u trombocitima i u mozgu (Bench i sur, 1991)
- 2) Trombociti sadrže isključivo MAO-B, koja se nalazi i u serotonergičkim neuronima.
- 3) Aktivnost MAO pokazuje veliku intraindividualnu stabilnost tijekom vremena (Pedersen i sur, 1993). Vrijednosti MAO se također, barem u zdravih osoba, nisu promijenile za više od 20%, u razmaku od dva tjedna (Takakashi, 1977).
- 4) Kod primjene toksina koji su inhibitori MAO-B, u jednakoj mjeri i istovremeno dolazi do snižavanja aktivnosti MAO-B i u trombocitima i u različitim regijama mozga u štakora (Chakrabarti i sur, 1998)

Značajnost MAO-B u metabolizmu monoamina najbolje se može utvrditi na prikazu slučaja dva brata sa selektivnim i potpunim deficitom MAO-B, u usporedbi sa dvije osobe sa selektivnim i potpunim deficitom MAO-A te sa pet osoba sa miješanim MAO-A i MAO-B deficitom (svi su bili muškarci, jer se alel za MAO A i B nalazi na kratkom kraju X kromosoma) te 29 zdravih muškaraca (Lenders i sur). Osobe sa deficitom MAO-B (potpuni gubitak aktivnosti radi mikrolecije tog dijelića X kromosoma) imale su jednaku razinu trombocitnog serotonina kao i zdrava kontrola. Takvi rezultati su u skladu sa rezultatima Takakashi, 1977., koji je izvijestio o nepostojanju poveznosti aktivnosti trombocitne MAO i koncentracije trombocitnog serotonina, čak i u osoba u kojih je izmjerena najniža koncentracija trombocitnog serotonina (Takakashi, 1977). Međutim, osobe sa deficitom MAO-A imale su 5 puta, a osobe sa miješanim MAO-A i MAO-B deficitom čak 10 puta višu razinu trombocitnog serotonina, dok je izlučivanje serotonina bilo također povećano (Lenders i sur). Jednako tako, visoka razina trombocitnog serotonina (10 puta viša od razine u

zdravih osoba) zabilježena je u bolesnika sa karcinoidom (Russo i sur). Zanimljivo je da je plazmatska koncentracija dopamina bila normalna u osoba sa selektivnim deficitom i MAO-A i MAO-B, no povišena u osoba s miješanim deficitom. Plazmatske koncentracije adrenalina i noradrenalina bile su normalne u svih testiranih osoba, ali su bili povišeni njihovi metaboliti koji koje inače razgrađuje MAO-A. Jedina biokemijska abnormalnost u osoba sa deficitom MAO-B bila je povišena koncentracija feniletilamina u urinu (Lenders i sur). Nadalje, dok osobe sa MAO-B deficitom nisu pokazivale abnormalnosti u ponašanju, osobe sa MAO-A deficitom bile su duševno zaostale i pokazivale su impulsivno ponašanje. Autori su zaključili da je uloga MAO-A mnogo značajnija u metabolizmu monoamina, a da MAO-B nema značajnu ulogu u metabolizmu dopamina. MAO-B vjerojatno ima ulogu u preuzimanju jednog dijela metabolizma monoamina kod potpunog deficita MAO-A, te u metabolizmu amina u tragu, feniletilamina (Lenders i sur). Pitanje je ima li smisla određivati aktivnost trombocitne MAO u poremećajima raspoloženja, budući nije pronađena nikakva korelacija između aktivnosti trombocitne MAO i koncentracije trombocitnog serotonina, kao niti razlika aktivnosti MAO između pacijenata sa maničnom fazom BAP, depresivnom fazom BAP, te PDP, u odnosu na zdravu kontrolu (Takakashi, 1977). Jedina jasna razlika bila je za oko 30% niža aktivnost MAO u zdravih muškaraca i depresivnih muškaraca, u odnosu na depresivne muškarce, odnosno, depresivne žene (razumljivo je da muškarci imaju nižu aktivnost MAO, budući se alel za MAO nalazi na X kromosomu). Aktivnost MAO nije bila u korelaciji s dobi ispitanika, a nije se istraživao utjecaj pušenja (Takakashi, 1977). Bilo je 14 pacijenata sa manijom, a dužina perioda bez uzimanja lijekova bila je 7 dana (Takakashi, 1977). Aktivnost MAO bila je također viša u zdravih žena u odnosu na zdrave muškarce u studiji Tripodianakis i sur, 1998, gdje, međutim, utjecaj pušenja također nije uzet u obzir. Dob također nije imala utjecaja na aktivnost trombocitne MAO u depresivnih pacijenata i zdrave kontrole, kao niti indeks tjelesne mase (Body mass index, BMI) (Wahlund i sur, 1995). Viša aktivnost trombocitne MAO u žena nego u muškaraca nađena je i u studiji Zhou i sur, 2002. Na velikom broju (n=1551) iz registra blizanaca, žene su ponovo imale višu aktivnost trombocitne MAO (Whitfield i sur, 2000). Broj popušanih cigareta bio je povezan sa progresivnim snižavanjem aktivnosti MAO: pušenje do 10 cigareta dnevno nije imalo značajnog utjecaja, dok je pušenje više od 10 cigareta dnevno znatno snižavalo aktivnost MAO u odnosu na nepušače, odnosno bivše pušače. Autori su zaključili da pušenje reverzibilno snižuje aktivnost trombocitne MAO (Whitfield i sur, 2000). Međutim, sadašnja ili ranija ovisnost o alkoholu, kao i postojanje pokušaja suicida u anamnezi, nisu bili povezani sa sniženom aktivnošću MAO, kada su rezultati prilagođeni u odnosu na pušenje (Whitfield i sur, 2000). Studija stavlja pod upitnik nalaze ranijih studija, koje nisu vodile računa o utjecaju pušenja na aktivnost MAO B (Whitfield i sur, 2000).

Uzimanje alkohola također utječe na aktivnost MAO-B. Dok alkohol kod kroničnog uzimanja snizuje aktivnost trombocitne MAO, nakon prestanka uzimanja alkohola dolazi do brzog porasta aktivnosti MAO u periodu od 2 do 6 tjedana nakon uspostavljanja apstinencije (Berggren i sur, 2000; Coccini i sur, 2002), a zatim se aktivnost vraća na početnu vrijednost (Berggren i sur, 2000). Zapravo, alkoholičari imaju u vrijeme pijenja i nakon završenih 8 tjedana apstinencije nižu aktivnost trombocitne MAO nego zdrava kontrola, dok se tijekom 8 tjedana apstinencije vrijednosti ne razlikuju od onih u zdravoj kontroli („normaliziraju se“) (Berggren i sur, 2000).

Pušenje, spol i alkohol, proizlazi iz brojnih studija, jedina su tri čimbenika koji sigurno, ali neovisno jedan od drugoga, utječu na aktivnost trombocitne MAO. Spol i pušenje imaju različit mehanizam utjecaja na MAO. Dok je u žena pronađena viša koncentracija proteina MAO-B, u pušača nema promjene koncentraciju u odnosu na nepušače, nego se komponente iz duhanskog dima vežu na katalitičko mjestu na MAO-A (Zhou i sur, 2002). Nakon prestanka pušenja dolazi do značajnog porasta aktivnosti MAO u trombocitima ( treći dan aktivnost raste za 22%, a maksimalni porast od oko 50% zapaža se deseti dan, te se dalje vrijednosti više ne mijenjaju) (Gilbert i sur, 2003).

Čini se također, da aktivnost MAO-B raste sa dobi, barem se tako može zaključiti iz studija koje su mjerile aktivnost MAO-B u alkoholičara (Klaiber i sur, 1997) te u bolesnika sa demencijom (Maeztu i sur, 1998).

Utjecaj pušenja izrazito je važan. Aktivnost trombocitne MAO bila je čak 53% niža u osoba koje su pušile 20 ili više cigareta dnevno (Berlin i sur, 1995). Međutim, odnos broja popušanih cigareta i veličina inhibicije ne moraju biti linearni. Pri tome su vjerojatno bitni i vrsta cigareta, te način pušenja. U raznim studijama pokazalo se da je inhibicija MAO-B pušenjem reda veličine između 17 i 67% (Fowler i sur, 2003). Obzirom je poznata činjenica o visokom postotku pušenja u psihijatrijskih bolesnika, u svjetlu novijih spoznaja o inhibiciji MAO pušenjem, upitni su rezultati ranijih studija o nižoj aktivnosti MAO-B u tih pacijenata, jer nisu uzimali u obzir pušenje kao mogući zbunjujući faktor (Fowler i sur, 2003).

Što se tiče lijekova, osim jasnog utjecaja MAO-inhibitora selegilina, utjecaj ostalih psihofarmaka na MAO-B je kontradiktoran. Fluvoksamin, iako in vitro ne inhibira MAO-B, snizio je trombocitnu MAO nakon 5 tjedana uzimanja u depresivnih shizofrenih pacijenata (Fang i sur, 1995). Autori su pretpostavili da možda kronična primjena SSRI, za razliku od akutne, snizuje koncentraciju trombocitne MAO. Litij je također snizio trombocitnu MAO, no nakon ukidanja litija došlo je do povišenja koncentracije trombocitne MAO (Silver i sur, 1995; Sofouglu i sur, 1995).

Aktivnost MAO B, iako se vrlo intenzivno istraživala u psihijatriji, nije se gotovo uopće istraživala u bolesnika sa manijom. Niska razina aktivnosti MAO B povezuje se sa impulsivnošću,

dezinhiranošću te rizičnim ponašanjem (Verkes i sur, 1998; Fensoo i sur, 2004), a svi ti simptomi prisutni su i u bolesnika s manijom.

## **1.6. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA U POREMEĆAJIMA RASPOLOŽENJA**

Mnogo je više istraživanja bioloških pokazatelja bilo u bolesnika sa PDP, nego sa BAP manijom ili BAP depresijom (Höschl, 2000; Shiah i Yatham, 2000; Mahmood i Silverstone, 2001). To je nedvojbeno povezano s teškoćama uključivanja maničnih bolesnika u istraživanja.

Razina trombocitnog serotonina intenzivno se istraživala u bolesnika sa PDP, a studije su pokazale uglavnom, ali ne i uvijek, sniženu koncentraciju trombocitnog serotonina. Neke studije koje su istraživale koncentraciju trombocitnog serotonina prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Studije koje su istraživale trombocitni serotonin u bolesnika sa PDP

| Studijska populacija                                                                                                                                                                                                                         | Rezultat                                                                                                                                                                                                             | Literatura (napomena)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 bolesnika sa melankolijom, nisu dobivali antidepresiv posljednjih godinu dana, a terapija benzodiazepinima je ukinuta 2 tjedna ranije, 20 osoba u kontrolnoj skupini                                                                      | Koncentracija trombocitnog serotonina značajno niža, od zdrave kontrole, nije bilo razlike u ukupnom i slobodnom triptofanu, niti je bilo koji pokazatelj ovisio o dobi i tj. težini                                 | U ovom radu autori spominju svoje neobjavljene rezultate da koncentracija trombocitnog serotonina nije ovisila o vrsti prehrane Sarrias i sur, 1987                                                                                                                                              |
| 29 depresivnih bolesnika, 12 nakon pokušaja suicida, miješana skupina koja uključuje i bolesnike sa psihotičnom depresijom i sa BAP depresijom, te 27 zdravih osoba, prosječno vrijeme bez lijekova iznosilo je 149 dana, a najmanje 14 dana | Nije bilo razlike u razini trombocitnog serotonina između čitave skupine depresivnih bolesnika i kontrolne skupine<br>Međutim su bolesnici nakon pokušaja suicida imali značajno nižu razinu trombocitnog serotonina | Mann i sur, 1992<br>Iako nije bilo razlike u trombocitnom serotoninu između zdrave i depresivne skupine, depresivna je skupina imala mnogo veće varijacije, što ukazuje, prema autorima, da unutar iste dijagnostičke kategorije drugi čimbenici utječu na koncentraciju trombocitnog serotonina |
| 62 bolesnika sa shizofrenijom, 19 sa shizoafektivnim poremećajem i 60 sa povratnim depresivnim poremećajem                                                                                                                                   | Period ispiranja od prethodne terapije 7 dana, bolesnici sa psihotičnom depresijom su imali značajno višu koncentraciju trombocitnog serotonina nego bolesnici sa nepsihotičnom depresijom                           | Jakovljević i sur, 1991                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nije bilo razlike u razini trombocitnog serotonina između čitave skupine depresivnih bolesnika i kontrolne skupine                                                                                                                           | Nepsihotični depresivni pacijenti su imali značajno nižu, a psihotični višu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na zdravu kontrolu. Suicidalni                                                            | Mück-Seler i sur, 1996                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                         |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                | bolesnici imali su nižu koncentraciju trombocitnog serotonina od nesuicidalnih depresivnih pacijenata, a najnižu koncentraciju imala je mala skupina od 6 pacijenata koji su počinili suicid tijekom kasnijeg praćenja. |                           |
| 25 neliječenih depresivnih bolesnika i 25 zdravih osoba                                                        | Koncentracija trombocitnog serotonina niža u depresivnih bolesnika                                                                                                                                                      | Quintana, 1992            |
| 20 bolesnika sa unipolarnom depresijom i 19 sa involutivnom depresijom, 20 prva epizoda depresije, 118 zdravih | Bolesnici sa unipolarnom i involutivnom depresijom su imali nižu koncentraciju trombocitnog serotonina nego zdrave osobe                                                                                                | Takakashi, 1976           |
| 27 bolesnika (13 neliječenih, 14 koji uzimaju SSRI)                                                            | Vrsta depresije nije navedena, koncentracija trombocitnog serotonina niža u neliječenih depresivnih bolesnika                                                                                                           | Maurej-Spurej i sur, 2004 |

Studije u tablici 2 ukazuju da je, prilikom obrade rezultata koncentracije trombocitnog serotonina u depresivnih bolesnika, potrebna detaljna analiza koja će uključiti: vrstu depresije (PDP, depresivna faza BAP ili prva depresivna epizoda), suicidalnost, te dovoljno dugi period ispiranja od prethodne antidepresivne terapije.

Za razliku od bolesnika sa PDP, studije koje su istraživale koncentraciju trombocitnog serotonina u bolesnika sa BAP su malobrojne. Studije koje su istraživale koncentraciju trombocitnog serotonina u bolesnika sa BAP prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Literaturni podaci o koncentraciji trombocitnog serotonina u bolesnika s BAP u odnosu na koncentraciju u zdravih osoba

| Autori                         | Broj ispitanika                                                                         | Rezultati studije                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Takakashi, 1977                | 7 bolesnika sa BAP u depresivnoj fazi, te 118 zdravih osoba                             | Nije bilo razlike u koncentraciji trombocitnog serotonina između bolesnika sa depresivnom fazom BAP i zdravih osoba. Moguća je greška tipa II, zbog malog broja bolesnika, a period ispiranja je bio samo 7 dana |
| Wirz-Justice i Puhlinger, 1978 | 7 bolesnika sa BAP depresijom te 43 zdrave osobe                                        | Koncentracija trombocitnog serotonina bila je viša u neliječenih depresivnih bolesnika sa BAP depresijom nego u zdravih, dok je u PDP bila jednaka kao u zdravih osoba                                           |
| Stahl i sur, 1983              | 11 muških bolesnika sa BAP depresijom, 14 bolesnika sa PDP, te zdrava kontrolna skupina | Značajno viša koncentracija trombocitnog serotonina u bolesnika sa BAP i nepromijenjena koncentracija u bolesnika sa PDP, u odnosu na zdravu kontrolu,                                                           |
| Shiah i sur, 1999              | 12 bolesnika sa BAP I i 12 sa BAP II depresijom, 20 kontrola,                           | Značajno povišena koncentracija trombocitnog serotonina u neliječenoj BAP depresiji u odnosu na zdravu kontrolu                                                                                                  |

U literaturi postoje relativno konzistentni, ali zbog malog broja bolesnika ograničeni dokazi da je koncentracija trombocitnog serotonina povišena u depresivnoj fazi BAP. Jedan od razloga moglo bi biti smanjeno otpuštanje serotonina iz trombocita u bolesnika s BAP depresijom. Međutim, bolesnici sa BAP depresijom koji su imali povišenu koncentraciju trombocitnog serotonina nisu imali razliku u otpuštanju serotonina iz trombocita, izazvanog trombinom, u odnosu na zdravu kontrolu (Stahl i sur, 1983). Za razliku od PDP, gdje je rađen mnogo veći broj studija, ali rezultati

su vrlo nekonzistentni, pretpostavljamo je da je BAP mnogo homogenija dijagnostička kategorija. Viša koncentracija trombocitnog serotonina izmjerena je i u autizmu. Iako je povišena koncentracija trombocitnog serotonina u autizmu dokazana u brojnim studijama, nije utvrđen uzrok. Naime, dok je u karcinoidu koncentracija trombocitnog serotonina povećana radi povećane izloženosti serotoninu, kod autizma to nije slučaj (Anderson i sur, 1989).

Sa druge strane, 20 zdravih članova obitelji bolesnika oboljelih od BAP imali su sniženu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na 19 osoba koje nisu imale pozitivnu obiteljsku anamnezu na BAP (Leboyer i sur, 1999). Da su depresija u BAP i depresija u PDP biološki različite, pokazuju i rezultati studije u kojoj su bolesnici za PDP (n=7) te u depresivnoj fazi BAP (n=10) imali snižen, odnosno, povišen unos serotonina u trombocite, a u usporedbi sa zdravom kontrolom. Sa druge strane, bolesnici u maniji (n=6) te eutimični bolesnici (n=6) imali su jednaku brzinu unosa serotonina u trombocite kao i zdrave osobe (Modai i sur, 1982). Ipak, zbog malog uzorka upitna je prenosivost ovih rezultata na populaciju bolesnika.

Studije koncentracije trombocitnog serotonina u bolesnika s manijom još su malobrojnije. Prema našem saznanju, samo su dvije studije do danas istraživale razinu trombocitnog serotonina u maničnih bolesnika. Jedna studija je uključila 15 mladih bolesnika sa manijom (dob do 16 godina), u kojih je nađena viša razina trombocitnog serotonina u odnosu na zdravu kontrolu (Saxena i sur, 1999). U istih bolesnika bio je povećan i unos serotonina (pohrana) u trombocite (Saxena i sur, 1999), što je u skladu s rezultatima jedne ranije studije, u kojoj je unos serotonina u trombocite bio također povećan u maničnih bolesnika u početku bolesti, u odnosu na zdravu kontrolu (Meagher i sur, 1990). Međutim, u navedenoj studiji je samo manji broj maničnih bolesnika bio bez terapije (Meagher i sur, 1990).

U drugoj je studiji 12 maničnih bolesnika imalo nižu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na 118 zdravih osoba (Takakashi, 1976). Među njima su bila 3 muškarca i 9 žena. Težina manije nije bila izmjerena nikakvom ljestvicom, no autori navode da je većina bolesnika imala blagu do umjereno izraženu simptomatologiju manije, te da većina nije pokazivala destruktivno ponašanje. Također je period ispiranja od prethodne terapije psihofarmacima bio 7 dana. Obzirom koncentracija trombocitnog serotonina nakon prekida antidepresivne terapije može trajati mnogo duže od 7 dana, snižena razina trombocitnog serotonina u toj studiji može biti posljedica prekratkog perioda ispiranja (Takakashi, 1976).

U bolesnika sa BAP, od kojih su 7 bili eutimični, 1 bolesnik maničan, a 1 bolesnik depresivan, bila je značajno povišena maksimalna brzina ponovne pohrane serotonina (50% veća nego kod kontrolne skupine) dok je afinitet prema supstratu bio nepromijenjen (Zemishlamy i sur, 1982).

Autori su zaključili da bolesnici sa BAP imaju povećani broj aktivnih nosača, ali sa jednakim afinitetom za serotonin (Zemishlany i sur, 1982)

## **1.7. AKTIVNOST TROMBOCITNE MAO U POREMEĆAJIMA RASPOLOŽENJA**

U bolesnika nakon pokušaja suicida, muški bolesnici su imali i sniženu aktivnost trombocitne MAO u odnosu na žene, a aktivnost trombocitne MAO bila je u negativnoj korelaciji sa intenzitetom impulsivnog ponašanja i dezinhibiranosti (Verkes i sur, 1998). Ponovo nije uzet u obzir utjecaj pušenja (Verkes i sur, 1998). Međutim, nedavno objavljena studija je potvrdila rezultate ranijih studija, koje su pokazale nisku aktivnost trombocitne MAO u počinitelja kriminalnih radnji, odnosno, pokazala da niska aktivnost MAO-B u toj populaciji nije artefakt zbog pušenja (Garpenstrand i sur, 2002). Depresivne žene (sa različitim vrstama depresije, uključujući i depresivnu fazu BAP) imale su nižu aktivnost trombocitne MAO nego zdrave žene, no u analizu nije ubrojen učinak pušenja, a depresivne bolesnice dobivale su psihofarmake (Wahlund i sur, 1995). Razlika međutim nije nađena u muškaraca. Studija je uključivala 28 bolesnika s PDP i 20 zdravih osoba (Wahlund i sur, 1995). U navedenoj studiji niti dob, a niti indeks tjelesne mase (Body mass index, u daljnjem tekstu samo BMI) nisu utjecali na aktivnost trombocitne MAO (Wahlund i sur, 1995). U drugoj studiji uključeno je 18 bolesnika sa unipolarnom depresijom, 8 bolesnika u depresivnoj fazi BAP, 17 u involutivnoj depresiji, 20 u prvoj depresivnoj epizodi, 5 sa neurotičnom depresijom, 14 u maničnoj fazi BAP i 121 zdrava osoba. Sve osobe su bile bez terapije. Nije pronađena razlika u aktivnosti MAO između tih skupina i zdrave kontrole, kao niti međusobno. Nije također bilo niti korelacije između aktivnosti MAO i koncentracije trombocitnog serotonina. Jedina je razlika bila značajno niža aktivnost trombocitne MAO u zdravih muškaraca i muških bolesnika sa prvom depresivnom epizodom (Takakashi, 1977).

Između 31 žene sa depresivnom fazom BAP i 32 zdrave žene također nije pronađena značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO (Bagdy i sur, 1986). Međutim, od 31 pacijentice, samo su 3 bile bez terapije. Utjecaj pušenja također se ne spominje (Bagdy i sur, 1986). U studiji Sofuoglu i sur, 1995, 28 bolesnika sa BAP, koji su bili u remisiji, te stabilizirani na monoterapiji litijem, imalo je podjednaku aktivnost trombocitne MAO kao i zdrava kontrola. Međutim, najmanje 3 tjedna nakon ukidanja litija, u istih je bolesnika izmjerena značajno viša aktivnost trombocitne MAO u odnosu na vrijednosti tijekom terapije litijem kao i u odnosu na zdravu kontrolu (Sofuoglu i sur,

1995). Može se zaključiti da bolesnici u remisiji BAP imaju veću aktivnost trombocitne MAO, ili da litij snizuje aktivnost trombocitne MAO, odnosno, «normalizira» povišene vrijednosti aktivnosti MAO (Sofuoglu i sur, 1995). U navedenoj su studiji razlike bile značajne i nakon analize ispitanika prema spolu, ali rezultati nisu analizirani obzirom na pušenje (Sofuoglu i sur, 1995).

U bolesnika s PDP, aktivnost trombocitne MAO nije bila u korelaciji niti sa težinom simptoma, niti sa kasnijim odgovorom na paroksetin, a terapija paroksetinom nije promijenila aktivnost trombocitne MAO (Lestra i sur, 1998). Međutim, utjecaj pušenja ponovo spomenut.

## **1.8. KONCENTRACIJA SERUMSKOG KOLESTEROLA U POREMEĆAJIMA RASPOLOŽENJA**

Vrlo brojne studije u posljednjih desetak godina istraživale su odnos između razine lipida u krvi i poremećaja raspoloženja. Polazeći od pretpostavke povezanosti depresivnosti, i/ili suicidalnosti, sa sniženom koncentracijom ukupnog kolesterola, razlikujemo tri velike skupine studija:

- 1) Studije u nasumce odabranoj populaciji zdravih muškaraca (u dobi do 70 godina) (Partonen i sur, 1999; Steegmans i sur, 2000) te zdravih žena prikupljenih oglašavanjem (u dobi između 18 i 27 godina) (Suarez, 1999) pokazale su da osobe sa prirodno sniženim kolesterolom (bez prethodne intervencije snižavanja kolesterola) imaju veću učestalost depresivnih simptoma. Depresivnost je, međutim, mjerena samoocjenskim ljestvicama (Partonen i sur, 1999; Suarez, 1999; Steegmans i sur, 2000) te unutar opće populacije, a ne među bolesnicima sa već postavljenom dijagnozom depresije.
- 2) Povezanost koncentracije kolesterola i suicidalnosti također se istraživala u skupinama osoba u kojih je povišena koncentracija kolesterola snižena liječenjem. Meta analiza 19 studija pokazala je da nema porasta suicidalnosti te agresivnog ponašanja nakon terapije statinima, a da je graničan, ( $p < 0.06$ ), dakle, još uvijek beznačajan, porast takvog ponašanja zapažen samo nakon dijetalnog snižavanja povišene razine kolesterola. Većina ispitanika u ovim studijama bili su muškarci u dobi od 40 do 70 godina (Muldoon i sur, 2001).

- 3) Razina serumskog kolesterola u psihijatrijskih bolesnika najčešće se istraživala u suicidalnih bolesnika, kao mogući pokazatelj suicidalnosti. Bolesnici su nakon pokušaja suicida imali nižu koncentraciju kolesterola nego zdrava kontrola, a studije su uključile mali broj bolesnika koji su imali različite psihijatrijske dijagnoze (Alvarez i sur, 1999A; Sarchiapone i sur, 2001; Tripodidakis i sur, 2002; Lee i Kim, 2003). Sa druge strane, nije bilo razlike u koncentraciji serumskog kolesterola između depresivnih bolesnika koji su imali pokušaje suicida u anamnezi i onih koji ih nisu imali, ali su bolesnici uzimali različite psihofarmake u vrijeme testiranja (Deisenhammer i sur, 2004). Nadalje, većina studija pokazala je sniženu razinu kolesterola u depresivnih bolesnika (Morgan i sur, 1993; Olusi and Fido, 1996; Maes i sur, 1997; Partoten i sur, 1999; Borgherini i sur, 2002; Rafter, 2001; Maurer-Spurej i sur, 2004).

Nisu, međutim, sve studije imale ovakve rezultate. U osoba u dobi od 18 do 20 godina, koje su odabrane iz opće populacije, a nisu nikada bile psihijatrijski liječene, a imale su stalno povišenu razinu kolesterola tijekom 3 mjeseca, pronađena je veća učestalost depresivnih simptoma nego u onih u kojih se razina kolesterola spustila na normalne vrijednosti nakon 3 mjeseca. Nažalost, u ovoj studiji nije bilo kontrolne skupine (Nakao i sur, 2001). Nadalje, među zdravim osobama je zbroj bodova Beck-ove samoocjenjske ljestvice, koja mjeri težinu simptoma depresije, bio viši u osoba koje su imale koncentraciju kolesterola iznad 75-e centile (u studiji prikazane kao 6.2 mmol/l) (Ledoschowski i sur, 2003).

Studije koje se proučavale povezanost depresivnosti i koncentracije kolesterola su brojne, ali su uključivale vrlo heterogenu populaciju, te analizirale zajedno osobe oba spola, suicidalne i nesuicidalne, psihotične i nepsihotične bolesnike, te one sa i bez farmakoterapije, sa i bez nedavnog gubitka tjelesne težine, a svi navedeni parametri utječu na vrijednost kolesterola.

Dok nije bilo razlike u koncentraciji ukupnog kolesterola i depresivnosti, koncentracija HDL i omjer HDL/ukupni kolesterol bili su u značajnoj negativnoj korelaciji sa simptomima depresije (Chen i sur, 2001). U depresivnih bolesnika je također izmjerena snižena koncentracija ukupnog kolesterola, HDL (Maes i sur, 1997; Sevincok i sur, 2001) te sniženi omjer HDL/ukupni kolesterol, ali ne i koncentracija TG i LDL, u odnosu na zdravu kontrolu (Maes i sur, 1997). Vrijednosti lipida nisu, međutim, bile u korelaciji sa težinom depresije, dužinom depresivne epizode te ukupnim trajanjem depresivnog poremećaja (Maes i sur, 1997). Nakon 5 tjedana liječenja antidepresivnom

terapijom (bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine obzirom na farmakoterapiju koju su dobivali: trazodon, trazodon+pindolol, trazodon+fluoksetin), vrijednosti lipida se nisu promijenile (Maes i sur, 1997). Zanimljivi su rezultati druge studije, u kojoj je u bolesnika s obuzeto prisilnim poremećajem, koji su imali hiperkolesterolemiju, došlo do sniženja razine kolesterola nakon 10 tjedana liječenja fluvoksaminom (Peter i sur, 2000). Trajanje antidepresivne terapije od 10 tjedana je dvostruko duže nego u prethodnoj studiji (Maes i sur, 1997), broj bolesnika je bio mali (7 sa povišenom, i 11 sa normalnom razinom kolesterola) (Peter i sur, 2000). Pušenje nije utjecalo na razinu serumskih lipida (Maes i sur, 1997).

Sa druge strane, snižena razina kolesterola u depresivnih bolesnika može biti posljedica i smanjenog apetita te posljedičnog gubitka tjelesne težine (Law i Wald, 1995; Wardle i Wald, 1995; Boston i sur, 1996). Kod bolesnika u kojih je razina kolesterola snižena simvastatinom došlo je do značajnog povećanja aktivnosti serotoniniskog transportera u trombocitima nakon prvih mjesec dana terapije simvastatinom, dok je nakon godinu dana iste terapije aktivnost serotoniniskog transportera ponovo bila jednaka vrijednostima prije početka terapije (Vevera i sur., 2005). Autori su na osnovi ovih rezultata pretpostavili da su bolesnici u prvih mjesec dana terapije snižavanja kolesterola pojačano ranjivi za nastanak depresije i/ili suicidalnosti (Vevera i sur., 2005). Navedena studija nedvojbeno ukazuje da kod snižavanja kolesterola dolazi do prolaznog poremećaja serotoniniskog sustava.

Za razliku od PDP, studije koje su istraživale razinu kolesterola u BAP su malobrojne. U jednoj studiji 134 manična bolesnika su imala značajno češće sniženu koncentraciju kolesterola ispod 10 centile. Međutim, nije bilo kontrolne skupine, nego su autori usporedili koncentracije kolesterola u maničnih bolesnika sa nacionalnim normama (Cassidy i Carroll, 2002). Također, bolesnici su u vrijeme uzimanja uzorka bili liječeni različitim psihofarmacima (Cassidy i Carroll, 2002).

Slično kao i u određivanju razine trombocitnog serotonina, mnogo manje studija je određivalo vrijednosti kolesterola u maničnih bolesnika. U njih je pronađena snižena koncentracija ukupnog kolesterola u odnosu na zdravu kontrolu (Schwartz, 1990; Glueck i sur, 1994; Atmaca i sur, 2003), zdravu kontrolu i depresivne bolesnike (Schwartz, 1990), zatim u odnosu na nacionalne norme (Cassidy i Carroll, 2002) te u odnosu na bolesnike u miješanoj epizodi BAP (Ghaemi i sur, 2000: ova je studija uključila 9 bolesnika u maničnoj i 9 bolesnika u miješanoj fazi BAP). U navedenim studijama, međutim, bolesnici su uzimali psihofarmake, koji mogu utjecati na razinu kolesterola (Brown i sur, 1992; Diebold i sur, 1998; Peter i sur, 2000). Na primjer, bolesnici sa epilepsijom koji su bili na monoterapiji karbamazepinom imali su značajno povišenu koncentraciju TG u odnosu na zdravu kontrolu, ali ne i koncentraciju kolesterola i HDL (Kumar i sur, 2004). U drugoj je studiji,

međutim, u maničnih bolesnika uz monoterapiju karbamazepinom došlo do značajnog porasta koncentracije kolesterola, LDL i HDL (Weisler i sur., 2005). Navodi se nadalje, da je utvrđeno da terapija valproatom snizuje koncentraciju kolesterola (Bowden i Singh, 2005, pregledni rad o valproatu). Bolesnici koji su bili na terapiji i tipičnim i atipičnim antipsihoticima imali su veću učestalost povišene koncentracije kolesterola, TG i LDL u odnosu na osobe koje nisu uzimale antipsihotike (Saari i sur., 2004). Također je opisan bolesnik u kojeg je došlo do porasta vrijednosti kolesterola uz terapiju doksepinom, a vrijednosti su se vratile na normalu nakon prijekida terapije (Roessner i sur, 2004). Objavljeno je i da terapija paroksetinom tijekom 8 tjedana u zdravih muškaraca dovodi do porasta koncentracije LDL (Lara i sur, 2003, Kopf i sur, 2004) te HDL (Kopf i sur, 2004). Zanimljivo je da su se povišene vrijednosti LDL normalizirale nakon ukidanja terapije paroksetinom. (Lara i sur, 2003)

Prije gotovo 40 godina, pronađena je značajno povišena koncentracija TG u 17 muškaraca sa manično-depresivnom psihozom (to je raniji naziv za BAP, a u studiji ne piše u kojoj su fazi bolesti bili bolesnici), a u odnosu na kontrolu sličnu bolesnicima po dobi i spolu (kontrolu su činili psihijatrijski bolesnici sa drukčijim dijagnozama) dok nije bilo razlike u koncentraciji TG u žena, a nije bilo niti razlike u koncentraciji kolesterola u oba spola (Brandrup i Randrup, 1967). Studije koje su istraživale koncentraciju kolesterola u bolesnika sa BAP, u maničnoj fazi, prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Sažetak studija koje su istraživale razinu kolesterola u bolesnika sa maničnom fazom BAP

| Autori                   | Ispitanici                                                                                                                                                               | Period ispiranja od ranije terapije                             | Rezultati                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brandrup i Randrup, 1967 | 26 manično depresivnih, 26 u kontrolnoj skupini (bolesnici sa različitim psihijatrijskim dijagnozama)                                                                    | 10 dana                                                         | Manično depresivni muškarci su imali povišenu razinu TG, razlika nije opažena u žena, razina kolesterola nije bila promijenjena                                                                                |
| Ghaemi i sur, 2000       | 21 bolesnika sa BAP, 27 sa unipolarnom depresijom, 9 sa manijom, nema zdrave kontrole                                                                                    | Uopće se ne spominje u tekstu (pretpostavljamo da ga nije bilo) | Značajno niža koncentracija kolesterola u bolesnika sa maničnom nego u bolesnika sa miješanom epizodom, niža razina kolesterola u bolesnika sa unipolarnom nego sa BAP depresijom                              |
| Schwartz, 1990           | 107 bolesnika sa manijom, 132 sa depresijom (nisu zasebno prikazane unipolarna i BAP depresija), 67 sa shizofrenijom, 18 sa shizoafektivnim poremećajem, 83 zdrave osobe | 3 do 5 dana                                                     | Koncentracija kolesterola bila je značajno snižena u muškaraca i žena sa manijom, u odnosu na zdravu kontrolu i na bolesnike sa depresijom                                                                     |
| Glueck i sur, 1994       | 203 pacijenta hospitalizirana zbog: depresije, BAP, shizoafektivnog poremećaja te 1595 zdravih osoba                                                                     | Nema, uzimali su različite psihofarmake                         | Rezultati nisu prikazani po dijagnozama. Bolesnici sa poremećajima raspoloženja, su imali značajno značajno nižu koncentraciju kolesterola, HDL i LDL, a povišenu koncentraciju TG u odnosu na zdravu kontrolu |

Koliko je nama poznato, nije do danas objavljena niti jedna studija koja bi istraživala koncentraciju kolesterola u depresivnih bolesnika s BAP.

## **1.9. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA I ODGOVOR NA TERAPIJU SSRI**

Pojava selektivnih SSRI na tržištu je prvi veliki napredak u liječenju depresije nakon otkrića tricikličkih antidepresiva i inhibitora monoaminooksidaze (Hindmarch, 2001). Danas su SSRI lijek prvog izbora u liječenju depresije, te se primjenjuju u čak 60-70% svih pacijenata se depresijom (O'Reardon i sur, 2000; Stafford i sur, 2001). Međutim, iako se radi o skupini vrlo popularnih i relativno neškodljivih lijekova, slično kao i kod ostalih antidepresiva, samo u 30 do 50% bolesnika postiže se potpuna remisija, a 30% bolesnika uopće ne pokazuje poboljšanje nakon 3 do 4 tjedna terapije (O'Reardon i sur, 2000). Svi su antidepresivi koje danas koristimo, uključujući i SSRI, podjednako učinkoviti, ali je odgovor na antidepresiv vrlo različit među pojedinim bolesnicima. Drugim riječima, pojedini bolesnik može imati dobar odgovor na antidepresiv jedne skupine i loš odgovor na antidepresiv druge skupine (Keitner i sur, 2006). Međutim, nema pokazatelja prema kojem bismo mogli unaprijed pretpostaviti na koji će antidepresiv osoba povoljno reagirati. To znamo tek nakon najmanje 4 tjedna primjene antidepresiva. Time se produžuje patnja pacijenta, a i mogući suicidalni rizik. Stoga bi postojanje biološkog pokazatelja, koji bi nam olakšao razlikovanje osoba koje će imati dobar odgovor na liječenje (responderi) i osobe koje neće imati dobar odgovor na liječenje (nonresponderi) prije primjene antidepresivne terapije, bila velika pomoć u liječenju depresivnih bolesnika. Takvi bi bolesnici, naime, ako imaju pokazatelj da bi lošije reagirali na SSRI, možda mogli imati koristi ako bi, umjesto SSRI, dobili antidepresiv drukčijeg mehanizma djelovanja, na primjer, noradrenergički ili dopaminergički antidepresiv.

Brojne su studije pokazale da postoje značajne razlike u razini trombocitnog serotonina i u razini ukupnog kolesterola između bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem i zdrave kontrole. Međutim, značenje tih pokazatelja za ishod liječenja depresije vrlo je slabo poznato. Istraživanja objavljena posljednjih nekoliko godina pokazuju da ima nekoliko takvih potencijalno korisnih pokazatelja:

1. Genski polimorfizam serotonininskog transportera u trombocitima: u skupini depresivnih bolesnika koji su imali dugi alel zapažen je bolji učinak terapije fluoksetinom, paroksetinom te fluvoksaminom (Smeraldi i sur, 1998; Pollock i sur,

2000; Rausch i sur, 2002) te bolji učinak dugotrajne (1 do 3 godine) terapije raznim\* antidepresivima (Lee i sur, 2004).

2. Genski polimorfizam triptofan hidroksilaze: skupina sa C/C alelom imala je bolji učinak terapije paroksetinom (Seretti i sur, 2001)

3. Genski polimorfizam monoaminooksidaze A (MAO A) i serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora nije imao utjecaja na učinak terapije fluvoksaminom i paroksetinom (Cusin i sur, 2002)

4. Neliječeni depresivni bolesnici sa višom razinom trombocitnog serotonina imali su slabiji odgovor na terapiju sa SSRI (Perez i sur, 1998; Figueras i sur, 1999; Mück-Šeler i sur, 2002)

5. Bolesnici sa povišenom razinom kolesterola imali su slabiji odgovor na terapiju fluoksetinom (Sonavalla i sur, 2002)

6. Bolesnici sa nižom koncentracijom TSH imali su bolji odgovor na terapiju sertralinom ili fluoksetinom (Gitlin i sur, 2004)

7. Bolesnici sa nižom koncentracijom folata su imali lošiji odgovor na terapiju fluoksetinom od bolesnika sa višom koncentracijom folata (Papakostas i sur, 2004), te također i veću učestalost ponovnog vraćanja depresivne epizode nakon dugotrajne terapije fluoksetinom (Papakostas i sur, 2004A)

8. Bolesnici koji su imali višu početnu koncentraciju paroksetina (sedmi dan od početka terapije paroksetinom) imali su bolji terapijski odgovor na paroksetin tijekom daljnjeg liječenja (Normann i sur, 2004)

\*U navedenoj je studiji, u okvirima naturalističke studije, 57 % bolesnika dobivalo SSRI, 14.8% tricikličke antidepresive, 11.7% MAO inhibitore, 3.9% kombinirane inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, a 12.5% kombinaciju antidepresiva, ukupno 128 bolesnika

Postoji pretpostavka da aktivnost serotoninskog transportera, koja je genetski uvjetovana, utječe na uspjeh antidepresivne terapije. Serotoninski transporter je protein putem kojeg SSRI ostvaruju svoj učinak (Schloss i Williams, 1998). SSRI imaju potpuno jednak učinak na serotoninski transporter u neuronima i u trombocitima (Rausch i sur, 1995).

Nedvojbeno, osobe koje imaju serotoninski transporter kodiran kratkim alelom, imaju nasljedno uvjetovanu smanjenu ekspresiju proteina serotoninskog transportera (Lesch i sur, 1996; Little i sur, 1998), te posljedično slabiji odgovor na SSRI (molim vidjeti tablicu iznad). U populaciji koja se sastojala od bolesnika sa migrenom i zdrave kontrole, osobe sa S/S genotipom su imale značajno nižu koncentraciju trombocitnog serotonina nego osobe sa S/L genotipom, dok nije utvrđena razlika

između S/S i S/L genotipa (Juhász i sur, 2003). Autori su pretpostavili da, iako osobe sa S/S genotipom imaju manji broj 5-HT transportera te manji unos serotonina (Lesch i sur, 1996), moguće imaju posljedično aktivnije kompenzatorne mehanizme koji u konačnici povećavaju unos serotonina. S druge strane, u osoba sa S/L genotipom, možda prisutnost L alela onemogućuje aktivaciju tih kompenzatornih mehanizama i zato bi koncentracija trombocitnog serotonina bila niža nego u osoba koje imaju S/S genotip (Juhász i sur, 2003).

Međutim, odgovor na liječenje SSRI nikako ne možemo ograničiti samo na razlike u genetici serotoniniskog transportera, tim više što razlike i nisu nađene u svim studijama (Kim i sur, 2000; Yoshida i sur, 2002). Nadalje, neovisno o vrsti alela za serotoniniski transporter, depresivni bolesnici koji su imali višu konstantu afiniteta transportera za serotonin, odnosno, ekstracelularnu koncentraciju serotonina kod koje je transport serotonina u stanicu 50% od maksimalnog prije terapije, imali su značajno bolji odgovor na terapiju fluoksetinom kroz 6 tjedana (Rausch i sur, 2002) te fluvoksaminom (Rausch i sur, 2001). Čini se da genotip serotoniniskog transportera ne utječe na vrijednost konstante afiniteta transportera za serotonin (Rausch i sur, 1993; Rausch i sur, 2001). Iako primjena SSRI značajno povisuje vrijednosti navedene konstante (Rausch i sur, 2002), više bazalne vrijednosti konstante afiniteta transportera za serotonin ne mogu se pripisati prethodnoj terapiji, jer su bolesnici bili bez terapije najmanje prethodna 4 tjedna (Rausch i sur, 2002).

Mi smo utvrdili da depresivni bolesnici sa bazalno višom koncentracijom trombocitnog serotonina imaju lošiji odgovor nakon 4 tjedna terapije paroksetinom (Mück-Šeler i sur, 2002), što je potvrda rezultata ranijih studija (Lestra i sur, 1998; Perez i sur, 1998; Figueras i sur, 1999). Unatoč beznačajno sniženoj koncentraciji trombocitnog serotonina u naših bolesnika, podskupina koja nije kasnije reagirala na liječenje paroksetinom imala je bazalno višu koncentraciju trombocitnog serotonina nego zdrava kontrola (Mück-Šeler i sur, 2002). Postavljena je pretpostavka da «nonresponderi» imaju veću aktivnost ponovne pohrane serotonina nego normalne osobe, (Perez i sur, 1998) što se onda očituje kao viša koncentracija trombocitnog serotonina i posljedično loš odgovor na terapiju antidepresivima (Perez i sur, 1998). Loš odgovor na paroksetin pri tome se ne može pripisati nedovoljnom učinku paroksetina, budući je i u «respondera», i u «nonrespondera», došlo do statistički značajnog pada koncentracije trombocitnog serotonina nakon liječenja paroksetinom tijekom 4 tjedna, odnosno, nakon terapije su koncentracije trombocitnog serotonina bile jednako niske (Figueras i sur, 1999; Mück-Šeler i sur, 2002). Međutim, „nonresponderi“ na paroksetin su imali nižu plazmatsku koncentraciju 5-HIAA, te su autori zaključili da se u njih vjerojatno radi o većoj od normalne učinkovitosti serotoniniskog transportera (Figueras i sur, 1999). Radi toga ostaje manje raspoloživog serotonina za razgradnju u plazmi putem pomoću MAO A, što

ima kao posljedicu i sniženu koncentraciju metabolita serotonina, 5-HIAA (Figueras i sur, 1999). Moguće daljnje objašnjenje moglo bi biti i pojačana aktivnost MAO A, te posljedično, smanjena količina serotonina koji ostaje raspoloživ za unos u trombocite. Međutim, aktivnost MAO A u mozgu prilikom autopsije osoba koje su bolovala od depresije, nije se razlikovala od zdravih osoba (Ordway i sur, 1999), te su autori zaključili da aktivnost MAO A vjerojatno nije promijenjena u depresiji (Ordway i sur, 1999). Međutim, u drugoj studiji nije bilo razlike u bazalnoj koncentraciji trombocitnog serotonina između «respondera» i «nonrespondera» koji su liječeni fluoksetinom tijekom 6 tjedana (Ko i sur, 1997). Ostaje neistraženo područje da li podskupina bolesnika sa povišenom koncentracijom trombocitnog serotonina, koja ima loš odgovor na terapiju SSRI, možda ima bolji odgovor na antidepresiv drukčijeg mehanizma djelovanja: noradrenergički, dopaminergički antidepresiv, ili tianeptin.

Za razliku od SSRI, tianeptin pojačava unos serotonina u neuron, odnosno, u trombocit (Chamba i sur, 1991). Iako se, obzirom na mehanizam djelovanja koji je suprotan mehanizmu djelovanja SSRI, može pretpostaviti da tianeptin zapravo pogoduje nastanku depresije, (Belanoff i sur, 1998), tianeptin je pokazao antidepresivni učinak. Meta analiza koja je obuhvatila ukupno 667 bolesnika liječenih tianeptinom te 681 bolesnika liječenih SSRI (fluoksetinom, paroksetinom i sertralinom) pokazala je da je antidepresivni učinak SSRI i tianeptina podjednak (Olie i sur, 2003).

U trombocitima, tianeptin značajno povećava maksimalnu brzinu unosa serotonina u trombocit (maximal velocity,  $V_{max}$ ), a ne mijenja afinitet serotoinskog transportera za serotonin ( $K_m$ ) (Chamba i sur, 1991). Unatoč tome, nakon 28 dana terapije tianeptinom, nije došlo do značajnog porasta koncentracije trombocitnog serotonina (Chamba i sur, 1991; Ortiz i sur, 1993; Mück-Šeler i sur, 2002). Zbog čega nije došlo do očekivanog porasta trombocitnog serotonina ne može se objasniti nedovoljnom koncentracijom tianeptina, jer je koncentracija tianeptina u plazmi bila u granicama terapijskih (Chamba i sur, 1991). Druga je mogućnost, da je otpuštanje serotonina iz trombocita pojačano, također manje vjerojatna, jer se nije dokazala u mozgu štakora (Menini i sur, 1987). Treća je mogućnost da je došlo do oksidacije trombocitnog serotonina pomoću trombocitne MAO, čemu u prilog govori porast koncentracije 5-HIAA u plazmi nakon kronične primjene tianeptina u štakora (Ortiz i sur, 1991). S druge strane, serotonin nije supstrat za MAO B, nego samo za MAO A, koja se ne nalazi u trombocitima. Na kraju, možda je broj bolesnika bio premali (10 bolesnika u studiji Chamba i sur, 21 bolesnik u našoj studiji, Mück-Šeler i sur, 2002).

Za razliku od SSRI, mnogo je manje literature objavljeno o biološkim pokazateljima koji bi mogli predvidjeti učinkovitost tianeptina. Mi smo nedavno objavili značajno višu bazalnu serumsku koncentraciju serotonina u bolesnika koji su imali povoljan odgovor na tianeptin, u usporedbi sa onima koji nisu povoljno reagirali na tianeptin, kao i sa onima koji jesu ili nisu dobro reagirali na

paroksetin te kao i u odnosu na zdravu kontrolu (Mück-Šeler i sur, 2002). U našem istraživanju tianeptin, međutim, nije povisio (promijenio) razinu trombocitnog serotonina, što je u suglasnosti sa studijom Ortiz i sur, 1993.

## **1. CILJEVI I ZNANSTVENE PRETPOSTAVKE ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog rada je bio odrediti periferne biokemijske pokazatelje kao što su trombocitni serotonin, aktivnost trombocitne MAO, serumski lipidi (totalni kolesterol, HDL, LDL i TG) u bolesnika oba spola s dva najčešća oblika poremećaja raspoloženja: BAP (u maničnoj i depresivnoj fazi) i PDP, te u kontrolnoj skupini zdravih muškaraca i žena.

Glavna pretpostavka je da postoje razlike u biokemijskim pokazateljima u bolesnika s poremećajima raspoloženja (BAP, PDP) u odnosu na zdravu kontrolu, koje bi pridonijele boljem razumijevanju njihove etiologije i liječenja.

Na osnovi postojeće literature postavili smo sljedeće pojedine ciljeve i hipoteze:

- 1) Cilj:** Odrediti koncentraciju trombocitnog serotonina u bolesnika u maničnoj fazi BAP i u bolesnika s depresivnom fazom BAP te ih usporediti s vrijednostima izmjerenim u bolesnika sa PDP i u zdravoj kontroli,

**Hipoteza:** Bolesnici s BAP manijom i s BAP depresijom imaju viši trombocitni serotonin nego bolesnici sa PDP i zdrava kontrola

- 2) Cilj:** Odrediti koncentraciju serumskih lipida u bolesnika s BAP manijom i BAP depresijom te ih usporediti s vrijednostima izmjerenim u bolesnika sa PDP i u zdravoj kontroli,

**Hipoteza:** Bolesnici s BAP manijom i sa PDP imaju nižu koncentraciju kolesterola u odnosu na zdravu kontrolu

- 3) Cilj:** Ustanoviti da li postoji korelacija između bazalnih vrijednosti trombocitnog serotonina i/ili serumskog kolesterola i uspjeha liječenja PDP paroksetinom,

**Hipoteza:** Osobe s višom bazalnom razinom trombocitnog serotonina i/ili višom razinom serumskog kolesterola imaju lošiji odgovor na terapiju paroksetinom

- 4) Cilj:** Odrediti aktivnost trombocitne MAO u bolesnika u maničnoj fazi BAP i u bolesnika s depresivnom fazom BAP te ih usporediti s vrijednostima izmjerenim u bolesnika sa PDP i u zdravoj kontroli,

**Hipoteza:** Bolesnici s BAP manijom imaju nižu aktivnost trombocitne MAO nego bolesnici s BAP depresijom, bolesnici sa PDP i zdrava kontrola

**5) Dodatne hipoteze** (u literaturi nema dovoljno podataka za stvaranje hipoteza);

Istraživanja bi trebala dati odgovor na pitanja:

- a) koje su vrijednosti serumskih lipida u BAP depresiji
- b) da li postoji korelacija između bazalnih vrijednosti trombocitnog serotonina i/ili kolesterola i uspjeha liječenja tianeptinom

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

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanjem su obuhvaćene 4 skupine ispitanika, oba spola, starijih od 18 godina, koji su zadovoljavali kriterije za dijagnozu prema kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti, 10. reviziju (MKB 10) i prema Priručniku za dijagnostiku i statistiku mentalnih poremećaja Američkog udruženja psihijata, 4. revizija (DSM IV):

**1. BAP, sadašnja epizoda depresija**, prema ICD-X, koja se označuje sljedećim šiframa:

*F 31.3-sadašnja epizoda blaga ili umjerena depresija*

*F 31.4-sadašnja epizoda teška depresija bez psihotičnih simptoma*

*F 31.5-sadašnja epizoda teška depresija sa psihotičnim simptomima*

ili prema DSM-IV: BAP, posljednja epizoda depresivna (296.5x) . U skupinu je bilo uključeno 33 bolesnika (14 muškaraca i 19 žena) koji su imali najmanje 18 bodova na Hamiltonovoj 17-ocjenskoj ljestvici za depresiju (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD; Hamilton, 1960), te manje od 5 bodova na Young ocjenskoj ljestvici za maniju (Young Mania Rating Scale; YMRS), da kako bi se izbjeglo uključivanje bolesnika sa BAP koji se nalaze u miješanoj fazi bolesti.

**2. BAP, sadašnja epizoda manija**, prema ICD-X, koja se označuje sa sljedećim šiframa:

*F 31.1-sadašnja epizoda manična, bez psihotičnih simptoma*

*F31.2-sadašnja epizoda manična, sa psihotičnim simptomima*

Ili prema DSM-IV klasifikaciji, *Bipolarni afektivni poremećaj tipa I* (BAP) (296.xx):

Prva manična epizoda (296.0x) ili posljednja epizoda manična (296.4x). Uključeni su bolesnici sa slijedećom težinom bolesti:

- ✓ 296.x1: blaga
- ✓ 296.x2: umjerena
- ✓ 296.x3: teška bez psihotičnih simptoma
- ✓ 296.x4: teška sa psihotičnim simptomima

U skupinu je uključeno ukupno 67 bolesnika (45 muškaraca: 24 sa nepsihotičnom, i 21 sa psihotičnom manijom i 22 žene: 20 sa nepsihotičnom i dvije sa psihotičnom manijom) koji su imali

najmanje 15 bodova na Young ocjenskoj ljestvici za maniju (Young Mania Rating Scale, YMRS; Young i sur, 1978) te manje od 7 bodova na HAMD-17 ljestvici

**3. Povratni depresivni poremećaj (PDP)** prema ICD-X, F 33. Uključeni su bolesnici sa slijedećim šiframa:

- ✓ F 33.0-sadašnja epizoda blaga
- ✓ F 33.1-sadašnja epizoda srednje teška
- ✓ F 33.2-sadašnja epizoda teška, bez psihotičnih simptoma

Prema DSM-IV klasifikaciji *Veliki depresivni poremećaj* 296.xx, a uključuje

Bolesnike sa ponovljenom epizodom velikog depresivnog poremećaja (296.3x), koji su imali najmanje 18 bodova na Hamilton ocjenskoj ljestvici za depresiju sa 17 upita (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17)

U skupinu su uključeni 34 muškarca i 34 žene. Zatim je u sljedećoj fazi istraživanja 50 osoba randomizirano na terapiju paroksetinom, a 38 osoba na terapiju tianeptinom.

**4. Zdrava kontrola:** U skupinu je uključeno 69 zdravih osoba: 32 muškarca i 37 žena, koji nisu imali psihičkih poremećaja aktualno, kao niti u anamnezi

Kriteriji za uključivanje koji su bili zajednički za bolesnike i zdravu kontrolu:

1. Potpisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju, a koji je odobren od Etičkog povjerenstva na Sjednici od 19 i 26 studenog, 2001., nakon razgovora o svrsi i ciljevima istraživanja
2. Da nisu bili na terapiji psihofarmacima 2 tjedna ili na terapiji fluoksetinom 6 tjedana prije početka istraživanja. Bile su dozvoljene su samo male doze benzodiazepina ekvivalentne do 2 mg lorazepama dnevno.
3. Da nisu uzimali lijekove za snižavanje masnoća u krvi, steroide, tijazidne diuretike, antikoagulanse,  $\beta$ -blokatore te nesteroidne antireumatike
4. Da nisu imali migrenu, koja može utjecati na vrijednost trombocitnog serotonina, (Juhasz i sur, 2003) niti Parkinsonovu bolest, koja može utjecati na aktivnost trombocitne MAO (Zhou i sur, 2001), niti težu tjelesnu bolest, prema procjeni istraživača
5. Tjelesna težina se u posljednja 3 mjeseca nije promijenila za  $\pm 5\%$

6. Dodatni kriterij za žene: da nisu bile trudne i da ne doje

Zdravu skupinu je sačinjavalo medicinsko i nemedicinsko osoblje Klinike za Psihijatriju

Dodatni kriterij za uključivanje za sve bolesnike:

1. Da nisu imali drugu DSM-IV dijagnozu osi I ili osi II, uključujući i zlouporabu alkohola i drugih sredstava ovisnosti.
2. Da nisu aktualno bili suicidalni: da nisu u prethodna dva mjeseca imali pokušaj suicida niti suicidalna razmišljanja

Dodatni kriterij za uključivanje za bolesnike sa PDP:

3. Da se nisu nalazili u prvoj depresivnoj epizodi, budući dio bolesnika koji se nalazi u prvoj depresivnoj epizodi može kasnije ispoljiti kliničku sliku BAP

Dodatni kriterij za bolesnike sa PDP koji su bili randomizirani na terapiju paroksetinom ili tianeptinom:

4. Da nisu tijekom sadašnje depresivne epizode pokazali terapijsku rezistenciju na terapiju paroksetinom ili tianeptinom
5. Da nisu bili alergični na paroksetin i tianeptin

## **3.2. Postupci**

Istraživanje je provedeno u 2 dijela:

- 1) Određivanje koncentracije trombocitnog serotonina, aktivnosti trombocitne MAO i koncentracije serumskih lipida
- 2) Liječenje paroksetinom ili tianeptinom

### **3.2.1. Određivanje koncentracije trombocitnog serotonina**

Dan prije uzimanja uzoraka, istraživač je sa svim bolesnicima obavio razgovor te procijenio gore navedene ocjenske ljestvice.

Uzorci krvi su prikupljeni iz antekubitalne vene, uvijek u isto vrijeme ujutro u 8 h, te zatim dopremljeni u:

1. Institut "Ruđer Bošković", gdje će je određena vrijednost trombocitnog serotonina i aktivnost trombocitne MAO

2. Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Rebro, gdje su standardnim preporučenim metodama uz primjenu komercijalnih reagensa «Olympus» određene koncentracije ukupnog kolesterola, TG te HDL i LDL kolesterola

U institutu Ruđer Bošković je određena vrijednost bioloških pokazatelja sljedećim metodama:

- a) Spektrofluorimetrijsko određivanje koncentracije serotonina u trombocitima i serumu (Muck-Šeler i sur., Biol. Psychiat., 23:243, 1988)
- b) Spektrofluorimetrijsko određivanje aktivnosti trombocitne monoaminooksidaze (modifikacija metode: Krajl, Biochem. Pharmacol., 14:1684, 1965), fotometrijsko određivanje proteina u trombocitima (Lowry, 1959)

Odmah po primitku krv je promiješana 10 minuta na mehaničkoj miješalici (Roller 5). Taloženje i odvajanje trombocita od ostalih krvnih stanica provedeno je dvostrukim centrifugiranjem:

Prvim centrifugiranjem na sobnoj temperaturi pri brzini od 3000 okretaja u minuti ( 1456 x g) nakon 30 sekundi odvojena je plazma bogata trombocitima (PRP) iznad sedimentiranih eritrocita i leukocita. Iz PRP trombociti se izdvajaju drugim centrifugiranjem pri brzini od 10000 rpm ( 10000 x g) na +4°C u trajanju od 5 minuta. Plazma iznad taloga trombocita se odlije, talog trombocita se resuspendira s 2 ml fiziološke otopine i ponovi se centrifugiranje. Supernatant se odlije, stijenke epruvete obrisu filter papirom a talog pohrani na -20 do određivanja bioloških parametara.

Određivanje koncentracije trombocitnog 5-HT u trombocitima:

Koncentracija trombocitnog 5-HT određena je izravnom spektrofotofluorimetrijskom metodom (Muck-Šeler, D: Trombociti kao model za istraživanje serotoninergičkih neurona te patogeneze migrene. Magistarski rad, Zagreb, 1977.) koristeći pri tome sposobnost 5-HT da u reakciji s aromatskim aldehydom o-ftalaldehidom (OPT) stvori intenzivno fluorescirajući produkt. Otopine koje se koriste su: 10% ZnSO<sub>4</sub>, 1N NaOH, 0.1% L-cistein, , 0.05% OPT, 1.13 mm otopina 5-HT. Intenzitet fluorescencije mjerit će se na spektrofotofluorimetru (Aminco Bowman) u kvarcnim kivetama uz valne dužine od 345 nm (ekscitacija) i 485 nm (emisija).

### **3.2.2. Određivanje aktivnosti trombocitne MAO:**

Aktivnost trombocitne MAO je određena modifikacijom spektrofluorimetrijske metode (po Krajlu). Aktivnost MAO u trombocitima mjerit će se pomoću kinuramina kao substrata (Krajl 1965). Ukratko, standardi, slijepe probe (deionizirana voda) i uzorci ( sonikati trombocita (100 µl) dobiveni od PPP bili su analizirani u duplikatu, preinkubirani s fosfatnim puferom (0.5 M, pH 7.4), inkubirani 60 min na 37° C kinuraminom, i reakcija se zaustavlja sa hladnom 1N NaOH. Mjerenje fluorescencije

4-hidroxiquinolina (4-HOQ), koji nastaje kao produkt kinuramina, određeno pomoću Aminco-Bowman spektrofluorimtru, sa valnim dužinama od 310 nm (ekscitacija) i 380 nm (emisija). Količina proteina u trombocitima je mjerena metodom po Lowry i sur. (1951).

### **3.2.3. Određivanje koncentracije serumskih lipida**

Određivanje lipida u bolesnika obavljeno je u sklopu rutinske laboratorijske obrade bolesnika. Uzorci su uzimani u bolesnika koji su bili natašte, u oko 08 sati ujutro.

Koncentracija ukupnog kolesterola određena je metodom enzimatske hidrolize i oksidacije a pomoću sustava reagensa Olympus. Test je linearan, unutar koncentracija kolesterola od 0.64 do 18 mmol/l.

Koncentracija LDL-kolesterola određena je metodom najprije eliminacije hilomikrona, VLDL-kolesterola i HDL-kolesterola iz uzorka pomoću kolesterol esteraze, kolesterol oksidaze te katalaze, iz reagensa 1. Potom je određena koncentracija LDL-kolesterola kolesterol esteraze, kolesterol oksidaze i katalaze, iz reagensa 2.

Koncentracija HDL-kolesterola je određena imunoinhibicijskom metodom, pomoću anti humanog lipoproteina  $\beta$  antitijela, nakon čega se stvara kompleks antigen-antitijelo između primijenjenog antitijela iz reagensa 1 te svih lipoproteina koji nisu HDL. Potom je enzimatski određena koncentracija HDL, pomoću kolesterol esteraze, kolesterol oksidaze te peroksidaze. Test je linearan unutar koncentracija HDL 0.05 do 4.65 mmol/l.

Koncentracija TG određena je enzimatskom kolorimetrijskom metodom. Test je linearan unutar koncentracija TG od 0.11 i 11.40 mmol/l.

## **4. PLAN ISTRAŽIVANJA**

## **4.1. Sažetak plana istraživanja**

U studiju su uključene skupine od 33 bolesnika sa dijagnozom BAP depresije, 67 bolesnika sa dijagnozom BAP manije, 69 osoba u skupini zdrave kontrole te 68 bolesnika sa dijagnozom PDP, hospitaliziranih ili ambulantnih. Ove 4 skupine ispitanika bile su međusobno su isključive. Zatim je, u sljedećoj fazi istraživanja, 50 osoba sa povratnim depresivim poremećajem randomizirano na terapiju paroksetinom, a 38 na terapiju tianeptinom. Studija je provedena u Klinici za Psihijatriju, KBC Zagreb. Ocjenke ljestvice je ispunjavao jedan od 3 psihijatra (prof. dr. sc. Miro Jakovljević, doc. dr. sc. Alma Mihaljević-Peleš, dr. Marina Šagud).

Protokol studije odobren je, u sklopu odobrenja projekta Ministarstva znanosti, od Etičke Komisije, KBC Zagreb, na sjednici održanoj 19 i 26 studenog, 2001.

## **4.2. Istraživanje odnosa bioloških pokazatelja i kliničkog odgovora na terapiju paroksetinom i tianeptinom u bolesnika s PDP**

### **4.2.1. Istraživačka faza I: odabir bolesnika (screen)**

Faza I je trajala između 1 i 14 dana, odnosno, između posjete 1 i posjete 2. Prije ulaska u studiju, odnosno, prije posjete 1, svaki pacijent je potpisao informirani pristanak za sudjelovanje u studiji. Na posjeti 1 je također uzeta psihijatrijska i somatska anamneza. Ukoliko bolesnik nije uzimao nikakve psihofarmake (osim malih doza benzodijazepina, molim vidjeti dalje u tekstu), bolesnik je odmah ušao u studijsku fazu 2. Ukoliko je na posjeti 1 uzimao psihofarmake, isti je ukinut, a bolesnik je dva tjedna bio u studijskoj fazi 1, s tim da je mogao uzimati male doze benzodijazepina (molim vidjeti dalje u tekstu).

### **4.2.2. Istraživačka faza II: Faza aktivnog liječenja**

Sljedeći bolesnici koji su ispunjavali kriterije za uključivanje bili su randomizirani za liječenje u jednu od slijedeće dvije skupine:

1. Paroksetin (Seroxat, Belupo) u jednoj dnevnoj dozi od 20 mg u 08:00
2. Tianeptin (Coaxil, Servier) u dozi od 12.5 mg tri puta dnevno, u 08:00, 13:00 i 18:00 sati.

Titracija doze nije bila predviđena, a doziranje je bilo fiksno tijekom čitave studije. Studija je bila otvorena i odvijala se u okvirima naturalističke studije. Studijska faza II trajala je 4 tjedna, a pacijenti su prema protokolu bili procijenjeni na posjeti 2 (dan 0 liječenja) te na posjeti 3 (dan 29

liječenja). Na posjetama I i II bolesnici su bili procijenjeni pomoću HAMD-17 ocjenske ljestvice te su uzimani uzorci krvi.

Ocjensku ljestvicu HAMD-17 je ocijenio jedan od 3 navedena psihijatra. Nastojalo se da isti psihijatar ocjenjuje istoga pacijenta na obje posjete.

#### **4.2.3. Isključenje iz istraživanja**

Osoba je u svakom trenutku mogla izaći iz studije, ukoliko se pojavio bilo koji od navedenih razloga:

- a) Osoba više nije željela sudjelovati u studiji
- b) Došlo je do pogoršanja/nedovoljnog poboljšanja psihičkog stanja koje je zahtijevalo dodatnu psihofarmakoterapiju
- c) Pojavila se nova tjelesna bolest, koja je značajno utjecala na opće stanje bolesnika
- d) Bolesnik se nije pojavio na sljedećoj posjeti
- e) Pojavila se neželjena reakcija koja se povezivala sa primjenom lijeka, a bila je neugodna bolesniku, ili je ugrožavala njegovo zdravlje

#### **4.2.4. Lijek koji se istražuje**

Bolnički bolesnici lijek su dobivali od medicinskih tehničara na odjelu, a ambulantni pacijenti su lijek dobili na liječnički recept u apoteci, kao što je to uobičajeno.

#### **4.2.5. Popratno liječenje**

Tijekom studije bila je dozvoljena samo terapija benzodijazepinima, do najviše 30 mg diazepama dnevno (Normabel, Apaurin, Valium), ili do najviše 60 mg of oksazepama dnevno (Praxiten, Oxazepam) ili do najviše 3 mg lorazepama (Lorsilana) dnevno. Bolesnici su uvijek dobivali najnižu moguću dozu benzodijazepina.

#### **4.2.6. Prijava neželjenih pojava**

Sve neželjene reakcije su zabilježene. Također smo planirali prijaviti svaku tešku neželjenu reakciju Bolničkoj i Etičkoj Komisiji KBC Zagreb. Tijekom istraživanja nismo zabilježili niti jednu tešku neželjenu reakciju.

### **4.3. Rasprava plana istraživanja**

Studija je provedena u okviru uobičajene kliničke prakse. Lijekovi su primijenjeni u uobičajenim dozama.

Suicidalnost je bila isključni kriterij za sve skupine koje smo istraživali, jer je utvrđeno da suicidalnost može utjecati na koncentraciju trombocitnog serotonina, serumskog kolesterola i HDL. Obzirom da suicidalnost, psihotična obilježja te dijagnoza bipolarnog afektivnog poremećaja također mogu utjecati na koncentraciju trombocitnog serotonina te na koncentraciju ukupnog kolesterola, takvi bolesnici koji su imali PDP nisu bili uključeni. Bolesnici sa PDP koji su imali sadašnju depresivnu epizodu sa psihotičnim elementima također nisu bili uključeni i iz razloga što njihovo liječenje zahtjeva uz primjenu antidepresiva i primjenu antipsihotika.

## 5. STATISTIKA

Svi podaci su prikazani kao srednja vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Za statističku obradu dobivenih podataka koristila se jednosmjerna analiza varijance (ANOVA) nakon koje slijede metode multiple komparacije kao što su Tukey'ov test ili Student Newman Keulsov test. Po potrebi se koristila i metoda dvostruke ANOVA-e, kada se željelo dokazati postoji li značajna interakcija između dvije ili više varijabli. Osim toga korišten je i test korelacije (Pearsonov test korelacije), kako bi se utvrdilo postoji li značajan odnos između dvije varijable. Student-t test je korišten samo u slučaju kada su se uspoređivale dvije skupine podataka. Kriterij za značajnost u svim testovima je bio  $P < 0.05$ .

## 6. ETIKA ISTRAŽIVANJA

Odobrenje Etičke Komisije KBC Zagreb dobiveno je na Sjednici od 19 i 26 studenog, 2001. Studija je provedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom te Dobrom kliničkom praksom.

## **7. REZULTATI**

## **7.1. BOLESNICI SA BAP-OM, SADAŠNJA EPIZODA MANIJA**

Usporedili smo podatke za bolesnike u maničnoj fazi BAP-a. Nakon prikaza demografskih obilježja muških i ženskih bolesnika sa maničnom fazom BAP-a, najprije smo analizirali podatke za muške, a zatim za ženske bolesnike. Nakon navedene zasebne analize muških i ženskih bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, analizirali smo muške i ženske bolesnike s maničnom fazom BAP-a zajedno.

### **7.1.1. DEMOGRAFSKA OBILJEŽJA BOLESNIKA U MANIČNOJ FAZI BAP-A**

U Tablici 5. su prikazani demografski podaci za muškarce i žene u maničnoj fazi BAP-a. Između muških i ženskih bolesnika opažena je statistički značajna razlika u zbroju bodova na YMRS ocjenskoj ljestvici. Manični muškarci su imali značajno veći zbroj bodova odnosno veću težinu simptoma manije u odnosu na manične žene. Nisu opažene značajne razlike u dobi, zbroju bodova na HAMD-17 ocjenskoj ljestvici, ukupnoj dužini trajanja BAP-a, dužini sadašnje manične epizode, broju dosadašnjih maničnih i depresivnih epizoda i indeksu tjelesne mase (BMI) između muških i ženskih bolesnika u maničnoj fazi BAP-a.

Tablica 5. Usporedba demografskih obilježja muškaraca i žena u maničnoj fazi BAP-a

|                                              | Muškarci<br>(N=45)                                                | Žene<br>(N=22)                                     | Mann Whitney t-test<br>$U_1 = 22, U_2 = 45$ |              |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|
|                                              | Srednja vrijednost $\pm$ SD<br>(Raspon)                           |                                                    | T                                           | P            |
| Dob (godine)                                 | 41,2 $\pm$ 14,3<br>(20-76)                                        | 48,5 $\pm$ 13,2<br>(19-69)                         | 882,5                                       | 0,074        |
| <b>YMRS (bodovi)</b>                         | <b>31 <math>\pm</math> 7,1</b><br><b>(21 <math>\pm</math> 44)</b> | <b>26,1 <math>\pm</math> 6,0</b><br><b>(18-44)</b> | <b>554,0</b>                                | <b>0,010</b> |
| HAMD (bodovi)                                | 1,7 $\pm$ 1,9<br>(0-6)                                            | 2,57 $\pm$ 1,6<br>(0-6)                            | 881,5                                       | 0,076        |
| Dužina trajanja bolesti<br>(godine)          | 9,1 $\pm$ 7,7<br>(0,3-38)                                         | 9,4 $\pm$ 9,6<br>(0,1- 30)                         | 705,5                                       | 0,575        |
| Dužina sadašnje<br>manične epizode<br>(dani) | 38,8 $\pm$ 40,6<br>(7-150)                                        | 72,5 $\pm$ 78,9<br>(7-240)                         | 857,0                                       | 0,147        |
| Broj maničnih epizoda                        | 4,9 $\pm$ 5,2<br>(1-21)                                           | 5,2 $\pm$ 7,5<br>(1-30)                            | 700,0                                       | 0,526        |
| Broj depresivnih<br>epizoda                  | 4,4 $\pm$ 4,9<br>(1-18)                                           | 6,7 $\pm$ 9,2<br>(1-30)                            | 784,5                                       | 0,630        |
| BMI                                          | 25,3 $\pm$ 2,7<br>(19,1-30,8)                                     | 24,7 $\pm$ 4,5<br>(19,4-39,1)                      | 628,5                                       | 0,112        |

### **7.1.2. KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U**

#### **MUŠKARACA U MANIČNOJ FAZI BAP-A**

1. Demografske osobine muških bolesnika s BAP-om u maničnoj epizodi u usporedbi sa kontrolnom skupinom zdravih muškaraca su navedene u tablici 6.
2. Ustanovili smo da ne postoje značajne razlike u dobi i BMI između muških u maničnoj fazi BAP-a i zdravih muškaraca (Tablica 6). U skupini muških bolesnika u maničnoj fazi BAP-a pronađena je značajno snižena koncentracija serumskog kolesterola i LDL u odnosu na njihovu koncentraciju u zdravih osoba. (Tablica 6). Vrijednosti ostalih biokemijskih parametara (koncentracije trombocitnog serotonina, aktivnosti trombocitne MAO, koncentracije serumskih TG i HDL) nisu se značajno razlikovale u bolesnika sa maničnom fazom BAP-a i zdravih muškaraca.
3. Izračunali smo korelaciju između biokemijskih parametara u zdravih muškaraca i u muških bolesnika sa maničnom fazom BAP-a. Unutar skupine muških osoba ( Tablica 7) kao i unutar skupine bolesnika s maničnom fazom BAP-a ( Tablica 8) postojala je značajna pozitivna korelacija između koncentracije serumskog kolesterola i koncentracija serumskih TG i LDL. U bolesnika sa maničnom fazom BAP-a opažena je i negativna korelacija između koncentracije serumskog kolesterola i HDL, te između koncentracije serumskih TG i HDL (Tablica 8).
4. Izračunali smo korelacije između biokemijskih parametara u muškaraca u maničnoj fazi BAP-a težine ukupnih simptoma, izraženih ukupnim zbrojem bodova na ocjenskoj ljestvici YMRS, kao i težine pojedinih simptoma, izraženih kao broj bodova na pojedinačna pitanja YMRS ljestvice. Korelacije su prikazane u Tablici 9. Statistički značajna pozitivna korelacija opažena je između koncentracije trombocitnog serotonina i težine simptoma agresivnosti (YMRS, pitanje broj 9). Težina simptoma motorne aktivnosti (YMRS, pitanje broj 2) bila je u značajnoj negativnoj korelaciji sa koncentracijom serumskog HDL. Težina ukupnih simptoma manije, definirana kao ukupni zbroj bodova na YMRS ljestvici, težina

simptoma iritabilnosti (YMRS, pitanje broj 5) i psihotičnost (YMRS, pitanje broj 8) nisu bile u značajnoj korelaciji sa vrijednošću niti jednog od biokemijskih parametara (Tablica 9).

Tablica 6. Dob, BMI i biokemijski parametri u muškaraca u maničnoj fazi BAP-a i u zdravih muških osoba.

|                                                                | Zdravi muškarci<br>(32) | Muški bolesnici s<br>BAP<br>(45) | t-test<br>df = 75<br>t p |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Dob (godine)                                                   | 36,8 ± 10,3             | 41,2 ± 14,3                      | 1,47 0,146               |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                       | 25,6 ± 2,6              | 25,3 ± 2,7                       | 0,51 0,610               |
| Koncentracija<br>trombocitnog serotonina<br>(nmol/mg proteina) | 1,29 ± 0,31             | 1,40 ± 0,37                      | 1,33 0,189               |
| Aktivnost trombocitne<br>MAO<br>(4-OHQ/mg p/sat)               | 21,2 ± 9,09             | 24,0 ± 12,0                      | 1,09 0,276               |
| <b>Koncentracija<br/>serumskog kolesterola<br/>(mmol/L)</b>    | <b>5,69 ± 1,25</b>      | <b>4,92 ± 1,03</b>               | <b>2,97 0,004</b>        |
| Koncentracija serumskih<br>TG (mmol/L)                         | 1,81 ± 1,23             | 1,92 ± 0,94                      | 0,43 0,666               |

|                                                 |            |                    |                    |             |                  |
|-------------------------------------------------|------------|--------------------|--------------------|-------------|------------------|
| Koncentracija<br>serumskog<br>(mmol/L)          | HDL        | 1,13 ± 0,24        | 1,05 ± 0,13        | 1,73        | 0,088            |
| <b>Koncentracija<br/>serumskog<br/>(mmol/L)</b> | <b>LDL</b> | <b>3,68 ± 0,81</b> | <b>2,96 ± 0,84</b> | <b>3,75</b> | <b>&lt;0,001</b> |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.

Tablica 7. Korelacije između biokemijskih parametara unutar skupine od 32 zdrave muške osobe.

|                                                            |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol<br>4OHQ/mg<br>p/h) | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>TG<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL<br>(mmol/L) |
|------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg p) | r<br>p | 0,241<br>0,181                                              | 0,154<br>0,397                                        | 0,007<br>0,967                               | 0,066<br>0,714                                | 0,045<br>0,805                                |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol<br>4OHQ/mg        | r<br>p |                                                             | -0,086<br>0,635                                       | -0,005<br>0,975                              | -0,081<br>0,654                               | -0,296<br>0,098                               |

| p/h)                                                  |        |  |  |                              |                 |                              |
|-------------------------------------------------------|--------|--|--|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | r<br>p |  |  | <b>0,630</b><br><b>0,000</b> | 0,114<br>0,533  | <b>0,782</b><br><b>0,000</b> |
| Koncentracija<br>serumskih<br>TG<br>(mmol/L)          | r<br>p |  |  |                              | -0,229<br>0,205 | 0,252<br>0,162               |
| Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L)         | r<br>p |  |  |                              |                 | -0,119<br>0,512              |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Statistički značajne korelacije su podebljane.

Tablica 8. Korelacije između koncentracije biokemijskih pokazatelja unutar skupine od 45 muškaraca sa maničnom fazom BAP-a

|                                                             |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol<br>4OHQ/mg<br>p/h) | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>TG<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>LDL<br>(mmol/L) |
|-------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg p)  | r<br>p | -0,050<br>0,741                                             | -0,204<br>0,178                                       | 0,115<br>0,450                               | -0,007<br>0,962                               | -0,254<br>0,009                               |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol<br>4OHQ/mg<br>p/h) | r<br>p |                                                             | 0,180<br>0,236                                        | 0,039<br>0,797                               | -0,048<br>0,755                               | 0,010<br>0,947                                |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L)       | r<br>p |                                                             |                                                       | <b>0,444</b><br><b>0,002</b>                 | <b>-0,310</b><br><b>0,039</b>                 | <b>0,819</b><br><b>0,000</b>                  |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                   | r<br>p |                                                             |                                                       |                                              | <b>-0,422</b><br><b>0,004</b>                 | 0,073<br>0,633                                |
| Koncentracija                                               | r      |                                                             |                                                       |                                              |                                               | -0,242                                        |

|                              |   |  |  |  |  |       |
|------------------------------|---|--|--|--|--|-------|
| serumskih<br>HDL<br>(mmol/L) | p |  |  |  |  | 0,108 |
|------------------------------|---|--|--|--|--|-------|

$r$  = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Statistički značajne korelacije ( $p < 0,05$ ) su podebljane.

Tablica 9. Korelacija između biokemijskih parametara unutar skupine od 45 muškarca sa maničnom fazom BAP-a, sa ukupnim zbrojem bodova ocjenske ljestvice YMRS (težina ukupnih simptoma manije) te sa težinom pojedinih simptoma izraženih brojem bodova pojedinih pitanja: motorna aktivnost (YMRS, pitanje broj 2), iritabilnost (YMRS, pitanje broj 5), psihotičnost (YMRS, pitanje broj 8) i agresivnost (YMRS, pitanje broj 9).

|                                                   |        | Težina simptoma (broj bodova) |                   |                 |                |                              |
|---------------------------------------------------|--------|-------------------------------|-------------------|-----------------|----------------|------------------------------|
|                                                   |        | YMRS                          | Pitanje broj 2    | Pitanje broj 5  | Pitanje broj 8 | Pitanje broj 9               |
|                                                   |        | Ukupni zbroj bodova           | Motorna aktivnost | Iritabilnost    | Psihotičnost   | Agresivnost                  |
| Koncentracija trombocitnog serotonina (nmol/mg p) | r<br>p | 0,056<br>0,714                | 0,164<br>0,281    | 0,197<br>0,194  | 0,233<br>0,123 | <b>0,310</b><br><b>0,039</b> |
| Aktivnost trombocitne MAO (nmol 4OHQ/mg p/h)      | r<br>p | 0,116<br>0,444                | -0,037<br>0,811   | -0,091<br>0,549 | 0,241<br>0,110 | -0,097<br>0,524              |
| Koncentracija serumskog kolesterola (mmol/L)      | r<br>p | 0,098<br>0,520                | -0,010<br>0,945   | 0,098<br>0,519  | 0,096<br>0,529 | -0,220<br>0,145              |
| Koncentracija serumskih TG (mmol/L)               | r<br>p | -0,116<br>0,446               | -0,050<br>0,744   | 0,154<br>0,311  | 0,111<br>0,467 | 0,010<br>0,947               |
| Koncentracija                                     | r      | -0,046                        | <b>-0,385</b>     | 0,029           | 0,162          | 0,014                        |

|                                            |   |       |              |       |       |        |
|--------------------------------------------|---|-------|--------------|-------|-------|--------|
| serumskog HDL<br>(mmol/L)                  | p | 0,764 | <b>0,009</b> | 0,848 | 0,286 | 0,925  |
| Koncentracija<br>serumskog LDL<br>(mmol/L) | r | 0,256 | 0,058        | 0,111 | 0,102 | -0,144 |
|                                            | p | 0,089 | 0,703        | 0,465 | 0,504 | 0,342  |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije ( $p < 0,05$ ) su podebljane.

### **7.1.2.1.KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U MUŠKARACA U MANIČNOJ FAZI BAP-A SA ILI BEZ PSIHOTIČNIH SIMPTOMA**

1. Muške bolesnike sa maničnom fazom BAP-a podijelili smo u dvije skupine: obzirom na postojanje (psihotična manija) ili odsutnost psihotičnih simptoma (nepsihotična manija). U skupini maničnih bolesnika s psihotičnim simptomima ( $n=21$ ) ukupni zbroj bodova na YMRS ljestvici ( $35.8 \pm 7.6$ ) bio je značajno veći ( $t=4.54$ ;  $df=38$ ;  $p<0.001$ , Student's t-test) u odnosu na zbroj bodova na YMRS ljestvici ( $27.0 \pm 4.6$ ) u skupini maničnih bolesnika bez psihotičnih simptoma ( $n=24$ ).
2. Demografska obilježja i vrijednosti biokemijskih parametara (koncentracija trombocitnog serotoninina, aktivnost trombocitne MAO te vrijednosti serumskih lipida: kolesterola, TG, HDL i LDL) u muškaraca sa psihotičnom i nepsihotičnom manijom te zdravih muškaraca prikazani su Tablici 10. Dob i BMI te koncentracija serumskih TG i HDL, kao i aktivnost trombocitne MAO bili su podjednaki u skupinama psihotičnih i nepsihotičnih muškaraca u maničnoj fazi BAP-a i zdravih muškaraca.
3. Bolesnici sa psihotičnom manijom imali su značajno višu koncentraciju trombocitnog serotoninina u odnosu na nepsihotične manične bolesnike i na zdravu mušku kontrolu (Tablica 10). Psihotički i nepsihotički muški bolesnici s BAP-om u maničnoj fazi imali su značajno nižu koncentraciju serumskog kolesterola i LDL u odnosu na zdravu kontrolu.
4. Izračunali smo korelacije između biokemijskih pokazatelja (koncentracije trombocitnog serotoninina, aktivnosti trombocitne MAO, te vrijednosti serumskih lipida: kolesterola, TG, HDL i LDL) unutar skupine psihotičkih bolesnika (Tablica 11). Ustanovili smo da postoji značajna ( $p<0,05$ ) pozitivna korelacija između koncentracije trombocitnog serotoninina i koncentracije serumskih TG. Značajna ( $p<0.05$ ) pozitivna korelacija bila je prisutna i između koncentracije serumskog kolesterola i serumskih TG kao i između koncentracije serumskog kolesterola i serumskog LDL. Koncentracija serumskog kolesterola bila je u značajnoj negativnoj korelaciji sa koncentracijom serumskog HDL. Opazili smo i značajnu negativnu korelaciju između koncentracije serumskih TG i HDL te između koncentracije serumskog HDL i LDL (Tablica 11).

5. Unutar skupine nepsihotičkih bolesnika u maničnoj fazi BAP-, jedina značajna korelacija koju smo pronašli bila je pozitivna korelacija između koncentracije serumskog kolestrola i TG, te između koncentracije serumskog kolestrola i LDL (Tablica 12).

Tablica 10. Dob i biokemijski pokazatelji (koncentracija trombocitnog serotonina, aktivnost trombocitne MAO, koncentracije serumskih lipida) u skupini zdravih muškaraca i u bolesnika sa maničnom fazom BAP-a, sa psihotičnom i nepsihotičnom manijom.

|                                                                             | Zdravi<br>muškarci<br>(32) | Bolesnici u maničnoj fazi BAP-a<br>(45) |                      | ANOVA<br>df = 2,74<br>F                  p |              |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------|--------------|
|                                                                             |                            | Psihotički<br>(21)                      | Nepsihotični<br>(24) |                                            |              |
| Dob (godine)                                                                | 36,8 ± 10,3                | 41,9 ± 14,2                             | 42,0 ± 14,3          | 1,48                                       | 0,233        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                                    | 25,6 ± 2,6                 | 24,5 ± 2,8                              | 25,6 ± 2,7           | 1,18                                       | 0,313        |
| <b>Koncentracija<br/>trombocitnog<br/>serotonina (nmol/mg<br/>proteina)</b> | <b>1,29 ± 0,31</b>         | <b>1,51 ± 0,36*</b>                     | <b>1,30 ± 0,35</b>   | <b>3,25</b>                                | <b>0,044</b> |
| Aktivnost trombocitne<br>MAO<br>(4-OHQ/mg p/sat)                            | 21,2 ± 9,09                | 24,5 ± 10,3                             | 24,1 ± 13,4          | 0,73                                       | 0,486        |
| <b>Koncentracija<br/>serumskog kolesterola<br/>(mmol/L)</b>                 | <b>5,69 ± 1,25</b>         | <b>4,76 ± 0,83**</b>                    | <b>5,06 ± 1,17**</b> | <b>4,81</b>                                | <b>0,011</b> |
| Koncentracija serumskih<br>TG (mmol/L)                                      | 1,81 ± 1,23                | 1,95 ± 0,84                             | 1,62 ± 1,16          | 0,12                                       | 0,892        |
| Koncentracija<br>serumskog HDL                                              | 1,13 ± 0,24                | 1,09 ± 0,15                             | 1,04 ± 0,12          | 1,58                                       | 0,213        |

|                                        |     |             |              |              |             |
|----------------------------------------|-----|-------------|--------------|--------------|-------------|
| (mmol/L)                               |     |             |              |              |             |
| Koncentracija<br>serumskog<br>(mmol/L) | LDL | 3,68 ± 0,81 | 2,79 ± 0,82# | 3,11 ± 0,85# | 7,90 <0,001 |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.

\*p<0.05 u odnosu na koncentraciju 5-HT u trombocitima zdravih muškaraca i nepsihotičkih bolesnika \*\*p<0,05 u odnosu na koncentraciju kolesterola u serumu zdravih muškaraca (Student Newman-Keuls test), #p<0.05 u odnosu na koncentraciju LDL u serumu zdravih muškaraca;

Tablica 11. Korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina (nmol/mg p), aktivnosti MAO (nmol 4OHQ/mg p/h), te koncentracije kolesterola (mmol/L), TG (mmol/L), HDL (mmol/L) i LDL (mmol/L) unutar skupine psihotičnih muškaraca u maničnoj fazi BAP-a.

|                                                         |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(4- | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola | Koncentracija<br>serumskih<br>TG (mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL |
|---------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg | r<br>p | -0,187<br>0,411                        | 0,000<br>0,998                            | <b>0,651</b><br><b>0,001</b>              | -0,111<br>0,625                   | -0,390<br>0,078                   |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(4-OHQ/mg            | r<br>p |                                        | 0,324<br>0,148                            | -0,152<br>0,505                           | -0,116<br>0,609                   | 0,425<br>0,054                    |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola               | r<br>p |                                        |                                           | <b>0,524</b><br><b>0,015</b>              | <b>-0,533</b><br><b>0,013</b>     | <b>0,860</b><br><b>0,000</b>      |

|                            |        |  |  |  |                               |                               |
|----------------------------|--------|--|--|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Koncentracija<br>serumskih | r<br>p |  |  |  | <b>-0,561</b><br><b>0,008</b> | 0,178<br>0,435                |
| Koncentracija<br>serumskog | r<br>p |  |  |  |                               | <b>-0,492</b><br><b>0,023</b> |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije ( $p < 0,05$ ) su podebljane.

Tablica 12. Korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina (nmol/mg p), aktivnosti trombocitne MAO (nmol 4OHQ/mg p/h), koncentracije serumskog kolesterola (mmol/L), TG (mmol/L), HDL (mmol/L) i LDL (mmol/L) unutar skupine nepsihotičnih muškaraca u maničnoj fazi BAP-a.

|                                                                      |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(4-<br>OHQ/mg<br>p/h) | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>TG (mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL<br>(mmol/L) |
|----------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg<br>proteina) | r<br>p | -0,093<br>0,658                                          | -0,356<br>0,086                                       | -0,375<br>0,070                           | -0,007<br>0,972                               | -0,238<br>0,259                               |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(4-OHQ/mg<br>p/sat)               | r<br>p |                                                          | 0,136<br>0,520                                        | 0,109<br>0,606                            | 0,072<br>0,734                                | -0,213<br>0,313                               |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola                            | r<br>p |                                                          |                                                       | <b>0,427</b><br><b>0,037</b>              | 0,088<br>0,376                                | <b>0,716</b><br><b>0,000</b>                  |

|                                               |        |  |  |  |                 |                 |
|-----------------------------------------------|--------|--|--|--|-----------------|-----------------|
| (mmol/L)                                      |        |  |  |  |                 |                 |
| Koncentracija<br>serumskih<br>TG (mmol/L)     | r<br>p |  |  |  | -0,310<br>0,139 | -0,088<br>0,679 |
| Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | r<br>p |  |  |  |                 | 0,346<br>0,096  |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije ( $p < 0,05$ ) su podebljane.

### **7.1.2.2. KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U MUŠKARACA SA MANIČNOM FAZOM BAP-A I PUŠENJE**

1. Unutar skupine muških bolesnika sa maničnom fazom BAP-A nalazio se statistički značajno veći broj pušača ( $\chi^2 = 17,29$ ,  $df=1$ ;  $p<0.001$ ), nego unutar skupine zdravih muških osoba.
2. Ustanovili smo da postoji značajna razlika (Tablica 13) u dobi između pušača i nepušača unutar skupine zdravih muškaraca kao i unutar skupine bolesnika sa maničnom fazom BAP-a. Zdravi muškarci koji puše bili su značajno stariji od onih koji ne puše. Muškarci sa maničnom fazom BAP-a koji puše bili su mlađi od maničnih muškaraca koji ne puše i zdravih muškaraca koji ne puše.
3. Istražili smo koncentraciju biokemijskih parametara u skupini zdravih muškaraca i u skupini bolesnika sa maničnom fazom BAP-a u odnosu na pušače i nepušače. Ustanovili smo statistički značajnu razliku u koncentraciji serumskog kolesterola ( $H=10,84$ ,  $df= 3$ ,  $p<0,013$ ; Kruskal Wallis ANOVA) (Slika 1), serumskog HDL ( $H=9,09$ ;  $df= 3$ ,  $p=0,028$ ) (Slika 2) i serumskog LDL ( $H=11,5$ ;  $df= 3$ ,  $p=0,009$ ) (Slika 3) između skupina ispitanika. Detaljna analiza podataka (Mann Whitney t-test) je pokazala da muškarci u maničnoj fazi BAP koji puše imaju značajno nižu koncentraciju serumskog kolesterola ( $p<0,027$ ) i LDL ( $p<0,027$ ), te značajno nižu ( $p= 0,014$ ) koncentraciju serumskog HDL u odnosu na koncentraciju serumskog kolesterola, LDL i HDL u zdravih muškaraca koji puše.
4. Nismo utvrdili statistički značajne razlike u BMI, koncentraciji trombocitnog serotonina, aktivnosti trombocitne MAO, te koncentraciji serumskih TG između zdravih muškaraca i bolesnika sa BAP- manijom obzirom na pušenje (Tablica 13).

Tablica 13. Dob, BMI, koncentracija trombocitnog serotonina, aktivnost trombocitne MAO i koncentracija serumskih TG u skupini zdravih muškaraca i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, koji puše i u onih koji ne puše.

|                                                                | Zdravi muškarci<br>(32) |                   | Manični BAP bolesnici<br>(45) |                       | Kruskal-Wallis<br>ANOVA<br>df=3<br><br>H            p |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                | Pušači<br>(8)           | Nepušači<br>(24)  | Pušači<br>(34)                | Nepušači<br>(11)      |                                                       |
| Koncentracija<br>trombocitnog serotonina<br>(nmol/mg proteina) | 1,35 ± 0,29             | 1,28 ± 0,32       | 1,42 ± 0,38                   | 1,33 ± 0,33           | 2,05    0,56                                          |
| Aktivnost trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-OHQ/mg p/sat)          | 19,8 ± 12,0             | 21,7 ± 8,1        | 22,1 ± 12,2                   | 30,0 ± 9,6            | 6,77    0,08                                          |
| Koncentracija serumskih<br>TG<br>(mmol/L)                      | 1,40 ± 1,0              | 1,95 ± 1,3        | 1,72 ± 0,7                    | 2,54 ± 1,5            | 6,91    0,07                                          |
| <b>Dob<br/>(godine)</b>                                        | <b>47,0 ± 12,5**</b>    | <b>33,5 ± 6,9</b> | <b>37,6 ± 13,1</b>            | <b>52,2 ± 12,7*,#</b> | <b>17,3    0,001</b>                                  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                       | 26,2 ± 3,9              | 25,4 ± 2,1        | 24,9 ± 2,7                    | 26,6 ± 2,6            | 2,49    0,477                                         |

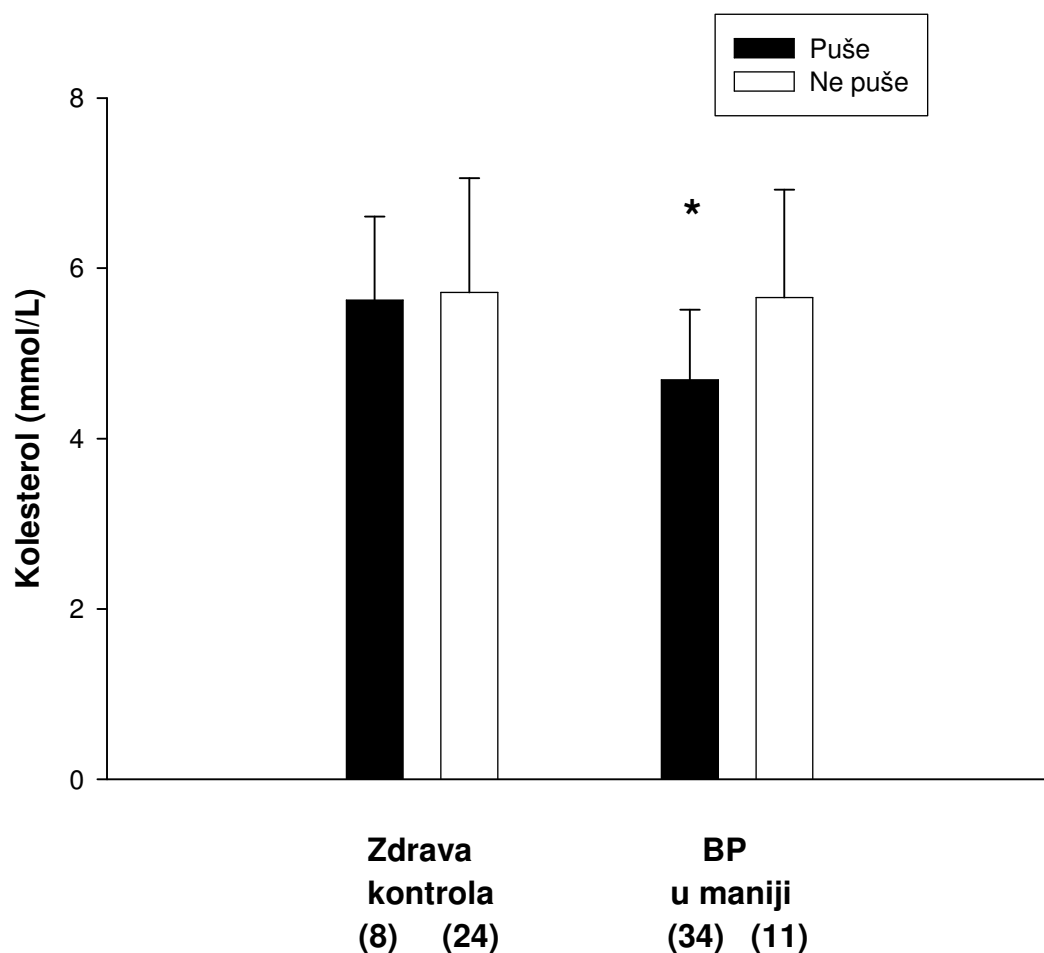
Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.

\*p=0,004 u odnosu na dob u bolesnika sa maničnom fazom BAP-a koji puše,

\*\* p= 0,002 u odnosu na dob zdravih muškaraca koji ne puše,

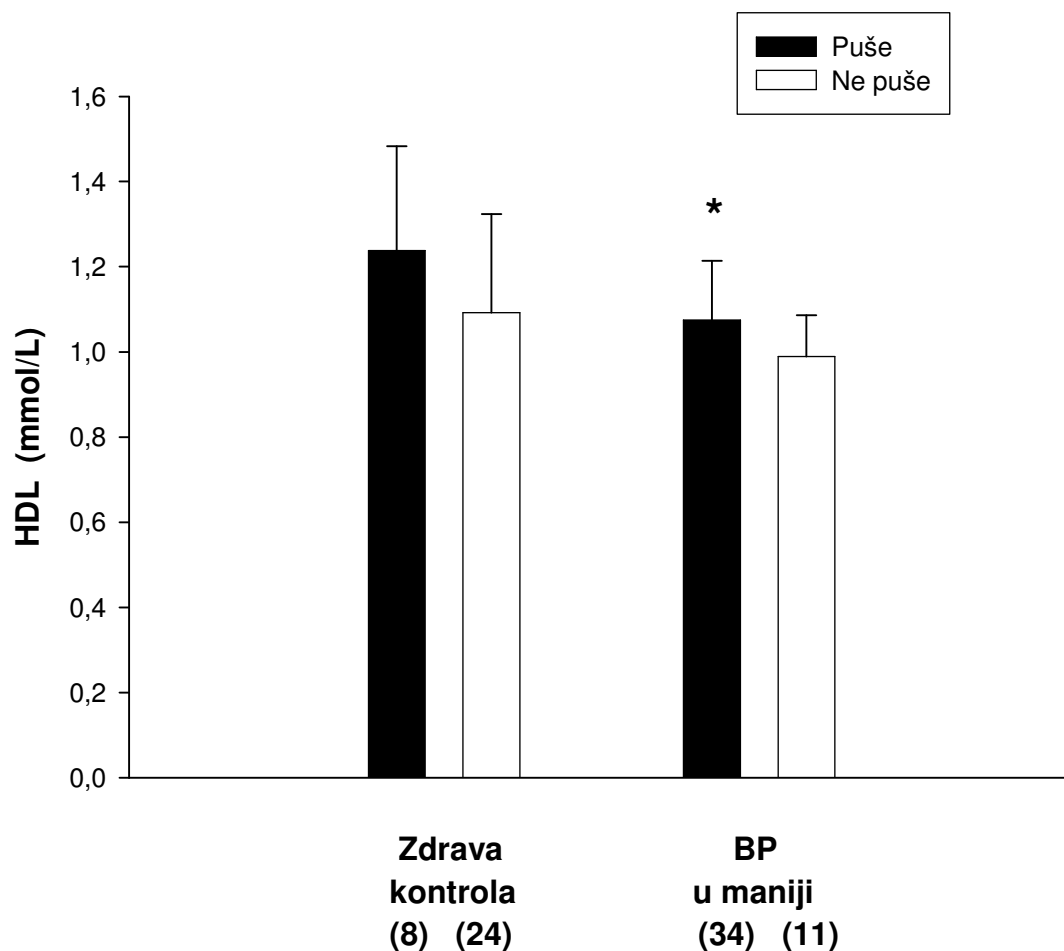
# p<0.001 u odnosu na dob zdravih muškaraca koji ne puše (Mann Whitney test)

Slika 1. Koncentracija serumskog kolesterola u skupini zdravih muškaraca te u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a podijeljenih na pušaće i nepušaće. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.



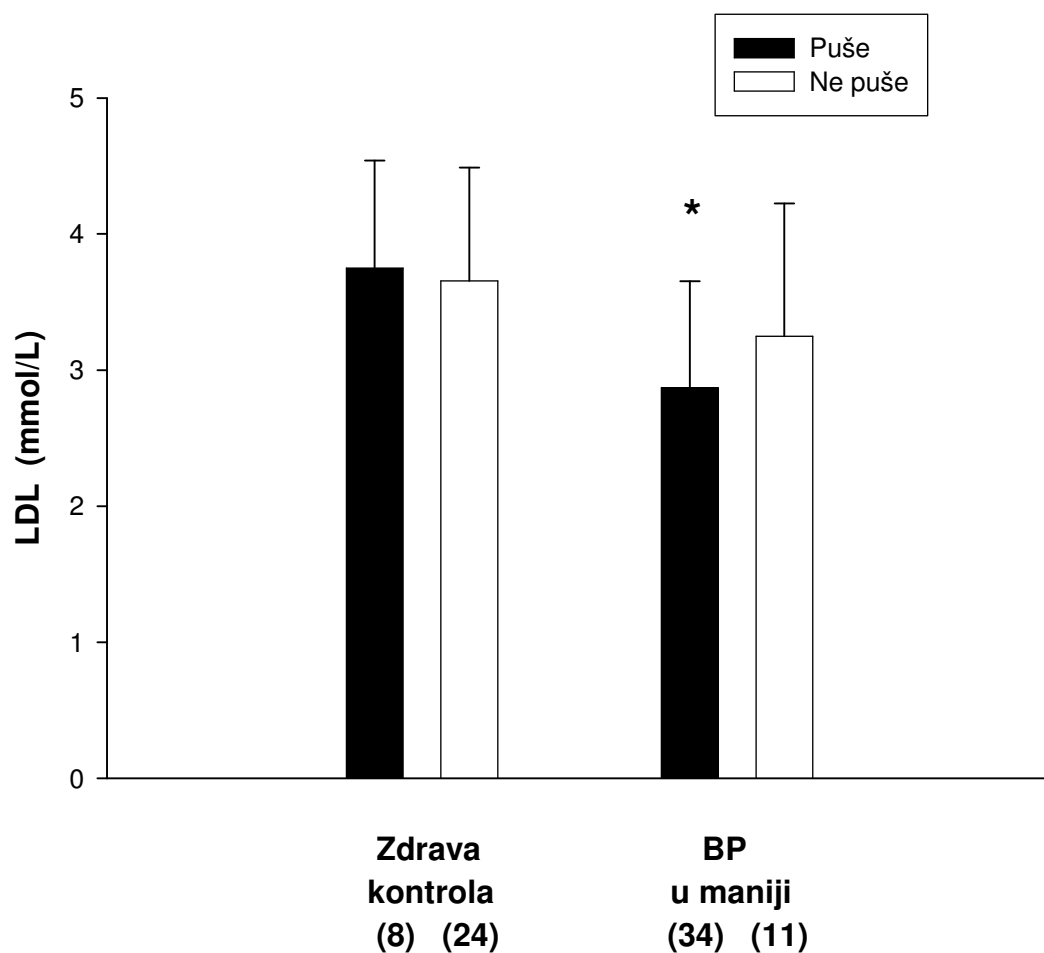
\*  $p < 0,027$  u odnosu na koncentraciju kolesterola u zdravih muškaraca koji puše (Mann Whitney t-test)

Slika 2. Koncentracija serumskog HDL u skupini zdravih muškaraca te u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a podijeljenih na pušaće i nepušaće. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.



\*  $p = 0,014$  u odnosu na koncentraciju HDL u zdravih muškaraca koji puše (Mann Whitney t-test)

Slika 3. Koncentracija serumskog LDL u skupini zdravih muškaraca te u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a podijeljenih na pušaće i nepušaće. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.



\*  $p = 0,023$  u odnosu na koncentraciju LDL u serumu zdravih muškaraca koji puše (Mann Whitney-test)

### **7.1.2.3. UTJECAJ PUŠENJA NA KONCENTRACIJU BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U MUŠKARACA SA MANIČNOM FAZOM BAP-A I PRISUTNOST PSIHOTIČNIH SIMPTOMA**

1. Broj dnevno popušanih cigareta bio je značajno veći u muškaraca sa maničnom fazom BAP-a bez obzira da li su bili psihotični (Tablica 14) u odnosu na broj dnevno popušanih cigareta u zdravih muškaraca.
2. U ispitivanoj skupini sa maničnom fazom BAP-a nepsihotični bolesnici pušači bili su stariji od nepsihotičnih bolesnika nepušača (Tablica 15).
3. Odredili smo koncentraciju serumskih lipida u psihotičkih i nepsihotičkih bolesnika u maničnoj fazi BAP-a i zdravih muškaraca koji puše ili ne. Ustanovili smo značajne promjene u koncentraciji kolesterola ( $H=10,97$ ;  $df= 5$ ,  $p=0,05$ ; Kruskal Wallis ANOVA) između bolesnika u maničnoj fazi BAP-a i zdravih osoba. Značano snižena koncentracija serumskog kolesterola pronađena je u psihotičkih ( $p= 0,049$ ) i nepsihotičkih ( $p=0,045$ ) bolesnika pušača u odnosu na koncentraciju kolesterola u serumu zdravih muškaraca koje puše (Slika 4).
4. U serumu psihotičkih bolesnika sa maničnom fazom BAP-a koji puše dokazali smo statistički značajno ( $F=3,281$   $df= 5,71$ ,  $p=0,01$ , ANOVA) nižu koncentraciju serumskog LDL u odnosu na koncentraciju LDL u serumu zdravih muškaraca koji puše ( $p= 0,05$ ; Student Newman Keuls test) (Slika 5).
5. Ustanovili smo da ne postoje značajne razlike u koncentraciji trombocitnog serotonina, aktivnosti trombocitne MAO te koncentracije serumskih TG i HDL između pušača i nepušača u skupini zdravih muškaraca i psihotičkih i nepsihotičkih bolesnika sa maničnom fazom BAP-a (Tablica 15).

Tablica 14. Prosječan broj popušenih cigareta na dan u psihotičkih i nepsihotičkih muškaraca sa maničnom fazom BAP-a i u zdravoj muškoj kontroli.

|                           | Broj cigareta/dan | Kruskal Wallis ANOVA<br>df = 2<br>H = 11,2<br>p = 0,004 |
|---------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|
| Manični BAP bolesnici :   |                   |                                                         |
| - psihotički (18)         | 31,7 ± 14,6**     |                                                         |
| - nepsihotički (15)       | 26,0 ± 9,1*       |                                                         |
| Zdrava muška kontrola (8) | 15,0 ± 6,5        |                                                         |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.

\*p=0,010 u odnosu na broj cigareta koje dnevno popuši zdrava kontrola;

\*\*p=0,006 u odnosu na broj cigareta koje dnevno popuši zdrava kontrola (Mann Whitney test)

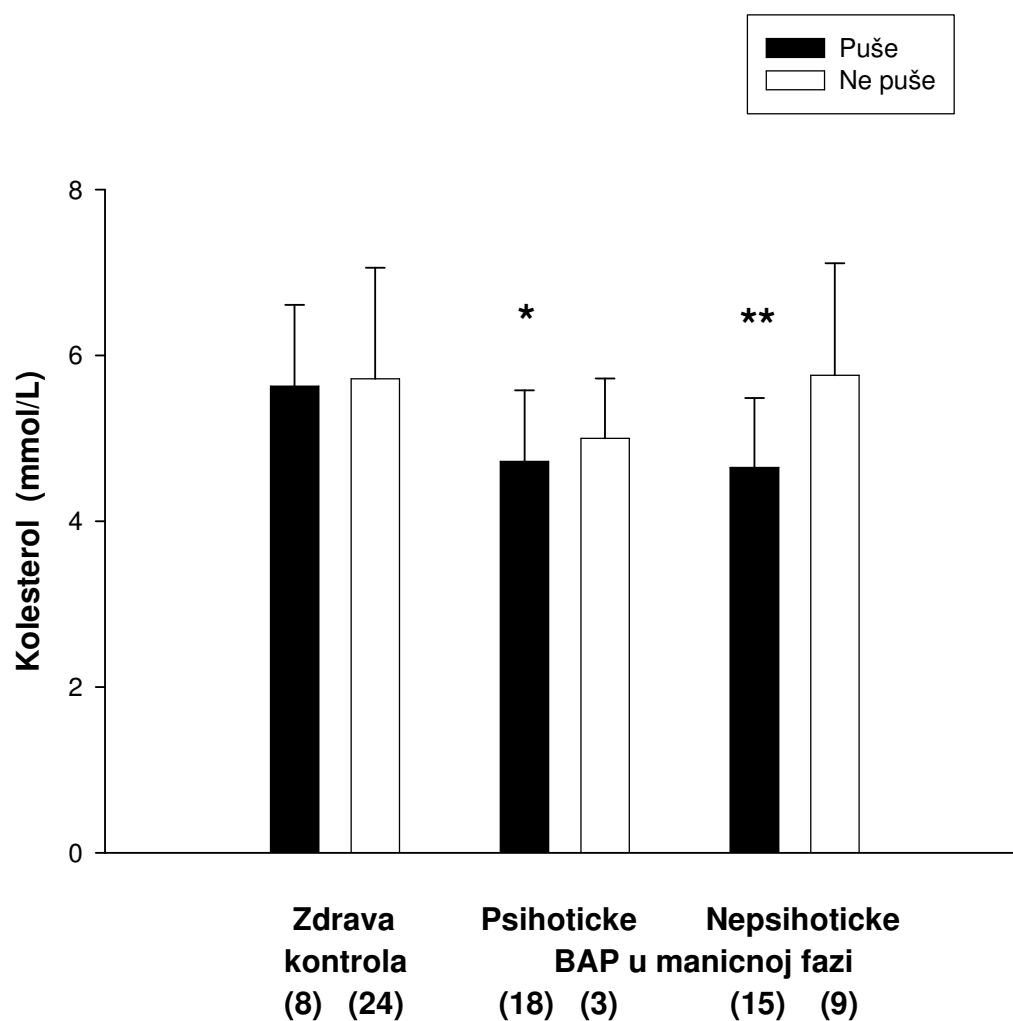
Tablica 15. Dob, BMI te koncentracija trombocitnog serotonina, aktivnost trombocitne MAO i koncentracija serumskih TG i HDL u kontrolnoj skupini (zdravi muškarci), i u psihotičkih i nepsihotičkih bolesnika sa maničnom fazom BAP-a koji puše i onih koji ne puše. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.

|                                                            | Zdravi muškarci<br>(32) |                  | Manični BAP bolesnici<br>(45) |                 |                      |                 | ANOVA<br>df=5,71<br>F<br>p |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------------|
|                                                            |                         |                  | Psihotički<br>(21)            |                 | Nepsihotički<br>(24) |                 |                            |
|                                                            | Pušači<br>(8)           | Nepušači<br>(24) | Pušači<br>(18)                | Nepušači<br>(3) | Pušači<br>(15)       | Nepušači<br>(9) |                            |
| Koncentracija<br>tromocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg p)  | 1,35 ±<br>0,29          | 1,28 ±<br>,32    | 1,49±0,36                     | 1,64<br>±0,42   | 1,34±0,38            | 1,16±0,26       | 1,94<br>0,098              |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>AO<br>nmol 4-<br>HQA/mg p/ (h) | 19,8 ±<br>12,0          | 21,7 ±<br>8,1    | 23,7±10,6                     | 29,2 ±<br>8,0   | 20,9±14,3            | 29,3±10,4       | 1,135<br>0,350             |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                  | 1,40<br>±1,0            | 1,95 ±<br>1,3    | 1,94 ± 0,8                    | 2,00 ±<br>1,1   | 1,45 ± 0,3           | 2,70± 1,6       | 1,923<br>0,101             |
| Koncentracija<br>serumskog HDL<br>(mmol/L)                 | 1,24<br>±0,2            | 1,09 ±<br>0,2    | 1,09 ± 0,2                    | 1,04±<br>0,2    | 1,07 ± 0,1           | 0,98± 0,1       | 1,722<br>0,141             |
| Dob<br>(godine)                                            | 47,0<br>±12,5           | 33,5±6,9         | 41,2±14,7                     | 46,0<br>±12,3   | 34,7±10,2*           | 54,1±12,0       | 6,097<br><0,001            |

|                             |              |               |          |               |          |          |                |
|-----------------------------|--------------|---------------|----------|---------------|----------|----------|----------------|
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 26,2±<br>3,9 | 25,4 ±<br>2,1 | 24,4±3,0 | 25,2 ±<br>0,9 | 24,7±2,6 | 26,9±2,5 | 1,355<br>0,252 |
|-----------------------------|--------------|---------------|----------|---------------|----------|----------|----------------|

\*p=0,05 u odnosu na dob u nepsihotičkih bolesnika sa maničnom fazom BAP-a koji ne puše (ANOVA i Student Newman-Keuls test)

Slika 4. Koncentracija serumskog kolesterola u skupini zdravih muškaraca i u psihotičnih i nepsihotičnih bolesnika sa maničnom fazom BAP-a, podijeljenih na pušače i nepušače

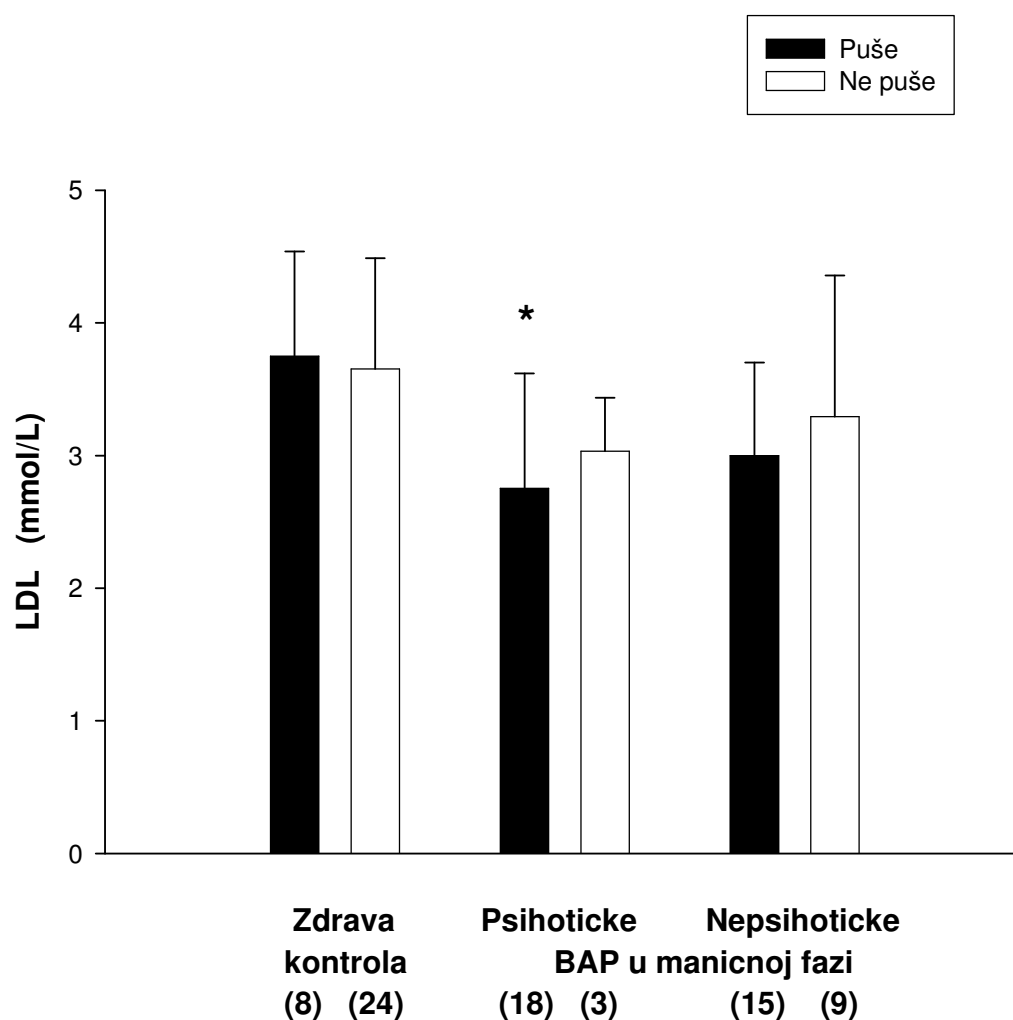


Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.

\*  $p=0,049$  u odnosu na koncentraciju kolesterola u serumu zdravih muškaraca koje puše;

\*\*  $p=0,045$  u odnosu na koncentraciju kolesterola u serumu zdravih muškaraca koje puše (Mann Whitney test)

Slika 5. Koncentracija serumskog LDL u skupini zdravih muškaraca i u psihotičnih i nepsihotičnih bolesnika sa maničnom fazom BAP-a, podijeljenih na pušače i nepušače



Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.

\* $p < 0,05$  u odnosu na koncentraciju LDL u serumu zdravih muškaraca koje puše (Student Newman Keuls test)

### **7.1.3. KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U ŽENA U MANIČNOJ FAZI BAP-A**

1. Skupinu bolesnica sa maničnom fazom BAP-a sačinjavale su 22 žene. Prosječne vrijednosti i raspon demografskih podataka ispitanica u odnosu na skupinu zdravih žena, prikazani su u Tablici 16.
2. U tablici 16. smo usporedili dob i BMI te koncentraciju biokemijskih parametara između skupine zdravih žena i skupine bolesnica sa maničnom fazom BAP-a. Ustanovili smo da su bolesnice sa maničnom fazom BAP-a bile značajno starije od skupine zdravih žena. U skupini bolesnica sa maničnom fazom BAP-a pronašli smo značajno sniženu koncentraciju serumskog HDL te povišenu koncentraciju serumskih TG u odnosu na njihovu koncentraciju u zdravih osoba (Tablica 16). Vrijednosti ostalih biokemijskih parametara i BMI bile su podjednake u bolesnica sa maničnom fazom BAP-a i u zdravih žena.
3. Izračunali smo korelaciju između biokemijskih parametara u zdravih žena i u bolesnica sa maničnom fazom BAP-a. Koncentracija trombocitnog serotonina unutar skupine zdravih žena bila je u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom serumskog kolesterola (Tablica 17). U zdravih žena ( Tablica 17) kao i u bolesnica sa maničnom fazom BAP-a ( Tablica 18) postojala je značajna pozitivna korelacija između koncentracije serumskog kolesterola i koncentracije serumskog LDL. U bolesnica sa maničnom fazom BAP-a opažena je i negativna korelacija između koncentracije serumskih TG i HDL te između koncentracije serumskih TG i aktivnosti trombocitne MAO (Tablica 18).
4. Korelacije između biokemijskih parametara u bolesnica sa maničnom fazom BAP-a i zbroja bodova na YMRS kao i težine pojedinih simptoma manije izmjerenih pojedinim pitanjima YMRS ocjenske ljestvice, navedene su u tablici

19. Statistički značajna negativna korelacija opažena je između aktivnosti trombocitne MAO i ukupne težine manije (ukupan zbroj odova na YMRS), te s psihotičnosti (YMRS, pitanje broj 8). Također smo opazili negativnu korelaciju između zbroja bodova YMRS (težina ukupnih simptoma, simptoma), kao i psihotičnosti (YMRS, pitanje broj 8) i koncentracije serumskog kolesterola. Težina simptoma iritabilnosti (YMRS, pitanje broj 5), motorne aktivnosti (YMRS, pitanje broj 2) i agresivnosti (YMRS, pitanje broj 9) nije bila u značajnoj korelaciji sa vrijednošću niti jednog od navedenih pokazatelja (Tablica 19).

Tablica 16. Dob, BMI i biokemijski pokazatelji u skupini bolesnica sa maničnom fazom BAP-a te u skupini zdravih žena.

|                                        | Zdrave žene<br>(37) | Bolesnice sa<br>maničnom fazom<br>BAP-a (22) | t-test<br>df = 57<br>t p |
|----------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Dob (godine)</b>                    | <b>38,8 ± 12,6</b>  | <b>48,5 ± 13,2</b>                           | <b>2,81 0,007</b>        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 24,1 ± 4,8          | 24,7 ± 4,5                                   | 0,47 0,642               |
| Trombocitni 5-HT<br>(nmol/mg proteina) | 1,14 ± 0,29         | 1,21 ± 0,32                                  | 0,94 0,351               |
| Aktivnost MAO<br>(4-OHQ/mg p/sat)      | 25,0 ± 12,0         | 32,4 ± 17,5                                  | 1,92 0,061               |
| Kolesterol (mmol/L)                    | 5,22 ± 1,06         | 5,39 ± 1,27                                  | 0,32 0,752               |
| <b>TG (mmol/L)</b>                     | <b>1,10 ± 0,37</b>  | <b>1,70 ± 0,85</b>                           | <b>3,72 0,001</b>        |
| <b>HDL (mmol/L)</b>                    | <b>1,66 ± 0,59</b>  | <b>1,22 ± 0,30</b>                           | <b>3,27 0,002</b>        |
| LDL (mmol/L)                           | 3,33 ± 0,71         | 3,68 ± 0,94                                  | 1,63 0,108               |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi. Podebljane su statistički značajne (p<0,05) razlike između skupina.

Tablica 17. Korelacije između biokemijskih parametara u 37 zdravih žena.

|                                                            |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol/4OHQ<br>/mgp/h) | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>TG<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL<br>(mmol/L) |
|------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg p) | r<br>p | -0,169<br>0,316                                          | <b>0,425</b><br><b>0,008</b>                          | -0,267<br>0,110                              | 0,116<br>0,493                                | 0,186<br>0,268                                |
| Aktivnost<br>trombocitne MAO<br>(nmol/4OHQ/mgp/h)          | r<br>p |                                                          | -0,049<br>0,769                                       | 0,063<br>0,709                               | -0,239<br>0,965                               | 0,007<br>0,965                                |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L)      | r<br>p |                                                          |                                                       | 0,251<br>0,133                               | 0,310<br>0,061                                | <b>0,768</b><br><b>0,000</b>                  |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                  | r<br>p |                                                          |                                                       |                                              | -0,175<br>0,298                               | 0,205<br>0,223                                |
| Koncentracija<br>serumskog HDL<br>(mmol/L)                 | r<br>p |                                                          |                                                       |                                              |                                               | 0,143<br>0,395                                |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije su podebljane.

Tablica 18. Korelacija između biokemijskih pokazatelja u skupini od 22 bolesnice sa maničnom fazom BAP-a

|                                                            |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol/4OHQ<br>/mgp/h) | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>TG<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL<br>(mmol/L) |
|------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg p) | r<br>p | 0,416<br>0,067                                           | 0,106<br>0,653                                        | -0,296<br>0,203                              | 0,298<br>0,198                                | 0,048<br>0,836                                |
| Aktivnost<br>trombocitne MAO<br>(nmol/4OHQ/mgp/h)          | r<br>p |                                                          | 0,015<br>0,947                                        | <b>-0,461</b><br><b>0,031</b>                | 0,234<br>0,292                                | -0,301<br>0,170                               |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L)      | r<br>p |                                                          |                                                       | 0,141<br>0,546                               | 0,332<br>0,149                                | <b>0,766</b><br><b>0,000</b>                  |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                  | r<br>p |                                                          |                                                       |                                              | <b>-0,582</b><br><b>0,005</b>                 | 0,212<br>0,339                                |
| Koncentracija<br>serumskog HDL<br>(mmol/L)                 | r<br>p |                                                          |                                                       |                                              |                                               | 0,099<br>0,657                                |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije su podebljane.

Tablica 19. Korelacija između biokemijskih pokazatelja u skupini od 22 bolesnice sa maničnom fazom BAP-a i zbroja bodova na YMRS (težine ukupnih simptoma manije) i težine pojedinih simptoma mjerenih pomoću broja bodova pojedinih pitanja na YMRS: motorna aktivnost (YMRS, pitanje broj 2), iritabilnost (YMRS, pitanje broj 5), psihotičnost (YMRS, pitanje broj 8) i agresivnost (YMRS, pitanje broj 9).

|                                                     |        | Težina simptoma (broj bodova) |                   |                 |                               |                 |
|-----------------------------------------------------|--------|-------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
|                                                     |        | YMRS                          | Pitanje broj 2    | Pitanje broj 5  | Pitanje broj 8                | Pitanje broj 9  |
|                                                     |        | Ukupni zbroj bodova           | Motorna aktivnost | Iritabilnost    | Psihotičnost                  | Agresivnost     |
| Koncentracija trombocitnog serotoninina (nmol/mg p) | r<br>p | -0,095<br>0,686               | 0,230<br>0,324    | 0,171<br>0,464  | -0,241<br>0,302               | 0,198<br>0,396  |
| Aktivnost trombocitne MAO (nmol 4OHQ/mgp/h)         | r<br>p | <b>-0,460</b><br><b>0,031</b> | -0,118<br>0,596   | -0,162<br>0,466 | <b>-0,509</b><br><b>0,016</b> | -0,159<br>0,475 |
| Koncentracija serumskog kolesterola (mmol/L)        | r<br>p | <b>-0,432</b><br><b>0,050</b> | -0,005<br>0,977   | -0,137<br>0,559 | <b>-0,456</b><br><b>0,043</b> | -0,345<br>0,132 |
| Koncentracija serumskih TG (mmol/L)                 | r<br>p | 0,212<br>0,339                | 0,254<br>0,251    | 0,202<br>0,363  | 0,134<br>0,548                | 0,066<br>0,766  |
| Koncentracija serumskih HDL (mmol/L)                | r<br>p | -0,187<br>0,400               | -0,400<br>0,064   | -0,234<br>0,289 | 0,065<br>0,770                | -0,169<br>0,447 |
| Koncentracija serumskih LDL (mmol/L)                | r<br>p | -0,174<br>0,435               | 0,047<br>0,832    | -0,005<br>0,976 | -0,170<br>0,444               | -0,211<br>0,342 |

$r$  = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije ( $p < 0,05$ ) su podebljane.

### **7.1.3.1. KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U ŽENA S MANIČNOM FAZOM BAP-A, SA ILI BEZ PSIHOTIČNIH SIMPTOMA**

1. Ustanovili smo da postoji značajna razlika u dobi između bolesnica sa maničnom fazom BAP-a podijeljenih obzirom na postojanje (psihotična manija) ili nepostojanje (nepsihotična manija) psihotičnih simptoma. (Tablica 20). Nepsihotične manične žene bile su značajno starije od zdravih žena, ali nismo opazili razliku u dobi između psihotičnih i nepsihotičnih bolesnica.
2. Nepsihotične bolesnice sa maničnom fazom BAP-a imale su značajno povišenu aktivnost trombocitne MAO u odnosu na aktivnost trombocitne MAO u zdravih žena, dok je koncentracija trombocitnog serotonina bile podjednake između ispitivanih skupina (Tablica 20).
3. U serumu psihotičkih bolesnica sa maničnom fazom BAP-a dokazana je statistički značajno viša koncentracija TG u odnosu na vrijednosti serumskih TG u zdravih ženskih osoba. Nepsihotične bolesnice sa maničnom fazom BAP-a su imale značajno nižu koncentraciju serumskog HDL u odnosu na zdrave žene (Tablica 20). Vrijednosti serumskog kolesterola i LDL bile su podjednake u skupinama zdravih ženskih osoba i psihotičkih i nepsihotičkih bolesnica u maničnoj fazi BAP-a.
4. U nepsihotičkih bolesnica sa maničnom fazom BAP-a aktivnost trombocitne MAO bila je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom trombocitnog serotonina i u negativnoj korelaciji sa koncentracijom serumskih TG. Također smo utvrdili pozitivnu korelaciju između koncentracije serumskog kolesterola i LDL, te negativnu korelaciju između koncentracije serumskih TG i koncentracije serumskog HDL (Tablica 21).

5. U skupini psihotičnih bolesnica sa maničnom fazom BAP-a nalazile su se samo dvije bolesnice te stoga nije bilo moguće odrediti korelaciju između biokemijskih pokazatelja.

Tablica 20. Dob, BMI i biokemijski pokazatelji u kontrolnoj skupini (zdrave žene) i psihotičkih i nepsihotičkih bolesnica sa maničnom fazom BAP-a. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.

|                                                                | Zdrave žene<br>(37)               | Bolesnice sa maničnom fazom<br>BAP-a (22) |                                     | ANOVA<br>df = 2,56 |              |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------|
|                                                                |                                   | Psihotičke<br>(2)                         | Nepsihotičke<br>(20)                | F                  | p            |
| <b>Dob (godine)</b>                                            | <b>38,8 <math>\pm</math> 12,6</b> | <b>45,0 <math>\pm</math> 9,9</b>          | <b>48,80 <math>\pm</math> 13,7*</b> | <b>3,96</b>        | <b>0,025</b> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                       | 24,1 $\pm$ 4,8                    | 26,0 $\pm$ 0,42                           | 24,6 $\pm$ 4,7                      | 0,19               | 0,826        |
| Koncentracija<br>trombocitnog serotonina<br>(nmol/mg proteina) | 1,149 $\pm$ 0,29                  | 1,22 $\pm$ 0,38                           | 1,21 $\pm$ 0,32                     | 0,44               | 0,650        |
| <b>Aktivnost trombocitne<br/>MAO<br/>(4-OHQ/mg p/sat)</b>      | <b>25,0 <math>\pm</math> 12,0</b> | <b>16,0 <math>\pm</math> 1,83</b>         | <b>34,1 <math>\pm</math> 17,5#</b>  | <b>3,40</b>        | <b>0,04</b>  |
| Koncentracija<br>serumskog kolesterola<br>(mmol/L)             | <b>5.22 <math>\pm</math> 1,06</b> | 5,00 $\pm$ 0,56                           | 5,436 $\pm$ 1,32                    | 0,19               | 0,825        |
| <b>Koncentracija<br/>serumskih TG<br/>(mmol/L)</b>             | <b>1,10 <math>\pm</math> 0,37</b> | <b>1,78 <math>\pm</math> 0,11++</b>       | <b>1,69 <math>\pm</math> 0,89</b>   | <b>6,82</b>        | <b>0,002</b> |
| <b>Koncentracija<br/>serumskog HDL<br/>(mmol/L)</b>            | <b>1,66 <math>\pm</math> 0,59</b> | <b>1,01 <math>\pm</math> 0,30</b>         | <b>1,24 <math>\pm</math> 0,30**</b> | <b>5,47</b>        | <b>0,007</b> |
| Koncentracija<br>serumskog LDL<br>(mmol/L)                     | 3,33 $\pm$ 0,72                   | 3,29 $\pm$ 0,55                           | 3,72 $\pm$ 0,98                     | 1,58               | 0,215        |

\*p<0.05 u odnosu na dob zdravih žena

\*\*p<0.05 u odnosu na koncentraciju serumskog HDL u serumu zdravih žena

#p<0,05 u odnosu na aktivnost trombocitne MAO u zdravih žena

++p<0,05 u odnosu na koncentraciju serumskih TG u zdravih žena (Student Newman-Keuls test)

Tablica 21. Korelacija između biokemijskih parametara u 20 nepsihotičkih žena sa maničnom fazom BAP-a

|                                                                      |        | MAO<br>akivnost              | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL<br>(mmol/L) |
|----------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg<br>proteina) | r<br>p | <b>0,457</b><br><b>0,042</b> | 0,115<br>0,621                                        | -0,200<br>0,392                           | 0,109<br>0,639                                | 0,052<br>0,821                                |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(4-OHQ/mg<br>p/sat)               | r<br>p |                              | -0,095<br>0,686                                       | <b>-0,452</b><br><b>0,045</b>             | 0,206<br>0,378                                | -0,379<br>0,097                               |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L)                | r<br>p |                              |                                                       | 0,312<br>0,176                            | 0,226<br>0,333                                | <b>0,737</b><br><b>0,000</b>                  |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                            | r<br>p |                              |                                                       |                                           | <b>-0,543</b><br><b>0,013</b>                 | 0,323<br>0,161                                |
| Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L)                        | r<br>p |                              |                                                       |                                           |                                               | -0,003<br>0,982                               |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije (p<0,05) su podebljane.

### **7.1.3.2. KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U BOLESNICA U MANIČNOJ FAZI BAP-A I PUŠENJE**

1. Opazili smo razliku u dobi između bolesnica s maničnom fazom BAP-a i zdravih žena obzirom na pušenje. Bolesnice s maničnom fazom BAP-a koje nisu pušile bile su znatno starije od bolesnica koje su pušile ( $p=0,008$ ) i od zdravih žena koje su pušile ( $p=0,025$ ) (Tablica 22). Između skupina nije bilo razlike u vrijednosti BMI.
2. Koncentracija trombocitnog serotonina u bolesnica s maničnom fazom BAP-a koje nisu pušile bila je značajno ( $p=0,038$ ) viša od koncentracije trombocitnog serotonina u bolesnica s maničnom fazom BAP-a koje su pušile (Tablica 22).
3. Pušenje nije utjecalo na aktivnost trombocitne MAO u niti u zdravih žena kao niti u bolesnica s maničnom fazom BAP-a (Tablica 22).
4. Opazili smo razlike u koncentraciji serumskih TG i HDL između skupina podijeljenih obzirom na pušenje (Tablica 23). Koncentracija serumskih TG bila je značajno ( $p=0,003$ ) viša u serumu bolesnica u maničnoj fazi BAP-a koje ne puše u odnosu na koncentraciju TG u serumu zdravih žena koje ne puše. Značajno niže ( $p=0,012$ ) vrijednosti serumskog HDL opažene su u bolesnica s maničnom fazom BAP-a koje ne puše u odnosu na koncentraciju u serumu zdravih žena koje ne puše.
5. Pušenje nije utjecalo na koncentracije serumskog kolesterola i LDL u istraživanim skupinama (Tablica 23).

Tablica 22. Dob, BMI, koncentracija trombocitnog serotonina i aktivnost trombocitne MAO u kontrolnoj skupini (zdrave žene), i u bolesnica u maničnoj fazi BAP-a koje ne puše. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.

|                                                                      | Zdrave žene<br>(37)               |                                   | Bolesnice u maničnoj<br>fazi BAP-a<br>(22) |                                           | Kruskal-<br>Wallis<br>ANOVA<br>df=3<br><br>H            p |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                      | Pušačice<br>(21)                  | Nepušačice<br>(16)                | Pušačice<br>(9)                            | Nepušačice<br>(13)                        |                                                           |
| <b>Dob<br/>(godine)</b>                                              | <b>35,2 <math>\pm</math> 7,8</b>  | <b>43,4 <math>\pm</math> 16,0</b> | <b>40,0 <math>\pm</math> 12,5</b>          | <b>54,3<br/><math>\pm</math> 10,5*,**</b> | <b>17,3    0,001</b>                                      |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> )                                          | 25,5 $\pm$ 5,51                   | 22,3 $\pm$ 2,89                   | 22,8 $\pm$ 3,44                            | 25,9 $\pm$ 4,84                           | 4,64    0,20                                              |
| <b>Koncentracija<br/>trombocitnog<br/>serotonina<br/>(nmol/mg p)</b> | <b>1,10 <math>\pm</math> 0,28</b> | <b>1,18 <math>\pm</math> 0,29</b> | <b>1,06 <math>\pm</math> 0,22</b>          | <b>1,31 <math>\pm</math> 0,35#</b>        | <b>7,69    0,05</b>                                       |
| Aktivnost trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-OHQ/mg<br>p/sat)             | 23,1 $\pm$ 9,8                    | 27,5 $\pm$ 14,4                   | 30,8 $\pm$ 21,8                            | 33,5 $\pm$ 14,7                           | 3,32    0,35                                              |

\*p=0,008 u odnosu na dob bolesnica u maničnoj fazi BAP-a koje puše,

\*\* p= 0,025 u odnosu na dob zdravih žena koje ne puše

#p=0,038 u odnosu na koncentraciju trombocitnog serotonina u BAP bolesnica koje puše (Mann Whitney t-test)

Tablica 23. Koncentracija serumskih lipida u kontrolnoj skupini, i u bolesnica u maničnoj fazi BAP-a koje puše i koje ne puše. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.

|                                                     | Zdrave žene<br>(37)               |                                   | Bolesnice u maničnoj fazi<br>BAP-a (22) |                                     | Kruskal-<br>Wallis<br>ANOVA<br>df=3<br><br>H      p |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                     | Pušačice<br>(21)                  | Nepušačice<br>(16)                | Pušačice<br>(9)                         | Nepušačice<br>(13)                  |                                                     |
| Koncentracija<br>serumskog kolesterola<br>(mmol/L)  | 5,42 $\pm$ 1,01                   | 4,95 $\pm$ 1,03                   | 4,92 $\pm$ 1,43                         | 5,72 $\pm$ 1,085                    | 4,02   0,26                                         |
| <b>Koncentracija<br/>serumskih TG<br/>(mmol/L)</b>  | <b>1,20 <math>\pm</math> 0,38</b> | <b>0,97 <math>\pm</math> 0,32</b> | <b>1,71 <math>\pm</math> 0,96</b>       | <b>1,69 <math>\pm</math> 0,81*</b>  | <b>5,00   0,004</b>                                 |
| <b>Koncentracija<br/>serumskog HDL<br/>(mmol/L)</b> | <b>1,68 <math>\pm</math> 0,71</b> | <b>1,63 <math>\pm</math> 0,40</b> | <b>1,17 <math>\pm</math> 0,35</b>       | <b>1,26 <math>\pm</math> 0,27**</b> | <b>9,71   0,021</b>                                 |
| Koncentracija<br>serumskog LDL<br>(mmol/L)          | 3,23 $\pm$ 0,55                   | 3,40 $\pm$ 0,83                   | 3,47 $\pm$ 1,11                         | 3,83 $\pm$ 0,83                     | 2,50   0,48                                         |

\* p= 0,003 u odnosu na koncentraciju TG u serumu zdravih žena koje ne puše

\*\*  $p = 0,012$  u odnosu na koncentraciju HDL u serumu zdravih žena koje ne puše ( Mann Witney t-test)

#### **7.1.4. USPOREDBA KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U MUŠKARACA I ŽENA SA BAP-OM U MANIČNOJ FAZI BOLESTI**

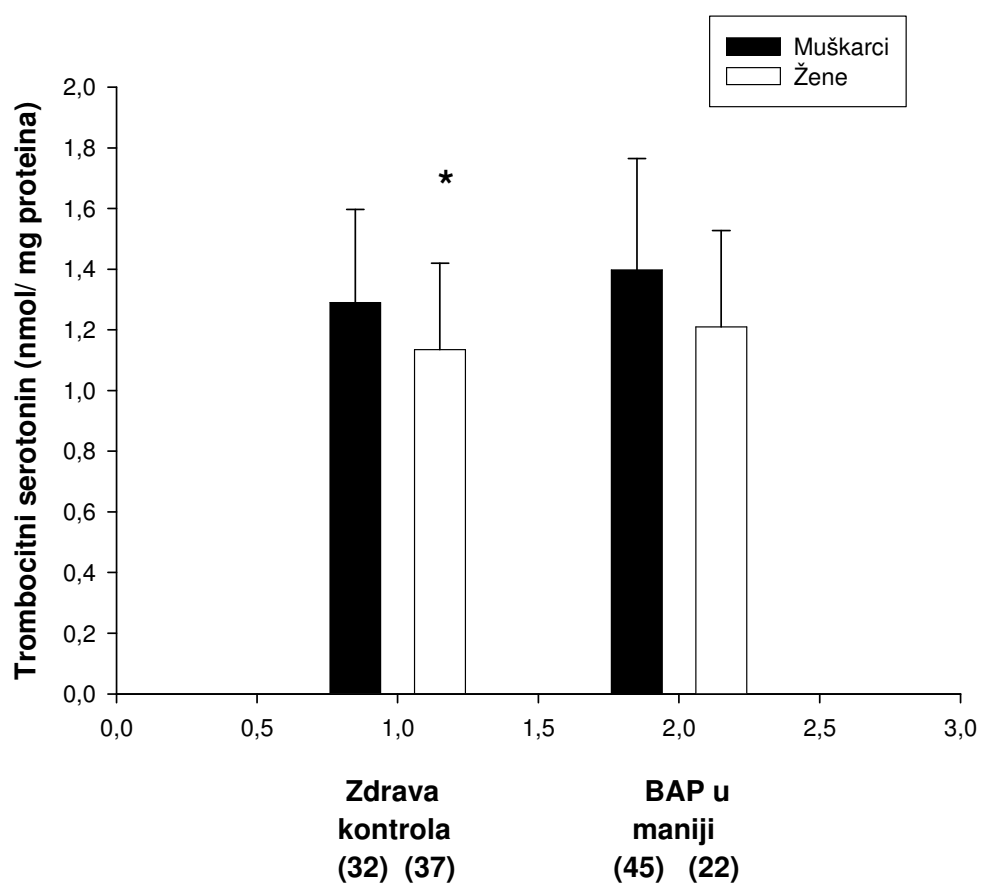
Nakon što smo zasebno analizirali skupinu muškaraca u maničnoj fazi BAP-a u odnosu na zdravu mušku kontrolu, te skupinu žena u maničnoj fazi BAP-a u odnosu na zdravu žensku kontrolu, usporedili smo međusobno skupinu muškaraca i žena u maničnoj fazi BAP-a.

1. Koncentracija trombocitnog serotonina u zdravih osoba i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a oba spola prikazana je na Slici 6. Ustanovili smo da postoji značajna ( $H=10,31$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,016$ ; Kruskal-Wallis ANOVA) razlika u koncentraciji trombocitnog serotonina između skupina ispitanika. Zdrave žene su imale značajno ( $p < 0,05$ ) nižu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na zdrave muškarce. Opazili smo da nema statistički značajne razlike u koncentraciji trombocitnog serotonina između muškaraca i žena u maničnoj fazi BAP-a, kao i između bolesnika i bolesnica u maničnoj fazi BAP-a i zdrave kontrole.
2. Aktivnost trombocitne MAO bila je podjednaka u zdravih muškaraca i žena, kao i u muških i ženskih bolesnika sa BAP-om u maničnoj fazi bolesti (Tablica 24).
3. Slika 7. prikazuje individualne vrijednosti koncentracije serumskog kolesterola u zdravih osoba i bolesnika u maničnoj fazi BAP-a podijeljenih prema spolu. Utvrdili smo značajnu razliku u koncentraciji serumskog kolesterola između zdravih osoba i bolesnika u maničnoj fazi BAP-a (Tablica 25). Muškarci u maničnoj fazi BAP-a imali su značajno nižu koncentraciju serumskog kolesterola u odnosu na zdrave muškarce, dok nismo našli razliku između koncentracije serumskog kolesterola između žena u maničnoj fazi BAP-a i zdravih žena. (Tablica 25).

4. Opazili smo statistički značajnu ( $F = 21,5$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,00$ ; Kruskal-Wallis ANOVA) razliku u koncentraciji serumskih TG između zdravih osoba i bolesnika u maničnoj fazi BAP-a (Slika 8). Koncentracija serumskih TG bila je značajno niža u zdravih žena u odnosu na koncentraciju u zdravih muškaraca. U skupini bolesnika u maničnoj fazi BAP-a nismo opazili razlike u koncentraciji serumskih TG obzirom na spol. Bolesnice u maničnoj fazi BAP-a su imale značajno višu koncentraciju serumskih TG u odnosu na zdrave žene.
5. Istražili smo i koncentraciju serumskog HDL u zdravih osoba i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a oba spola (Slika 9). Ustanovili smo značajne ( $F = 46,3$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0,001$ ; Kruskal-Wallis ANOVA) razlike u koncentraciji serumskog HDL između ispitanika oba spola. Najviše srednje vrijednosti serumskog HDL izmjerene su u skupini zdravih žena, a najniže vrijednosti u muških bolesnika u maničnoj fazi BAP-a.
6. Zdrave žene su imale višu koncentraciju serumskog HDL u odnosu na zdrave muškarce, kao i u odnosu na žene u maničnoj fazi BAP-a. Nadalje, žene u maničnoj fazi BAP-a imale su višu koncentraciju serumskog HDL u odnosu na muškarce u maničnoj fazi BAP-a.
7. Muškarci u maničnoj fazi BAP-a imali su značajno nižu koncentraciju serumskog LDL (Kruskal-Wallis ANOVA i Mann-Whitney t-test)  $F = 17,32$   $df = 3$   $p < 0,001$ ) i u odnosu na žene sa mančnom fazom BAP-a, i u odnosu na zdravu mušku kontrolnu skupinu, što prikazuje slika 10.
8. U čitavom uzorku muškaraca i žena sa maničnom fazom BAP-a utvrdili smo negativnu korelaciju između ukupne težine manije (izražene kao zbroj bodova na YMRS) i koncentracije serumskog kolesterola te pozitivnu korelaciju između koncentracije trombocitnog serotonina i intenziteta agresivnosti (pitanje broj 9 na YMRS ocjenskoj ljestvici). Također smo utvrdili negativnu korelaciju između koncentracije serumskog HDL i motorne aktivnosti (pitanje broj 2 na YMRS).

Nismo utvrdili postojanje korelacije između iritabilnosti (pitanje broj 5 na YMRS) i psihotičnosti (pitanje broj 8 na YMRS) i bilo kojeg od navedenih biokemijskih parametara. Navedene korelacije prikazane su u tablici 26.

Slika 6. Koncentracija trombocitnog serotonina u zdravoj kontroli i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, podijeljenih prema spolu



Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija srednje vrijednosti. Broj ispitanika naveden je u zagradi.

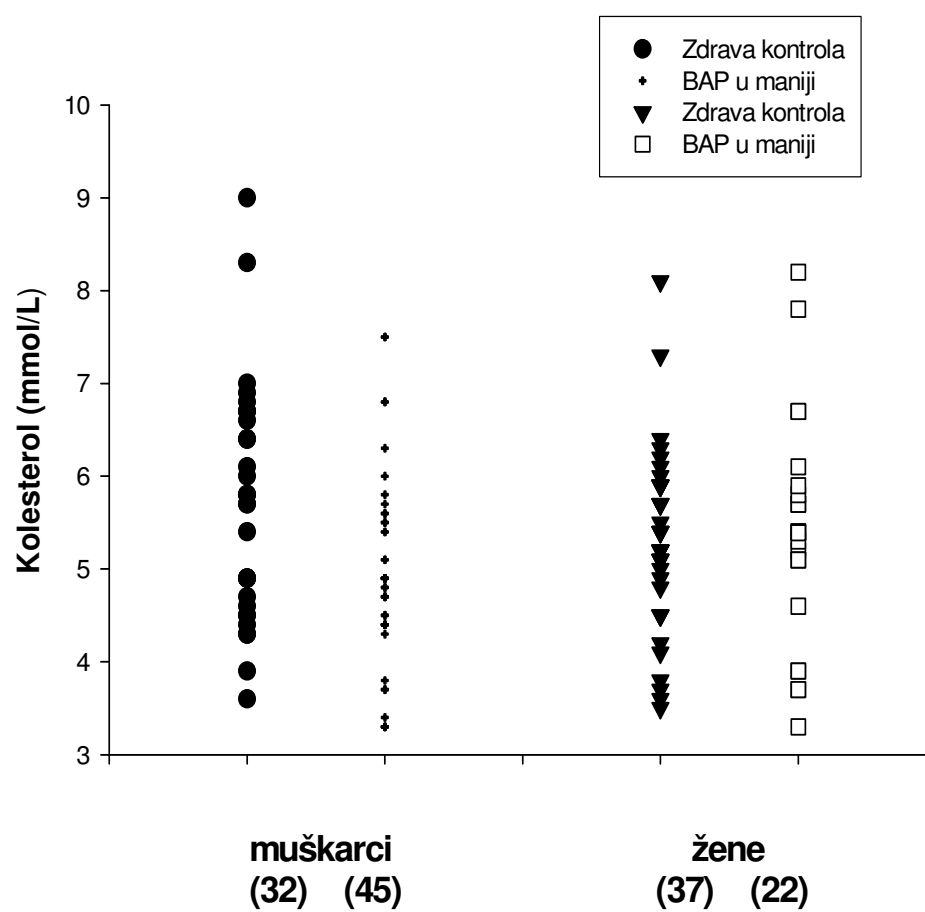
\* $p < 0,022$  u odnosu na koncentraciju trombocitnog serotonina u zdravim muškaraca i Mann-Whitney t-test)

Tablica 24. Aktivnost trombocitne MAO u zdravih osoba i u bolesnika sa u maničnoj fazi BAP-a, podijeljenih prema spolu.

|                             | Trombocitna MAO<br>(nmol 4-OHQ/mg proteina/sat) | Kruskal-Wallis ANOVA             |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Kontrola:</b>            |                                                 | F = 5,429<br>df = 3<br>p = 0.143 |
| muškarci (32)               | 21,2 ± 9,1                                      |                                  |
| žene (37)                   | 25,0 ± 12,0                                     |                                  |
| <b>BAP u maničnoj fazi:</b> |                                                 |                                  |
| muškarci (45)               | 24,0 ± 12,0                                     |                                  |
| žene (22)                   | 32,4 ± 17,5                                     |                                  |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika je prikazan u zagradi.

Slika 7. Prikaz individualnih vrijednosti koncentracije serumskog kolesterola u zdravih osoba i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, podijeljenih prema spolu



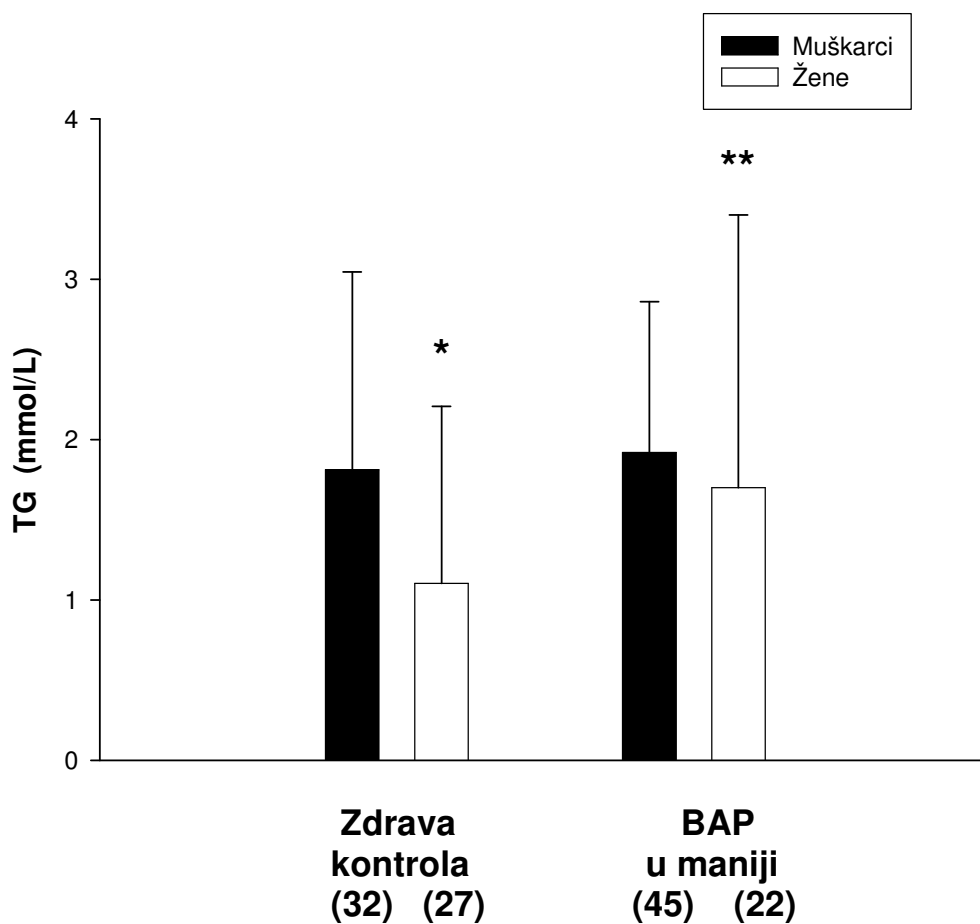
Tablica 25. Koncentracija serumskog kolesterola u zdravih osoba (zdrava kontrola) i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, podijeljenih prema spolu.

|                             | Koncentracija kolesterola<br>(mmol/L) | Kruskal-Wallis ANOVA             |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Zdrave osobe:</b>        |                                       | F = 9,142<br>df = 3<br>p = 0.027 |
| muškarci (32)               | 5,69 ± 1,25                           |                                  |
| žene (37)                   | 5.22 ± 1,06                           |                                  |
| <b>BAP u maničnoj fazi:</b> |                                       |                                  |
| <b>muškarci (45)</b>        | <b>4,92 ± 1,03*</b>                   |                                  |
| žene (22)                   | 5,39 ± 1,27                           |                                  |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.

\* p = 0,01 u odnosu na koncentraciju kolesterola u zdravoj muškoj kontroli (Mann-Whitney t-test)

Slika 8. Koncentracija serumskih TG u zdravoj kontrolnoj skupini i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, podijeljenih prema spolu

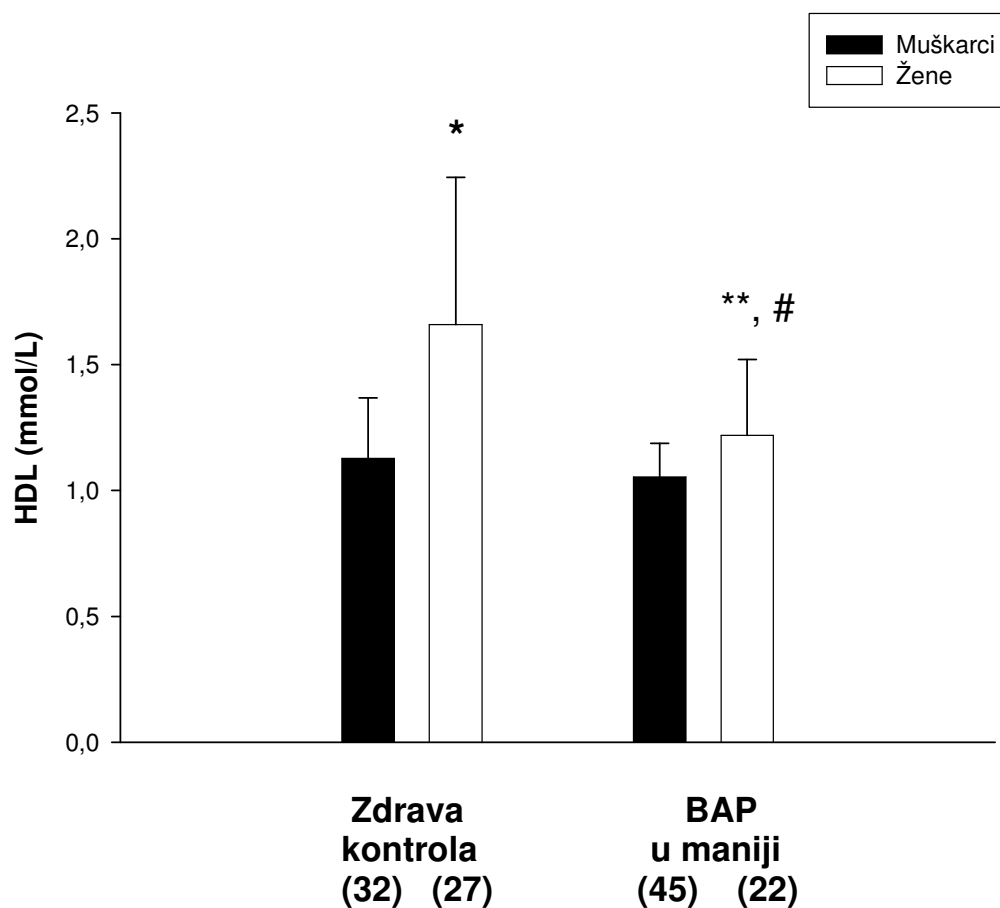


Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika je naveden u zagradi.

\* $p = 0,02$  u odnosu na koncentraciju TG u zdravoj muškoj kontroli,

\*\* $p = 0,004$  u odnosu na koncentraciju TG u zdravoj ženskoj kontroli (Mann-Whitney t-test).

Slika 9. Koncentracija serumskog HDL u zdravoj kontrolnoj skupini i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, podijeljenih prema spolu



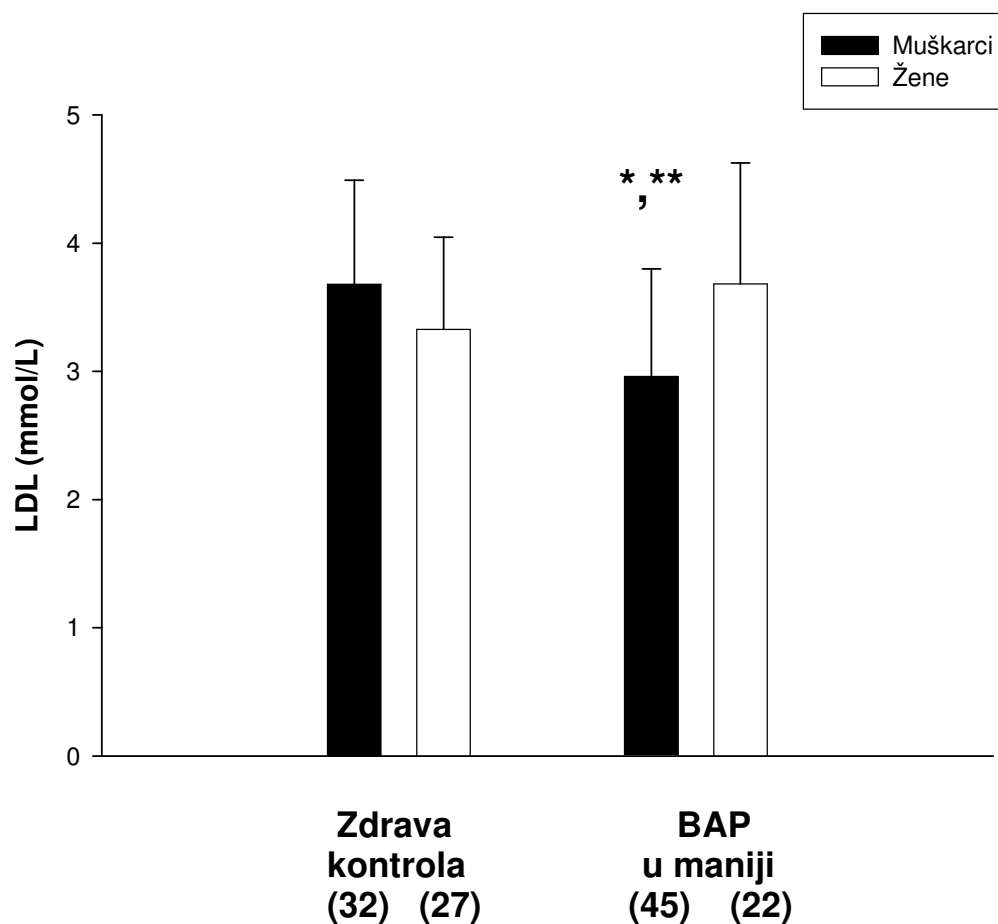
Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika je naveden u zagradama.

\* $p < 0,001$  u odnosu na koncentraciju HDL u zdravoj muškoj kontroli,

\*\* $p = 0,003$  u odnosu na koncentraciju HDL u zdravih žena,

#  $p = 0,002$  u odnosu na koncentraciju HDL u muškaraca u maničnoj fazi BAP-a (Mann-Whitney t-test)

Slika 10. Koncentracija serumskog LDL u zdravoj kontrolnoj skupini i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, podijeljenih prema spolu



Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija . Broj ispitanika je naveden u zagradama.

\* $p = 0,001$  u odnosu na koncentraciju LDL u zdravoj muškoj kontroli,

\*\* $p < 0,001$  u odnosu na koncentraciju LDL u žena maničnoj fazi BAP-a (Mann-Whitney t-test)

Tablica 26. Korelacija između biokemijskih parametara u 67 bolesnika u maničnoj fazi BAP-a (45 muškaraca i 22 žene) i ukupnog zbroja bodova ocjenske ljestvice YMRS (težina ukupnih simptoma) te težine pojedinih simptoma izraženih pomoću broja bodova ocjene za: motornu aktivnost YMRS, pitanje broj 2), iritabilnost (YMRS, pitanje broj 5), psihotičnost (YMRS, pitanje broj 8) i agresivnost (YMRS, pitanje broj 9).

|                                                                      |        | Ukupni<br>zbroj na<br>YMRS    | Motorna<br>aktivnost<br>Pitanje broj<br>2 | Iritabilnost<br>Pitanje broj<br>5 | Psihotičnost<br>Pitanje broj<br>8 | Agresivnost<br>Pitanje broj<br>9 |
|----------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg<br>proteina) | r<br>p | 0,101<br>0,424                | 0,216<br>0,084                            | 0,220<br>0,078                    | 0,071<br>0,575                    | <b>0,288</b><br><b>0,020</b>     |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-<br>OHQ/mg p/sat)         | r<br>p | -0,120<br>0,331               | -0,084<br>0,497                           | -0,124<br>0,317                   | -0,213<br>0,320                   | 0,048<br>0,702                   |
| Koncentracija<br>kolesterola<br>(mmol/L)                             | r<br>p | <b>-0,209</b><br><b>0,050</b> | -0,091<br>0,468                           | -0,057<br>0,649                   | -0,219<br>0,079                   | -0,143<br>0,255                  |
| Koncentracija<br>TG (mmol/L)                                         | r<br>p | -0,034<br>0,785               | 0,059<br>0,634                            | 0,151<br>0,221                    | -0,009<br>0,936                   | -0,019<br>0,881                  |
| Koncentracija<br>HDL (mmol/L)                                        | r<br>p | -0,199<br>0,106               | <b>-0,431</b><br><b>0,000</b>             | -0,112<br>0,364                   | 0,149<br>0,227                    | 0,032<br>0,801                   |
| Koncentracija<br>kolesterola<br>(mmol/L)                             | r<br>p | -0,257<br>0,647               | 0,035<br>0,776                            | -0,002<br>0,987                   | -0,009<br>0,945                   | -0,191<br>0,128                  |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije ( $p < 0,05$ ) su podebljane.



#### **7.1.4.1. USPOREDBA KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U MUŠKARACA I ŽENA U MANIČNOJ FAZI BAP-A SA ILI BEZ PSIHOTIČNIH SIMPTOMA**

1. U Tablici 27 je pokazana prosječna dob i BMI u zdravih osoba i bolesnika u maničnoj fazi BAP-a oba spola, podijeljenih obzirom na psihotičnost. Utvrdili smo da su žene sa nepsihotičnom manijom bile starije od zdravih žena. Značajna razlika u BMI je bila prisutna između zdravih žena i muškaraca.
2. Najviše koncentracije trombocitnog serotonina utvrdili smo u psihotičkih muških bolesnika u maničnoj fazi BAP-a u odnosu na koncentraciju trombocitnog serotonina u zdravih muškaraca i nepsihotičkih u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a. Koncentracija trombocitnog serotonina bila je podjednaka u zdravih ženskih osoba i psihotičkih i nepsihotičnih bolesnica u maničnoj fazi BAP-a (Slika 11).
3. Prisustvo psihotičkih simptoma nije utjecalo na aktivnost trombocitne MAO i na vrijednosti serumskog kolesterola (Tablica 28) kako u zdravih osoba tako i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a oba spola.
4. U serumu zdravih žena opažena je niža koncentracija serumskih TG (Slika 12) i viša koncentracija serumskog HDL (Slika 13) u odnosu na koncentraciju serumskih TG i serumskog HDL u zdravoj muškoj kontroli.
5. Koncentracije serumskih HDL i LDL su se značajno razlikovale između muških i ženskih nepsihotičkih bolesnika. Više vrijednosti serumskih HDL i LDL utvrdili smo u serumu u nepsihotičnih bolesnica u maničnoj fazi BAP-a u odnosu na koncentracije serumskih HDL i LDL u nepsihotičnih muških bolesnika sa BAP-om. Koncentracije serumskog LDL prikazane su na slici 14.

Tablica 27. Dob i BMI u zdravih osoba i u psihotičkih i nepsihotičkih bolesnika sa u maničnoj fazi BAP-a podijeljenih prema spolu.

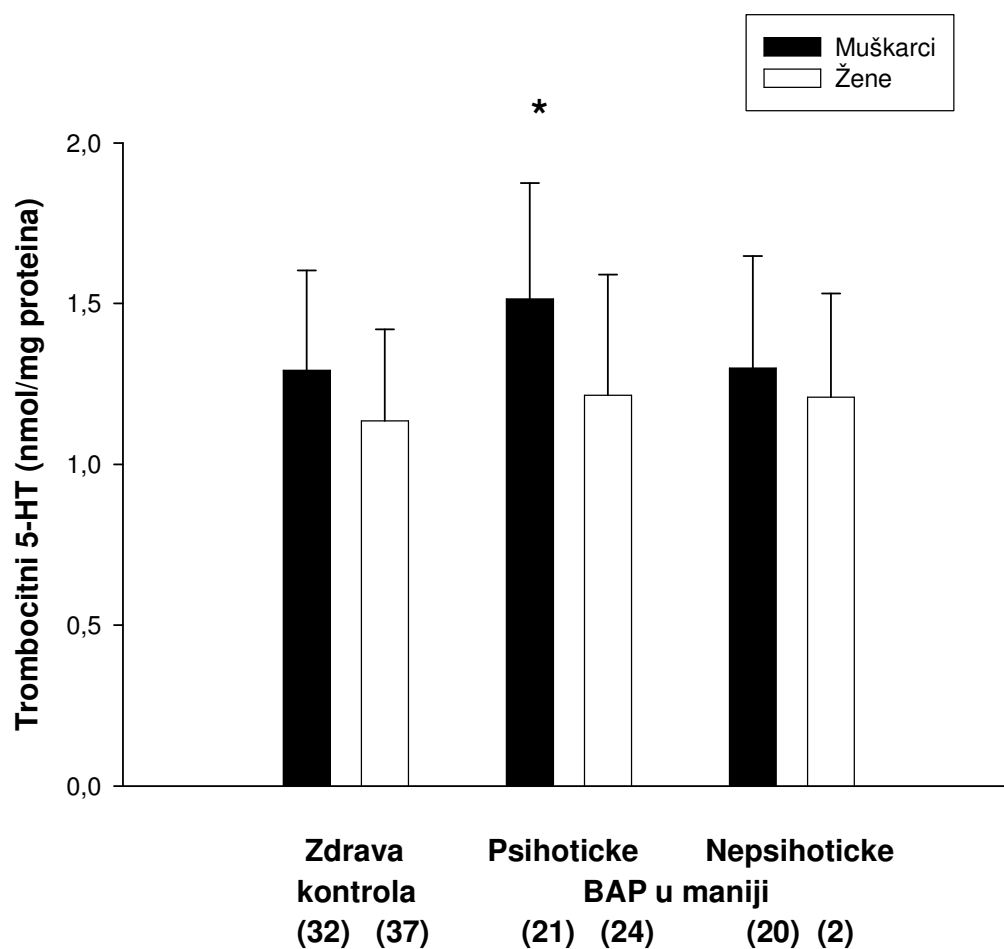
|                                | Dob<br>(godine)        | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| <b>Kontrola:</b>               |                        |                             |
| muškarci (32)                  | 36,8 ± 10,3            | 25,6 ± 2,6                  |
| žene (37)                      | 38,8 ± 12,5            | <b>24,1 ± 0,4**</b>         |
| <b>BAP u maničnoj fazi:</b>    |                        |                             |
| muškarci (45)                  |                        |                             |
| - psihotični (21)              | 41,9 ± 14,2            | 24,5 ± 2,7                  |
| - nepsihotični (24)            | 42,0 ± 14,3            | 25,6 ± 2,7                  |
| žene (22)                      |                        |                             |
| - psihotične (2)               | 45,0 ± 9,8             | 26,0 ± 0,4                  |
| <b>- nepsihotične (20)</b>     | <b>48,9 ± 13,6*</b>    | 24,6 ± 4,7                  |
| Kruskal-Wallis ANOVA<br>df = 5 | F = 13,85<br>p = 0.017 | F = 12,82<br>p = 0.025      |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika je prikazan u zagradi.

\*p<0,001 vs dob zdravih ženskih osoba

\*\*p=0,003 vs BMI u zdravih muških osoba (Mann Whitney test)

Slika 11. Koncentracija trombocitnog serotonina u zdravoj kontroli i u bolesnika u maničnoj fazi BAP, prikazanih prema spolu. Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.



\* $p < 0.05$  u odnosu na koncentraciju trombocitnog serotonina u zdravoj muškoj kontroli i nepsihotičkih bolesnika u maničnoj fazi BAP-a (ANOVA i Newman-Keuls test)

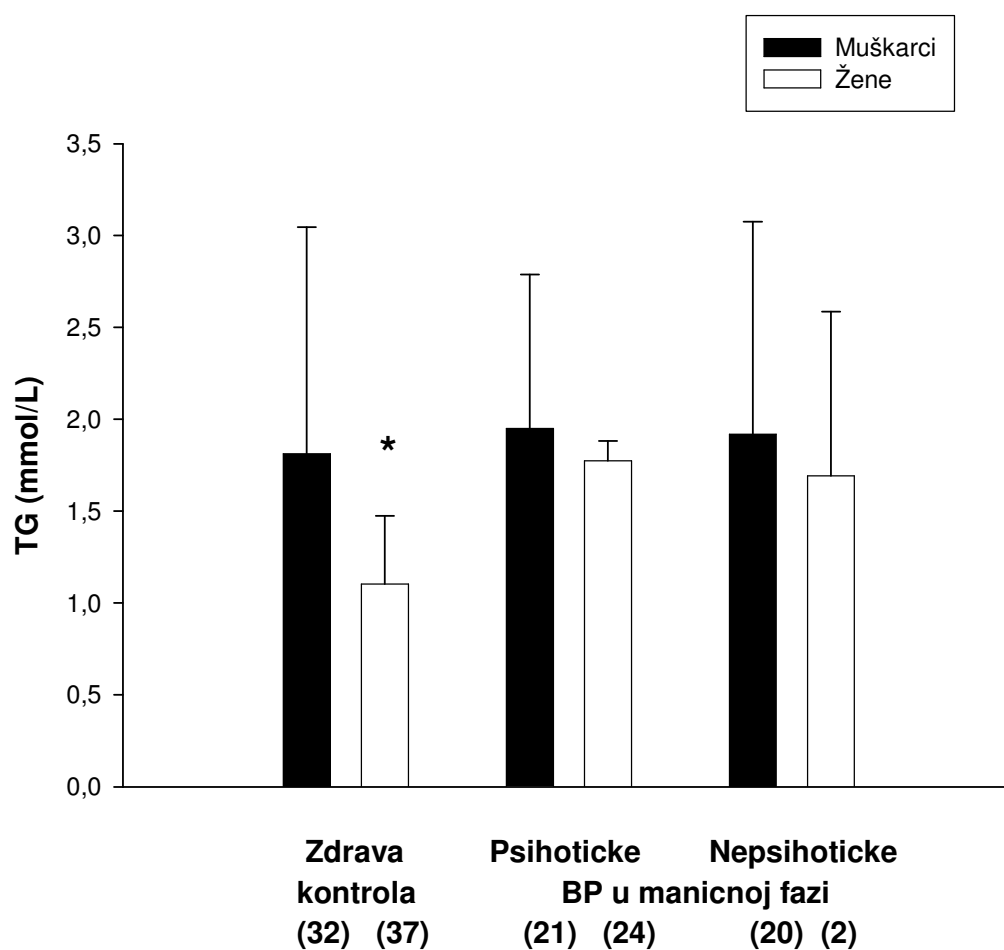
Tablica 28. Aktivnost trombocitne MAO i koncentracija serumskog kolesterola u zdravih osoba i psihotičkih i nepsihotičkih bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, podijeljenih prema spolu. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika je prikazan u zagradi.

|                             | Koncentracija trombocitne MAO<br>(nmol 4-OHQ/mg proteina/sat) | Koncentracija serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Kontrolna skupina:</b>   |                                                               |                                                    |
| muškarci (32)               | 21,2 $\pm$ 9,1                                                | 5,69 $\pm$ 1,25                                    |
| žene (37)                   | 25,0 $\pm$ 12,0                                               | 5,30 $\pm$ 0,97                                    |
| <b>BAP u maničnoj fazi:</b> |                                                               |                                                    |
| muškarci (45)               |                                                               |                                                    |
| - psihotički (21)           | 24,5 $\pm$ 10,28                                              | 4,76 $\pm$ 0,83                                    |
| - nepsihotički (24)         | 13,4 $\pm$ 2,72                                               | 5,06 $\pm$ 1,17                                    |
| žene (22)                   |                                                               |                                                    |
| - psihotičke (2)            | 16,0 $\pm$ 1,84                                               | 5,00 $\pm$ 0,56                                    |
| - nepsihotičke (20)         | 34,1 $\pm$ 17,5                                               | 5,43 $\pm$ 1,32                                    |
| Kruskal-Wallis ANOVA        | F = 8,49                                                      | F = 9,88                                           |

|        |           |           |
|--------|-----------|-----------|
| df = 5 | p = 0,131 | p = 0.079 |
|--------|-----------|-----------|

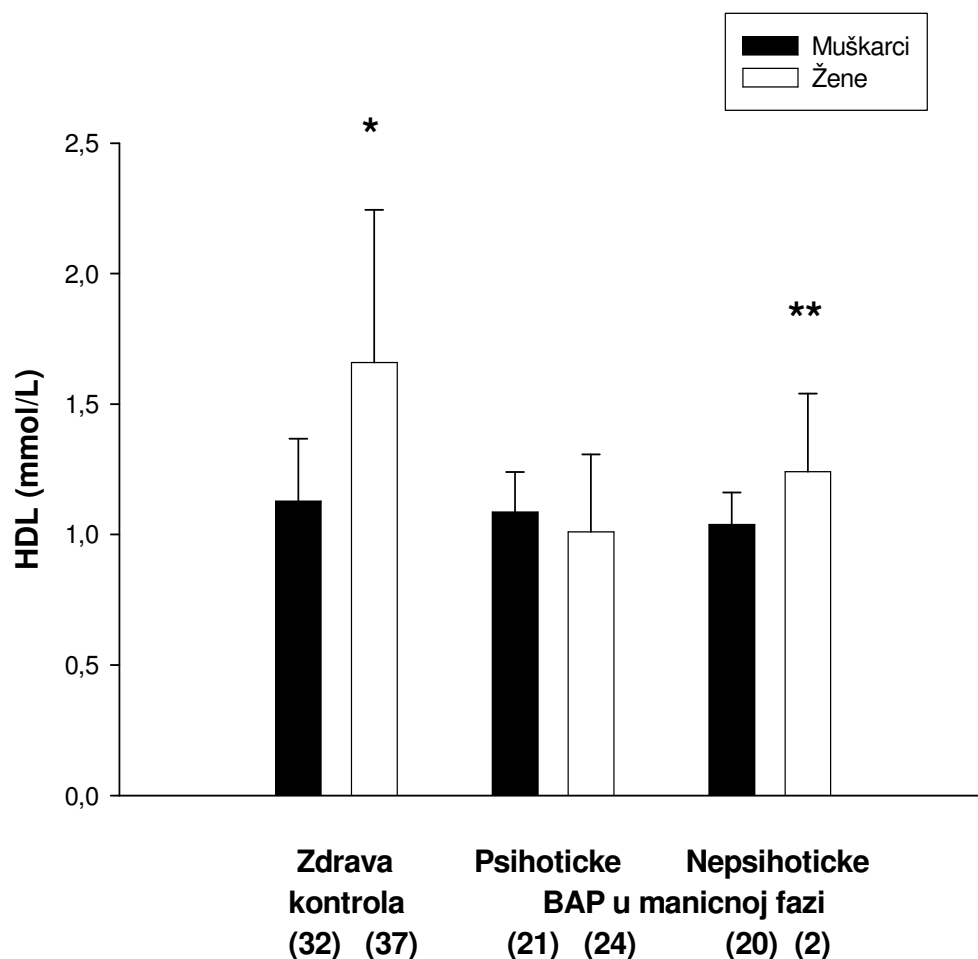
Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika je prikazan u zagradi.

Slika 12. Koncentracija serumskih TG u zdravoj kontroli i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, prikazanih prema spolu. Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika u zagradi.



\* $p < 0.021$  u odnosu na koncentraciju TG u serumu zdrave muške kontrole;  
(Mann Whitney test)

Slika 13. Koncentracija serumskog HDL u zdravih ispitanika i bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, prikazanih prema spolu. Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.

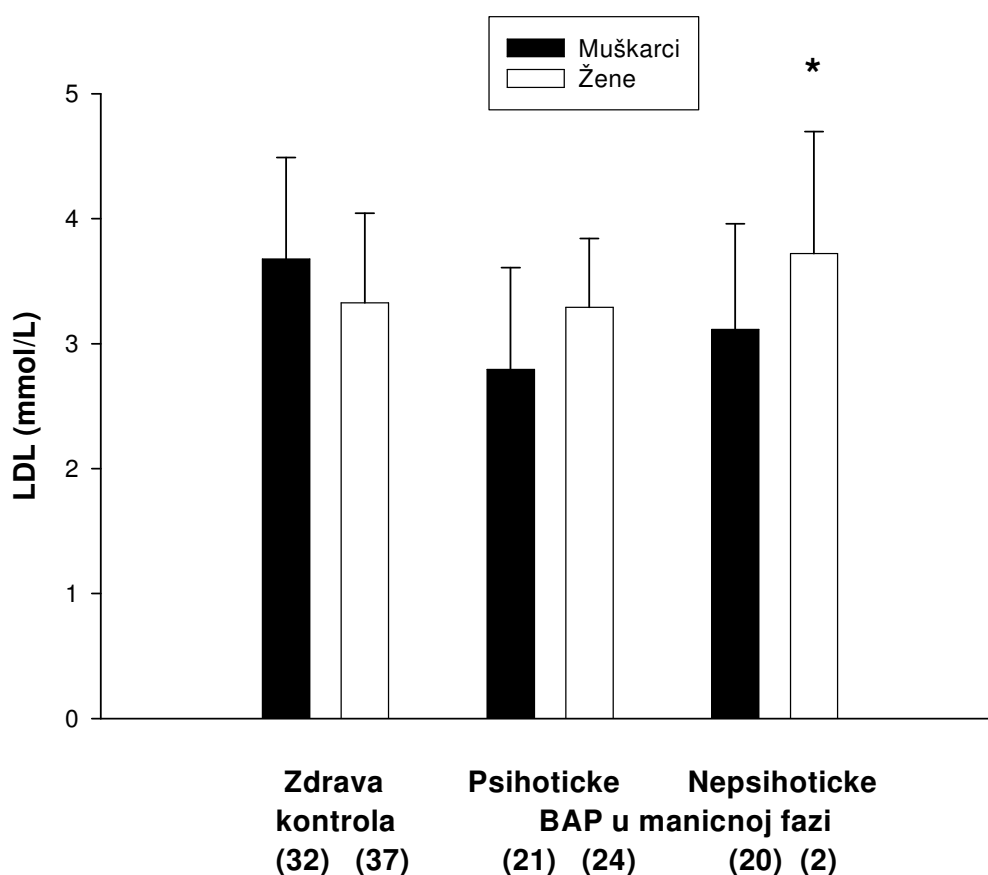


Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.

\* $p < 0.001$  u odnosu na koncentraciju HDL u serumu zdrave muške kontrole;

\*\* $p = 0.001$  u odnosu na koncentraciju HDL u serumu muških nepsihotičkih bolesnika u maničnoj fazi BAP-a (Mann Whitney test)

Slika 14. Koncentracija serumskog LDL u zdravoj kontroli i u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a, prikazanih prema spolu. Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.



Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.

\* $p < 0.001$  u odnosu na koncentraciju LDL u serumu muških nepsihotičkih bolesnika u maničnoj fazi BAP-a (Mann Whitney test)

#### **7.1.4.2. UČESTALOST PUŠENJA U BOLESNIKA SA MANIČNOM FAZOM BAP-A**

Žene u zdravoj kontrolnoj skupini su značajno češće bile pušači nego muškarci u zdravoj kontrolnoj skupini. Muškarci u maničnoj fazi BAP-a su značajno češće bili pušači nego žene u maničnoj fazi BAP-a. Nije bilo razlike u učestalosti pušača između zdravih žena i žena u maničnoj fazi BAP-a. Unutar skupine muških bolesnika u maničnoj fazi BAP-a bio je statistički značajno veći broj pušača ( $\chi^2 = 17,29$ ,  $df=1$ ;  $p<0.001$ ) nego unutar skupine zdravih muških osoba (Tablica 29).

Tablica 29. Broj pušača i nepušača u skupini zdravih muškaraca te u bolesnika u maničnoj fazi BAP-a obzirom na spol

|                                             | Puše      | Ne puše   | $\chi^2$ test                     |
|---------------------------------------------|-----------|-----------|-----------------------------------|
| Zdrave žene (37)                            | 21        | 16        | $\chi^2 = 0,825$ , df=1; p=0,364  |
| Bolesnice u maničnoj fazi BAP-a (22)        | 9         | 13        |                                   |
|                                             |           |           |                                   |
| Zdravi muškarci (32)                        | 8         | 24        | $(\chi^2 = 17,29$ , df=1; p<0.001 |
| Bolesnici u maničnoj fazi BAP-a (45)        | 34        | 11        |                                   |
|                                             |           |           |                                   |
| <b>Zdrave žene (37)</b>                     | <b>21</b> | <b>16</b> | $\chi^2 = 8,85$ , df=1; p=0,015   |
| <b>Zdravi muškarci (32)</b>                 | <b>8</b>  | <b>24</b> |                                   |
|                                             |           |           |                                   |
| <b>Bolesnice u maničnoj fazi BAP-a (22)</b> | <b>9</b>  | <b>13</b> | $\chi^2 = 6,282$ , df=1; p=0,012  |
| <b>Bolesnici u maničnoj fazi BAP-a (45)</b> | <b>34</b> | <b>11</b> |                                   |

## **7.2 BOLESNICI SA BAP-OM, SADAŠNJA EPIZODA DEPRESIJA I BOLESNICI SA PDP-OM**

### **7.2.1. DEMOGRAFSKI PODACI U BOLESNIKA U DEPRESIVNOJ FAZI BAP-A I U BOLESNIKA SA PDP-OM**

Usporedili smo podatke za bolesnike u depresivnoj fazi BAP-a i za bolesnike s PDP-om.

U Tablici 30. su prikazani demografski podaci za muškarce i žene u depresivnoj fazi BAP-a te u PDP-u. Između bolesnika sa PDP-om i u depresivnoj fazi BAP-a opažena je statistički značajna razlika u dobi. Bolesnici u depresivnoj fazi BAP-a, kao i bolesnici sa PDP-om bili su stariji od zdrave kontrole. Bolesnici u depresivnoj fazi BAP-a imali su značajno veći broj ranijih depresivnih epizoda u usporedbi sa bolesnicima sa PDP-om. Nisu opažene značajne razlike u ukupnom zbroju bodova na HAMD-17 ocjenskoj ljestvici, ukupnoj dužini trajanja bolesti (BAP-a odnosno PDP-a), dužini sadašnje depresivne epizode i indeksu tjelesne mase (BMI) između bolesnika sa PDP-om i bolesnika u depresivnoj fazi BAP-a.

U daljnjoj obradi podataka najprije smo analizirali podatke za muške bolesnike, a zatim za ženske bolesnike.

|  |                            |     |                 |  |
|--|----------------------------|-----|-----------------|--|
|  |                            | PDP | Zdrava kontrola |  |
|  | <b>Depresivna faza BAP</b> |     |                 |  |

Tablica 30. Demografski podaci u bolesnika sa depresivnom fazom BAP-a te u bolesnika sa PDP-om

|                                        |                                |             |             |                                                            |
|----------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Muškarci / žene</b>                 |                                | 34 / 34     | 32 / 37     |                                                            |
|                                        | <b>14 / 19</b>                 |             |             |                                                            |
|                                        | <b>Srednja vrijednost ± SD</b> |             |             |                                                            |
| Dob (godine)                           | 48.8 ± 11.5*                   | 45,9 ± 7,9* | 36.8 ± 10.3 | H=16,34<br>df=1<br>p<0,001<br>(Kruskal-Wallis ANOVA)       |
| BMI                                    | 23,3 ± 2,4                     | 24,3 ± 2,2  | 24,1 ± 4,8  | H=7,728<br>df=1<br>p=0,065<br>(Kruskal-Wallis ANOVA)       |
| HAMD-17<br>(ukupni zbroj bodova)       | 27.3 ± 4.2                     | 26.1 ± 2.2  | -           | T=1283,5<br>U1=33, U2=68<br>p=0.174<br>(Mann-Whitney test) |
| Dužina bolesti<br>(godine)             | 12.5 ± 9.8                     | 12.7 ± 10.4 | -           | T= 1048,5<br>U1=33, U2=68<br>p=0.378<br>(Mann-Whitney t    |
| Dužina sadašnje<br>epizode<br>(tjedni) | 4.2 ± 3.0                      | 3.2 ± 1.5   | -           | T=1122,5<br>U1=33, U2=68<br>p=0,074<br>(Mann-Whitney t     |
| Broj ranijih<br>depresivnih<br>epizoda | 7.9 ± 7.8                      | 3,1 ± 2.9   | -           | T= 1564,0<br>U1= 33, U2=68<br>p<0,001<br>(Mann-            |

|                       |           |   |   | <b>Whitney test)</b> |
|-----------------------|-----------|---|---|----------------------|
| Broj maničnih epizoda | 4.6 ± 5.8 | - | - | -                    |

\*p<0.05 u odnosu na zdravu kontrolu (Mann-Whitney t-test)

### **7.2.2 KONCENTRACIJA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U MUŠKARACA S BAP-OM U DEPRESIVNOJ FAZI BOLESTI I U MUŠKARACA SA PDP-OM**

1. Koncentracija trombocitnog serotoninina bila je statistički značajno različita između 3 istraživane skupine: bolesnicima sa PDP-om, bolesnicima u depresivnoj fazi BAP-a i u zdravih muških osoba (Tablica 31). Koncentracija trombocitnog serotoninina u bolesnika sa PDP-om bila je značajno niža u odnosu na koncentraciju trombocitnog serotoninina u zdravih muškaraca. Aktivnost trombocitne MAO nije se razlikovala među istraživanim skupinama

2. U Tablici 32. pokazane su vrijednosti serumskih lipida (koncentracija serumskog kolesterola, TG, HDL, LDL) u skupinama zdravih muških osoba i u bolesnika sa PDP-om te u bolesnika u depresivnoj fazi BAP-a. Nije bilo razlike u koncentraciji u niti jednom od serumskih lipida između istraživanih skupina.

3. Odredili smo korelaciju između biokemijskih pokazatelja u zdravih muških osoba (već prikazano naprijed u Tablici 7, koja je, radi bolje usporedbe, još jednom navedena u ovom odlomku), u bolesnika u depresivnoj fazi BAP-a (Tablica 33) te u bolesnika sa PDP-om (Tablica 34). U sve tri skupine opažena je statistički značajna korelacija između koncentracije serumskog kolestrola i LDL. U bolesnika u depresivnoj fazi BAP-a opažena je značajna negativna korelacija između koncentracije trombocitnog serotoninina i koncentracije serumskih TG (Tablica 33; Slika 15). U bolesnika sa PDP-om aktivnost trombocitne MAO je bila u značajnoj korelaciji s koncentracijom serumskog kolesterola i LDL, dok je koncentracija serumskih TG bila u korelaciji s koncentracijom serumskog HDL (Tablica 34). U zdravih osoba opažena je značajna korelacija između serumske koncentracije kolesterola i TG (Tablica 7).

Tablica 31. Koncentracija trombocitnog serotonina i aktivnost trombocitne MAO u kontrolnoj skupini (zdravi muškarci), te u skupini bolesnika sa PDP-om i u skupini bolesnika u depresivnoj fazi BAP-a. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti. Broj ispitanika prikazan je u zagradi.

|                                                                             | Zdravi<br>muškarci<br>(32)        | Bolesnici u<br>depresivnoj fazi<br>BAP-a<br>(14) | Bolesnici sa<br>PDP-om<br>(34)     | Kruskal-Wallis<br>ANOVA<br>df=2<br>F                  p |              |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Koncentracija<br/>trombocitnog<br/>serotonina<br/>(nmol/mg proteina)</b> | <b>1,29 <math>\pm</math> 0,31</b> | <b>1,18 <math>\pm</math> 0,32</b>                | <b>1,00 <math>\pm</math> 0,29*</b> | <b>6,48</b>                                             | <b>0,039</b> |
| Aktivnost trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-OHQ/mg p/sat)                       | 21,2 $\pm$ 9,1                    | 28,0 $\pm$ 13,5                                  | 23,5 $\pm$ 10,1                    | 4,49                                                    | 0,101        |

\*p=0,015 u odnosu na zdrave muškarce (Mann-Whitney t-test)

Tablica 32. Koncentracija serumskih lipida (kolesterol, TG, HDL, LDL) u serumu kontrolne skupine (zdravi muškarci), bolesnika sa PDP-om i u bolesnika u depresivnoj fazi BAP-a. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti. Broj ispitanika dan je u zagradi.

|                                       | Zdravi muškarci<br>(32) | Bolesnici u<br>depresivnoj fazi<br>BAP-a<br>(14) | Bolesnici sa<br>PDP-om (34) | Kruskal-Wallis<br>ANOVA<br>df = 2<br>F p |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
| Koncentracija<br>kolesterola (mmol/L) | 5,69 $\pm$ 1,25         | 5,29 $\pm$ 0,76                                  | 5,71 $\pm$ 0,98             | 1,74 0,419                               |
| Koncentracija TG<br>(mmol/L)          | 1,81 $\pm$ 1,23         | 1,62 $\pm$ 0,63                                  | 1,83 $\pm$ 0,86             | 0,92 0,633                               |
| Koncentracija HDL<br>(mmol/L)         | 1,13 $\pm$ 0,24         | 1,14 $\pm$ 0,32                                  | 1,13 $\pm$ 0,25             | 0,11 0,949                               |
| Koncentracija LDL<br>(mmol/L)         | 3,68 $\pm$ 0,81         | 3,33 $\pm$ 0,60                                  | 3,73 $\pm$ 0,99             | 3,14 0,208                               |

Tablica 7. Korelacija između biokemijskih pokazatelja u 32 zdrave muške osobe (već prikazano naprijed)

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije su podebljane.

|                                                                      |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-<br>OHQ/mg<br>p/sat) | Koncentracija<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>TG (mmol/L) | Koncentracija<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>LDL<br>(mmol/L) |
|----------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg<br>proteina) | r<br>p | 0,241<br>0,181                                                  | 0,154<br>0,397                           | 0,007<br>0,967               | 0,066<br>0,714                   | 0,045<br>0,805                   |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-<br>OHQ/mg<br>p/sat)      | r<br>p |                                                                 | -0,086<br>0,635                          | -0,005<br>0,975              | -0,081<br>0,654                  | -0,296<br>0,098                  |
| Koncentracija<br>kolesterola<br>(mmol/L)                             | r<br>p |                                                                 |                                          | <b>0,630</b><br><b>0,000</b> | 0,114<br>0,533                   | <b>0,782</b><br><b>0,000</b>     |
| Koncentracija<br>TG (mmol/L)                                         | r<br>p |                                                                 |                                          |                              | -0,229<br>0,205                  | 0,252<br>0,162                   |
| Koncentracija<br>HDL<br>(mmol/L)                                     | r<br>p |                                                                 |                                          |                              |                                  | -0,119<br>0,512                  |

Tablica 33. Korelacija između biokemijskih pokazatelja u 14 muškaraca u depresivnoj fazi BAP-a.

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije su podebljane.

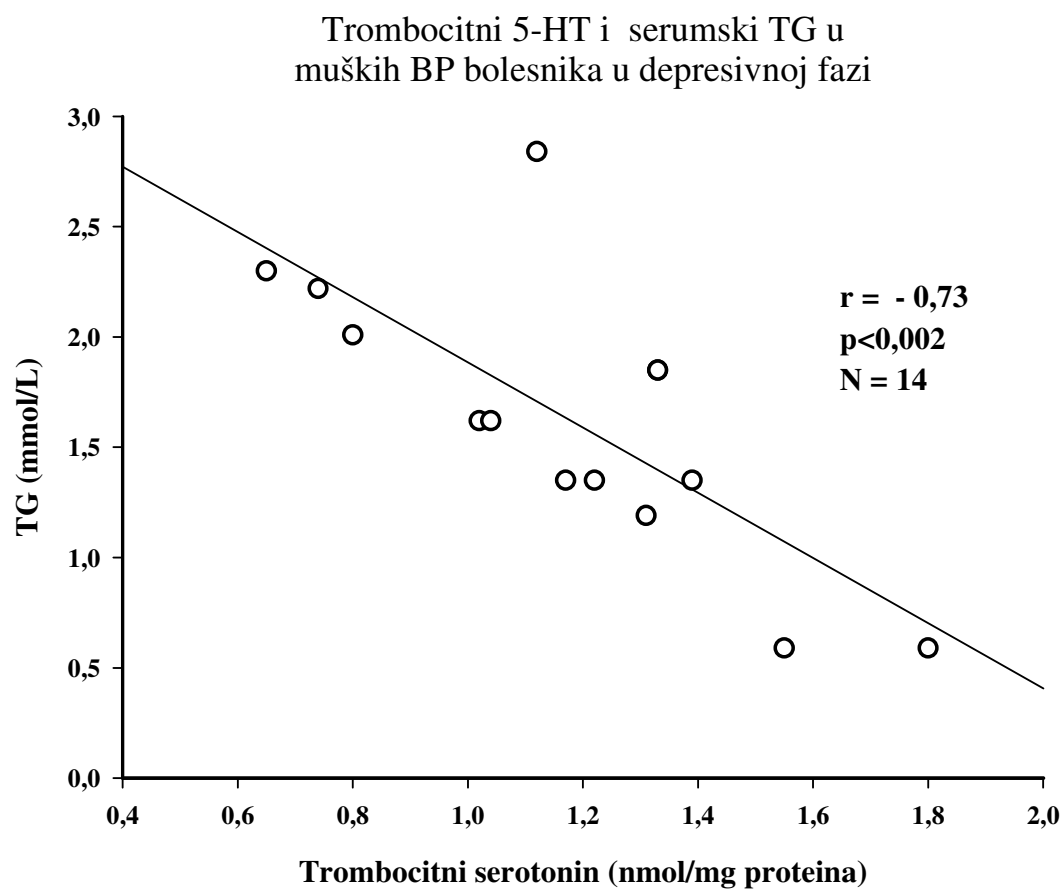
|                                                                      |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-<br>OHQ/mg<br>p/sat) | Koncentracija<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>TG (mmol/L)  | Koncentracija<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>LDL<br>(mmol/L) |
|----------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg<br>proteina) | r<br>p | 0,224<br>0,425                                                  | -0,093<br>0,738                          | <b>-0,727</b><br><b>0,002</b> | 0,232<br>0,416                   | 0,259<br>0,364                   |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-<br>OHQ/mg<br>p/sat)      | r<br>p |                                                                 | 0,104<br>0,715                           | -0,011<br>0,964               | 0,239<br>0,399                   | 0,146<br>0,605                   |
| Koncentracija<br>kolesterola<br>(mmol/L)                             | r<br>p |                                                                 |                                          | 0,275<br>0,332                | 0,393<br>0,157                   | <b>0,707</b><br><b>0,004</b>     |
| Koncentracija<br>TG (mmol/L)                                         | r<br>p |                                                                 |                                          |                               | -0,343<br>0,225                  | -0,205<br>0,472                  |
| Koncentracija<br>HDL<br>(mmol/L)                                     | r<br>p |                                                                 |                                          |                               |                                  | 0,256<br>0,364                   |

Tablica 34. Korelacija između biokemijskih pokazatelja u 34 muškarca sa PDP-om.

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije su podebljane.

|                                                                      |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-<br>OHQ/mg<br>p/sat) | Koncentracija<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>TG (mmol/L) | Koncentracija<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>LDL<br>(mmol/L) |
|----------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg<br>proteina) | r<br>p | 0,078<br>0,657                                                  | 0,093<br>0,601                           | 0,163<br>0,355               | -0,115<br>0,515                  | 0,071<br>0,686                   |
| Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-<br>OHQ/mg<br>p/sat)      | r<br>p |                                                                 | <b>0,459</b><br><b>0,006</b>             | 0,319<br>0,066               | -0,025<br>0,888                  | <b>0,378</b><br><b>0,028</b>     |
| Koncentracija<br>kolesterola<br>(mmol/L)                             | r<br>p |                                                                 |                                          | 0,262<br>0,133               | 0,294<br>0,091                   | <b>0,954</b><br><b>0,000</b>     |
| Koncentracija<br>TG (mmol/L)                                         | r<br>p |                                                                 |                                          |                              | <b>-0,686</b><br><b>0,000</b>    | 0,233<br>0,183                   |
| Koncentracija<br>HDL<br>(mmol/L)                                     | r<br>p |                                                                 |                                          |                              |                                  | 0,195<br>0,267                   |

Slika 15. Korelacija koncentracije trombocitnog serotonina i koncentracije serumskih TG u muškaraca u depresivnoj fazi BAP-a



### **7.3.USPOREDBA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U MUŠKARACA U MANIČNOJ I U DEPRESIVNOJ FAZI BAP-A**

Usporedili smo biokemijske pokazatelje u muškaraca u depresivnoj fazi BAP-a i u maničnoj fazi BAP-a (Tablica 35). Muškarci u maničnoj fazi BAP-a imali su značajno višu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na muškarce u depresivnoj fazi BAP-a, dok između ove dvije skupine nije bilo razlike u koncentraciji serumskih lipida.

Tablica 35. Biokemijski pokazatelji u muškaraca u maničnoj fazi BAP-a i u muškaraca sa depresivnom fazom BAP-a. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika je prikazan u zagradi.

|                                                                       | BAP manija<br>(n=45)               | BAP depresija<br>(n=14)           | ANOVA<br>df=1,57<br>F<br>p |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| <b>Koncentracija<br/>trombocitnog<br/>serotonina<br/>(nmol/ mg p)</b> | <b>1,40 <math>\pm</math> 0,37*</b> | <b>1,18 <math>\pm</math> 0,32</b> | <b>4,125<br/>0,047</b>     |
| Kolesterol<br>(mmol/L)                                                | 4,92 $\pm$ 1,03                    | 5,29 $\pm$ 0,76                   | 1,522<br>0,222             |
| TG<br>(mmol/L)                                                        | 1,92 $\pm$ 0,94                    | 1,62 $\pm$ 0,63                   | 1,218<br>0,274             |
| HDL<br>(mmol/L)                                                       | 1,05 $\pm$ 0,13                    | 1,15 $\pm$ 0,32                   | 2,443<br>0,124             |
| LDL<br>(mmol/L)                                                       | 2,96 $\pm$ 0,84                    | 3,33 $\pm$ 0,60                   | 2,345<br>0,131             |

\*p<0,05 u odnosu na muškarce u depresivnoj fazi BAP-a (Student-Newman-Keuls)

## **7.4 USPOREDBA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U ŽENA SA DEPRESIVNOM FAZOM BAP-A I U ŽENA S PDP-OM**

1. Koncentracija trombocitnog serotonina i aktivnost trombocitne MAO bili su podjednaki u bolesnica sa PDP-om, bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a te u zdravih žena (Tablica 36).

2. Odredili smo koncentraciju serumskih lipida u bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a, u bolesnica sa PDP-om te u zdravih ženskih osoba (Tablica 37). Bolesnice u depresivnoj fazi BAP-a imale su značajno višu koncentraciju serumskih TG od bolesnica sa PDP-om i od zdravih žena. Bolesnice u depresivnoj fazi BAP-a, kao i bolesnice sa PDP-om imale su nižu koncentraciju serumskog HDL od zdravih žena. Bolesnice u depresivnoj fazi BAP-a imale su također i povišenu koncentraciju serumskog LDL u odnosu na zdrave žene.

3. Izračunali smo korelaciju između biokemijskih parametara unutar skupine žena u depresivnoj fazi BAP-a, unutar skupine žena sa PDP-om te unutar skupine zdravih žena. Analiza je pokazala značajnu korelaciju između kolesterola i LDL u sve tri skupine bolesnica ( Tablica 38; tablica 39; tablica 17, koja je prikazana već ranije u tekstu). Koncentracija trombocitnog serotonina bila je u značajnoj korelaciji s koncentracijom kolesterola u zdravih žena (Tablica 17) i u bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a (Tablica 38). Opažena je značajna korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i aktivnosti MAO u trombocitima bolesnica sa PDP-om (Tablica 39), te između koncentracije trombocitnog serotonina i koncentracija serumskih LDL I HDL u bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a (Tablica 38). U skupini bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a (Tablica 38) i u skupini bolesnica sa PDP-om (Tablica 39) opažene su značajne korelacije između koncentracije serumskog kolesterola i HDL te između koncentracija serumskih HDL i LDL.

Tablica 36. Koncentracija trombocitnog serotonina i aktivnost trombocitne MAO u kontrolnoj skupini (zdrave žene), bolesnica sa PDP-om te bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti. Broj bolesnica prikazan je u zagradi.

|                                                                | Zdrave žene<br>(37) | Bolesnice u<br>depresivnoj fazi<br>BAP-a (19) | Bolesnice sa<br>PDP-om (34) | Kruskal Wallis<br>ANOVA<br>df = 2<br>H p |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog serotonina<br>(nmol/mg proteina) | 1,14 $\pm$ 0,29     | 1,01 $\pm$ 0,38                               | 1,03 $\pm$ 0,26             | 3,49 0,174                               |
| Aktivnost trombocitne<br>MAO<br>(nmol 4-OHQ/mg p/sat)          | 25,0 $\pm$ 12,0     | 30,6 $\pm$ 13,8                               | 31,3 $\pm$ 16,1             | 5,53 0,063                               |

Tablica 37. Koncentracija lipida (kolesterola, TG, HDL i LDL) u serumu kontrolne skupine (zdrave žene), bolesnica sa PDP-om i bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti. Broj ispitanih žena prikazan je u zagradi.

|                                       | Zdrave žene<br>(37)               | BAP bolesnice u<br>depresivnoj fazi<br>(19)   | Bolesnice sa<br>PDP-om<br>(34)                 | Kruskal-Wallis<br>ANOVA<br>df = 2<br>H p |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Koncentracija<br>kolesterola (mmol/L) | 5,22 $\pm$ 1,06                   | 5,43 $\pm$ 0,58                               | 5,17 $\pm$ 0,90                                | 1,13 0,568                               |
| <b>Koncentracija TG<br/>(mmol/L)</b>  | <b>1,10 <math>\pm</math> 0,37</b> | <b>1,87 <math>\pm</math> 0,85*,**</b>         | <b>1,38 <math>\pm</math> 0,73</b>              | <b>14,08 &lt; 0,001</b>                  |
| <b>Koncentracija HDL<br/>(mmol/L)</b> | <b>1,66 <math>\pm</math> 0,59</b> | <b>1,04 <math>\pm</math> 0,28<sup>x</sup></b> | <b>1,17 <math>\pm</math> 0,23<sup>xx</sup></b> | <b>31,47 &lt; 0,001</b>                  |
| <b>Koncentracija LDL<br/>(mmol/L)</b> | <b>3,33 <math>\pm</math> 0,72</b> | <b>3,90 <math>\pm</math> 0,80<sup>#</sup></b> | <b>3,43 <math>\pm</math> 0,77</b>              | <b>6,88 0,032</b>                        |

\*p<0,01 u odnosu na bolesnice sa PDP-om; \*\*p<0,001 u odnosu na zdrave žene;

<sup>x</sup>p<0,001 u odnosu na zdrave žene ; <sup>xx</sup>p<0,001 u odnosu na zdrave žene; <sup>#</sup>p=0.008 u odnosu na zdrave žene (Mann-Whitney t-test)

Tablica 17. Korelacija između biokemijskih pokazatelja u 37 zdravih žena.

|                                                            |        | Aktivnost<br>trombocitne<br>MAO<br>(nmol/4OHQ<br>/mgp/h) | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>TG<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL<br>(mmol/L) |
|------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg p) | r<br>p | -0,169<br>0,316                                          | <b>0,425</b><br><b>0,008</b>                          | -0,267<br>0,110                              | 0,116<br>0,493                                | 0,186<br>0,268                                |
| Aktivnost<br>trombocitne MAO<br>(nmol/4OHQ/mgp/h)          | r<br>p |                                                          | -0,049<br>0,769                                       | 0,063<br>0,709                               | -0,239<br>0,965                               | 0,007<br>0,965                                |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L)      | r<br>p |                                                          |                                                       | 0,251<br>0,133                               | 0,310<br>0,061                                | <b>0,768</b><br><b>0,000</b>                  |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                  | r<br>p |                                                          |                                                       |                                              | -0,175<br>0,298                               | 0,205<br>0,223                                |
| Koncentracija<br>serumskog HDL<br>(mmol/L)                 | r<br>p |                                                          |                                                       |                                              |                                               | 0,143<br>0,395                                |

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije su podebljane.

Tablica 38. Korelacija između biokemijskih parametara u 19 žena u depresivnoj fazi BAP-a.

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije su podebljane.

|                                                            |        | Aktivnost<br>trombocitne MAO<br>(nmol/4OHQ/mgp/h) | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>TG<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL<br>(mmol/L) |
|------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg p) | r<br>p | 0,211<br>0,381                                    | <b>0,503</b><br><b>0,028</b>                          | 0,265<br>0,268                               | <b>0,489</b><br><b>0,033</b>                  | <b>0,456</b><br><b>0,048</b>                  |
| Aktivnost<br>trombocitne MAO<br>(nmol/4OHQ/mgp/h)          | r<br>p |                                                   | 0,082<br>0,732                                        | -0,278<br>0,245                              | 0,380<br>0,107                                | 0,249<br>0,298                                |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L)      | r<br>p |                                                   |                                                       | 0,148<br>0,536                               | <b>0,636</b><br><b>0,003</b>                  | <b>0,796</b><br><b>0,000</b>                  |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                  | r<br>p |                                                   |                                                       |                                              | -0,450<br>0,052                               | -0,167<br>0,489                               |
| Koncentracija<br>serumskog HDL<br>(mmol/L)                 | r<br>p |                                                   |                                                       |                                              |                                               | <b>0,753</b><br><b>0,000</b>                  |

Tablica 39. Korelacija između biokemijskih parametara u 34 žene sa PDP-om.

r = Spearmanov koeficijent korelacije rangova. Značajne korelacije su podebljane.

|                                                           |        | Aktivnost<br>trombocitne MAO<br>(nmol/4OHQ/mgp/h) | Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskih<br>TG<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>HDL<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog<br>LDL<br>(mmol/L) |
|-----------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Kocentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/mg p) | r<br>p | <b>0,388</b><br><b>0,023</b>                      | 0,306<br>0,078                                        | 0,253<br>0,148                               | -0,015<br>0,931                               | 0,262<br>0,133                                |
| Aktivnost<br>trombocitne MAO<br>(nmol/4OHQ/mgp/h)         | r<br>p |                                                   | 0,187<br>0,287                                        | 0,237<br>0,175                               | 0,069<br>0,694                                | 0,187<br>0,288                                |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L)     | r<br>p |                                                   |                                                       | 0,314<br>0,069                               | <b>0,455</b><br><b>0,007</b>                  | <b>0,935</b><br><b>0,000</b>                  |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                 | r<br>p |                                                   |                                                       |                                              | -0,304<br>0,079                               | 0,171<br>0,332                                |
| Koncentracija<br>serumskog HDL<br>(mmol/L)                | r<br>p |                                                   |                                                       |                                              |                                               | <b>0,358</b><br><b>0,037</b>                  |

### **7.5. USPOREDBA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U ŽENA SA MANIČNOM FAZOM BAP-A I U ŽENA SA DEPRESIVNOM FAZOM BAP-A**

Žene u maničnoj fazi BAP-a su imale značajno višu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na žene u depresivnoj fazi BAP-a. Između ove dvije skupine nije bilo značajnih razlika u koncentraciji serumskih lipida (Tablica 40).

Tablica 40. Biokemijski pokazatelji u bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a i u maničnoj fazi BAP-a. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika je prikazan u zgradi.

|                                                             | Bolesnice sa BAP-om  |                         | ANOVA        |       |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------|-------|
|                                                             | Manična faza<br>(32) | Depresivna faza<br>(19) | df=1,49<br>F | p     |
| Koncentracija<br>trombocitnog<br>serotonina<br>(nmol/ mg p) | 1,29 $\pm$ 0,31*     | 1,01 $\pm$ 0,38         | 8,631        | 0,005 |
| Koncentracija<br>serumskog<br>kolesterola<br>(mmol/L)       | 5,69 $\pm$ 1,25      | 5,43 $\pm$ 0,58         | 0,748        | 0,391 |
| Koncentracija<br>serumskih TG<br>(mmol/L)                   | 1,81 $\pm$ 1,23      | 1,87 $\pm$ 0,85         | 0,033        | 0,855 |
| Koncentracija<br>serumskih HDL<br>(mmol/L)                  | 1,13 $\pm$ 0,24      | 1,04 $\pm$ 0,28         | 1,476        | 0,230 |
| Koncentracija<br>serumskih LDL<br>(mmol/L)                  | 3,68 $\pm$ 0,81      | 3,80 $\pm$ 0,56         | 0,301        | 0,586 |

\*p<0,05 u odnosu na žene u depresivnoj fazi BAP-a (Student-Newman-Keuls)

## **7.6 USPOREDBA BIOKEMIJSKIH POKAZATELJA U MUŠKARACA I ŽENA SA DEPRESIVNOM FAZOM BAP-A I SA PDP-OM**

1. Zdrave žene su imale značajno ( $p=0,022$ , Mann-Whitney t-test) nižu vrijednost trombocitnog serotonina u odnosu na zdrave muškarce. Muškarci sa PDP-om su imali nižu ( $p=0,015$ ; Mann-Whitney t-test) koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na zdrave muškarce. Unutar tri skupine žena nije bilo međusobne razlike koncentraciji trombocitnog serotonina. (Slika 16).

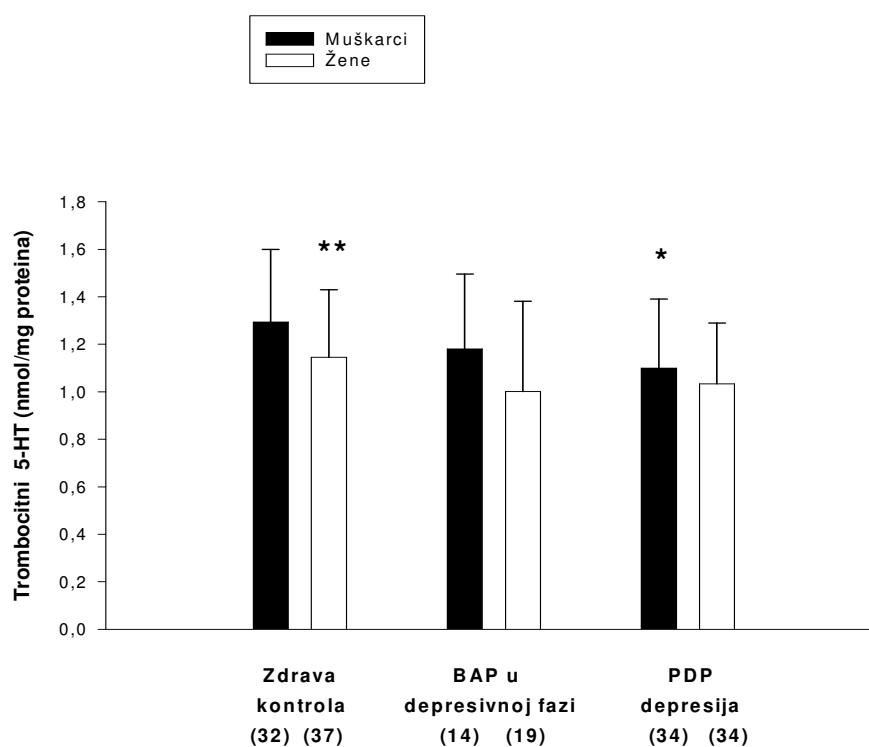
2. Aktivnost trombocitne MAO bila je podjednaka u skupinama zdravih osoba te bolesnika sa depresivnom fazom BAP-a i sa PDP-om, oba spola (Slika 17).

3. Zdrave žene su imale značajno nižu ( $p<0,02$ ; Mann-Whitney t-test) razinu TG u odnosu na zdrave muškarce kao i ženske bolesnice s PDP-om u odnosu na muškarce sa PDP-om ( $p=0,008$ ; Mann-Whitney t-test). Međutim, žene u depresivnoj fazi BAP-a su imale značajno ( $p<0,001$ ; Mann-Whitney t-test) višu razinu TG u odnosu na zdrave žene i u odnosu na žene sa PDP-om ( $p<0,01$ ; Mann-Whitney t-test) (Slika 18).

4. Značajno ( $p<0,02$ ; Mann-Whitney t-test) više vrijednosti serumskog HDL opažene su u zdravih žena u odnosu na zdrave muškarce. U serumu bolesnica u depresivnoj fazi BAP-a vrijednosti HDL bile su značajno ( $p<0,001$ ; Mann-Whitney t-test) niže od onih u zdravih žena. Bolesnice s PDP-om imale su također značajno ( $p<0,001$ ; Mann-Whitney t-test) sniženu koncentraciju serumskog HDL u odnosu na koncentraciju HDL u serumu zdravih žena (Slika 19)

5. Koncentracije serumskog kolesterola i LDL bile su podjednake u skupinama zdravih osoba te bolesnika sa BAP-om i PDP-om oba spola (Tablica 41).

Slika 16. Koncentracija trombocitnog serotonina u zdravoj kontrolnoj skupini, bolesnika u depresivnoj fazi BAP-a, te u bolesnika sa PDP-om, oba spola. Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti. Broj osoba je naveden u zagradi.

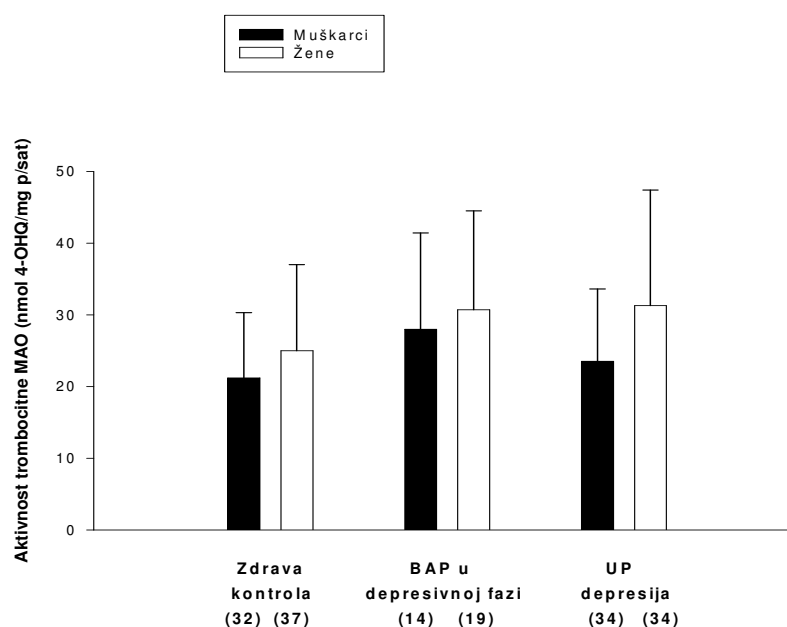


\* $p=0,015$  u odnosu na zdravu mušku kontrolu

\*\* $p=0,022$  u odnosu na zdravu mušku kontrolu (Mann-Whitney t-test)

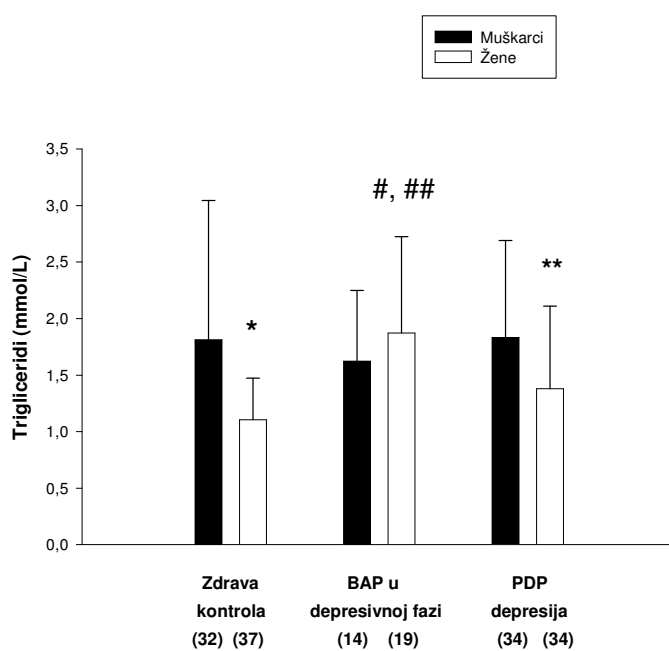
Slika 17. Aktivnost trombocitne MAO u zdravoj kontroli, u bolesnika sa depresivnom fazom BAP-a i u bolesnika sa PDP-om, oba spola.

Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti. Broj osoba je naveden u zagradi.





Slika 18. Koncentracija serumskih TG u zdravoj kontrolnoj skupini, u bolesnika sa depresivnom fazom BAP-a i u bolesnika sa PDP-om, oba spola. Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti. Broj osoba je naveden u zagradi.



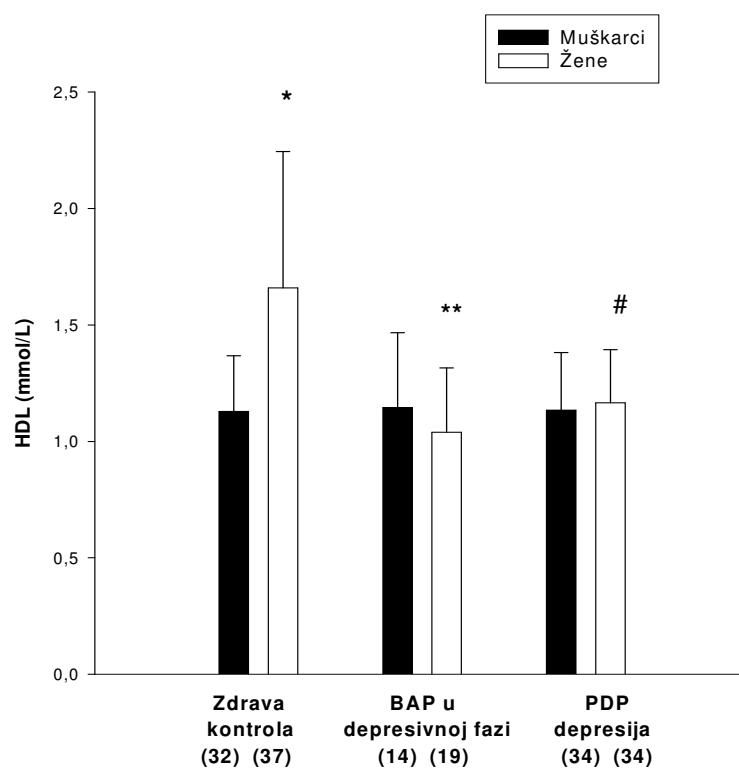
\* $p < 0,02$  u odnosu na zdrave muškarce

\*\* $p = 0,008$  u odnosu na muške bolesnike sa PDP-om

# $p < 0,01$  u odnosu na ženske bolesnice sa PDP-om

## $p < 0,001$  u odnosu na zdrave ženske osobe (Mann-Whitney t-test)

Slika 19. Koncentracija serumskog HDL u zdravoj kontrolnoj skupini, bolesnika u depresivnoj fazi BAP-a i u bolesnika sa PDP-om oba spola. Svaki stupac predstavlja srednju vrijednost  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti. Broj osoba je naveden u zagradi.



\* $p < 0,02$  u odnosu na zdrave muškarce

\*\* $p < 0,001$  u odnosu na zdrave žene, # $p < 0,001$  u odnosu na zdrave žene (Mann-Whitney t-test)

Tablica 41. Koncentracija serumskog kolestrola i LDL u zdravih ispitanika i u bolesnika s depresivnom fazom BAP-a i u bolesnika sa PDP-om, obzirom na spol. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika naveden je u zagradi.

|                                          | Koncentracija<br>serumskog kolesterola<br>(mmol/L) | Koncentracija<br>serumskog LDL<br>(mmol/L) |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Kontrola:</b>                         |                                                    |                                            |
| muškarci (32)                            | 5,69 $\pm$ 1,25                                    | 3,68 $\pm$ 0,81                            |
| žene (37)                                | <b>5,22 <math>\pm</math> 1,06</b>                  | 3,33 $\pm$ 0,72                            |
| <b>BAP u depresivnoj fazi:</b>           |                                                    |                                            |
| Muškarci (14)                            | 5,29 $\pm$ 0,76                                    | 3,33 $\pm$ 0,60                            |
| Žene (19)                                | 5,43 $\pm$ 0,58                                    | 3,90 $\pm$ 0,80                            |
| <b>PDP</b>                               |                                                    |                                            |
| Muškarci (34 )                           | 5,71 $\pm$ 0,98                                    | 3,73 $\pm$ 0,99                            |
| Žene (34)                                | 5,17 $\pm$ 0,90                                    | 3,43 $\pm$ 0,77                            |
| Kruskal-Wallis ANOVA<br>Df = 5<br>F<br>p | 6,405<br>0.269                                     | 10,63<br>0,059                             |

## **7.7. BIOKEMIJSKI I KLINIČKI POKAZATELJI U BOLESNIKA LIJEČENIH PAROKSETINOM I TIANEPTINOM**

### **7.7.1. Demografski podaci bolesnika sa PDP-om prije liječenja paroksetinom ili tianeptinom**

Demografski i klinički (dob, spol, težina depresivne episode, dužina trajanja depresivnog poremećaja, dužina sadašnje depresivne episode, indeks tjelesne mase) i bazalni biokemijski (trombocitni serotonin, koncentracija serumskog kolesterola, koncentracija serumskih TG, LDL, HDL) parametri u bolesnika sa PDP-om prikazani su u Tablici 42. Skupina bolesnika koja će biti liječena paroksetinom imala je duže trajanje sadašnje epizode depresije, u odnosu na skupinu bolesnika koja će biti liječena tianeptinom ( $3,14 \pm 1,97$  versus  $2,00 \pm 0,79$  mjeseci,  $p=0,026$ ). Između bolesnika sa PDP-om prije liječenja paroksetinom ili tianeptinom nisu opažene razlike u niti jednom drugom demografskom i kliničkom obilježju, kao i u niti jednom od biokemijskih pokazatelja (tablica 42).

Tablica 42. Demografska i klinička obilježja, te vrijednosti bazalnih biokemijskih pokazatelja u bolesnika liječenih paroksetinom ili tianeptinom

|                                                          | Paroksetin         | Tianeptin          | Mann-Whitney t-test |              |
|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|
| Broj bolesnika                                           | 50                 | 38                 | U1=38               | U2=50        |
| Spol (žene/muškarci)                                     | 35/15              | 31/7               | H                   | p            |
| Dob (godine)                                             | 51,9 ± 9,9         | 48,3 ± 11,3        | 1325                | 0,153        |
| HAMD (bodovi)                                            | 26,6 ± 2,8         | 25,7 ± 2,6         | 1294                | 0,214        |
| Trajanje bolesti (godine)                                | 6,19 ± 7,47        | 5,68 ± 6,60        | 1072                | 0,935        |
| Broj depresivnih epizoda                                 | 3,10 ± 3,30        | 3,17 ± 2,23        | 1141                | 0,481        |
| <b>Trajanje sadašnje epizode (mjeseci)</b>               | <b>3,14 ± 1,97</b> | <b>2,00 ± 0,79</b> | <b>820,5</b>        | <b>0,026</b> |
| Indeks tjelesne mase (BMI)                               | 25,2 ± 3,2         | 24,9 ± 2,7         | 1466                | 0,942        |
| Koncentracija trombocitnog serotonina (nmol/mg proteina) | 1,27 ± 0,42        | 1,15 ± 0,58        | 845,5               | 0,349        |
| Koncentracija kolesterola (nmol/L)                       | 5,85 ± 0,87        | 5,74 ± 1,00        | 679,5               | 0,299        |
| Koncentracija TG (nmol/L)                                | 1,71 ± 0,79        | 1,85 ± 0,98        | 615                 | 0,873        |
| Koncentracija HDL (nmol/L)                               | 1,32 ± 0,42        | 1,25 ± 0,36        | 652                 | 0,604        |
| Koncentracija LDL (nmol/L)                               | 3,65 ± 1,15        | 3,82 ± 1,03        | 623                 | 0,992        |

### **7.7.2. BIOKEMIJSKI I KLINIČKI POKAZATELJI U BOLESNIKA LIJEČENIH PAROKSETINOM**

1. U Tablici prikazane su promjene ukupnog zbroja bodova HAMD-17 ocjenske ljestvice u bolesnika sa PDP-om nakon 4 tjedna liječenja paroksetinom u dozi od 20 mg/dan. Bolesnici su podijeljeni obzirom na terapijski odgovor u dvije skupine: sa dobrim (zbroj bodova ocjenske ljestvice nakon liječenja manji ili jednak 50% početnog zbroja bodova) ili lošim (zbroj bodova ocjenske ljestvice nakon liječenja veći od 50% početnog zbroja bodova) terapijskim odgovorom. Nije bilo razlike u težini depresivnih simptoma (ukupnog zbroja bodova na HAMD-17 ljestvici) prije početka liječenja između bolesnika koji su imali dobar i onih koji su imali loš odgovor na terapiju. Nakon 4 tjedna liječenja statistički značajni pad zbroja bodova HAMD-17 ocjenske ljestvice bio je prisutan u obje skupine bolesnika u odnosu na broj bodova prije liječenja. Značajno veće smanjenje zbroja bodova zapazili smo u bolesnika s dobrim terapijskim odgovorom u odnosu na smanjenje zbroja bodova u bolesnika sa slabim terapijskim učinkom (tablica 43).
2. Odredili smo koncentraciju trombocitnog serotonina bolesnika sa PDP-om prije i nakon liječenja paroksetinom (20 mg/dan) i usporedili sa koncentracijom trombocitnog serotonina u zdravih osoba (kontrola). Opazili smo statistički značajnu (ANOVA  $F=34,8$ ;  $df= 4,145$ ;  $p< 0,001$ ) razliku u koncentraciji trombocitnog serotonina između skupina ispitanika (Slika 20). Bolesnici s lošim terapijskim odgovorom na paroksetin imali su značajno višu bazalnu (prije liječenja, početnu) koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na bazalnu koncentraciju trombocitnog serotonina u bolesnika koji su imali dobar terapijski odgovor na terapiju paroksetinom, kao i na zdravu kontrolu.

3. Istražili smo koncentraciju serumskih lipida u zdravoj kontroli i u bolesnika sa PDP-om liječenih paroksetinom (Tablica 44). Bolesnici sa lošim terapijskim odgovorom na paroksetin imali su značajno višu bazalnu razinu serumskog kolesterola i TG u odnosu na bazalnu razinu serumskog kolesterola i TG u bolesnika s dobrim terapijskim odgovorom. Nismo ustanovili razliku u koncentraciji serumskih HDL i LDL između bolesnika sa dobrim i lošim terapijskim odgovorom međusobno, kao i u odnosu na zdravu kontrolu.

Tablica 43. Zbroj bodova HAMD ocjenske ljestvice prije i nakon 4 tjedana liječenja paroksetinom u dozi od 20 mg/ dan.

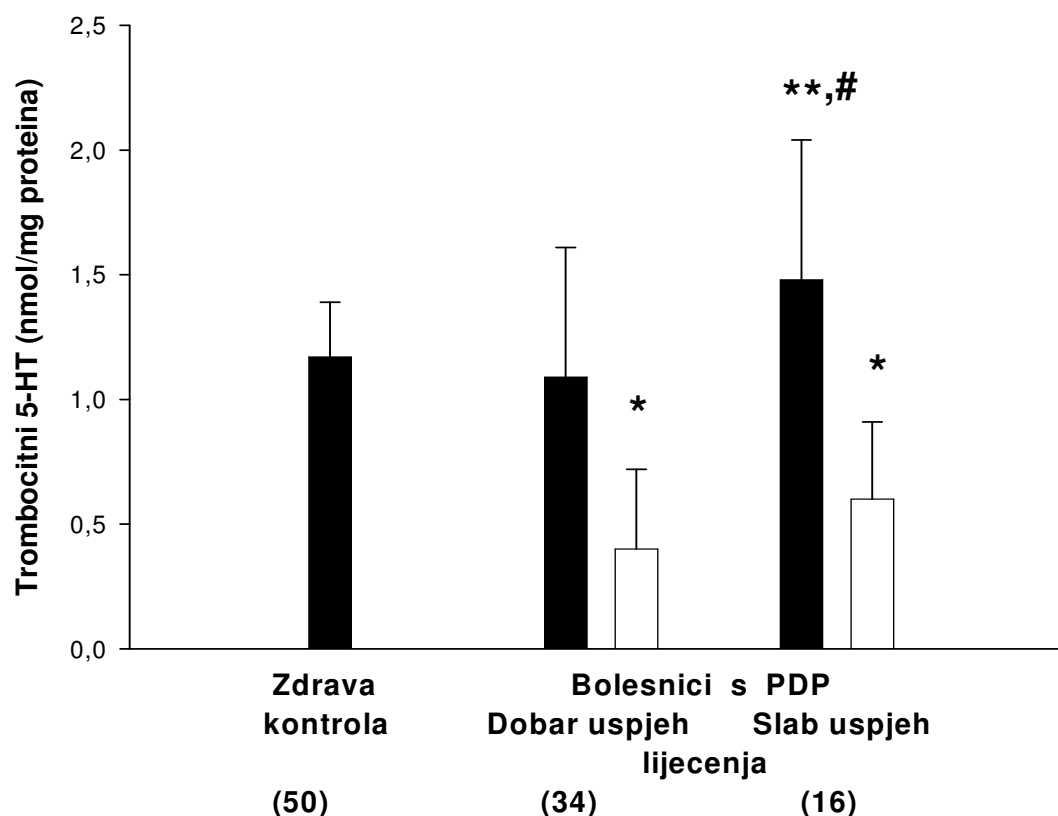
|                  | Ukupan zbroj na HAMD (bodovi) |                 |                                    |
|------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| Uspjeh liječenja | Prije liječenja               | Nakon liječenja | ANOVA                              |
| Dobar (34)       | 26,1 ± 2,12                   | 7,1 ± 4,7*      | F= 180,9<br>df = 3,96<br>P < 0,001 |
| Slabi (16)       | 27,4 ± 2,85                   | 22,0 ± 5,0* **  |                                    |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Brojevi u zagradama označavaju broj ispitanika u skupini.

\*p<0,05 u odnosu na zbroj bodova u odgovarajućoj skupini prije početka liječenja;

\*\*p<0,05 u odnosu na zbroj bodova u skupini s dobrim terapijskim odgovorom nakon liječenja (Student Newman Keuls )

Slika 20. Koncentracija trombocitnog serotonina u zdravoj kontroli i u bolesnika sa PDP-om prije i nakon 4 tjedna liječenja paroksetinom (u dozi od 20 mg dnevno) podijeljenih prema uspjehu liječenja



Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Broj ispitanika u zagradi.

\* $p < 0,05$  u odnosu na koncentraciju trombocitnog serotonina prije početka liječenja,

\*\* $p < 0,05$  u odnosu na koncentraciju trombocitnog serotonina u zdravoj kontroli

#  $p < 0,05$  u odnosu na koncentraciju trombocitnog bolesnika prije liječenja kod kojih je postignut dobar uspjeh liječenja (Student Newman-Keuls )

Tablica 44. Vrijednosti lipida u serumu zdravih osoba i bolesnika sa PDP-om, obzirom na uspjeh liječenja paroksetinom. Prikazane su bazalne vrijednosti (prije početka liječenja) serumskih lipida.

|                        | Terapijski odgovor |                             | Zdrava kontrola<br>(47) | Kruskal Wallis<br>ANOVA<br>df=2 |       |
|------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------|
|                        | Dobar<br>(22)      | Slabi<br>(11)               |                         | H                               | p     |
| Kolesterol<br>(mmol/L) | 5,37 ±0,78         | 6,03 ± 0,81*,**             | 5,28 ± 0,78             | 6,47                            | 0,039 |
| TG<br>(mmol/L)         | 1,35 ±0,40         | 2,12 ± 0,74 <sup>#,##</sup> | 1,36 ± 0,65             | 12,04                           | 0,002 |
| HDL<br>(mmol/L)        | 1,35 ±0,42         | 1,17 ± 0,22                 | 1,36 ± 0,54             | 2,36                            | 0,308 |
| LDL<br>(mmol/L)        | 3,04 ±1,17         | 3,97 ± 0,94                 | 3,45 ± 0,72             | 4,75                            | 0,093 |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Broj ispitanika dan je u zagradi.

\*p=0,032 u odnosu na koncentraciju kolesterola u bolesnika sa dobrim terapijskim odgovorom

\*\*p=0,014 u odnosu na koncentraciju kolesterola u zdravih osoba;

<sup>#</sup> p=0,002 u odnosu na koncentraciju TG u bolesnika sa dobrim terapijskim odgovorom

<sup>##</sup>  $p=0,001$  u odnosu na koncentraciju TG u zdravih osoba (Mann-Whitney test)

### **7.7.3. KLINIČKI I BIOKEMIJSKI POKAZATELJI U BOLESNIKA LIJEČENIH TIANEPTINOM**

1. U Tablici 45. prikazane su promjene zbroja bodova HAMD-17 ocjenske ljestvice u bolesnika sa PDP-om nakon 4 tjedna liječenja tianeptinom (u dozi od 37.5 mg dnevno). Bolesnici su podjeljeni obzirom na terapijski odgovor u dvije skupine: sa dobrim (zbroj bodova HAMD-17 ocjenske ljestvice nakon liječenja manji ili jednak 50% početnog broja bodova) ili lošim (zbroj bodova HAMD-17 ocjenske ljestvice nakon liječenja veći od 50% početnog broja bodova) terapijskim odgovorom. Prije početka liječenja nije bilo razlike u težini depresije između skupina bolesnika sa različitim terapijskim odgovorom. Nakon liječenja opazili smo statistički značajni pad zbroja bodova HAMD-17 ocjenske ljestvice u skupini bolesnika s dobrim terapijskim odgovorom u odnosu na zbroj bodova prije početka liječenja i u odnosu na zbroj bodova u bolesnika sa slabim terapijskim odgovorom nakon liječenja.
  
2. Odredili smo bazalnu (prije liječenja) koncentraciju trombocitnog serotonina u bolesnika sa PDP-om i usporedili sa vrijednostima serotonina u trombocitima zdravih osoba (Tablica 46). Ustanovili smo da nije bilo razlike u bazalnoj koncentraciji trombocitnog serotonina u bolesnika sa dobrim ili lošim terapijskim odgovorom na tianeptin, međusobno i u odnosu na koncentraciju u trombocitima zdravih osoba.
  
3. Usporedili smo bazalnu (prije liječenja) koncentraciju serumskih lipida u bolesnika sa PDP-om, podijeljenih obzirom na terapijski odgovor na liječenje tianeptinom sa koncentracijom lipida u zdravih osoba. Ustanovili smo (Tablica 47) da bolesnici sa slabim terapijskim odgovorom nakon 4 tjedna liječenja tianeptinom imaju značajno višu bazalnu koncentraciju serumskih TG u odnosu na koncentraciju serumskih TG u zdravih osoba. Koncentracije lipida u serumu

bolesnika s dobrim terapijskim odgovorom nisu se razlikovale od onih u serumu zdravih osoba.

Tablica 45. Zbroj bodova HAMD-17 ocjenske ljestvice prije i nakon liječenja tianeptinom.

|                  | HAMD-17 (zbroj bodova) |                 |                                    |
|------------------|------------------------|-----------------|------------------------------------|
| Uspjeh liječenja | Prije liječenja        | Nakon liječenja | ANOVA                              |
| Dobar (18)       | 24,8 ± 2,56            | 5,5 ± 3,7*      | F= 127,6<br>df = 3,60<br>P < 0,001 |
| Slab (20)        | 26,6 ± 2,44            | 25,6 ± 4,8      |                                    |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Brojevi u zagradama označavaju broj ispitanika u skupini.

\*p<0,05 u odnosu na zbroj bodova u skupini sa dobrim terapijskim odgovorom prije početka liječenja i u odnosu na zbroj bodova u skupini sa lošim terapijskim odgovorom nakon liječenja (Student Newman-Keuls)

Tablica 46. Koncentracija trombocitnog serotonina bolesnika sa PDP-om prije početka liječenja, podijeljenih obzirom na dobar i loš uspjeh liječenja tianeptinom ( u dozi od 37.5 mg dnevno).

|                               | Koncentracija trombocitnog serotonina<br>(nmol/ mg proteina) | ANOVA                             |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Zdrave osobe (50)             | $1,14 \pm 0,29$                                              | F = 0,388<br>df = 2,85<br>p=0,680 |
| Učinak liječenja tianeptinom: |                                                              |                                   |
| Dobar (18)                    | $1,12 \pm 0,42$                                              |                                   |
| Loš (20)                      | $1,21 \pm 0,41$                                              |                                   |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. U zagradi je naveden broj ispitanika.

Tablica 47. Koncentracija lipida u serumu zdravih osoba i bazalne vrijednosti (prije početka liječenja) serumskih lipida u bolesnika sa PDP-om podijeljenih obzirom na uspjeh liječenja tianeptinom (u dozi od 37.5 mg dnevno).

|                                              | Bolesnici sa PDP   |               | Zdrava kontrola (47) | Kruskal Wallis ANOVA df=2 |       |
|----------------------------------------------|--------------------|---------------|----------------------|---------------------------|-------|
|                                              | Terapijski odgovor |               |                      |                           |       |
|                                              | Dobar (12)         | Slabi (15)    |                      | H                         | p     |
| Koncentracija serumskog kolesterola (mmol/L) | 5,92 ±0,76         | 5,49 ± 1,16   | 5,28 ± 0,78          | 5,05                      | 0,080 |
| Koncentracija serumskih TG (mmol/L)          | 1,66±0,59          | 2,00 ± 0,94 * | 1,36 ± 0,65          | 8,42                      | 0,015 |
| Koncentracija serumskog HDL (mmol/L)         | 1,29 ±0,43         | 1,18 ± 0,28   | 1,36 ± 0,54          | 0,93                      | 0,628 |
| Koncentracija serumskog LDL (mmol/L)         | 3,96 ±0,81         | 3,63 ± 1,21   | 3,45 ± 0,72          | 3,47                      | 0,176 |

Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Brojevi u zagradama označavaju broj ispitanika u skupini.

\*p<0.05 u odnosu na koncentraciju TG u zdravih osoba (Mann Whitney test)



## **8. RASPRAVA**

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje u kojemu se istodobno određivala koncentracija trombocitnog serotonina, aktivnost trombocitne MAO te koncentracija serumskih lipida, u bolesnika u maničnoj i depresivnoj fazi BAP-a, u bolesnika sa PDP-om te u zdravoj kontrolnoj skupini. Svi rezultati su posebno prikazani po spolu, obzirom da su razlike po spolu već ranije objavljene u navedenim biološkim pokazateljima: u zdravih muškaraca pronađene su više vrijednosti serumskih LDL i TG (Sudhop i sur. 1999), te niže vrijednosti HDL (Gordon i sur. 1977; Sudhop i sur. 1999; Nagashima i sur. 2002) u odnosu na zdrave žene. Nadalje, nedvojbeno je utvrđeno da muškarci imaju nižu aktivnost trombocitne MAO (Takakashi, 1977; Wahlund i sur. 1995; Zhou i sur. 2002) od žena. Skupina hrvatskih znanstvenika je pokazala u nekoliko radova da zdrave žene imaju nižu koncentraciju trombocitnog serotonina nego zdravi muškarci (Mück-Šeler i sur. 1996; Pivac i sur. 2001; Pivac i sur. 2004).

### **8.1. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA U BOLESNIKA SA MANIJOM**

Naša pretpostavka, da bolesnici u maničnoj fazi BAP-a imaju višu koncentraciju trombocitnog serotonina od zdrave kontrole, potvrđena je samo djelomično. Naime, nije bilo razlike između maničnih muškaraca i zdravih muškaraca, niti između maničnih žena i zdravih žena. Međutim, nakon što su muški manični bolesnici podijeljeni u psihotične i nepsihotične, psihotični bolesnici imali su značajno višu razinu trombocitnog serotonina i u odnosu na nepsihotične muške bolesnike i u odnosu na zdravu mušku kontrolu. Između psihotičnih i nepsihotičnih bolesnika nije utvrđena razlika u vrijednosti trombocitnog serotonina, vjerojatno zbog malog broja psihotičnih bolesnika, odnosno, samo su 2 od 22 bolesnice imale maniju sa psihotičnim elementima.

Do sada su objavljena samo dva rada o koncentraciji trombocitnog serotonina u maničnoj fazi BAPa (Saxena i sur. 1999; Takakashi, 1977). Razlika između naših rezultata i rezultatima navedenih studija, može biti uvjetovana razlikom u veličini uzorka, različitom udjelu psihotičnih bolesnika, te razlikom u spolu bolesnika koji su bili uključeni u studije. Obje gore navedene studije uključivale su 15 (Saxena i sur. 1999), odnosno 12

(Takakashi, 1977) maničnih bolesnika, što je daleko manje od broja bolesnika ( $n=67$ ) u našem istraživanju. Niti Saxena i sur, (1999), koji su izvijestili o višoj koncentraciji trombocitnog serotonina u djece s manijom, niti Takakashi, (1977) koji je izvijestio o nižoj koncentraciji trombocitnog serotonina u odraslih maničnih bolesnika, nisu analizirali podatke obzirom na prisutnost psihotičnih obilježja. Iako je Takakashi, (1977), napisao da je većina bolesnika bila u maničnom stanju blažeg ili srednjeg intenziteta, navedeni podaci nisu potkrepljeni nikakvim ocjenskim ljestvicama. Nasuprot gore navedenoj studiji, naši psihotični bolesnici su imali prosječan zbroj bodova na YMRS ljestvici  $35.8 \pm 7.59$ , što znači da je izraženost maničnih simptoma bila težeg stupnja. Nadalje, obje studije (Saxena i sur, 1999, te Takakashi, 1977) su uključivale i muške i ženske pacijente, a rezultate o vrijednostima trombocitnog serotonina nisu analizirali prema spolu. Poznato je, međutim, da žene imaju nižu koncentraciju trombocitnog serotonina (Jakovljević i sur, 1991; Mück-Šeler i sur, 1996; Pivac i sur, 2001). U našoj zdravoj kontroli žene su imale značajno nižu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na muškarce, što je u skladu sa prethodnim literaturnim podacima (Mück-Šeler i sur, 1996; Pivac i sur, 2001; Pivac i sur, 2004). U zdravih je žena također utvrđena niža razina slobodnog triptofana u plazmi te smanjena brzina sinteze serotonina u mozgu, a u usporedbi sa zdravim muškarcima (Nishizawa i sur, 1997).

Valja napomenuti da je povišena koncentracija trombocitnog serotonina pronađena u psihotičnih bolesnika s različitim dijagnozama: u depresiji sa psihotičnim obilježjima (Jakovljević i sur, 1991; Mück-Šeler i sur, 1996), demenciji sa psihotičnim obilježjima (Meszaros i sur, 1998) te u shizofreniji (Stahl i sur, 1983; Mück-Šeler i sur, 1991; Mück-Šeler i sur, 1999; Mück-Šeler i sur, 2004). Psihotični simptomi povezuju se sa povećanom aktivnošću dopaminergičkog sustava. Koncentracija metabolita dopamina, homovanilinske kiseline (homovanillic acid, HVA) bila je povišena u cerebrospinalnom likvoru i u plazmi kod maničnih bolesnika (Garver i sur, 1997; pregledni rad Ketter i sur, 2004). Mi u ovom istraživanju nismo mjerili metabolite dopamina.

Pretpostavka je da psihotični manični bolesnici imaju drukčiju aktivnost pojedinih neurotransmitera u odnosu na nepsihotične manične bolesnike (Shiah i Yatham, 2002). U PET studiji su bolesnici sa psihotičnim bipolarnim afektivnim poremećajem, jednako kao

i sa shizofrenijom, imali veću gustoću dopaminskih D2 receptora u nukleusu kaudatusu nego bipolarni bolesnici bez psihotičnih simptoma (Pearlson i sur, 1995). S druge strane, nepsihotični manični bolesnici imali su podjednaku gustoću D2 dopaminskih receptora kao i zdrava kontrola (Yatham i sur, 2002). Iz toga proizlazi da je veća gustoća dopaminskih D2 receptora povezana sa psihotičnim obilježjima, a ne sa dijagnozom (Pearlson i sur, 1995). U prilog ovoj pretpostavci govori i činjenica da su antipsihotici, kojima je osnovni mehanizam djelovanja blokada dopaminskih D2 receptora, djelotvorni u liječenju psihotičnih simptoma bez obzira na dijagnozu, u shizofreniji, maniji sa psihotičnim elementima, depresiji sa psihotičnim elementima, demenciji sa psihotičnim elementima (Rotschild, 2003; za opširan pregled molim pogledati Jeste i Dolder, 2004). Na osnovi svega navedenoga, može se pretpostaviti da psihotični simptomi u različitim dijagnostičkim kategorijama imaju sličan poremećaj na biokemijskoj razini, odnosno, u poremećaju dopaminskog i serotoninskog sustava. Opisane su interakcije između dopaminskog i serotoninskog sustava. Razina metabolita serotonina, 5-HIAA, bila je u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa HVA, u cerebrospinalnom likvoru kod zdravih osoba te u različitim skupinama psihijatrijskih bolesnika (Stanley i sur, 1985; Hibbeln i sur, 2000).

Ova bi pretpostavka bila u skladu sa teorijom o preklapanju, odnosno, kontinuitetu pojedinih psihijatrijskih poremećaja (Holden, 1995; Möller, 2003). Naravno, sve navedene pretpostavke polaze od teorije da postoji povezanost između koncentracije trombocitnog serotonina i koncentracije serotonina u neuronima SŽS.

Naši manični bolesnici sa psihotičnim obilježjima bili su teže bolesni od nepsihotičnih maničnih bolesnika, odnosno, imali su veći zbroj bodova na YMRS ljestvici. Naši rezultati u skladu su s rezultatima Coryell i sur, (2001), koji su ustanovili da je prisutnost psihotičnih simptoma u maniji povezana s izraženijim simptomima bolesti (Coryell i sur, 2001).

Koncentracija serotonina u trombocitima rezultat je dinamičke ravnoteže između sinteze serotonina u crijevima, unosa u trombocite, pohrane u trombocitima, oslobađanja iz trombocita te razgradnje serotonina pomoću MAO u perifernim tkivima. Poremećaj jednog ili više navedenih procesa može dovesti do promjene u koncentraciji trombocitnog serotonina.

Povišena koncentracija trombocitnog serotonina može biti posljedica povećanog unosa serotonina u trombocite. Pokazano je da koncentracija trombocitnog serotonina ovisi o unosu serotonina u rođaka autistične djece (Cook i sur, 1992) te u osoba s dijagnozom autizma (Anderson i sur, 2002). U literaturi postoje malobrojni dokazi o povećanom unosu serotonina u maničnih bolesnika. U skupini bolesnika s BAP, koji su bili u različitim fazama poremećaja, unos serotonina u trombocite bio je veći u usporedbi sa unosom u zdravoj kontroli (Zemishlany i sur, 1982). Nadalje, unos serotonina u trombocite bio je veći u maničnih bolesnika nego u zdravih osoba, u studiji Meagher i sur, (1990); no većina je bolesnika dobivala psihofarmake. U studiji Saxena i sur, (1999); bili su povišeni i unos serotonina u trombocite, i koncentracija trombocitnog serotonina, u odnosu na zdravu kontrolu, no nisu prikazane eventualne korelacije između ta dva parametra. Učinkovitost unosa serotonina u trombocite bila je u korelaciji s koncentracijom trombocitnog serotonina u zdravih osoba oba spola, no ta je korelacija bila djelomično narušena u žena s depresijom (Franke i sur, 2000).

Unatoč našem relativno malom uzorku od 45 muškaraca s manijom, ti bolesnici su značajno češće bili pušači nego zdravi muškarci, što je u skladu s ranijim istraživanjima (Gonzalezpinto i sur, 1998; Itkin i sur, 2001). Budući da dim cigarete smanjuje razgradnju serotonina putem inhibicije enzima MAO A (Fowler i sur, 1996), veća učestalost pušenja može doprinjeti povišenoj vrijednosti trombocitnog serotonina koji smo utvrdili u psihotičnih maničnih bolesnika. Međutim, dok primjena inhibitora MAO A moklobemida dovodi do smanjenja aktivnosti MAO A za 90% (Fowler i sur, 1994), i uzrokuje značajni porast koncentracije trombocitnog serotonina (Lestra i sur, 1998), nije poznato da li je pušenje, koje inhibira aktivnost MAO A za u prosjeku samo oko 30% (Fowler i sur, 1996) dovoljno da značajno povisi vrijednost trombocitnog serotonina. U našim skupinama pušenje nije utjecalo na koncentraciju trombocitnog serotonina. Štoviše, u skupini zdravih žena koncentracija trombocitnog serotonina bila je u negativnoj korelaciji s brojem popušanih cigareta. Nadalje, učestalost teških pušača, kod kojih se očekuje značajna inhibicija aktivnosti MAO A, nije se znatno razlikovala među psihotičnim i nepsihotičnim maničnim bolesnicima. Stoga pušenje nije vjerojatan uzrok povišenog trombocitnog serotonina u naših psihotičnih maničnih bolesnika.

## **8.2. KONCENTRACIJA SERUMSKIH LIPIDA U BOLESNIKA SA MANIJOM**

Našu pretpostavku o sniženoj koncentraciji serumskog kolesterola u bolesnika s manijom potvrdili smo samo u muških bolesnika. Razina kolesterola u serumu bila je niža u bolesnika s manijom u odnosu na zdrave ispitanike, što je u skladu s ranije objavljenim radovima (Schwartz, 1990; Ghaemi i sur, 2000; Cassidy and Carroll, 2002; Atmaca i sur, 2003; Pae i sur, 2004). Snižena koncentracija kolesterola u maničnih bolesnika može biti posljedica povećane fizičke aktivnosti i/ili nedostatne prehrane u maničnih bolesnika. Želimo napomenuti da nismo opazili razliku u BMI između maničnih bolesnika i zdravih ispitanika. Bolesnike s nedavnim gubitkom tjelesne težine nismo uključivali u studiju, kako bi isključili očekivano sniženu koncentraciju serumskog kolesterola kao posljedicu nedavnog gubitka tjelesne težine. Također, nismo pronašli niti značajnu korelaciju između broja bodova na upitu broj 2 (motorna aktivnost) izmjerene na YMRS ocjenskoj ljestvici i koncentracije serumskog kolesterola. Budući da YMRS ljestvica mjeri simptome manije unatrag posljednjih 7 dana, ne može se isključiti da je opažena snižena koncentracija serumskog kolesterola posljedica ranije povišene motorne aktivnosti. No, ukoliko je snižena koncentracija kolesterola u maničnih bolesnika posljedica pojačane aktivnosti, kao jednog od osnovnih simptoma manije, tada bi bolesnici koji više nisu u maniji, i kada se njihova aktivnost normalizira, trebali imati podjednake vrijednosti kolesterola kao i zdravi ispitanici. Ovoj pretpostavci govori u prilog i činjenica da naši bolesnici u depresivnoj fazi BAP-a nisu imali sniženu koncentraciju kolesterola u odnosu na zdravu kontrolu.

U jednoj je studiji opaženo da nakon liječenja akutne manije antipsihoticima dolazi do porasta koncentracije kolesterola (a koja je, izmjerena u vrijeme manije, bila snižena u odnosu na zdravu kontrolu) (Pae i sur, 2004). Međutim dobro je poznato da antipsihotici dovode do porasta koncentracije kolesterola (Saari i sur, 2004) te porast koncentracije kolesterola može biti posljedica terapije antipsihoticima, a ne normalizacije tjelesne aktivnosti. Nadalje, iako je snižena razina kolesterola u odnosu na zdrave ispitanike pronađena i u bolesnika sa BAP-om koji su bili u remisiji, bolesnici u remisiji su imali višu razinu kolesterola od maničnih bolesnika (Atmaca i sur, 2002). Prema rezultatima

ove dvije studije (Atmaca i sur, 2002; Pae i sur, 2004), kao i našim rezultatima, možemo pretpostaviti da je snižena koncentracija kolesterola prolazno obilježje (state marker) manične faze u muških bolesnika. Snižena koncentracija kolesterola u maničnih bolesnika može biti posljedica hiperaktivnosti. Tome u prilog govori i činjenica da je utvrđena negativna korelacija između zbroja bodova na YMRS i koncentracije kolesterola (Pae i sur, 2004), odnosno, što su simptomi manije bili teži, to su bolesnici imali nižu koncentraciju kolesterola.

U naših bolesnika negativna korelacija između zbroja bodova na YMRS i koncentracije kolesterola pronađena je samo u maničnih žena. Za razliku od maničnih muškaraca, manične žene nisu imale sniženu razinu serumskog kolesterola u odnosu na zdrave žene. Manične žene imale su također i značajno manju težinu bolesti u odnosu na manične muškarce, sudeći prema razlici u zbroju bodova na YMRS ocjenskoj ljestvici.

U našem su istraživanju žene sa dijagnozom BAP-a i u maničnoj, i u depresivnoj fazi, imale povišenu razinu TG, u odnosu na zdrave žene. Iz toga se može zaključiti da je povišena razina TG prisutna i u maničnoj, i u depresivnoj fazi bolesnica s dijagnozom BAPa, za razliku od snižene koncentracije kolesterola, koja je u muškaraca s dijagnozom BAPa prisutna samo u maničnoj fazi bolesti. Već je ranije u tekstu navedeno da je se koncentracija TG rijetko istraživala u bolesnika s afektivnim poremećajima. U studiji Glueck i sur, (1994), i muškarci i žene s raznim afektivnim poremećajima imali su povišenu razinu TG, a u studiji Brandrup and Randrup, (1967), „manično-depresivni muškarci“ (u to doba nije se koristio pojam BAP) imali su povišenu koncentraciju TG, dok u „manično-depresivnih žena“ nije bilo razlike. Međutim, rezultate ove studije treba tumačiti s velikim oprezom, jer kao usporedba nisu korišteni zdravi ispitanici, već psihijatrijski bolesnici s raznim dijagnozama (Brandrup and Randrup, 1967). Naši rezultati o povišenoj razini TG u žena s BAP depresijom ujedno su i prvi, jer do sada nije objavljena niti jedna studija koja bi mjerila razinu serumskih lipida u depresivnih bolesnika s BAP. Žene sa PDP su imale značajno nižu koncentraciju TG od žena sa BAP depresijom, kao i od zdravih žena. Razina TG u bolesnika sa PDP se u literaturi spominje u svezi s terapijskom rezistencijom. Naime, bolesnici s depresijom rezistentnom na antidepresive imali su povišenu koncentraciju TG u odnosu na bolesnike koji su povoljno reagirali na antidepresive (Papakostas i sur., 2003). To potvrđuju i naši rezultati o

povišnoj koncentraciji TG u bolesnika sa PDP koji su imali loš terapijski odgovor na paroksetin (vidi 8.10.). Međutim, rezultati o slabijem terapijskom odgovoru bolesnika sa PDP na antidepresive koji su imali povišene TG se ne mogu generalizirati na žene s BAP depresijom, jer terapijski odgovor bolesnica s BAP nismo mjerili u ovoj studiji.

Bolesnice u maniji imale su također i sniženu koncentraciju HDL u odnosu na zdrave žene. Nadalje, i bolesnice s BAP depresijom i bolesnice sa PDP su također imale sniženu koncentraciju HDL u odnosu na zdrave žene. Opetovano smo utvrdili postojanje snižene koncentracije serumskog HDL u svim skupinama žena sa poremećajima raspoloženja, koje su bile obuhvaćene ovim istraživanjem. Ovi rezultati u potpunosti se podudaraju sa rezultatima Huang, (2005), koji je izvijestio o sniženoj koncentraciji serumskog HDL u 77 žena s velikim depresivnim poremećajem, u odnosu na zdrave žene. Između muškaraca s velikim depresivnim poremećajem i zdravih muškaraca, nije bilo razlike niti u koncentraciji serumskog HDL, niti bilo kojeg drugog lipidnog parametra (Huang, 2005). Pretpostavimo li da je snižena koncentracija kolesterola state marker (prolazno obilježje) u muških bolesnika s manijom, možemo nadalje pretpostaviti da je snižena koncentracija HDL i povišena koncentracija TG trait marker (stalno obilježje) bolesnica s BAP. Drugim riječima, naši rezultati pokazuju da žene s BAP imaju sniženu koncentraciju HDL i povišenu koncentraciju TG i u depresivnoj, i u maničnoj fazi bolesti. Moramo naglasiti da su ovo preliminarni rezultati dobiveni na malom broju depresivnih bolesnica s BAP. Naši rezultati podudarni su sa rezultatima Sobczak i sur, (2004), koji su utvrdili značajno sniženu koncentraciju serumskog HDL u zdravih bliskih rođaka bolesnika oboljelih od BAP. Rezultati nisu analizirani zasebno prema spolu, no među ispitanicima je bilo dvostruko više žena (Sobczak i sur, 2004). Nadalje, snižena koncentracija serumskog HDL utvrđena je i u žena s pokušajem suicida u anamnezi, u odnosu na zdrave žene, ali ne i u muškaraca (Zhang i sur, 2005). Ukoliko snižena razina HDL i povišena razina TG u žena sa afektivnim poremećajima budu potvrđeni na većem uzorku, oni mogu imati veliko praktično značenje. Naime, upravo se snižena razina HDL i povišena razina TG, uz prisutnost depresivnih simptoma (te uz diabetes melitus, koji nije bio predmet ove studije), smatraju najvećim faktorima rizika za razvoj koronarne bolesti srca u žena (Polk i Naqvi, 2005). Iako ostali pokazatelji lipidnog profila kao što

su apolipoprotein B i lipoprotein (a) mogu preciznije utvrditi procjenu rizika, standardni lipidogram, koji uključuje koncentraciju kolesterola, HDL, LDL i TG, i dalje ostaje standardizirani faktor procjene rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (Goff i sur, 2005).

Prema literaturnim podacima, čini se da koncentracija HDL s jedne strane, te serumskog kolesterola i LDL s druge strane, nisu u međusobnoj povezanosti. Naime, nakon snižavanja koncentracije serumskog kolesterola simvastatinom, dolazi do značajnog pada koncentracije serumskog kolesterola i LDL, ali ne dolazi do promjene koncentracije serumskog HDL, kao niti serumskih TG, a u periodu praćenja od 1 i 2 mjeseca, te više od godinu dana kontinuirane terapije (Vevera i sur, 2005). Osim obrnutog transporta kolesterola, HDL također ima antiupalna svojstva (Cockerill i sur, 2001), a upalni proces se sve više u literaturi navodi kao bitan čimbenik u etiologiji depresivnog poremećaja. Nadalje, kolesterol ima niz funkcija u čitavom organizmu. Kolesterol je prekursor u sintezi steroidnih hormona, koji, među ostalim, također imaju ulogu u regulaciji ponašanja, raspoloženja i pamćenja. Stoga naši rezultati, iako dobiveni na samo 19 žena sa depresivnom fazom BAP, upućuju na potrebu daljnjih istraživanja na ovom području.

### **8.3. KORELACIJA KONCENTRACIJE TROMBOCITNOG SEROTONINA I SERUMSKIH LIPIDA**

Nismo potvrdili našu pretpostavku o negativnoj korelaciji trombocitnog serotonina i serumskog kolesterola. Na osnovi rezultata tri objavljene studije (Simons i Ikonen, 1997; Smith i Batteridge, 1997; Ogawa i sur, 2000), postavili smo pretpostavku da su koncentracije kolesterola i trombocitnog serotonina u negativnoj korelaciji. U zdravih muškaraca i u bolesnika (muškaraca u maničnoj fazi BAP te muškaraca u depresivnoj fazi BAP) koncentracija trombocitnog serotonina nije bila u značajnoj korelaciji sa niti jednim od 4 istraživana lipida. Iako je u naših psihotičnih maničnih bolesnika koncentracija trombocitnog serotonina bila značajno viša, a kolesterola značajno niža, korelacije među njima nije bilo. Za razliku od Smith and Batteridge, (1997), naša cjelokupna studijska populacija nije imala povišenu razinu kolesterola. S druge strane,

naši su rezultati u skladu s rezultatima da nema značajne korelacije između koncentracije 5-HIAA u cerebrospinalnom likvoru i kolesterola u serumu, kod zdravih osoba, agresivnih i neagresivnih osoba te alkoholičara s ranim ili kasnim nastankom alkoholizma (Hibbeln i sur, 2000). U navedenoj studiji, međutim, nije naveden spol ispitanika (Hibbeln i sur, 2000). Naši rezultati također su u skladu s rezultatima Alvarez i sur, (1999), koji u skupini od 17 bolesnika nakon pokušaja suicida i 17 zdravih osoba (od kojih je u svakoj skupini bilo po 14 muškaraca) nisu pronašli značajnu korelaciju između koncentracije trombocitnog serotonina i kolesterola, iako su bolesnici nakon pokušaja suicida imali koncentraciju i kolesterola i trombocitnog serotonina značajno nižu u odnosu na zdravu kontrolu (Alvarez i sur, 1999). Koncentracija trombocitnog serotonina bila je snižena u bolesnika sa hiperkolesterolemijom i između koncentracije trombocitnog serotonina i serumskog kolesterola je postojala značajna negativna korelacija (Smith and Batteridge, 1997; Ogawa i sur, 2000), za razliku od naših bolesnika, koji nisu imali hiperkolesterolemiju. Nadalje, neki drugi parametri povezani sa serotoninским sustavom mogu biti povezani sa razinom kolesterola, poput gena za serotoninски transporter (5-HT transporter (5-HTT)) (Comings i sur, 1999). Međutim, u našoj studiji, pozitivna korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i kolesterola utvrđena je u zdravih žena i žena u depresivnoj fazi BAP. Na osnovi svega navedenog možemo pretpostaviti da koncentracija serumskog kolesterola, u zdravih žena i u žena u depresivnoj fazi BAP-a, u složenim međudjelovanjima zajedno sa drugim procesima, ima određenog utjecaja na koncentraciju trombocitnog serotonina. Odnos koncentracije kolesterola i serotoninского sustava vrlo je složen (Papakostas i sur., 2004B). U zdravih žena, s normalnom razinom kolesterola i serotonina, kao i u žena sa BAP depresijom, postoji pozitivna korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i kolesterola. U muškaraca nije bilo takve korelacije niti u jednoj od 4 naše istraživane skupine.

#### **8.4. AKTIVNOST TROMBOCITNE MAO U MANIČNIH BOLESNIKA**

U novijoj literaturi konzistentno se opisuje inhibicija enzima MAO B enzima dimom cigarete, a ovisno o broju popušanih cigareta (Berlin i sur, 1995; Whitfield i sur, 2000;

Berlin i sur, 2000; reviewed in Fowler i sur, 2003). Budući je skupina maničnih bolesnika u odnosu na zdravu skupinu imala veći udio pušača, kao i teških pušača, u skladu s navedenom literaturom očekivali smo sniženu aktivnost MAO B u naših maničnih bolesnika. Suprotno pretpostavci, razliku nismo našli. Možemo pretpostaviti da manični bolesnici imaju povišenu aktivnost MAO B, koja se “normalizira” pušenjem cigareta. U prilog ovoj pretpostavci govore i rezultati Sofuoglu i sur., (1995), koji su utvrdili da su bolesnici s dijagnozom BAP u remisiji, a nakon što im je terapija litijem bila ukinuta prije najmanje tri tjedna, imali povišenu aktivnost trombocitne MAO u odnosu na zdravu kontrolu. Isti su bolesnici, prije ukidanja terapije litijem, imali jednaku aktivnost trombocitne MAO kao i zdrava kontrola. Stoga su autori zaključili da terapija litijem „normalizira“ aktivnost MAO u bolesnika sa BAP (Sofuoglu i sur, 1995). Obzirom da su bolesnici s dijagnozom BAP češće pušači u odnosu na zdrave osobe (Gonzalezpinto i sur, 1998; Itkin i sur, 2001), a pušenje cigareta inhibira aktivnost trombocitne MAO (Berlin i sur, 1995; Fowler i sur, 2003), za očekivati je da oni imaju sniženu aktivnost MAO. Naši manični bolesnici imali su negativnu korelaciju između zbroja bodova na YMRS i aktivnosti trombocitne MAO. Također smo utvrdili negativnu korelaciju između broja bodova na pitanju broj 8 ljestvice YMRS, koji označuje prisutnost psihičkih sadržaja, i aktivnosti trombocitne MAO. Drugim riječima, što su naši manični bolesnici bili bolesniji, to su imali nižu aktivnost trombocitne MAO.

Međutim, za ovu pretpostavku nismo našli podlogu u literaturi (Takakashi, 1977). Pušači su u odnosu na nepušače u našoj studiji imali samo beznačajno sniženu aktivnost trombocitne MAO, pa možemo pretpostaviti da je možda razina značajnosti nije postignuta jer je broj ispitanika bio premali. Slijedeći čimbenik koji nismo bili u mogućnosti kontrolirati jest konzumacija alkohola, koja je česta u maničnih bolesnika, pogotovo muških (Raymont i sur, 2003, Kawa i sur, 2005). Konzumaciju alkohola, ali i drugih sredstava ovisnosti pred hospitalizaciju ne možemo do kraja isključiti, jer podaci dobiveni od maničnih bolesnika nisu uvijek pouzdani, a i obitelj često nema dovoljno saznanja o ponašanju maničnog bolesnika. Međutim, ovisnosti o alkoholu u anamnezi (Snell i sur, 2002) kao i prvi tjedan nakon prestanka uzimanja alkohola (Esel i sur, 2002) bili su povezani sa sniženom aktivnošću MAO B. Stoga, ako su naši bolesnici i

konzumirali alkohol pred hospitalizaciju, za pretpostaviti bi bilo da imaju sniženu, a ne, kao naši bolesnici, nepromijenjenu aktivnost MAO-B.

U uzorku naših maničnih bolesnika, aktivnost trombocitne MAO bila je u pozitivnoj korelaciji sa razinom kolesterola i TG a u negativnoj korelaciji sa razinom HDL. Prema našim saznanjima, još nije provedena niti jedna studija koja bi istodobno mjerila te uspoređivala koncentracije trombocitne MAO i serumskih lipida. Stoga razloge takvih rezultata ne možemo objasniti na osnovi postojeće literature.

### **8.5. AKTIVNOST TROMBOCITNE MAO U BOLESNIKA SA DEPRESIVNOM FAZOM BAP-A I PDP-OM**

Nismo utvrdili značajne razlike u aktivnosti trombocitne MAO između bolesnika i bolesnica u depresivnoj fazi BAP i zdravih ispitanika. U psihijatrijskim poremećajima utvrđena je snižena aktivnost MAO kao pokazatelj pojačane vulnerabilnosti za razvoj alkoholizma, zlorabe sredstava ovisnosti i antisocijalnog ponašanja (Oreland, 2004). Sa druge strane, povišena aktivnost MAO utvrđena je u neurodegenerativnih bolesti, kao što su Alzheimerova bolest, Huntingtonova korea, Parkinsonova bolest (za pregled, molim vidjeti Oreland i sur, 2004).

### **8.6. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA U BOLESNIKA S DEPRESIVNOM FAZOM BAP-A**

Nismo potvrdili našu pretpostavku o povišenoj koncentraciji trombocitnog serotonina u bolesnika s depresivnom fazom BAPa. Niti muškarci, niti žene u depresivnoj fazi BAPa nisu imali razliku u koncentraciji trombocitnog serotonina u odnosu na pripadajuću zdravu kontrolu. Pretpostavku smo postavili na osnovi rezultata objavljenih studija (Takakashi, 1977; Wirz-Justice i Puhlinger, 1978; Stahl i sur, 1983; Shiah i sur, 1999). U svim istraživanjima bio je uključen relativno mali broj bolesnika (od 7 do 12 bolesnika sa BAP depresijom). Studija Shiah i sur, (1999), koja je izvijestila o povišenoj koncentraciji trombocitnog serotonina u skupini bolesnika sa BAP I i BAP II depresijom, doživjela je

kritike. Franke i sur, (2000), su primijetili da je srednja vrijednost trombocitnog serotonina u radu Shiah i sur., (1999) zapravo povišena radi jedne ekstremno visoke vrijednosti („statistical outlier“) trombocitnog serotonina koja je izmjerena u jednog bolesnika sa depresivnom fazom BAP tipa II. U istom radu autori (Franke i sur, 2000) su prikazali vlastite rezultate dobivene na maloj skupini od 8 bolesnika sa BAP depresijom tipa I, koji nisu imali razliku u koncentraciji trombocitnog serotonina u odnosu na zdravu kontrolu, ali su imali izrazito veliku varijabilnost koncentracija trombocitnog serotonina, u odnosu na zdravu kontrolu (koeficijent varijabilnosti bio je 52%, a u zdravoj kontroli 28.4%). Srednje vrijednosti se, međutim, nisu razlikovale između skupine bolesnika sa BAP depresijom tipa I i zdrave kontrole (Franke i sur, 2000), što je u skladu sa našim rezultatima. U studiji Stahl i sur., (1983) uključeni su samo muškarci u depresivnoj fazi BAP-a, koji su imali značajno povišenu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na zdravu kontrolu. U našoj studiji, koncentracija trombocitnog serotonina u muškaraca i žena u depresivnoj fazi BAPa nije se razlikovala prema zdravoj kontroli. Obzirom da je povišena koncentracija trombocitnog serotonina izmjerena u bolesnika sa različitim psihijatrijskim dijagnozama, a koji su imali psihotična obilježja (Stahl i sur, 1983; Mück-Šeler i sur, 1991; Mück-Šeler i sur, 1996; Meszaros i sur, 1998; Mück-Šeler i sur, 1999; Mück-Šeler i sur, 2004), moguće je da je koncentracija trombocitnog serotonina u studijama Takakashi, (1977), Wirz-Justice i Puhlinger, (1978), Stahl i sur, (1983) bila povišena radi prisutnosti jednog dijela bolesnika sa psihotičnim obilježjima. Međutim, u tekstu navedenih studija nije navedeno da li su bolesnici imali psihotična obilježja u sklopu depresivne epizode BAPa. Stoga ne možemo isključiti da razlika između naših rezultata potječe i od činjenice da niti jedan od naših bolesnika sa BAP nije imao psihotična obilježja, za razliku od naših BAP bolesnika u maničnoj fazi, među kojima je značajan broj imao maniju sa psihotičnim obilježjima. Naši rezultati u skladu su sa rezultatima drugih istraživanja, koji ukazuju na češću prisutnost psihotičnih obilježja u maniji nego u depresiji, kod bolesnika sa BAP (Carlson i Strober, 1979; Black i Nasrallah, 1989).

Nadalje smo usporedili vrijednosti trombocitnog serotonina između BAP bolesnika u maničnoj fazi bolesti i BAP bolesnika u depresivnoj fazi bolesti. Muškarci u maničnoj fazi BAP su imali višu koncentraciju trombocitnog serotonina od muškaraca u

depresivnoj fazi BAP. Žene u maničnoj fazi BAP-a su imale višu koncentraciju trombocitnog serotonina od žena u depresivnoj fazi BAP-a. U muških bolesnika sa BAP-om se ova razlika može pokušati objasniti činjenicom da je dio bolesnika sa psihotičnim obilježjima manije imao povišenu koncentraciju trombocitnog serotonina, dok niti jedan bolesnik u depresivnoj fazi nije imao psihotična obilježja. U skladu sa pretpostavkom da osobe sa psihozom imaju povišenu koncentraciju trombocitnog serotonina, možemo pretpostaviti da razlika između srednjih vrijednosti koncentracija trombocitnog serotonina između muškaraca u maničnoj i depresivnoj fazi BAPa potječe od razlike u postojanju psihotičnih obilježja. Međutim, razlika u koncentraciji trombocitnog serotonina utvrđena je i između žena u maničnoj i depresivnoj fazi BAPa. Obzirom da su samo dvije žene u maničnoj fazi, a niti jedna u depresivnoj fazi, imale psihotična obilježja, razlika u koncentraciji trombocitnog serotonina se u žena sa BAP-om ne može pripisati postojanju psihotičnih obilježja. Ograničenje ove usporedbe je činjenica da koncentracija trombocitnog serotonina u maničnoj i depresivnoj fazi BAP-a nije izmjerena u istih bolesnika.

## **8.7. KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA U BOLESNIKA SA PDP-OM**

Pretpostavku o sniženoj koncentraciji trombocitnog serotonina u bolesnika sa PDP potvrdili smo samo djelomično. Dok su muškarci sa PDP imali sniženu koncentraciju trombocitnog serotonina u odnosu na zdrave muškarce, žene sa PDP su imali istu koncentraciju trombocitnog serotonina kao i zdrave žene. Naši rezultati ukazuju na razlike po spolu. Međutim, većina ranijih studija koje su izvijestile o sniženoj koncentraciji trombocitnog serotonina u bolesnika sa depresijom, uključivale su depresivne bolesnika oba spola, ali rezultate nisu analizirali prema spolu (Maurer-Spurej i sur, 2004). Nadalje, mi nismo uključivali suicidalne bolesnike, a upravo se snižena koncentracija trombocitnog serotonina povezuje sa suicidalnošću (Mann i sur, 1992; Mück-Šeler i sur, 1996).

## **8.8. KONCENTRACIJA SERUMSKIH LIPIDA U BOLESNIKA SA PDP-OM**

Nismo potvrdili našu pretpostavku o sniženoj koncentraciji serumskog kolesterola u bolesnika sa PDP. Niti muškarci, a niti žene sa PDP, nisu imali razliku u razini koncentraciji serumskog kolesterola u odnosu na zdravu kontrolu. Razlika nije dobivena niti u koncentraciji serumskog LDLa, što je i razumljivo, obzirom na vrlo visoku korelaciju između koncentracije serumskog kolesterola i serumskog LDLa, koju smo izmjerili u svim istraživanim skupinama. Mi smo, nadalje, iz našeg istraživanja isključili suicidalne bolesnike, a literaturni podaci ukazuju da je kolesterol niži u suicidalnih nego u nesuicidalnih psihijatrijskih pacijenata (Alvarez i sur, 1999A; Sarchiapone i sur, 2001; Tripodidakis i sur, 2002; Lee i Kim, 2003).

Zanimljive smo rezultate dobili sa koncentracijom serumskog HDL-a. Žene u depresivnoj fazi BAP-a, i žene sa PDP su imale sniženu koncentraciju HDL u odnosu na zdrave žene. Nije bilo razlike među muškarcima sa PDP, u depresivnoj fazi BAP-a te zdravih muškaraca. Zdravi pak muškarci su imali značajno nižu koncentraciju HDL u odnosu na zdrave žene. Rezultati su u skladu sa ranije utvrđenom činjenicom da muškarci imaju nižu koncentraciju serumskog HDL u odnosu na žene (Zhang i sur, 2005). Stoga su muškarci sve tri skupine imali jednako nisku koncentraciju serumskog HDL kao i žene u depresivnoj fazi BAP-a i sa PDP, a u odnosu na zdrave žene. Žene sa PDP i u depresivnoj fazi BAP su imale normalnu razinu kolesterola uz sniženu razinu HDL. Naši su rezultati su u skladu sa rezultatima Horsten i sur., (1997), koji su izvijestili o negativnoj povezanosti depresivnih simptoma i koncentracije HDL u zdravih žena srednje dobi. Horsten i suradnici (1997) nisu, međutim, utvrdili povezanost između depresivnih simptoma i razine ukupnog kolesterola. S druge strane, Pozzi i sur, (2003), na velikom uzorku od čak 2051 zdravih osoba, nisu našli povezanost između razine ukupnog kolesterola, HDL, LDL i TG te depresivnosti. Međutim, Pozzi i sur, (2003) su u istraživanje uključili samo muške osobe. Obuhvativši rezultate navedenih studija i naše rezultate, možemo zaključiti da depresivne žene (žene sa dijagnozom PDP i žene u depresivnoj fazi BAP) imaju sniženu razinu HDL u odnosu na zdrave žene, a da je, također samo u žena, prisutna povezanost depresivnosti i razine HDL. Također možemo

zaključiti da u muškaraca nema takve povezanosti. Naši rezultati su u skladu i sa pretpostavkom koju su postavili Maes i sur., 1997, da depresivni bolesnici sa normalnom (ili sniženom) razinom kolesterola imaju sniženu razinu HDL, što ukazuje na smanjenu eliminaciju kolesterola iz organizma (poremećeni tzv. obrnuti transport kolesterola putem HDL). Autori su nadalje nagađali da smanjena eliminacija kolesterola može dovesti do porasta razine kolesterola u membrani neurona te posljedično do poremećaja funkcije serotoniniskog sustava (Maes i sur, 1997). U prilog ovoj pretpostavci govore i znanstveni dokazi da je niska razina HDL povezana sa sniženom aktivnošću centralnog serotoniniskog sustava (Buydens-Branchey i sur, 2000). Nadalje, dok nije bilo značajne korelacije između koncentracije ukupnog kolesterola i 5-HIAA u likvoru u bolesnika nakon pokušaja suicida, pozitivna korelacija je utvrđena između koncentracije HDL i 5-HIAA u likvoru (Engstrom i sur, 1995). Zanimljivo je da je u zdravih muškaraca i žena koncentracija HDL bila u značajnoj negativnoj korelaciji sa količinom kortizola izlučenog u 24 satnom urinu (Fraser i sur, 1999). A upravo se poremećaj u regulaciji sekrecije kortizola nalazi u velikom dijelu depresivnih bolesnika, u odnosu na zdrave osobe (Jakovljević i sur, 1991). Nije, međutim, bilo značajne korelacije između koncentracije ukupnog kolesterola i količine izlučenog kortizola (Fraser i sur, 1999). Ove studije upućuju prije na poremećaj koncentracije HDL, nego ukupnog kolesterola, kao mogućeg perifernog pokazatelja u poremećajima raspoloženja (Engstrom i sur, 1995; Horsten i sur, 1997; Maes i sur, 1997; Fraser i sur, 1999). Osim pretpostavljene složene interakcije između kolesterola i serotoniniskog sustava, kolesterol ima vrlo važnu ulogu u organizmu. Kolesterol je prekursor svih steroidnih hormona: progestina, mineralokortikoida, glukokortikoida i spolnih hormona (White, 1994).

## **8.9. BAZALNA KONCENTRACIJA TROMBOCITNOG SEROTONINA I ODGOVOR NA ANTIDEPRESIVE**

Potvrdili smo pretpostavku da bolesnici sa višom bazalnom koncentracijom trombocitnog serotoninina imaju lošiji odgovor na liječenje paroksetinom. Podskupina bolesnika koji nisu imali dobar terapijski odgovor ("nonresponder") na terapiju paroksetinom je imala značajno višu bazalnu koncentraciju trombocitnog serotoninina u odnosu prema zdravoj

kontroli, te prema ostalim bolesnicima, koji su imali dobar terapijski odgovor na paroksetin, kao i prema bolesnicima koji jesu i koji nisu imali dobar terapijski odgovor na tianeptin. Naši rezultati o povišenoj vrijednosti trombocitnog serotonina u «nonrespondera» na paroksetin u skladu su sa rezultatima skupine Figueras i sur, (1999), Lestra i sur, (1998), i Goodnick i sur, (1995). Zaključno se može reći da povišena koncentracija trombocitnog serotonina može biti faktor rizika za lošiji, ili odgođeni odgovor na terapiju antidepresivima (Lestra i sur, 1998), pogotovo iz skupine SSRI (Perez i sur, 1998) te pretpostavljamo da bi određivanje bazalne koncentracije trombocitnog serotonina moglo biti korisno za donošenje odluke koji antidepresiv propisati (Lestra i sur, 1998). Također se pretpostavlja da «nonresponderi» imaju povećanu učinkovitost serotoninskog transportera (Perez i sur, 1998) što može dovesti do povišene koncentracije serotonina u trombocitima i do rezistencije na terapiju SSRI (Perez i sur, 1998). U prilog tome govori i činjenica da je pronađena značajna korelacija između povišene vrijednosti afiniteta za vezanje [ $^3\text{H}$ ] imipramina na membrane trombocita i lošeg odgovora na fluoksetin (Castrogiovanni i sur, 1995). Dok se u trombocitima depresivnih bolesnika nalazi smanjeni broj (Rosel i sur, 1999) i gustoća (Ellis and Salmond, 1994) veznih mjesta za of [ $^3\text{H}$ ] Imipramine i [ $^3\text{H}$ ] paroksetin (Nemeroff i sur., 1994; Alvarez i sur, 1999), čini se da postoji podskupina depresivnih bolesnika koji imaju povećanu, a ne sniženu, funkciju serotoninskog transportera i možda upravo možda ova skupina bolesnika ima smanjeni terapijski odgovor na terapiju SSRI. Neke studije međutim nisu pronašle razliku između bazalne koncentracije trombocitnog serotonina i terapijskog odgovora na fluoksetin (Ko i sur, 1997; Alvarez i sur, 1999) i klomipramin (Alvarez i sur, 1999) između «respondera» i «nonrespondera».

Razlozi za različite rezultate između naše i gore navedenih studija mogu biti premali uzorak, prekratki period ispiranja od prethodne terapije, neprepoznata psihotična ili bipolarna obilježja poremećaja, te nedovoljni farmakološki učinak. Međutim, Figueras i sur., (1999), su izvijestili o povezanosti povišene koncentracije trombocitnog serotonina i lošeg terapijskog odgovora na većem broju bolesnika i nakon dužeg perioda ispiranja od najmanje 8 tjedana. Nadalje, ukoliko je prethodna terapija utjecala na koncentraciju trombocitnog serotonina, tada bi koncentracija trombocitnog serotonina trebala biti snižena, a ne povišena, ukoliko su bolesnici ranije liječeni SSRI ili klomipraminom (Ko i

sur, 1999, Mück-Šeler i sur, 1991B; Maurej-Spurej i sur, 2004), odnosno, nepromijenjena ako su uzimali maprotilin (Ko i sur, 1999, Mück-Šeler i sur, 1991B) ili trazodon (Mück-Šeler i sur, 1991). Među antidepresivima, jedino je moklobemid doveo do povećanja koncentracije trombocitnog serotonina (Lestra i sur, 1998), ali niti jedan od naših bolesnika nije uzimao moklobemid prije uključivanja u studiju.

Nadalje, povišena koncentracija trombocitnog serotonina izmjerena je u bolesnika sa psihotičnom depresijom, u usporedbi s bolesnicima sa nepsihotičnom depresijom (Mück-Šeler i sur, 1991; Mück-Šeler i sur, 1996). Stoga bi povišena koncentracija trombocitnog serotonina u naših bolesnika mogla biti posljedica neprepoznate psihotične depresije, a do izostanka učinka došlo bi jer primjena SSRI u monoterapiji nije dovoljno učinkovita u liječenju psihotične depresije (Braus i sur, 2000).

Lošiji terapijski odgovor u skupini depresivnih bolesnika sa povišenom koncentracijom trombocitnog serotonina ne može se pripisati nedovoljnom farmakološkom učinku. Naime, u dijelu naših bolesnika, čije rezultate smo objavili u radu Mück-Šeler i sur, (2002), nije bilo razlike u razini trombocitnog serotonina izmjerenoj nakon 4 tjedna terapije paroksetinom, između bolesnika sa dobrim i lošim terapijskim odgovorom na terapiju paroksetinom. U obje skupine koncentracija trombocitnog serotonina bila je podjednako snižena nakon 4 tjedna uzimanja paroksetina. Naime, Norman i sur., (2004), su pokazali da su bolesnici sa dobrim odgovorom na paroksetin imali višu koncentraciju paroksetina u plazmi sedmog dana terapije, dok u kasnijem tijeku liječenja paroksetinom nije više bilo razlike u koncentraciji paroksetina između bolesnika sa dobrim i lošim odgovorom na paroksetin. Obzirom mi nismo mjerili koncentraciju paroksetina, ne možemo isključiti mogućnost da su i naši bolesnici sa dobrim odgovorom na paroksetin imali više početne terapijske koncentracije paroksetina.

Nismo pronašli razliku u težini depresije prije početka liječenja, između bolesnika sa dobrim i lošim odgovorom na paroksetin, odnosno, nije bilo razlike u zbroju bodova na HAMD-17 ljestvici. Slično su izvijestili i drugi autori (Normann i sur, 2004). Iz navedenih rezultata proizlazi da odgovor na paroksetin ne ovisi o težini depresije. Jednako tako nismo pronašli razliku između dobi bolesnika i odgovora na paroksetin.

Za razliku od odgovora na paroksetin, nije bilo razlike u bazalnoj koncentraciji trombocitnog serotonina između bolesnika sa dobrim i lošim odgovorom na tianeptin. Mehanizam djelovanja tianeptina različit je od paroksetina.

## **8.10. BAZALNA KONCENTRACIJA SERUMSKIH LIPIDA I ODGOVOR NA ANTIDEPRESIVE**

Potvrdili smo pretpostavku da bolesnici sa višom bazalnom koncentracijom serumskog kolesterola imaju lošiji odgovor na terapiju paroksetinom. Podskupina bolesnika koji su imali loš terapijski odgovor na paroksetin imala je značajno višu bazalnu koncentraciju serumskog kolesterola u odnosu prema zdravoj kontroli te na bolesnike, koji su imali dobar terapijski odgovor na paroksetin. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima dvije studije koja su uspoređivale koncentraciju bazalnog serumskog kolesterola i odgovora na drugi SSRI, fluoksetin (Sonawala i sur., 2002; Iosifescu i sur, 2005). Dok je hiperkolesterolemija bila povezana sa lošim terapijskim odgovorom, ostali kardiovaskularni rizični faktori poput dobi, pušenja, obiteljske anamneze kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i dijabetesa, nisu bili povezani sa odgovorom na terapiju fluoksetinom (Iosifescu i sur, 2005). Također je ista skupina autora u izvijestila o povišenoj razini kolesterola u bolesnika koji su imali loš odgovor na terapiju nortriptilinom, u odnosu na bolesnike koji su imali dobar odgovor na terapiju fluoksetinom (Papakostas i sur, 2003). U obje studije nisu bili uključeni zdravi ispitanici (Sonawala i sur, 2002; Papakostas i sur, 2003). Stoga naši rezultati predstavljaju daljnji doprinos ovom problemu, jer ukazuju da osobe sa dobrim odgovorom na paroksetin imaju vrijednosti kolesterola slične kao i zdravi ispitanici, dok osobe sa lošim odgovorom na paroksetin imaju višu koncentraciju kolesterola i u odnosu na zdrave ispitanike i u odnosu na osobe sa dobrim odgovorom na paroksetin.

Utvdili smo također da su bolesnici koji su imali loš odgovor na terapiju paroksetinom imali višu bazalnu razinu TG u odnosu i na bolesnike koji su imali dobar odgovor na terapiju paroksetinom i na zdrave ispitanike. Naši rezultati su u skladu s jedinom do sada objavljenom studijom koja je istraživala razinu TG i odgovor na antidepresive (Papakostas i sur, 2003). Autori su utvrdili da su bolesnici s lošim odgovorom na

nortriptilin imali višu bazalnu koncentraciju TG u odnosu na bolesnike koji su imali dobar odgovor na fluoksetin (Papakostas i sur, 2003). Međutim, u navedenom radu uspoređivani su antidepresivi sa dva različita mehanizma djelovanja, odnosno, nortriptilin, koji je inhibitor ponovne pohrane noradrenalina, sa fluoksetinom, koji je inhibitor ponovne pohrane serotonina. Osobe sa lošim terapijskim odgovorom na nortriptilin su također imale veću tjelesnu težinu, te klinički beznačajnu veću težinu simptoma na HAMD-17 skali (Papakostas i sur, 2003). Općenito, bolesnici u navedenoj studiji bili su ambulantni, te je težina simptoma, mjerena HAMD-17 ljestvicom, i u «respondera» i u «nonrespondera» bila manja nego u naših bolesnika (21.4 i 19.2 u Papakostas i sur, (2003), a 26.1 i 27.4 u našoj studiji, u «respondera» i «nonrespondera»). Mi nismo pronašli razliku u težini simptoma depresije prije terapije, mjereno HAMD-17 ljestvicom, između osoba koje su kasnije imale dobar te koje su imale loš terapijski odgovor na paroksetin. Naši rezultati su u skladu sa brojnim studijama koje su pokazale da odgovor na terapiju paroksetinom, ali i drugim antidepresivima, ne ovisi o težini kliničke slike prije početka liječenja.

Prihvatimo li, na osnovu naših rezultata i rezultata drugih autora, pretpostavku o povišenoj koncentraciji kolesterola u depresivnih bolesnika koji imaju loš terapijski odgovor na antidepresive, postavlja se pitanje koji su razlozi za to. U literaturi je postavljeno nekoliko pretpostavki, vidi Papakostas i sur, (2004). Jedna od njih je i pretpostavka o tzv. vaskularnoj depresiji, koja je uzrokovana malim lakunarnim lezijama u prefrontalnom području, koje se nalaze u depresiji koja ima loš terapijski odgovor (Alexopoulos i sur, 1997). Navedene promjene mogu se očekivati u starijih bolesnika, sa duže vrijeme prisutnom hiperkolesterolemijom, koji imaju prisutne i druge faktore rizika za cerebrovaskularnu bolest, poput hipertenzije i dijabetesa.

Druga je pretpostavka da višak kolesterola djeluje nepovoljno na funkciju serotoniniskog sustava. U prilog ove pretpostavke govore rezultati studije Papakostas i sur. (2003B), o oslabljenoj sekreciji kortizola na D,L-fenfluraminsku probu u depresivnih bolesnika sa hiperkolesterolemijom, u odnosu na depresivne bolesnike koji nisu imali povišenu razinu kolesterola (Papakostas i sur, 2003B). Nadalje, bolesnici s depresijom koji su imali napade bijesa imali su također povišenu razinu kolesterola u odnosu na bolesnike koji nisu imali napade bijesa (Fava i sur, 1996), a depresivni bolesnici sa napadima bijesa su,

s druge strane, imali oslabljeni prolaktinski odgovor na D,L-fenfluramin (Fava i sur, 2000). Na osnovi ovih indirektnih pokazatelja postavljena je pretpostavka da i povišena, i snižena razina kolesterola mogu biti povezane sa serotonergičkom disfunkcijom (Papakostas i sur, 2004).

Međutim, nismo opazili razliku u koncentraciji serumskog kolesterola između bolesnika sa dobrim i lošim terapijskim odgovorom na tianeptin. Sa druge strane, nije bilo razlike u indeksu tjelesne mase, dobi, i koncentraciji serumskog kolesterola, između skupina liječenih paroksetinom i tianeptinom. Tianeptin djeluje također na serotonininski sustav, ali na suprotan način od paroksetina. Obzirom da podskupina bolesnika sa višom koncentracijom kolesterola nije imala lošiji odgovor na tianeptin, možemo pretpostaviti da bi tianeptin mogao biti antidepresiv izbora u bolesnika sa višim vrijednostima kolesterola. Međutim, ova je pretpostavka vrlo preliminarna, obzirom na mali broj bolesnika liječenih tianeptinom. Također je moguće da tianeptin svoj učinak zapravo i ne ostvaruje putem serotoniniskog transportera, na što i ukazuju novija istraživanja. Dok bi pojačanje unosa serotonina mogao biti samo slučajan nalaz, antidepresivni učinak se zapravo ostvaruje sprečavanjem štetnog učinka povišene koncentracije kortizola. Povezujući rezultate drugih autora (Sonawala i sur., 2002) sa rezultatima naše studije, možemo pretpostaviti da antidepresivi koji spadaju u skupinu SSRI imaju slabiji učinak u bolesnika sa višim vrijednostima kolesterola, dok učinak tianeptina nije povezan sa bazalnim vrijednostima kolesterola. Međutim, bolesnici sa lošim odgovorom na tianeptin su imali više vrijednosti TG u odnosu na bolesnike sa dobrim odgovorom na tianeptin. Bolesnici sa lošim odgovorom na paroksetin u našoj studiji, te sa lošim odgovorom na nortriptilin, u studiji Papakostas i sur, (2003), također su imali više vrijednosti TG od pripadajuće skupine sa dobrim odgovorom na antidepresiv. Zaključno, bolesnici sa višim vrijednostima TG su imali loš odgovor na tri antidepresiva sa različitim mehanizmima djelovanja (paroksetin, tianeptin i nortriptilin) (Papakostas i sur, 2003). Stoga možemo pretpostaviti da bolesnici sa višim vrijednostima kolesterola imaju lošiji odgovor na antidepresive iz skupine SSRI, dok bolesnici sa višim vrijednostima TG imaju lošiji odgovor na antidepresive općenito. Pretpostavka je u skladu sa studijom koja je pokazala da bolesnici sa terapijski rezistentnom depresijom imaju povišenu razinu TG (Papakostas i sur, 2002). Mi smo u našoj studiji pratili samo antidepresivni učinak u prvih 4 tjedana

terapije. Nije poznato da li je učinak paroksetina i/ili tianeptina samo odgođen u bolesnika koji su imali loš odgovor u prva 4 tjedna terapije. Na primjer, depresivni bolesnici koji su imali SS ili SL polimorfizam serotoninskog transportera imali su kasnije poboljšanje na liječenje paroksetinom nego bolesnici sa LL genotipom (Pollock i sur, 2000). Druga je mogućnost da se radi o podskupini bolesnika koji uopće ne reagiraju na monoterapiju navedenim antidepresivima. Također se postavlja pitanje (pretpostavka budućih istraživanja), da li normalizacija vrijednosti kolesterola i/ili TG dovodi do promjene terapijskog učinka antidepresiva.

## **9. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA**

Naše bolesnike nismo analizirali obzirom na konzumaciju alkohola, a kako je poznato, bolesnici u maničnoj fazi BAPa često konzumiraju alkohol. U literaturi se nalaze podaci da muške i ženske osobe koje su ovisne o alkoholu imaju sniženu koncentraciju trombocitnog serotoninina u odnosu na zdrave ispitanike (Schmidt i sur, 1997; Pivac i sur, 2004). Stoga pretpostavljamo da bi u naših ispitanika konzumacija alkohola bila povezana sa sniženom, a ne sa povišenom koncentracijom trombocitnog serotoninina, posebice u muškaraca s dijagnozom manije sa psihotičnim obilježjima.

Nadalje, iz literature je dobro poznata činjenica da redovna konzumacija alkohola povisuje koncentraciju HDL (De Oliviera i sur., 2000, Sillanauke i sur, 2000). Međutim, nije moguće isključiti činjenicu da su naši bolesnici tijekom manične epizode povremeno konzumirali alkohol, a nije poznato utječe li povremena konzumacija alkohola na sniženu aktivnost trombocitne MAO i povišenu koncentraciju HDL.

Nismo mjerili veličinu tjelesne aktivnosti te količinu i vrstu hrane koju su bolesnici uzimali. Nedavna promjena tjelesne težine ispitanika bila je kriterij za neuključivanje bolesnika, no podatak je dobiven anamnestički. Anamnestički podaci dobiveni od maničnih bolesnika ne moraju biti uvijek pouzdani.

Kod bolesnika sa PDP-om, koje smo podijelili u skupine s dobrim, i s lošim odgovorom na paroksetin, odnosno, tianeptin, nismo provjeravali redovno uzimanje terapije. Stoga ne možemo isključiti mogućnost da je u nekih bolesnika i neredovito uzimanje terapije bilo uzrokom lošeg odgovora na terapiju. Dio bolesnika koji su prvi uključeni u studiju, prikazano je u radu Mück-Šeler i sur, (2002). Prikazano je 15 žena liječenih paroksetinom, u kojih je koncentracija trombocitnog serotoninina izmjerena i nakon 4 tjedna uzimanja paroksetina. U tih je bolesnica nakon 4 tjedna izmjerena značajno snižena koncentracija trombocitnog serotoninina u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja (Mück-Šeler i sur, 2002) Budući je paroksetin inhibitor aktivnog unosa serotoninina u trombocite, značajno snižena koncentracija trombocitnog serotoninina u bolesnica nakon 4 tjedna liječenje u odnosu na vrijednosti prije početka liječenja (Mück-Šeler i sur, 2002), ukazuje da su bolesnice uzimale paroksetin.

Ograničenje studije je i ograničeni broj ispitanika. Kriteriji za uključivanje nisu dozvoljavali uključivanje bolesnika koji su u posljednja dva tjedna uzimali psihofarmake

(osim malih doza benzodiazepina), tako da veliki broj bolesnika koji je hospitaliziran radi bipolarnog afektivnog poremećaja nije uključen u studiju upravo radi uzimanja psihofarmaka prije hospitalizacije. To se posebno odnosi na bolesnike s BAP depresijom, koji jako teško podnose simptome depresije te na prvi znak o mogućem javljaju depresije često sami počinju uzimati neki od antidepresiva, prije odlaska liječniku. Suprotno, BAP bolesnici u maniji svoje stanje često ne doživljavaju kao bolest, već odbijaju uzimanje lijekova za koje se boje da će skratiti trajanje za njih vrlo poželjnog euforičnog rasplodjenja. U istraživanje je stoga uključeno dvostruko više bolesnika u maničnoj fazi od onih u depresivnoj fazi BAPa.

Biokemijski pokazatelji mjereni su samo jednom, te nema podataka da li se oni mijenjaju u odnosu na kasnije psihičko stanje bolesnika. Nadalje, odredili smo koncentracije perifernih biokemijskih pokazatelja, za koje se još uvijek ne može sa sigurnošću odrediti u kolikoj mjeri odražavaju biokemijske promjene u SŽSu. Zbog toga nije moguće generalizirati naše rezultate.

## **10. ZAKLJUČCI**

1. Naši rezultati o povišenoj koncentraciji trombocitnog serotonina u psihotičnih maničnih bolesnika u odnosu na nepsihotične i zdrave ispitanike, predstavlja doprinos u istraživanju etiologije poremećaja raspoloženja. Na osnovi naših rezultata, i rezultata postojeće literature, stvorili smo pretpostavku da je koncentracija trombocitnog serotonina povišena u psihotičnih bolesnika bez obzira na dijagnozu.
2. U zdravih ispitanika potvrdili smo rezultate ranijih studija da je koncentracija trombocitnog serotonina ovisna o spolu, odnosno, da žene imaju nižu koncentraciju trombocitnog serotonina od muškaraca.
3. Aktivnost trombocitne MAO se ne razlikuje između zdravih muškaraca i žena, kao niti između skupina bolesnika s maničnom i depresivnom fazom BAP, i sa PDP.
4. Zdrave žene imaju značajno nižu koncentraciju TG i višu koncentraciju HDL u odnosu na zdrave muškarce, što potvrđuje od ranije poznatu činjenicu o povoljnijem profilu kardiovaskularnog rizika u zdravih žena u odnosu na zdrave muškarce. Zdrave žene su također imale višu koncentraciju HDL u odnosu na sve istraživane skupine bolesnika.
5. Žene s manijom, s BAP depresijom i s PDP imaju sniženu koncentraciju HDL u usporedbi sa zdravim ženama. Žene s BAP (u maničnoj, i u depresivnoj fazi) su također imaju povišenu razinu TG u odnosu na zdrave žene. Ovo je prvo istraživanje koncentracije lipida u BAP depresiji. U žena s manijom je pronađena snižena koncentracija HDL i povišena koncentracija TG što navodi na zaključak da i opažene promjene u koncentraciji lipida mogle predstavljati stalno obilježje (trait marker) u bolesnika s BAP.

6. Činjenica da su snižena koncentracija HDL, povišena koncentracija TG i depresivni simptomi faktori rizika za nastanak koronarne bolesti srca, smatramo da istraživanje faktora rizika za koronarnu bolest srca u žena sa BAP zaslužuje daljnja istraživanja.
7. Snižena koncentracija kolesterola mogla bi biti prolazno obilježje (state marker) manične faze BAP u muškaraca, što je pretpostavka i nekih ranijih studija.
8. Naši rezultati o povezanosti lošeg terapijskog odgovora na paroksetin sa povišenom koncentracijom trombocitnog serotoninina i serumskih lipida (kolesterola i TG) prije početka liječenja upućuje na pretpostavku da bi određivanje navedenim biokemijskih parametara moglo predvidjeti uspjeh lije eja paroksetinom. Za potvrdu, te moguću primjenu navedenih parametara u kliničkoj praksi, neophona su daljnja, dvostruko slijepa istraživanja.
9. U bolesnika liječenih tianeptinom opažena je samo povezanost lošeg terapijskog odgovora i više bazalne razine TG.
10. Naši rezultati potvrđuju pretpostavke da je povišena koncentracija kolesterola prisutna u bolenika koji imaju lo  terapijski odgovor na SSRI, dočim je povišena koncentracija TG povezna sa lošim terapijskim odgovorom na antidepressivnu terapiju općenito.

## **11. SAŽETAK/SUMMARY**

## **11.1 SAŽETAK**

Povratni depresivni poremećaj (PDP) i bipolarni afektivni poremećaj (BAP) najčešći su poremećaji raspoloženja. Njihova etiologija i liječenje se povezuje između ostaloga i s promjenama serotoninskog sustava i lipida. Dosadašnja istraživanja upućuju da bi prepoznavanje jednog ili više bioloških pokazatelja moglo pridonijeti postavljanju dijagnoze, razumijevanju etiologije i liječenju poremećaja raspoloženja. Glavni cilj ovog rada je bio odrediti periferne biokemijske pokazatelj (trombocitni serotonin, aktivnost trombocitne MAO, totalni kolesterol, HDL, LDL, TG) u bolesnika oba spola s dva najčešća oblika poremećaja raspoloženja: BAP (u maničnoj i depresivnoj fazi) i PDP, te u kontroloj skupini zdravih muškaraca i žena. Glavna hipoteza je bila da postoje razlike u biokemijskim pokazateljima u bolesnika s poremećajima raspoloženja u odnosu na zdravu kontrolu, koje bi pridonijele boljem razumijevanju njihove etiologije i liječenja.

Istraživanjem su bile obuhvaćene sljedeće skupine ispitanika starijih od 18 godina: a) 67 bolesnika (45 muškaraca, 22 žene) u maničnoj fazi BAP-a, b) 33 bolesnika (14 muškaraca, 19 žena) u depresivnoj fazi BAP-a, c) 68 bolesnika (34 muškaraca, 34 žena) sa PDP-om, d) 87 bolesnika sa PDP-om randomiziranih u skupine po 50 bolesnika liječenih paroksetinom (20 mg dnevno) i po 37 bolesnika liječenih tianeptinom (12.5 mg tri puta dnevno), e) 69 zdravih osoba (32 muškarca, 37 žena). Dijagnoze poremećaja raspoloženja su postavljene na osnovu kriterija Međunarodne klasifikacije bolesti, 10. revizija i prema Priručniku za dijagnostiku i statistiku mentalnih poremećaja Američkog udruženja psihijata, 4. revizija (DSM IV). Ispitanici nisu uzimali lijekove najmanje dva tjedna prije uključanja u istraživanja, osim malih doza benzodiazepina. U studiju su uključeni bolesnici sa Psihijatrijske klinike, KBC Zagreb uz odobrenje Etičkog povjerenstva. Bolesnici su bili bez drugim psihijatrijskih poremećaja i bez ranije poznate dislipidemije. Svi ispitanici su potpisali informirani pristanak. Biokemijski parametri su određeni na Institutu "Ruđer Bošković" (koncentracija trombocitnog serotonina i aktivnost trombocitne MAO) i u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb (serumski lipidi).

Rezultati su pokazali da manični bolesnici imaju značajno nižu koncentraciju serumskog kolesterola i LDL od one u zdravih osoba. U muških bolesnika sa psihotičnom manijom opažene je povišena koncentracija trombocitnog serotonina, te snižene vrijednosti serumskog kolesterola i LDL u odnosu na vrijednosti u nepsihotičnih maničnih bolesnika i u zdravoj muškoj kontroli.

Koncentracija HDL bila je značajno snižena u bolesnika s BAP u maničnoj i u depresivnoj fazi bolesti kao i u bolesnika sa PDP u odnosu na koncentraciju u zdravih žena. Bolesnice u maničnoj i depresivnoj fazi BAP-a imale su značajno povećanu koncentraciju TG u odnosu na zdravu kontrolu. Koncentracija kolesterola i LDL je bila podjednaka u svim skupinama bolesnica.

Koncentracija trombocitnog serotonina bila je značajno niža u muških bolesnika sa PDP-om u odnosu na koncentraciju trombocitnog serotonina u zdravih muškaraca. Nije opažene razlike u koncentraciji serumskih lipida između muškaraca s depresivnom fazom BAP-a i sa PDP-om, međusobno i u odnosu na zdravu kontrolu.

Aktivnost trombocitne MAO bila je podjednaka u svim skupinama ispitanika.

Bolesnici s lošim terapijskim odgovorom na paroksetin imali su značajno višu bazalnu koncentraciju trombocitnog serotonina te serumskog kolesterola i TG u odnosu na bazalnu koncentraciju trombocitnog serotonina, kolesterola i TG u bolesnika s dobrim terapijskim odgovorom i u zdravoj kontroli. Nismo pronašli razliku u koncentraciji trombocitnog serotonina između bolesnika s dobrim ili lošim terapijskim odgovorom na terapiju tianeptinom, i zdrave kontrole. Bolesnici sa slabim terapijskim odgovorom nakon 4 tjedna liječenja tianeptinom su imali značajno višu bazalnu koncentraciju serumskih TG u odnosu na koncentraciju TG u serumu zdravih osoba.

Na temelju naših rezultata možemo donijeti nekoliko zaključaka o značenju trombocitnog serotonina, trombocitne MAO i serumskih lipida u poremećajima ponašanja i njihovom liječenju. Povišena koncentracija trombocitnog serotonina u psihotičkih maničnih bolesnika zajedno s postojećim literaturnim podacima o povišenoj koncentraciji u drugim psihotičkim stanjima (psihotička depresija, shizofrenija) upućuje na zaključak da je povišena koncentracija trombocitnog serotonina karakteristika psihotičnih bolesnika bez obzira na dijagnozu.

Naši rezultati potvrđuju pretpostavke da bi snižena koncentracija kolesterola mogla biti prolazno obilježje (state marker) manične faze BAP u muškaraca. Snižena koncentracija HDL-a i povišena koncentracija TG-a mogla bi predstavljati stalno obilježje (trait marker) u bolesnika s BAP-om, dočim bi snižena koncentracija HDL-a također bila i obilježje žena sa PDP-om. Činjenica da su snižena koncentracija HDL-a i povišena koncentracija TG-a faktori rizika za nastanak koronarne bolesti srca, smatramo da navedene promjene upućuju na povećani rizik kardiovaskularnih poremećaja u žena sa poremećajima raspoloženja.

Naši rezultati o povezanosti lošeg terapijskog odgovora na paroksetin sa povišenom bazalnom koncentracijom trombocitnog serotonina i serumskih lipida (kolesterola i TG) navode na zaključak da rezultati o povezanost između terapijskog odgovora na antidepresive i bazalnih vrijednosti biokemijskih parametara zaslužuju buduća istraživanja. Ona bi mogla bi odgovoriti na pitanje da li bi određivanje ovih jednostavnih biokemijskih parametara bi se moglo koristiti u odabiru odgovarajuće antidepresivne terapije.

## **11.2 SUMMARY**

Major depressive disorder and bipolar disorder are the most frequent mood disorders. Potential biological markers are supposed to be helpful in the investigation the etiology of these disorders, as well as in the establishing the diagnosis and pharmacological treatment. Among others, serum lipid levels, platelet serotonin levels and platelet MAO activity are candidates for such a marker.

The main goal of the study was to determine peripheral biochemical markers (platelet serotonin concentration, platelet MAO activity, total serum cholesterol, HDL, LDL and triglyceride concentration) in males and females with: bipolar disorder depressed phase, bipolar disorder manic phase, recurrent depressive disorder and healthy males and females. We hypothesized that there were differences between aforementioned biochemical markers in patients with affective disorders. These findings could have contributed to better insight into etiology as well as to improve pharmacological treatment of affective disorders.

The study sample consisted of the following four groups of males and females, older than 18 years: a) 67 patients with bipolar disorder, currently in manic phase (45 males, 22 females), b) 33 patients with bipolar disorder, currently in depressed patients (14 males and 22 females), c) 68 patients with recurrent depressive disorder (34 males and 34 females), d) 87 patients with recurrent depressive disorder who were randomised to antidepressant treatment (50 patients were treated with paroxetine, 20 mg once daily, and 37 patients were treated with tianeptine, 12.5 mg three times daily), d) 69 healthy subjects (32 males and 37 females). All four groups have signed an informed consent document, which was approved by local Ethics Committee. All three patient groups were diagnosed according to both ICD-X and DSM-IV classifications. They were required to be free of psychotropic medication for at least previous 2 weeks, except for low-dose benzodiazepine treatment, which was allowed throughout the study. They had no other major psychiatric disorder, and no history of dyslipidemia. All participants have never been diagnosed with any lipid disorder. The patients were recruited from both outpatients

and inpatients in University Hospital Center Zagreb, Department of Psychiatry. Platelet serotonin level and platelet MAO activity were determined at Research Institute „Ruđer Bošković“, and serum lipid levels were determined at Biochemical laboratory of University hospital Center Zagreb.

Serum cholesterol and LDL values were significantly lower in male manic patients than in healthy controls. We have observed significantly higher platelet 5-HT concentration and significantly lower serum cholesterol and LDL values in male patients with psychotic mania than in both male nonpsychotic manic patients and healthy controls.

Significantly lower serum HDL-C values were observed in female patients with bipolar disorder in both manic and depressive episode and with major depressive disorder, compared to the healthy controls. Female patients with bipolar disorders in manic or depressive episodes had significantly higher TG values than healthy controls. There were no differences in cholesterol and LDL levels across all three groups of female patients.

Platelet serotonin level was significantly lower in males with major depressive disorder than in healthy males. We have found no differences in serum lipid levels between males in the depressed phase of bipolar disorder, males with major depressive disorder and healthy males.

Platelet MAO activity was similar in all four groups of participants.

Bolesnici s lošim terapijskim odgovorom na paroksetin imali su značajno višu bazalnu koncentraciju trombocitnog serotoninina te serumskog kolesterola i TG u odnosu na bazalnu koncentraciju trombocitnog serotoninina, kolesterola i TG u bolesnika s dobrim terapijskim odgovorom i u zdravoj kontroli. Nismo pronašli razliku u koncentraciji trombocitnog serotoninina između bolesnika s dobrim ili lošim terapijskim odgovorom na terapiju tianeptinom, i zdrave kontrole. Bolesnici sa slabim terapijskim odgovorom nakon 4 tjedna liječenja tianeptinom su imali značajno višu bazalnu koncentraciju serumskih TG u odnosu na koncentraciju TG u serumu zdravih osoba.

Nonresponders to paroxetine had significantly higher baseline platelet serotonin levels, cholesterol and triglyceride levels compared to both paroxetine responders and healthy controls. We observed no difference in baseline platelet serotonin levels between

tianeptine responders and nonresponders and healthy control group. Tianeptine nonresponders had significantly increased baseline triglyceride levels in comparison to healthy controls.

Several conclusions may be drawn from our study. First of all, given the increased platelet serotonin concentration in our sample of psychotic manic patients, and the literature reports of increased platelet serotonin levels in other psychotic disorders (psychotic depression, schizophrenia, dementia with psychotic features) we conclude that platelet serotonin levels might be increased in psychotic patients beyond the diagnosis

We have confirmed hypothesis that decreased cholesterol levels is state marker of manic phase in male patients with bipolar disorder. We hypothesize that decreased HDL levels and increased TG levels are state markers in female patients with bipolar affective disorder, at least in manic and depressed phase, while decreased HDL levels are also found in female patients with major depressive disorder. Given the well-determined connection between dyslipidemia and cardiovascular disorders, both decreased HDL and increased TG levels could contribute to consistently reported increased cardiovascular mortality and morbidity in these patients

The findings of increased platelet serotonin and serum cholesterol levels in nonresponders to SSRI have led us to speculate that there might be an interaction between baseline levels of easy accessible biochemical markers and response to antidepressants. Further investigation in this area seems important.

**12. LITERATURA**

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M (1997) „Vascular depression“ hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 54 (10): 915-922

Alvarez JC, Sanceaume M, Advenier C, Spreux-Varoquaux O (1999) Differential changes in brain and platelet concentrations after steady-state achievement and repeated administration of antidepressant drugs in mice. *European Neuropsychopharmacology* 10: 31-36

Alvarez JC, Cremniter D, Lesieur P, Gregoire A, Gilton A, Macquin-Mavier I, Jarreau C, Spreux-Varoquaux O (1999A) Low blood cholesterol and low platelet serotonin levels in violent suicide attempters. *Biol Psychiatry* 45 (8): 1066-1069

Anderson GM, Minderaa RB, Cho SC, Volkmar FR, Cohen DJ (1989) The issue of hyperserotonemia and platelet serotonin exposure: a preliminary study. *J Autism Dev Disorders* 19: 349-351

Anderson GM (2004) Peripheral and central neurochemical effects of the selective serotonin reuptake inhibitors in human and nonhuman primates: assessing bioeffect and mechanism of action. *Int J Dev Neurosci.* 22(5-6):397-404

Anderson GM, Czarkowski K, Rauski N, Epperson CN (2004) Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability and effect of in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Pediatr Res* 56(3):418-22

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73: 133-46.

Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Bayik Y (2002) Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46(4):176-179

Bagdy G, Rihmer Z, Frecska E, Szadoczky E, Arato M (1986) Platelet MAO activity and the dexamethasone suppression test in bipolar depression. *Psychoneuroendocrinology* 11 (1): 117-120

Belanoff JK and Glick ID (1998) New psychotropic drugs for axis I disorders: recently arrived, in development, and never arrived. In: *Textbook of psychopharmacology*, second Edition, The American Psychiatric Press: 1015-1027

Bench CJ, Price GW, Lammertsma AA, Cremer JC, Luthra SK, Turton D, Dolan RJ, Kettler R, Dingemanse J, Da Prada M, Biziere K, McClelland GR, Jamieson VL, Wood ND, Franckowiak RSJ (1991) Measurement of human cerebral monoamine oxidase type B (MAO-B) activity with positron emission tomography (PET): a dose ranging study with the reversible inhibitor Ro 19-6327. *European Journal of Clinical Pharmacology* 40: 169-173

Berggren U, Fahlke C, Balldin J. Transient increase in platelet monoamine oxidase activity during early abstinence in alcoholics: implications for research. *Alcohol Alcohol* 2000; 35 (4): 377-380

Berlin I, Said S, Spreux-Varoquaux O, Olivares R, Launay JM, Puech AJ (1995) Monoamine oxidase A and B activities in heavy smokers. *Biol Psychiatry* 38: 756-761

Bianchi M, Moser C, Lazzarini C, Vecchiato E, Crespi F (2002) Forced swimming test and fluoxetine treatment: in vivo evidence that peripheral 5-HT in rat platelet-rich plasma

mirrors cerebral extracellular 5-HT levels, whilst 5-HT in isolated platelets mirrors neuronal 5-HT changes. *Exp Brain Res* 143: 191-197

Black DW i Nasrallah A (1989) Hallucinations and dellusions in 1715 patients with unipolar and bipolar affective disorders. *Psychopathology* 22: 28-34

Bland RC. Epidemiology of affective disorders: a review (1997) *Can J Psychiatry* 142:367-377

Blaschko H, Richter D, Schlossmann H (1937) The inactivation of adrenaline. *J Physiol Lond* 90: 1-17

Bordeaux R, Desor D, Lehr PR, Younos C, Capolaghi B (1998) Effects of fluoxetine and norfluoxetine on 5-hydroxytryptamine metabolism in blood platelets and brain after administration to rats. *J Pharm Pharmacol* 50 (12): 1387-1392

Borgherini G, Dorz S, Conforti D, Scarso C, Magni G (2002) Serum cholesterol and psychological distress in hospitalized depressed patinets. *Acta Psychiatr Scand* 105 (2): 149-152

Boston PF, Dursun SM, Reveley MA (1996) Cholesterol and mental disorder. *British Journal of Psychiatry* 169: 682–689

Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorder and suicide risk: a reexamination (2000) *Am J Psychiatry* 157:1925-1932

Bowden CL and Singh V (2005) Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 426:13-20

Brandrup E and Randrup A (1967) A controlled investigation of plasma lipids in manic-depressives. *Br J Psychiatry* 113: 987-992

Brown DW, Ketter TA; Crumlish J, Post RM (1992) Carbamazepine-induced increases in total cholesterol: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychopharmacol* 12: 431-437

Buydens-Branchey L, Branchey M, Hudson J, Fergusson P (2000) Low HDL-cholesterol, aggression and altered central serotonergic activity. *Psychiatry Res* 93: 93-102

Carlson G i Strober M (1979) Affective disorders in adolescence. *Psychiatric Clinics of North America* 2: 28-34

Cassidy F and Carroll BJ. Hypocholesterolemia during mixed manic episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 110-114

Castrogiovanni P, Di Muro A, Marazitti D (1995) Imipramine binding as a predictor of fluoxetine response in depressed patients. *Neuropsychobiology* 31: 64-67

Celada P, Martin F, Artigas F (1994) Effects of chronic treatment with dexfenfluramine on serotonin in rat brain. *Life Sci* 55(15): 1237-1243

Cervantes P, Gelber S, Ng Ying Kin F, Nair V, Schwartz G (2001) Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 26 (5): 411-416

Chakrabarti SK, Loua KM, Bai C, Durham H, Panisset JC (1998) Modulation of monoamine oxidase activity in different brain regions and platelets following exposure of rats to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 20 (2): 161-168

Chamba G, Lemoine P, Flachaire E, ferry N, Quincy C, Sassard J, Ferber C, Moacaer E, Kamoun A, Renaud B (1991) Increased serotonin platelet uptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol Psychiatry* 30: 609-617

Chen K, Wu HF, Shih JC (1993) The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamine oxidase B are identical. *J Neurochem* 61: 187-190

Chen CC, Lu FH, Wu JS, Chang CJ (2001) Correlation between serum lipid concentrations and psychological distress. *Psychiatry Res* 102: 153-162

Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C; Lerch PG; Miller NE, Haskard DO (2001) Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 103: 108-112

Catafau AM, Perez V, Pedro P, Pascual JC, Bullich S, Suarez M, Penengo MM, Corripio I, Puigdemont D, Danus M, Perich J, Alvarez E (2006) Serotonin transporter occupancy induced by paroxetine in patients with major depression disorder: a <sup>123</sup>I-ADAM SPECT study. *Psychopharmacology* 189 (2): 145-153

Comings DE, MacMurray JP, Gonzales N, Ferry L, Peters WR (1999) Association of the serotonin transporter gene with serum cholesterol levels and heart disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 67: 248-253

Cook EH Jr, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan S, Leventhal L (1994) Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor: Identity with frontal cortex serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *J Neurochem* 63: 465-469

Coryell W, Leon AC, Turvey C, Akiskal HS, Mueller T, Endicott J (2001) The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Dis* 67: 79-88

Cusin C, Serretti A, Zanardi R, Lattuada E, Rissini D, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E (2002) Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI antidepressant activity. *International J Neuropsychopharmacol* 5(1): 27-35

Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker W (2004) No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res* 121: 253-261

Delva NJ, Matthews DR, Cowen PJ (1996) Brain serotonin (5-HT) neuroendocrine function in patients taking cholesterol-lowering drugs. *Biol Psychiatry* 39: 100-106

De Oliveira E, Silva ER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, Brinton EA (2000) Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 102: 2347-2352

Diebold K, Michel G, Schweizer J, Diebold-Dorsam M, Fiehn W, Kohl B (1998) Are psychoactive-drug-induced changes in plasma lipid and lipoprotein levels of significance for clinical remission in psychiatric disorders? *Pharmacopsychiatry* 31(2):60-7

Dorz S, Borgherini G, Conforti D, Scarso C, Magni G (2003) Depression in inpatients: bipolar vs unipolar. *Psychological Reports* 92: 1031-1039

Engstrom G, Alsen M, Regnell G, Traskman-Bendz I (1995) Serum lipids in suicide attempters. *Suicide & Life-Threatening Behavior* 25 (3): 393-400

Fang J, Yu PH, Gorrod JW, Boulton AA (1995) Chronic fluvoxamine treatment reduces platelet MAO activity in medicated chronic schizophrenics. *Human Psychopharmacology* 10 (4): 321-326

Fava M, Rosenbaum JF, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Bouffides E. (2003) Anger attacks in unipolar depression, Part 1: Clinical correlates and response to fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 150(8): 1158-1163

Fava M, Vuolo RD, Wright EC, Nierenberg AA, Alpert JE, Rosenbaum JF (2000) Fenfluramine challenge in unipolar depression with and without anger attacks. *Psychol Res* 94(1): 9-18

Fensoo D, Paaver M, Pulver A, Harro M, Harro J (2004) Low platelet MAO activity associated with high dysfunctional impulsivity and antisocial behavior: evidence from drunk drivers. *Psychopharmacology* 172 (3): 356-358

Figueras G, Perez V, San Martino O, Alvarez E, Artigas F (1999) Pretreatment plasma 5-HT concentration predicts the short-term response to paroxetine in major depression. *Biol Psychiatry* 46: 518-524

Fowler CI, Ross SB (1984) Selective inhibitors of monoamine oxidase A and B: Biochemical, pharmacological, and clinical properties. *Med Res Rev* 4: 323-358

Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND (2003) Monoamine oxidase and cigarette smoking. *NeuroToxicology* 24: 75-82

Franke E, Uebelhack R, Müller-Oerlinghausen B (2000) Platelet 5-HT and bipolar depressed patients. *J Affect Dis* 60: 141-142

Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JMC (1999) Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. *Hypertension* 33: 1364-1368

- Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Martinis MR, Valvassori SS, Reus GZ, Quevedo J, Kapczinski F (2006) Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci* 79 (3): 281-286
- Furukawa TA, Konno W, Morinobu S, Harai H, Kitamura T, Takahashi K (2000) Course and outcome of depressive episodes: comparison between bipolar, unipolar and subthreshold depression. *Psychiatry Res* 96: 211-220
- Garpenstrand H, Longato-Stadler E, Klinteberg B, Grigorenko E, Damberg M, Orelund L, Hallman J (2002) Low platelet monoamine oxidase activity in Swedish imprisoned criminal offenders. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 135-140
- Ghaemi SN, Shields GS, Hegarty JD, Goodwin FK (2000) Cholesterol in mood disorders: high or low? *Bipolar Disord* 2(1):60-64
- Gilbert DG, Zuo YT, Browning RA, Shaw TM, Rabinovich NE, Gilbert-Johnson AM, Plath L (2003) Platelet monoamine oxidase B activity changes across 31 days of smoking abstinence. *Nicotine&Tobacco Research* 5 (6): 813-819
- Gitlin M, Altshuler LL, Frye MA, Suri R, Huynh EL, Fairbanks L, Bauer M, Korenman S (2004) Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychiatry Neurosci* 29 (5): 383-386
- Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J (1994) Hypocholesterolemia and affective disorders. *Am J Med Sci* 308 (4): 218-225
- Goff DC, Cather C, Evins E, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, Bierer M, Duckworth K, Sacks FM (2005) Medical Morbidity and Mortality in Schizophrenia: Guidelines for Psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 66: 183-194

Gonzalezpinto A, Gutierrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, Lopez P, Deleon J (1998) Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 59 (5): 225-228

Hafner H i Maurer K (2006) Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry* 5 (3): 130-138

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

Hare MLC (1928) Tyramine oxidase I. A new enzyme system in liver. *Biochem J* 22: 968-979

Hawton K, Cowen P, Owens D, Bond A, Elliot M (1993) Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psychiatry* 162: 818-825

Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, Shoaf SE, Linnoila M, Salem N (2000) *Am J Clin Nutrition* 71 (1): 331-338

Hindmarch I (2001) Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 16: 203-218

Horsten M, Wamala SP, Vingerhoets A, Orth-Gomer K (1997) Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women. *Psychosomatic Med* 59: 521-528

Höschl C (2000) Bipolar affective disorders: recent trends and developments. Report from the 1<sup>st</sup> International Christmas Symposium on Bipolar Disorders, Hamburg, 2000: 2-3

Huang TL (2005) Serum lipid profiles in major depression with clinical subtypes, suicide attempts and episodes. *J Affect Dis* 86: 75-79

Iosifescu DV, Clementi-Craven N, Fraguas R, Papakostas GI, Petersen T, Alpert JE, Nieerenberg AA, Fava M (2005) Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder. *Psychosomatic Med* 67: 703-706

Itkin O, Nemets B, Einat (2001) Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in southern Izrael. *J Clin Psychiatry* 62 (4): 269-272

Jakovljević M, Mück-Šeler D, Kenfelj H, Plavšić V, Biočina S, Kastratović D, Ljubičić (1991) Basal cortisol, Dexamethasone supresion test and platelet 5-HT in recurrent (unipolar) major depression, schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatria Danubina* 3 (4): 389-414

Jernej B, Čičin-Šain L, Kveder S (1989) Physiological characteristics of platelet serotonin in rats. *Life Sci* 45: 485-492

Jernej B, Banović M, Čičin-Šain L, Hranilović D, Balića M, Orešković D, Folnegović-Šmalc V (2000) Physiological characteristics of platelet/circulator serotonin: study on a large human population. *Psychiatry Res* 94: 153-162

Juhasz G, Zsombok T, Laszik A, Jakus R, Faludi G, Sotonyi P, Bagdy G (2003) Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variants. *Neuroscience Letters* 350(1):56-60.

Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB, Muldoon MF, Mann JJ (1994) Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosomatic Med* 56: 479-484

Kawa I, Carter DJ, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, Walsh AES, Olds RJ (2005) Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Dis* 7(2):119-25

Keitner GI, Ryan CE, Solomon DA (2006) Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms. *J Clin Psychiatry* 67 (9): 1412-1421

Kema IP, De Vries EGE, Sloof MJH, Biesma B, Muskiet FAJ (1997) Serotonin, catecholamines, histamine, and their metabolites in urine, platelets, and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. *Clin Chem* 40: 86-95

Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, Carroll BJ (2000) Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 17;11(1):215-219

Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Peterson LG, Snyder MB (1997) The density of monoamine oxidase B sites are not altered in the postmortem brain of alcoholics. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 21 (8): 1479-1483

Ko HC, Lu RB, Shiah IS, Hwang CC (1997) Plasma free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol predicts response to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 41 (7): 741-781

Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, Lederborg F, Lehnert H, Henn FA, Heuser I, Deuschle M (2004) Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients. *J Clin Psychopharm* 24 (5): 527-531

Krajl M. A rapid microfluorimetric determination of monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol* 1965; 14: 1683-1685

Kumar P, Tyagi M, Yogesh Kumar T, Kumar A, Kumar A, Kumar A, Yogesh Kumar R (2004) Effect of anticonvulsant drugs on lipid profile in epileptic patients. Internet J Neurology

Lara N, Baker GB, Archer SL, Le Mellédo JM (2003) Increased Cholesterol Levels During Paroxetine Administration in Healthy Men J Clin Psychiatry 64:1455-1459M.R.

Law and N.J. Wald (1995) Depression may cause low cholesterol. [*Letter*] British Medical Journal 311: 807

Leboyer M, Quintin P, Manivet P, Varoquax O, Allilaire JF, Launay JM (1999) Decreased serotonin transporter binding in unaffected relatives of manic depressive patients. Biol Psychiatry 46 (12): 1703-1706

Ledoschowski M, Murr C, Sperner-Unterweger B, neurauter G, Fuchs D (2003) Association between increased serum cholesterol and signs of depressive mood. Clin Chem Lab Med 41 (3): 821-824

Lee HJ i Kim YK (2003) Serum lipid levels and suicida attempts. *Acta Psychiatr Scand* 108: 215-221

Lenders JWM, Eisenhofer G, Abeling NGGM, Berger W, Murphy DL, Konings CH, Bleeker Wagemakers LM, Kopin IJ, Karoum F, Van Gennip AH, Brunner HG (1996) Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes. *J Clin Invest* 97 (4): 1010-1019

Leonard BE (1997) Drug treatment in depression. In: *Fundamentals of psychopharmacology*, second edition , John Willey&Sons: 107-142

Leonard BE (2000) Peripheral markers of depression. *Current Opinion in Psychiatry* 13: 61-68

Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P (1993) Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 60 (6): 2319-2322

Lesch KP, Beugel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527-2531

Lestra C, D'Amato T, Ghaemmaghami C, Perret-Liaudet A, Broyer M, Renaud B, Dalery J, Chamba G (1998) Biological parameters in major depression: effects of paroxetine, viloxazine, moclobemide and electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 44(4): 274-280

Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC (1994) The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Dis* 31: 281-294

Little KY, McLaughlin DP, Zhang L, Livermore CS, Dalack GW, McFinton PR, DelProposto ZS, Hill E, Cassin BJ, Watson SJ, Cook EH (1998) Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. *Am J Psychiatry* 155: 207-213

Lowry OH, Rosenbrough NS, Farr AC, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275

Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel V, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY (1997) Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 95: 212-221

Maeztu AI, Ballesteros J, Callado LF, Gutierrez M, Meana JJ (1998) Platelet monoamine oxidase B activity in dementia-a 4-year follow-up. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 9 (2): 74-77

Magnani F, Tate CG, Wynne S, Williams C, Haase J (2004) Partitioning of the serotonin transporter into lipid microdomains modulates transport of serotonin. *J Biological Chemistry* 279 (37): 38770-38778

Mahmood T and Silverstone T (2001) Serotonin and bipolar disorders. *J Affect Dis* 66: 1-11

Oerlinghausen BM, Berghöfer A, Bauer M (2002) Bipolar disorder. *Lancet* 359 (19): 241-247

Mitchell PB, Slade T, Andrews G (2004) Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med* 34: 777-785

Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL, Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 341 (1993), pp. 75–79

Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, De Montigny C, Blier P, Diksic M (1997) Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proceedings of the National Academy of sciences of USA* 94 (10): 5308-5313

Olusi SO, Fido AA(1996) Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 40 (11): 1128-1131

Ortiz J, Artigas F, Gelpi E (1988) Serotonergic status in human blood. *Life Sci* 43: 983-990

Machado-Vieira R, Kapczinski F, Soares JC (2004) Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 (2): 209-224

Mann JJ, McBride PA, Anderson GM, Mieczkowski TA (1992) Platelet and whole blood serotonin content in depressed inpatients: correlations with acute and life-time psychopathology. *Biol Psychiatry* 32: 243-257

Maes M, Smith R, Cristophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel V, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY (1997) Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand* 95: 212-221

Maurej-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K (2004) The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost* 91:119-128

Maurej-Spurej E, Pittendreigh C, Misri S (2007) Platelet serotonin levels support depression scores for women with postpartum depression. *J Psychiatry Neurosci* 32 (1): 23-29

Maruyama W, Minami M, Ota A (vidjeti ostale) (1991) Reduction of enzymatic activity of tyrosine hydroxylase by heterocyclic amine, 3-aminol-1,4-dimethyl-5H-pyrido (4,3-b) indole(Trp-P-1), was due to reduced affinity to a cofactor biopterin. *Neurosci Lett* 41: 85-88

Meagher JB, O'Halloran A, Carney PA, Leonard P (1990) Changes in platelet 5-hydroxytryptamine uptake in mania. *J Affect Dis* 19: 191-192

Meszaros Z, Borcsiczky D, Mate M, Targali J, Szombathy T, Tekes K, Magyar K. Platelet MAO B actiity and serotoiin content in patients with dementia: effect of gender, medication and disease. *Neurochem Res* 1998; 23 (6): 863-868

Menini T, Mocaër E, Garattini S (1987) Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 336: 478-482

Modai I, Zemishlany Z, Jerushalmy Z (1982) 5-hydroxytryptamine uptake by blood platelets of unipolar and bipolar depressed patients. *Neuropsychobiology* 12: 93-95

Modai I, Valevski A, Kikinzon L, Jerushalmy Z, Weizman A (1995) Lack of association between cholesterol blood levels and platelet serotonin uptake. *Eur Psychiatry* 10 (7): 352-354

Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH (2001) Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 322: 11-15

Mück-Šeler D, Jakovljević M, Deanović Ž. Time course of schizophrenia and platelet 5-HT level. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 243-51

Mück-Šeler D, Jakovljević M, Deanović Ž. Effect of antidepressant treatment on platelet 5-HT content and relation to therapeutic outcome in unipolar depressive patients. *J Affect Disord* 1991; 23 (3): 157-164

Mück-Šeler D, Jakovljević M, Pivac N (1996) Platelet 5-HT concentrations and suicidal behavior in recurrent major depression. *J Affect Dis* 39: 73-80

Mück-Šeler D, Pivac N, Jakovljević M (1999) Sex differences, season of birth and platelet 5-HT levels in schizophrenic patients. *Journal of Neural Transmission* 106: 337-347

Mück-Šeler D, Pivac N, Šagud M, Jakovljević M, Mihaljević-Peleš A (2002) The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Progress Neuropsychopharm & Biol Psychiatry* 26: 1235-1243

Nagashima K, Yamasawa I, Kamohara S, Shiota M, Komori T, Watanabe Y, Nakano M, Matsubara T (2002) Changes regarding age and correlations between serum lipids and body mass index in humankind. *Methods Inf Med* 41 (3): 202-208

Nakao M, Ando K, Nomura S, Kuboki T, Uehara Y, Toyooka T, Fujita T (2001) Depressive mood accompanies hypercholesterolemia in young Japanese adults. *Japanese Heart J* 42 (6): 739-748

Normann C, Hörn M, Hummel B, Grunze H, Walden J (2004) Paroxetine in major depression: correlating plasma concentrations and clinical response. *Pharmacopsychiatry* 37: 123-126

Ober C, Abney M, McPeck MS (2001) The genetic dissection of complex traits in a founder population. *Am J Hum Gen* 69 (5): 1068-1079

Ogawa T, Sugidachi A, Asai F, Koike H (2000) Reduced platelet serotonin content in rabbits with dietary hypercholesterolemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11 (4): 313-319

Olie JP, Bayle F, Kasper S (2003) A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Encephale* 29 (4 Pt 1): 322-328

Olusi SO and Fido AA (1996) Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 40: 1128–1131

Ordway GA, Farley JT, Dilley GE, Overholser JC, Meltzer HY, Balraj EK, Stockmeier CA, Klimek V (1999) Quantitative distribution of monoamine oxidase A in brain stem monoamine nuclei is normal in major depression. *Brain Res* 847: 71-79

Oreland L (2004) Platelet monoamine oxidase, personalitiy and alcoholism: the rise, fall and ressurection. *Neurotoxicology* 25: 79-89

Ortiz J, Mocaër E, Artigas F (1991) Effects of the antidepressant drug tianeptine on plasma and platelet serotonin in the rat. *Eur J Pharmacol* 199 (3): 335-339

Ortiz J, Mariscot C, Alvarez E, Artigas F (1993) Effects of the antidepressant drug tianeptine on plasma and platelet serotonin in depressed patients and healthy controls. *J Affect Dis* 29(4): 227-234

O'Reardon JP, Brunswick DJ, Amsterdam JD (2000) Treatment-resistant depression in the age of serotonin: evolving strategies. *Current Opinion in Psychiatry* 13: 93-98

Oxenkrug GF, Branconnier RJ, Harto-Truax NJ, Cole O (1983) Is serum cholesterol a biological marker for major depressive disorder? *Am J Psychiatry* 140: 920–921

Pae CU, Kim JJ, Lee SJ, Lee C, Paik IH, Lee CU (2004) Aberration of cholesterol level in first-onset bipolar I patients. *J Affect Di* 83: 79-82

Papakostas GI, Petersen T, Sonawalla S, Merens W, Alpert JE, iosifescu DV, Fava M, Nierenberg AA (2003) Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 47 (3): 146-151

Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Hughs ME, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M (2003) Serum cholesterol and serotonergic function in major depressive disorder. *Psychiatry Res*: 118: 137-145

Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D i sur (2004) Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, part 1: predicotrs of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 65 (8): 1090-1095

Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Green CH, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M (2004A) Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 65 (8): 1096-1098

Papakostas GI, Öngür D, Iosifescu DV, Mischoulon D, Fava M (2004B) Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of the literature and new hypothesis. *Eur Neuropsychopharmacology* 14: 135-142

Partoten T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lonqvist J (1999) Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 175: 259-262

Pedersen NL, Orelund L, Reynolds CH, McCleam GE (1993) Importance of genetic effects for monoamine oxidase activity in thrombocytes in twins reared apart and twins reared together. *Psychiatry Res* 46: 239-251

Perez V, Bel N, Celada P, Ortiz J, Alvarez E, Artigas F (1998) Relationship between blood serotonin variables, melancholic traits and response to antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 18: 222-230

**Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA (2006) Clinical Features of Bipolar Depression Versus Major Depressive Disorder in Large Multicenter Trials. *Am J Psychiatry* 163:225-231**

Peter H, Tabrizian S, Hand I (2000) Serum cholesterol in patients with obsessive-compulsive disorder during treatment with behavior therapy and SSRI or placebo. *Int J Psychiatr Med* 30 (1): 27-39

Pivac N, Mück-Šeler D, Mustapić M, Nenadić-Šviglin K, Kozarić-Kovačić D (2004) Platelet serotonin concentration in alcoholic subjects. *Life Sci* 76: 521-531

Polk DM i Naqvi TZ (2005) Cardiovascular disease in women: sex differences in presentation, risk factors and evaluation. *Curr Cardiol Rep* 7 (3): 166-172

Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, Davis S, Kirshner MA, Houck PR, Stack JA, Reynolds CF, Kupfer DJ (2000 B) Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000 Nov;23(5):587-90

Pozzi F, Troisi A, Cerilli M, Autore AM, Co Castro C, Ribatti D, Frajese G (2003) Serum cholesterol and impulsivity in a large sample of healthy young men. *Psychiatry Res* 120: 239-245

Quintana J (1992) Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression. Clinical, therapeutic and biological correlations. *J Affect Dis* 24 (2): 55-62

Poirier MF and Olie JP (2001) A meta-analysis of tianeptine versus SSRIs in depression, Abstract P025-67, 7<sup>th</sup> World Congress of Biol Psychiatry, Berlin

Rafter D (2001) Biochemical markers of anxiety and depression. *Psychiatry Res* 103: 93-96

Rappaport MM i Virno M (1952) Metabolic effect of serotonin in rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 81: 203-205

Rausch JL, Moeller FG, Stahl SM (1993) Prediction of early nortriptyline response. American Psychiatric Association Scientific Proceedings. American Psychiatric Association, Washington, D.C. 146 (69): 98

Rausch JL, Hutscheson J, Li J (1995) Correlations of drug action between human platelet and human brain 5-HTT. *Biol Psychiatry* 37 (27): 600 (Abstract)

Rausch JL, Hobby HM, Shendarkar N, Johnson ME, Li J (2001) Fluvoxamine treatment of mixed anxiety and depression: Evidence for serotonergically mediated anxiolysis. *J Clin Psychopharmacol* 21 (2): 139-142

Rausch JL, Johnson ME, Fei YJ, Li JQ, Shendarkar N, Hobby HM, Ganapathy V, Leibach FH (2002) Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: Influence on SSRI treatment trial outcome. *Biological Psychiatry* 51(9): 723-732

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-8

Roessner V, Demling J, Bleich S (2004) Doxepin increases serum cholesterol levels. *Can J Psychiatry* 49(1):74-5

Rosa-Neto P, Diksic M, Okazawa H, Leyton M, Ghadirian N, Mzengeza S, Nakai A, Debonnel G, Blier P, Benkelfat C (2004) Measurement of brain regional {alpha}-[11C]Methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61 (6): 556-563

Russo S, Boon JC, Kema IP, Willemse PHB, Den Boer JA, Korf J, De Vries EGE (2004) Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation. *Psychosomatic Med* 66 (3): 422-425

Saari K, Koponen H, Laitinen J, Jokelainen L, Lauren I, Isohanni M, Lindeman S (2004) Hyperlipidemia in persons using antipsychotic medication: a general population-based birth cohort study. *J Clin Psychiatry* 65 (4): 547-550

Sarchiapone M, Camardese G, Roy A, Della Casa S, Satta MA, Gonzalez B, Berman J, De Risio S (2001) Cholesterol and serotonin indices in depressed and suicidal patients. *J Affect Dis* 62: 217-219

Saxena R, Sitholey P, Saxena AK, Vrat S, Kumar S, Shanker K (1999) Platelet serotonin in juvenile mania. *Biogenic Amines* 15 (4): 413-421

Sarrias MJ, Artigas F, Martinez E, Gelpí E, Alvarez E, Udina C, Casas M (1987) Decreased plasma serotonin in melancholic patients: a study with clomipramine. *Biol Psychiatry* 22: 1429-1438

Scanlon SM, Williams DC, Schloss P (2001) Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry* 40(35): 10507-10513

Schloss P and Williams DC (1998) The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *Journal of Pharmacology* 12 (2): 115-121

Schmidt LG, Dufeu P, Heinz A, Kuhn S, Rommelspacher H (1997) Serotonergic dysfunction in addiction-effects of alcohol, cigarette smoking and heroin on platelet 5-HT content. *Psychiatry Res* 72 (3): 177-185

Serretti A, Zanardi R, Cusin C, Rossini D, Lorenzi C, Smeraldi (2001) Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol* 11(5):375-80

Sevincok L, Buyukozturk A, Dereboy F (2001) Serum lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 46 (1): 68-71

Shiah IS, Ko HC, Lee JF, Lu RB (1999) Platelet 5-HT and plasma HMPG levels in patients in bipolar I and bipolar II depressions and normal controls. *J Affect Dis* 52: 101-110

Shiah IS, Yatham LN (2000) Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disorders* 2: 77-92

Sillanauke P, Koivula T, Jokela H, Pitkajarvi T, Seppa K (2000) Alcohol consumption and its relation to lipid-based cardiovascular risk factors among middle-aged women: the role of HDL (3) cholesterol. *Atherosclerosis* 152: 503-510

Silver H, Odnopozov N, Jahjah N, Barash I (1995) Changes in platelet monoamine oxidase and plasma dopamine-beta-hydroxylase activities in lithium-treated bipolar patients. *Psychiatry Res* 59 (1-2): 165-170

Skolnick AA (2002) Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics* 43: 310-316  
 Simons K i Ikonen EL (1997) Functional afts in cell membranes. *Nature* 87: 569-572

Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M (1998) Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 3(6):508-11

Smith CCT and Betteridge DJ (1997) Reduced platelet serotonin content and release in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 130: 87-92

Sobczak S, Honig A, Christophe M, Maes M, Helsdingen RWC, De Vriese S, Riedel WJ (2004) Lower high-density lipoprotein cholesterol and increased omega-6 polysaturated fatty acids in first-degree relatives of bipolar patients. *Psychological Med* 34: 103-112

Sofuoglu S, Dogan P, Köse K, Esel E, Ertuğrul E, Baştürk M, Oğuz H, Gönül AS (1995) Changes in platelet monoamine oxidase and plasma dopamine-beta-hydroxylase activities in lithium-treated bipolar patients. *Psychiatry Res* 59: 165-170

Sonawalla SB, Papakostas GI, Petersen TJ, Yeung AS, Smith MM, Sickinger AH, Gordon J, Israel JA, Tedlow JR, Lamon-Fava S, Fava M (2002) Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics* 43 (4): 310-316

Spreux-Varoquaux O, Alvarez JC, Berlin I, Batista G, Despierre PG, Gilton A, Cremniter D (2001) Differential abnormalities in plasma 5-HIAA and platelet serotonin concentrations in violent suicide attempters. Relationships with impulsivity and depression. *Life Sci* 69: 647-657

Stafford RS, MacDonald EA, Finkelstein SN (2001) National patterns of medication treatment for depression, 1987 to 2001. *J Clin Psychiatry* 3(6): 232-234

Stahl SM, Woo DJ, Mefford IN, Berger PA, Ciaranello RD (1983) Hyperserotonemia and platelet serotonin uptake and release in schizophrenia and depression. *Am J Psychiatry* 140: 26-30

Steegmans PHA, Hoes AW, Bak AAA, Van der Does E, Grobbee DE (2000) Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels. *Psychosomatic Med* 62: 205-211

Strüder HK and Weicker H (2001) Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part I. *Int J Sports Med* 22: 467-481

Suarez EC (1999) Relations of trait depression and anxiety to low lipid and lipoprotein concentrations in healthy young adult women. *Psychosomatic Med* 61: 273-279

Sudhop T (1999) Increased high-density lipoprotein cholesterol in patients with epilepsy treated with carbamazepine: a gender-related study. *Epilepsia* 40 (4): 480-484

Takakashi S (1976) Reduction of blood platelet serotonin levels in manic and depressed patients. *Folia Psychiatrica et Neurologia Japonica* 30: 475-486

Takakashi S (1977) Monoamine oxidase activity in blood platelets from manic and depressed patients. *Folia Psychiatrica Japonica* 31 (1): 37-48

Terao T, Nakamura J, Yoshimura R, Ohmori O, Takahashi N, Kojima H, Soeda S, Shinkai T, Nakano H, Okuno T (2000) Relationship between serum cholesterol levels and meta-chlorophenylpiperazine-induced cortisol response in healthy men and women. *Psychiatry Res* 96(2): 167-173

Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Spyropoulou G, Taktikou V, Bistolaki E (1998) Platelet MAO activity in patients with dysthymic disorder. *Psychiatry Res* 78: 173-178

Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Agouridaki M (2002) Biogenic amine turnover and serum cholesterol in suicide attempt. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 252 (1): 38-43

Verkes RJ, Van Der Mast RC, Kerkhof AJFM, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyl JP, Van Kempen GMJ (1998) Platelet serotonin, monoamine oxidase activity and [<sup>3</sup>H] paroxetine

binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 43: 740-746

Vevera J, Fisar Z, Kvasnicka T, Zdenek H, Starkova L, Ceska R, Papezova H (2005) Cholesterol-lowering therapy involves time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiatry Res* 133 (2-3): 197-203

Wahlund B, Sääf J, Wetterberg L (1995) Classification of patients with affective disorders using platelet monoamine oxidase activity, serum melatonin and post-dexamethasone cortisol. *Acta Psychiatr Scand* 91: 313-321

Wardle J (1995) Cholesterol and psychological well-being. *Journal of Psychosomatic Research* 39: 549-562

Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH; SPD 417 study group (2005) Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 66 (3): 323-330

White PC (1994) Genetic diseases of steroid metabolism. *Vitam Horm* 49: 131-195

Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC, Statham DJ, Martin NG (2000) Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychological Med* 30: 443-454

Wirz-Justice A, Puhlinger W (1978) Increased platelet serotonin in bipolar depression. *J Neural Transm* 42: 55-63

Yatham LN, Srisurapanont M, Zis AP, Kusumakar V (1997) Comparative studies of the biological distinction between unipolar and bipolar depressions. *Life Sci* 61 (15): 1445-1455

Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, Shimizu T, Itoh K, Inoue K, Tezuka T, Suzuki T, Ohkubo T, Sugawara K, Otani K (2002) Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 26: 383-386

Zeller EA (1938) Über den enzymatischen Abbau von Histamin und Diaminen. *Helv Chim Acta* 21: 880-890

Zemishlany Z, Munitz H, Rotman A, Wijsenbeek H (1982) Increased uptake of serotonin by blood platelets from patients with bipolar primary affective disorder-bipolar type. *Psychopharmacology* 77: 175-178

Zhang J, McKeown RE, Hussey JR, Thompson SJ, Woods JR, Ainsworth BE (2005) Low HDL cholesterol is associated with suicide attempt among young healthy women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Affect Dis* 89: 25-33

Zhou G, Miura Y, Shoji H, Yamada S, Matsuishi T (2001) Platelet monoamine oxidase B and plasma  $\beta$ -phenylethylamine in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 229-231

Zhou G, Miura Y, Shoji H, Yamada S, Matsuishi T (2002) Relationships between effects of smoking, gender and alcohol dependence on platelet monoamine oxidase-B: Activity, affinity, labeling and protein measurements. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. 26 (7): 1105-1113



## **13. ŽIVOTOPIS**

Ime i prezime: MARINA ŠAGUD

Adresa na poslu:

Klinika za Psihijatriju,

KBC Rebro

Kišpatićeva 12, 1000 Zagreb

Telefon: 23 88 353

Fax: 23 88 329

Mobitel: 098 969 71 31

Kućna adresa:

Bučarova 2

10000 Zagreb

Telefon: 385 1 37 55 265

e-mail: weekend@paris.com

Zvanje: Doktor medicine, specijalist psihijatar

Datum i mjesto rođenja: 2. studeni, 1963, Zagreb

Nacionalnost i državljanstvo: Hrvatsko

Bračni status: udata, troje djece (Tomislav, 1986; Vlatko, 1989; Petar, 1995)

Strani jezici: engleski, njemački

### **EDUKACIJA:**

Osnovna i srednja škola u Zagrebu

1988-Diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, sa prosječnom ocjenom 4.52

1992-Završila I godinu postdiplomskog studija iz Kliničke farmakologije na Medicinskom Fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

1993-1997-Specijalizacija iz psihijatrije na Klinici za Psihijatriju, KBC Zagreb

2001-Upis u II godinu Doktorskog studija, šk. god. 2001/2002

2002-Upis u III godinu Doktorskog studija, šk. god. 2002/2003

Travanj 2003-Predaja prijedloga doktorske dizertacije "Periferni biološki pokazatelji u dijagnostici i liječenju afektivnih poremećaja" Vijeću za doktorate Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Siječanj 2004-Prijedlog teme doktorske dizertacije prihvaćen na Vijeću za doktorate Medicinskog fakulteta nakon javne rasprave o prijedlogu teme

### **USAVRŠAVANJE:**

01.03.-08.03.1998: Seminar iz psihijatrije u Salzburgu, Sveučilište Cornell

03.05.-28.05.1999: Boravak na Psihijatrijskoj klinici u Beču, pod mentorstvom prof. dr. Heinza Katschniga

14.-19.07.2002: Seminar: Znanstveni aspekti kliničkih istraživanja u psihijatriji, Bečka škola kliničkih istraživanja

18.08.-22.08.2003: Seminar: Kako publicirati znanstveni rad, Bečka škola kliničkih istraživanja

14.05.-17.05.2006: Seminar: Etički aspekti kliničkih istraživanja, Bečka škola kliničkih istraživanja

### **SUDJELOVANJE NA KONGRESIMA:**

Aktivno sudjelovanje (pozvani predavač i autor na posterima) na brojnim međunarodnim i domaćim kongresima

### **ZAPOSLENJE:**

1991-1993-Farmaceutska kuća "Pliva"

Od 1993-Klinika za Psihijatriju, KBC Rebro

### **OPIS POSLOVA:**

Skrb za bolesnike na zatvorenom i otvorenom dijelu odjela biologijske psihijatrije, što uključuje i skrb o braniteljima koji boluju od posttraumatskog stresnog poremećaja.

### **ČLANSTVO:**

Hrvatsko psihijatrijsko društvo

Hrvatsko/svjetsko društvo za biologijsku psihijatriju

Hrvatsko/svjetsko društvo farmakologa

**STRUČNI INTERES:**

Psihofarmakologija

Biologijska psihijatrija

Farmakogenetika

**Popis publikacija:****Radovi objavljeni u: current contents:**

- 1) Sagud M, Mihaljević-Peš A, Pivac N, Jakovljević M, Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum lipids in psychotic mania., J Affect Dis 2007; 97: 247-251
- 2) Sagud M, Mihaljević-Peš A, Muck-Seler D, Jakovljević M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. Psychopharmacology (Berl). 2006 Sep;187 (4):511-512
- 3) Muck-Seler D, Pivac N, Sagud M, Mustapić M, Jakovljević M (2005) The effects of serotonin uptake inhibitors on platelet serotonin: From basic to clinical research. U: Trends in serotonin uptake inhibitor research: 29-53
- 4) Muck-Seler D, Pivac N, Mustapić M, Crncević Z, Jakovljević M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women., Psychiatry Res. 2004 Jul 15;127(3):217-26.
- 5) Barisic I, Pivac N, Muck-Seler D, Jakovljević M, Sagud M. Comorbid depression and platelet serotonin in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract. 2004;96(1):c10-4.
- 6) Pivac N, Muck-Seler D, Sagud M, Jakovljević M, Mustapić M, Mihaljević-Peš A. Long-term sertraline treatment and peripheral biochemical markers in female depressed patients., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Aug;27(5):759-65.
- 7) Muck-Seler D, Pivac N, Jakovljević M, Sagud M, Mihaljević-Peš A. Platelet 5-HT concentration and comorbid depression in war veterans with and without posttraumatic stress disorder. J Affect Disord. 2003 Jul;75(2):171-9.

- 8) Jakovljevic M, Sagud M, Mihaljevic-Peles A. Olanzapine in the treatment-resistant, combat-related PTSD--a series of case reports. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 May;107(5):394-6; discussion 396.
- 9) Hotujac Lj, Sagud M (2002) Efficacy and safety of long-term risperdone treatment. *Int J Psychiatry Clin Practice* 6 (4): 193-197
- 10) Mück-Šeler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljević M, Mihaljevic-Peles A (2002) The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biol Psychiatry* 26(7-8):1235-1243.
- 11) Mück-Šeler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljević M (2002) Platelet serotonin markers in posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biol Psychiatry* 26 (6): 1193-1198
- 12) Sagud M, Hotujac Lj, Mihaljevic-Peles A, Jakovljevic M (2002) Gender differences in depression. *Coll Antropol* 26 (1): 149-157
- 13) Sagud M, Pivac N, Mueck-Šeler D, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, Korsic M (2002) Effects of sertraline on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. *Neuropsychobiology* 45 (3): 139-143
- 14) Mihaljevic-Peles A, Jakovljevic M, Mrsic M, Sagud M (2001) Trombocytopenia associated with clozapine and fluphenazine. *Nord J Psychiatry* 55 (6): 449-450
- 15) Hotujac A, Sagud M, Hotujac Lj (2000) Drug use among Croatian students. *Coll Antropol* 24 (1): 61-68

#### **Poglavlja u knjigama:**

- 1) Sagud M, Mihaljević-Peleš A (2006) Psihofarmakologija. U: Suradna i konzultativna psihijatrija, R. Gregurek i sur., Šk. knjiga, Zagreb, 2006., str. 193-225
- 2) Sagud M, Mihaljević-Peleš A (2006) Ginekologija i opstetricija U: Suradna i konzultativna psihijatrija, R. Gregurek i sur., Šk. knjiga, Zagreb, 2006., 132-139

- 3) Hotujac Lj, Sagud M (2001) Resorpcija, metabolizam i eliminacija benzodiazepina. U: Jakovljevic M and Lackovic Z: Benzodiazepini u suvremenoj medicini: 72-78
- 4) Hotujac Lj, Sagud M (2000) Benzodiazepini. U: Durakovic Z i sur: Klinička toksikologija., Grafos, Zagreb, 2000: 345-349

### **Ostali radovi:**

- 1) Bozina N, Mihaljevic-Peles A, Sagud M, Jakovljevic M, Sertic J. Serotonin transporter polymorphism in Croatian patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub.* 2006 Jun;18(1-2):83-9.
- 2) Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Jakovljevic M (2002) Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. *Medicus* 11(2): 165-170
- 3) Mihaljević-Peš A, Šagud M, Jakovljević M (2002) Antiepileptici kao stabilizatori raspoloženja. *Medicus* 11 (2): 171-175
- 4) Jakovljević M, Mihaljević-Peš A, Šagud M (2002) Prirodni lijekovi u terapiji mentalnih poremećaja. *Medicus* 11 (2): 263-169
- 5) Šagud M, Jakovljević M, Mihaljević-Peš A, Tomić D, Di Cesare F (1999) Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment-a case report. *Psychiatria Danubina* 11 (3-4): 153-158
- 6) Šagud M, Hotujac Lj (1996) Prikaz bolesnice s afonijom (neophodnost stručnog konzilija). *Socijalna psihijatrija* 24 (2-3): 104-107
- 7) Hotujac Lj, Šagud M (1995) Racionalna primjena benzodiazepina. *Pharmaca* 33 (1-2): 47-59
- 8) Šagud M, Jakovljević M, Mihaljević-Peš A, Medved V (1995) Pharmacokinetic optimisation of lithium treatment. *Psychiatria Danubina* 3-4 (7): 169-173
- 9) Šagud M, Klinar I, Schönwald S, Baršić B (1994) Kliničko istraživanje podnošljivosti azitromicina u djece. *Pharmaca* 32 (1): 57-66
- 10) Baršić B, Schönwald S, Klinar I, Šagud M, Šušković T (1994) Comparison of three-day azithromycin and ten-day cefaclor in the treatment of patients with lower respiratory tract infection. *Pharmaca* 32: 137-146

Potpis:

Datum:

**14. PRILOZI**

### Ocjenska ljestvica za maniju: Young Mania Rating Scale

#### Povišeno raspoloženje

0=Nije prisutno

1=Blago, ili možda prisutno prema mišljenju bolesnika

2=Nedvojbeni subjektivni dojam povišenog raspoloženja; optimizam; samouvjerenost; razdraganost; kvaliteta raspoloženja primjerena situaciji

3=Povišeno raspoloženje; kvaliteta raspoloženja neprimjerena situaciji; šaljivost

4=Euforično raspoloženje; smijeh; pjevanje

#### Povećana motorna aktivnost-povećana energija

0=Nije prisutno

1=Subjektivno postoji

2=Živahnost; povećane gestikulacije

3=Znatno povećana količina energije; povremeno hiperaktivnost; nemir (ali se može smiriti na sugestiju)

4=Motorni nemir; stalna hiperaktivnost (ne može se smiriti na sugestiju)

#### Zanimanje za seks

0=Normalno/nije povećano

1=Blago ili možda povećano

2=Na upit se navodi nedvojbeno povećani interes

3=Spontano iznosi seksualne sadržaje

4=Očito pokazivanje seksualnih gesti prema okolini (drugim bolesnicima, osoblju, ili osobi koja vodi razgovor)

#### Spavanje

0=Navodi da spavanje nije skraćeno

1=Spavanje skraćeno za do 1 sat u odnosu na uobičajeno

2=Spavanje skraćeno za do 2 sata u odnosu na uobičajeno

3=Prisutna smanjena potreba za snom

4=Negira potrebu za spavanjem

#### Iritabilnost

0=Nije prisutna

2=Subjektivno povećana

4=Prisutna za vrijeme razgovora; nedavno bila epizoda bijesa ili uzrujavanja

6=Učestalo se javlja za vrijeme razgovora, otresitost

8=Neprijateljstvo, nesuradljivost, nemoguć razgovor

#### Govor (Brzina i količina)

0=Nije povišena

2=Ima dojam razgovorljivosti

4=Povećana količina ili brzina, pričljivost

6=Navljivanje; stalno povećana brzina i količina; Teško se prekida

8=Punom parom; nemoguće prekinuti; stalno govori

### Jezik-Poremećaj mišljenja

0=Nije prisutan

1=Okolišav govor; lako se udalji od teme; brzi tijek misli

2=Rastrešenost; gubi se tijek misli; brzo mijenja teme; jureće misli

3=Bijeg ideje; naglo skretanje s teme; govor se teško može slijediti; ritmičan govor, eholalija

4=Disociran govor; nemoguća komunikacija

### Sadržaj mišljenja

0=Normalan

2=Upitni planovi; pojava novih interesa

4=Posebni projekti; pojačana religioznost

6=Grandiozne ili paranoidne ideje; ideje odnosa

8=Sumanute ideje; halucinacije

### Dezorganizirano-agresivno ponašanje

0=Nije prisutno, suradljiv

2=Sarkastičan; povremeno glasan, oprezan

4=Zahtjevan; prijeteći

6=Prijeti osobi koja vodi razgovor; više; razgovor se vodi otežano

8=Ratoboran; destruktivan, razgovor nemoguć

### Izgled

0=Primjereno njegovan i odjeven

1=Minimalno nepočešljan

2=Zapuštene vanjštine; djelomično raščupan; napadno odjeven

3=Razbarušen; djelomično obučen, napadna šminka

4=Potpuno raščupan; nakićen, bizarno odjeven

### Uvid

0=Postoji; priznaje bolest; suglasan sa potrebom za liječenjem

1=Priznaje da je bolest moguća

2=Priznaje promjenu u ponašanju, ali negira bolest

3=Priznaje da možda postoji promjena u ponašanju, ali negira bolest

4=Negira bilo kakvu promjenu u ponašanju

### Ocjenska ljestvica za depresiju po Hamiltonu

#### Depresivno raspoloženje

0=Ne postoji

1=Osjećaj depresije se javlja samo ako je potaknuto pitanjima, a osjeća se depresivno barem 2 dana u tjednu

2= Osjećaj depresije se javlja samo ako je potaknuto pitanjima, barem je umjereno snažan

3=Depresivno raspoloženje se prenosi neverbalno tijekom razgovora, ili je umjereno snažno

4= Depresivno raspoloženje dominira tijekom razgovora

#### Osjećaj krivnje

0=Ne postoji

1=Bez obzira na intenzitet, osjećaj da je nekoga razočarao

2=Izražene misli o krivnji

3=Vjeruje da je depresija kazna, ili sumanute ideje o krivnji

4=Slušne ili vidne halucinacije, optužujuće naravi

#### Samoubojstvo

0=Vjeruje da je život vrijedan življenja

1=Osjeća da život nije vrijedan življenja, ali nije zaželio umrijeti prošlog tjedna

2=Uporna želja za smrću

3=Jasne suicidalne zamisli

4=Bilo kakav ozbiljan pokušaj

#### Nesanica-usnivanje

0=Potrebno ½ sata ili manje da zaspi

1=Potrebno više od ½ sata, barem dva dana, ali manje od 5 noći u prethodnom tjednu

2=Potrebno više od ½ sata, 5 ili više noći u prethodnom tjednu

#### Nesanica-prosnivanje

0=Kada zaspi, mirno spava

1=Nemiran tijekom noći, ali ne izlazi iz kreveta (2 ili više noći tijekom tjedna)

2=Budan tijekom noći (5 ili više noći), ili ustaje iz kreveta

#### Nesanica-rano buđenje

0=Spava čitavu noć

1=Budi se u rano jutro ali ponovo zaspi

2=Budi se u rano jutro i ostaje budan

#### Rad i aktivnosti

0=Ne nedsotaje interes

1=Osjećaj zamora, ali provodi više od 3 sata na dan u produktivnim aktivnostima

2=Smanjen interes

3=Kkraćeno vrijeme obavljanja aktivnosti

4=Ne izvršava temeljne svakodnevne poslove

## Usporenost

0=Očekivani ritam govora i aktivnosti

1=Naznake usporenosti

2=Vidljiva usporenost

3=Sam razgovor je usporen zbog usporenog govora ili reagiranja

4=Stupor

## Uznemirenost

0=Nema

1=Vrpoljenje

2=Igranje rukama ili kosom

3=Stalno ketanje, ne može sjediti na jednom mjestu

4=Stalna motorna aktivnost

## Tjeskoba-psihička

0=Nema

1=Izravno upitan, navodi osjećaj tjeskobe, napetosti ili razdražljivosti koji se javljaju dva ili više dana

2=Tjeskoba se izražava neverbalno tijekom razgovora, ili navodi osjećaj tjeskobe, napetosti ili razdražljivosti koji se javljaju pet ili više dana

3=Navodi osjećaj barem umjerene tjeskobe, napetosti ili razdražljivosti koji se javljaju pet ili više dana, a tjeskoba se izražava neverbalno tijekom razgovora

4=Strahovi se izražavaju neverbalno, i snažni su 5 ili više dana

## Tjeskoba-tjelesna

0=Nema simptoma

1=Jedan ili više, javljaju se dva ili više dana u tjednu, blagog intenziteta

2=Jedan ili više, javljaju se pet ili više dana u tjednu, umjerenog intenziteta, ili ne toliko često, ali su izrazito snažni

3=Jedan ili više, javljaju se pet ili više dana u tjednu i snažni su

4=Svaki simptom koji svakodnevno onesposobljava bolesnika (5 ili više dana u tjednu)

## Tjelesni simptomi-gastrointestinalni

0=Svaki gubitak apetita koji se javlja manje od dva puta tjedno

1=Blagi gubitak apetita barem dva dana u tjednu

3=Umjereni do izraženi gubitak apetita barem pet dana u tjednu

## Tjelesni simptomi-općenito

0=Nema zamor, gubitak energije, težina u udovima, leđima ili glavi

1=Neodređeni simptom barem dva dana u tjednu

2=Jasni simptom barem 2 dana u tjednu, ili gubitak energije barem 5 dana u tjednu

## Genitalni simptomi

0=Nema

1=Blagi ili umjereni gubitak libida

2=Ozbiljan gubitak libida

### Hipohondrija

0=Nema

1=Zaokupljen ili neprimjereno zabrinut za svoje zdravlje

2=Intenzivno razmišljanje o strahovima barem 5 dana u tjednu

3=Spontano se tuži na tjelesne probleme, traži lijekove i pretrage

4=Tjelesne sumanute ideje

### Gubitak tjelesne težine

0=Manje od pola kilograma

1=Pola kilograma do kilogram

2=Više od jednog kilograma

### Uvid

0=Prihvaćada postoji bolest

1=Prihvaća bolest, ali razlog nalazi u nevjerojatnim čimbenicima

2=Odbija prihvatiti bolest