Neuroimunomodularni učinak Toxoplasme gondii u shizofreniji

Vlatković, Suzana

Doctoral thesis / Disertacija

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:011792

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb



Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

Suzana Vlatković

NEUROIMUNOMODULATORNI UČINAK *TOXOPLASME GONDII* U SHIZOFRENIJI

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018



University of Zagreb

FACULTY OF SCIENCE

DEPARTMENT OF BIOLOGY

Suzana Vlatković

NEUROIMMUNOMODULATORY EFFECT OF *TOXOPLASMA GONDII* IN SCHIZOPHRENIA

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2018

Ovaj je doktorski rad izrađen u Neuropsihijatrijskoj bolnici „Dr. Ivan Barbot“ u Popovači, Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb - Rebro, Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta „Ruđer Bošković“ u Zagrebu, Odjelu za parazitologiju i mikologiju NRL za humane parazite Službe za mikrobiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i u Zavodu za imunologiju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb - Rebro , pod vodstvom doc. dr. sc. Marine Šagud, spec. psihijatra i doc. dr. sc. Dubravke Švob Štrac, više znanstvene suradnice, u sklopu Sveučilišnog poslijediplomskog doktorskog studija Biologije pri Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem svojim mentoricama doc. dr. sc. Marini Šagud specijalistici psihijatrije i doc. dr. sc. Dubravka Švob Štrac, višoj znanstvenoj suradnici na prijateljstvu i na velikoj stručnoj i ljudskoj motivaciji, potpori, znanju i pomoći.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju, ljubavi i potpori.

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Doktorski rad

NEUROIMUNOMODULATORNI UČINAK *TOXOPLASME GONDII* U SHIZOFRENIJI

Suzana Vlatković

Neuropsihijatrijska bolnica „Dr. Ivan Barbot“, Popovača, Klinički bolnički centar Zagreb-Rebro, Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Institut „Ruđer Bošković“, Zagreb

Složena etiologija i biološka podloga shizofrenije te skromne spoznaje o utjecaju infekcija na razvoj ove bolesti, potaknule su ovo istraživanje neuroimunomodulatornog učinka parazita *Toxoplasma gondii* (TG) u shizofreniji. Rezultati upućuju da TG seropozitivni bolesnici imaju težu kliničku sliku bolesti, karakteriziranu većim brojem bolničkih liječenja, dužim psihijatrijskim tretmanom i češćom refrakternošću na terapiju. Međutim, TG seropozitivni bolesnici, usprkos starije dobi i češćeg uzimanja atipičnih antipsihotika, imaju nižu koncentraciju triglicerida, omjer triglicerida i lipoproteina visoke gustoće (HDL), opseg bokova i tjelesnu težinu, te posljedično i manji rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti. U našem istraživanju nisu utvrđene statistički značajne razlike u koncentraciji trombocitnog serotonina i aktivnosti trombocitne monoaminooksidaze tipa B (MAO-B), kao niti u koncentraciji C reaktivnog proteina (CRP-a) i interleukina 6 (IL-6) između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom. Stoga su potrebna daljna istraživanja koja će dodatno razjasniti povezanost infekcije sa TG i razvoja shizofrenije.

(stranica 178, slika 12, tablica 17, literaturnih navoda 448, jezik izvornika hrvatski)

Ključne riječi: shizofrenija, *Toxoplasma gondii*, serotonin, MAO-B, citokini, metabolički pokazatelji, terapijska rezistencija, bihevioralne osobine

Mentori: doc. dr. sc. Marina Šagud, spec.psihijatar i doc. dr. sc. Dubravka Švob Štrac, viša znanstvena suradnica

Ocjenjivači: dr. sc. Julija Erhardt, znanstvena suradnica, Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu; prof. dr. sc. Vlado Jukić, Medicinski fakultet u Zagrebu; izv. prof. dr. sc. Martina Šeruga Musić, Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Doctoral thesis

NEUROIMMUNOMODULATORY EFFECT OF *TOXOPLASMA GONDII* IN SCHIZOPHRENIA

Suzana Vlatković

Neuropsychiatric Hospital „Dr. Ivan Barbot“ Popovaca, Clinical Hospital Centre Zagreb, Rudjer Boskovic Institute, Zagreb, Croatian National Institute of Public Health, Zagreb

Complex etiology and biological basis of schizophrenia, and modest knowledge regarding effects of infections on its development, stimulated this study of *Toxoplasma gondii* (TG) neuroimmunomodulatory effect in schizophrenia. Results suggest that TG seropositive patients have more severe clinical presentation, with higher number of hospitalisations, longer psychiatric treatment and more frequent treatment-resistance. However, TG seropositive patients, despite older age and more frequent usage of atypical antipsychotics, had lower triglyceride concentration, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio, hip circumference and body weight, suggesting lower risk for cardiovascular disease. No differences in concentrations of platelet serotonin levels and higher platelet monoamino oxidase type B (MAO-B) activity, as well as of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels between TG seropositive and TG seronegative subjects with schizophrenia were found. Further research is needed to further clarify the association between TG infection and development of schizophrenia.

(pages 178, figures 12, tables 17 , references 448, original in Croatian)

Keywords: schizophrenia, *Toxoplasma gondii*, serotonin, MAO-B, cytokines, metabolic indices, refractory, behavioral properties

Supervisors: doc. dr. sc. Marina Šagud, spec. psychiatrist i doc. dr. sc. Dubravka Švob Štrac, senior research associate

Reviewers: dr. sc. Julija Erhardt, research associate, Zagreb Faculty of Science; prof. dr. sc. Vlado Jukić, Zagreb School of Medicine; assoc. prof. dr. sc. Martina Šeruga Musić, Zagreb Faculty of Science

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1. Tema rada

1.2. Cilj i svrha rada

1.3. Opseg rada

1.4. Očekivani znanstveni rezultat

2. **LITERATURNI PREGLED**

2.1. Shizofrenija

2.1.1. Epidemiologija shizofrenije

2.1.2. Dijagnostički kriteriji

2.1.3. Klinička slika i liječenje shizofrenije

2.1.4. Etiologija shizofrenije

2.1.4.1. Genetički čimbenici

2.1.4.2. Okolišni čimbenici

2.1.4.3. Biološki čimbenici

2.1.4.3.1. Neurorazvojna hipoteza shizofrenije

2.1.4.3.2. Neurodegenerativna hipoteza shizofrenije

2.1.4.3.3. Neurotransmitorska hipoteza shizofrenije

2.1.4.3.4. Neuroendokrina hipoteza shizofrenije

2.1.4.3.5. Citokinska hipoteza shizofrenije

2.2. *Toxoplasma gondii*

2.2.1. Epidemiologija

2.2.2. Životni ciklus

2.2.2.1. Infekcija

2.2.3. Kliničke manifestacije toksoplazmoze

2.2.3.1. Kongenitalna toksoplazmoza

2.2.3.2. Stečena toksoplazmoza

2.2.4. *Toxoplasma gondii* i shizofrenija

2.3. Citokini

2.3.1. Interleukin 6 (IL-6)

2.3.2. C reaktivni protein (CRP)

2.3.3. IL-6 i CRP u shizofreniji

2.4. Serotoninski sustav
2.4.1. Serotonin
2.4.1.1. Trombocitni serotonin
2.4.2. Monoaminoksidaza tipa A i B (MAO-A i MAO-B)
2.4.2.1. Trombocitna MAO-B
2.4.3. Serotoninski sustav u shizofreniji
2.5. Metabolički pokazatelji
2.5.1. Serumski lipidi
2.5.1.1. Kolesterol
2.5.1.2. HDL kolesterol
2.5.2.3. LDL kolesterol
2.5.1.4. Trigliceridi
2.5.2. Glukoza
2.5.3. Metabolički sindrom
2.5.4. Metabolički pokazatelji u shizofreniji

3. **EKSPERIMENTALNI DIO**
3.1. Ispitanici
3.1.1. Prikupljanje sociodemografskih i medicinskih podataka
3.1.2. Dijagnostički postupci
3.1.3. Kriteriji uključivanja u istraživanje
3.1.4. Kriteriji neuključivanja u istraživanje
3.1.5. Antropometrijska mjerenja
3.1.6. Dopusnice Etičkih povjerenstava
3.2. Materijali i metode
3.2.1. Određivanje protutijela na parazit *Toxoplasma gondii*
3.2.2. Izolacija trombocita iz krvi
3.2.3. Određivanje koncentracije trombocitnog serotonina
3.2.4. Određivanje aktivnosti trombocitne monoaminoksidaze tipa B (MAO- B)
3.2.5. Određivanje koncentracije proteina u trombocitima
3.2.6. Određivanje koncentracije interleukina 6 (IL 6)
3.2.7. Određivanje serumskih lipida
3.2.7.1. Određivanje ukupnog kolesterola
3.2.7.2. Određivanje HDL kolesterola

3.2.7.3. Određivanje LDL kolesterola
3.2.7.4. Određivanje triglicerida
3.2.8. Određivanje C reaktivnog proteina (CRP)
3.2.9. Određivanje glukoze
3.2.10. Statistička analiza

4. **REZULTATI**
4.1. Sociodemografska i klinička obilježja ispitanika sa shizofrenijom podijeljenih s obzirom na seropozitivnost na parazit *Toxoplasma gondii* (TG)
4.2. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji serotonina i aktivnosti monoaminoksidaze tipa B (MAO-B) u trombocitima
4.3. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina-6 (IL-6)
4.4. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji serumskih lipida i ostalih metaboličkih parametara
4.5. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s depresivnošću, suicidalnošću, agitacijom i kognitivnim funkcijama ispitanika sa shizofrenijom
4.6. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s terapijskim odgovorom u ispitanika sa shizofrenijom

5. **RASPRAVA**
5.1. Sociodemografska i klinička obilježja ispitanika sa shizofrenijom podijeljenih s obzirom na seropozitivnost na parazit *Toxoplasma gondii* (TG)
5.2. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji serotonina i aktivnosti monoaminoksidaze tipa B (MAO-B) u trombocitima
5.3. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina-6 (IL-6)
5.4. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji serumskih lipida i ostalih metaboličkih parametara
5.5. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s depresivnošću, suicidalnošću, agitacijom i kognitivnim funkcijama ispitanika sa shizofrenijom
5.6. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s terapijskim odgovorom u ispitanika sa shizofrenijom
5.7. Prednosti i nedostaci istraživanja

6. **ZAKLJUČAK**

7. **LITERATURA**

8. **ŽIVOTOPIS**

9. **PRILOZI**

1. UVOD

1.1. Tema rada

Shizofrenija je težak psihijatrijski poremećaj s prevalencijom u svjetskoj populaciji oko 1%. Etiologija shizofrenije vrlo je složena i još uvijek nedovoljno poznata, unatoč brojnim istraživanjima na ovom području. Smatra se da međudjelovanje genetske podloge i različitih čimbenika okoline (Torrey i sur., 2012) može dovesti do pojave ove kronične bolesti. O shizofreniji se govori kao o bolesti „ tri udara“. „Prvi udar“ predstavljaju prenatalne i perinatalne infekcije kao i opstetričke komplikacije koje dovode do hipoksije mozga. „Drugi udar“ su neurorazvojni poremećaji tijekom rane životne dobi koji nastaju pod djelovanjem infekcija, trauma glave i mozga, socijalne izolacije, migracije i zlouporabe sredstava ovisnosti. „Trećim udarom“ smatraju se neurodegenerativni procesi tijekom kasnijih faza bolesti (Šagud i sur., 2014).

Posljednjih godina fokus istraživanja etioloških čimbenika intenzivno je usmjeren i na biološku podlogu bolesti sa ciljem boljeg razumijevanja patofizioloških procesa u shizofreniji (Benros i sur., 2011; Kohler i sur., 2017), što uključuje i različite infektivne patogene kao moguće etiološke čimbenike. Jedan od mogućih rizičnih okolišnih čimbenika za razvoj shizofrenije je i infekcija parazitom *Toxoplasma gondii* (TG) odnosno toksoplazmoza (Cetinkaya i sur., 2007; Flegr', 2013; Flegr i sur., 2014; Henriquez i sur., 2009; Torrey i sur., 2003; 2012).

Flegr navodi da je u preko 40 studija potvrđena povećana prevalencija toksoplazmoze među oboljelima od shizofrenije (Flegr, 2013). Meta-analize pokazale su da se shizofrenija 1.53 puta (Sutterland i sur., 2015) do 2.5 puta (Gutierrez-Fernandez i sur., 2015) češće pojavljuje kod osoba koje su seropozitivne na TG u odnosu na one koji to nisu. S obzirom na navedeno, infekcija TG razmatra se kao intermedijarni rizični čimbenik za razvoj shizofrenije (Torrey i sur., 2012). Nadalje, istraživanja su pokazala da i bolesnici seropozitivni na TG imaju teže simptome (Amminger., 2007; Esshili i sur., 2016; Holub i sur., 2013; Wang i sur., 2006; Yolken., 2009) i kroničniji tijek bolesti (Celik i sur., 2016).

TG u organizmu čovjeka ostaje doživotno. Ulaskom u organizam ovaj parazit aktivira imunološki sustav domaćina potičući djelovanje različitih posrednika upale, ali utječe i na

biosintezu i bioraspoloživost određenih neurotransmitora u središnjem živčanom sustavu i na periferiji. Postoje dokazi da kronična TG infekcija može povećati razinu dopamina i kinurenina i njegovih metabolita u mozgu miševa (Notarangelo i sur., 2014) te potaknuti neuroinflamatorne procese kod bolesnika sa shizofrenijom (Hinze-Selch i sur., 2007; Tomasik i sur., 2016).

Studije i meta-analize prevalencije TG kod oboljelih od shizofrenije su utvrdile da je TG rizični intermedijarni čimbenik za pojavu bolesti temeljeći svoje zaključke na provedenim serološkim i bihevioralnim testovima. Malobrojna su istraživanja koja se odnose na utjecaj infekcije na koncentraciju neurotransmitora i/ili ključnih enzima koji sudjeluju u njihovoj sintezi ili razgradnji, kao i utjecaja infekcije na serumske lipide. Većina dosadašnjih epidemioloških istraživanja utjecaja toksoplazmoze na promjene bihevioralnih osobina i kognitivnih funkcija provedena su u populaciji zdravih osoba, a tek manji dio na populaciji oboljelih od shizofrenije (Alvarez i sur., 1999; Buydens-Branchey i sur., 2000; Dalimi i sur., 2012; Fensoo i sur., 2004; Flegr., 2013; Okusaga i sur., 2011; Stahl., 2008; Sublette i sur., 2011; Verkes i sur., 1998; Vinita i sur., 1997).

1.2. Cilj i svrha rada

1.2.1. Ciljevi istraživanja

- Istražiti povezanost prisutnosti IgG protutijela na TG sa koncentracijom trombocitnog serotonina, C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina-6 (IL-6), ukupnog kolesterola, HDL (engl. High Density Lipoprotein) i LDL (eng. Low Density Lipoprotein) kolesterola, kao i s aktivnošću trombocitne monoaminoksidaze tipa B (MAO-B) u osoba oboljelih od shizofrenije.

- Istražiti povezanost koncentracije trombocitnog serotonina, CRP-a, IL-6, ukupnog kolesterola, HDL i LDL kolesterola i prisutnosti protutijela na TG s bihevioralnim osobinama (depresivnost, suicidalnost i agresivnost), metaboličkim sindromom i terapijskim odgovorom u osoba oboljelih od shizofrenije

1.2.2. Hipoteze istraživanja

Prema našoj hipotezi, bolesnici oboljeli od shizofrenije s prisutnim protutijelima na TG, u odnosu na oboljele koji imaju negativan titar protutijela na TG, imaju:

- nižu koncentraciju trombocitnog serotonina i povišenu aktivnost trombocitne MAO-B
- nižu koncentraciju serumskih lipida: ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida te smanjenu učestalost metaboličkog sindroma
- povišenu koncentraciju čimbenika upale: IL-6 i CRP
- težu kliničku sliku i povećanu terapijsku rezistenciju te su depresivniji, sucidalniji i agresivniiji

1.2.3. Svrha istraživanja

Bolje razumijevanje uloge TG infekcije u razvoju shizofrenije trebalo bi doprinijeti razumijevanju kompleksne etiologije kao i razvoju i primjeni novih pristupa u liječenju ove kronične i destruktivne bolesti te potaknuti daljnja istraživanja usmjerena na druge infektivne patogene, citokine, neurotransmitore i enzime koji se dovode u vezu sa shizofrenijom.

1.3. Opseg rada

1.3.1. Odabir ispitanika

U istraživanje je uključeno 210 ispitanika muškog spola u dobi od 18 do 65 godina oboljelih od shizofrenije. Dijagnoza shizofrenije potvrđena je prema važećim klasifikacijskim sustavima, MKB-10 (Međunarodna klasifikacija bolesti – X revizija) (WHO., 2007) i DSM-V (eng. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition) (APA., 2013). U istraživanje nisu uključivani bolesnici koji su bolovali od neke tjelesne bolesti u akutnoj fazi; koji su do tada imali dijagnosticiranu neku autoimunu, upalnu ili malignu bolest ili feokromocitom, kao i oni koji su uzimali lijekove koji svojim mehanizmom djelovanja utječu na koncentraciju serotonina ili na aktivnost MAO-B. U istraživanje su uključene samo osobe koje su pristale sudjelovati u istraživanju što su i potvrdile potpisivanjem informiranog pristanka dizajniranog za istraživanje.

1.3.2. Antropometrijska mjerenja

Ujutro nakon ustajanja svakom ispitaniku je, u sjedećem položaju, izmjeren sistolički i dijastolički krvni tlak na nadlaktici živinim tlakomjerom. Visina i težina mjerene su na bolničkoj vazi u laganoj odjeći bez obuće. Iz vrijednosti tjelesne visine i težine izračunat je indeks tjelesne mase. Opseg struka i bokova mjereni su krojačkim metrom.

1.3.3. Klinički dio prikupljanja podataka

Sociodemografski podaci prikupljani su iz upitnika posebno dizajniranog za ovo istraživanje putem kliničkog intervjua i dotadašnje medicinske dokumentacije. Ispitanici su ispunili i određene ocjenske ljestvice: Ljestvicu težine pozitivnih i negativnih simptoma (engl. Positive and Negative Symptom Scale - PANSS) (Kay i sur., 1987); Calgary ocjensku ljestvicu težine depresije u shizofreniji (engl. Calgary Depression Scale for Schizophrenia - CDSS) (Addington i sur., 1990); Ocjensku ljestvicu međunarodne studije za prevenciju suicida (engl. International Suicide Prevention Trial - InterSePT Scale) (Lindenmayer i sur., 2003); Fagerstrom Test ovisnosti o nikotinu (engl. Fagerström Test for Nicotine Dependence -FTND) (Heatherton i sur., 1989) te Ljestvicu opće procjene težine bolesti (engl. Clinical Global Impression- Severity -CGI-S Scale) (Guy i sur., 1976). Ispunjavanjem ocjenskih ljestvica dobiveni su podaci o kliničkoj slici i značajkama psihopatologije, navici pušenja, kognitivnim funkcijama, depresivnosti, suicidalnosti i agresivnosti.

1.3.4. Prikupljanje i obrada uzoraka krvi

Svakom ispitaniku izvađene su u sjedećem položaju 4 epruvete krvi odnosno 8-10 ml krvi. Krv je vađena iz lakatne vene nakon prethodne dezinfekcije alkoholom, ujutro između 7 i 9 sati, 12 sati nakon posljednjeg obroka. Epruvete su unutar 1 sata od vađenja krvi u pothlađenim uvjetima transportirane na daljnju obradu.

1.3.5. Analiza uzoraka krvi

Analiza uzoraka krvi rađena je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, u Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta „Ruđer Bošković“ u Zagrebu, u Odjelu za parazitologiju i mikologiju NRL za humane

parazite Službe za mikrobiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i u Zavodu za imunologiju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb – Rebro.

Koncentracije serumskih lipida (ukupnog kolesterola, LDL i HDL kolesterola), triglicerida, glukoze i CRP-a određivane su kvantitativnom metodom iz seruma prethodno centrifugiranog uzorka krvi. Pomoću Cobas Integra uređaja primijenjena je enzimatska kolorimetrijska metoda specifična za svaki biokemijski pokazatelj, odnosno za određivanje koncentracije CRP-a primijenjena je djelomično pojačana turbidimetrijska metoda.

U svrhu **analize koncentracije trombocitnog serotonina i aktivnosti trombocitne MAO-B** dobivena krv obrađena je serijom centrifugiranja čime se iz krvi odvojila plazma, a zatim iz plazme trombociti koji su pohranjeni na -20° C **.** Nakon odmrzavanja taloga trombocita na sobnoj temperaturi, trombociti su razoreni soniciranjem. **Koncentracija trombocitnog serotonina** određena je spektrofluorimetrijskom metodom i izračunata prema fluorescenciji poznatih koncentracija serotonina u standardima i izražena kao koncentracija trombocitnog serotonina u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima. **Aktivnost trombocitne MAO-B** određena je spektrofotofluorometrijskom metodom po Krajlu prema fluorescenciji poznatih koncentracija 4-hidroksikinolina u standardima te je izražena kao količina 4-hidroksikinolina nastalog razgradnjom kinuramina tijekom jednog sata u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima. **Koncentracija ukupnih proteina u trombocitima** određena je spektrofotometrijskom metodom po Lowry-ju koja se osniva na reakciji Folin-Ciocalteuovog reagensa s fenolima, što otopini daje plavu boju. Koncentracija proteina izračunata je prema optičkoj gustoći poznatih koncentracija goveđeg serumskog albumina kao standarda.

Analiza protutijela na TG rađena je pomoću automatiziranog VIDAS uređaja kvantitativnim određivanjem IgG protutijela na TG u serumu ispitanika. Prisutna IgG protutijela na TG u serumu vezala su se na antigene parazita koji oblažu strip. Nakon nekoliko ciklusa ispiranja u strip su uvučena monoklonalna anti-humana mišja protutijela klase IgG koja su se vezala na prisutna IgG protutijela na TG. Intenzitet fluorescencije proporcionalan je količini IgG protutijela na TG u serumu.

Koncentracija IL-6 određena je testom DRG IL-6-ELISA. Ovaj test je enzimima pojačan osjetljivi imunotest solidne faze koji se izvodi na mikrotitarskoj pločici. Test koristi

monoklonska protutijela (eng. monoclonal antibodies - MAbs) specifična za određene epitope IL-6. Vezana enzimom-označena protutijela mjerena su kromogenom reakcijom koja je zaustavljena nakon 15 minuta dodavanjem tzv. Stop otopine i nakon toga je mikrotitarska pločica očitana. Koncentracije nepoznatih uzoraka očitane su iz standardne krivulje koncentracija standarda. Količina supstrata određena je kolorimetrijski mjerenjem absorbancije koja je proporcionalna koncentraciji IL-6. Koncentracija IL-6 u uzorcima određena je interpolacijom s kalibracijske krivulje.

1.3.6. Obrada podataka

Demografski i klinički podatci o bolesnicima obrađeni su i prikazani postupcima deskriptivne statistike. G* Power 3 Softver je korišten za izračunavanje snage testa i veličine uzorka. Za statističku obradu podataka koristili smo računalni program GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Normalnost razdiobe podataka analizirana je primjenom D'Agostino-Pearson testa normalnosti. Rezultati između dvije skupine uspoređivani su ovisno o normalnosti razdiobe podataka, pomoću parametrijskog Studentovog t-testa, ili neparametrijskog Mann-Whitney testa. Za analizu kvalitativnih podataka koristili smo χ^2-test. Korelacija pojedinih parametara analizirana je primjenom neparametrijskog Spearmanovog r-koeficijenta korelacije. Značajnost rezultata prihvaćena je pri $p < 0.05$.

1.4. Očekivani znanstveni doprinos

Rezultati istraživanja trebali bi pridonijeti boljem razumijevanju infekcije TG kao rizičnog čimbenika u razvoju shizofrenije i njegove povezanosti s biomolekularnim promjenama u središnjem živčanom sustavu i na periferiji, vidljivim kroz odstupanja u bihevioralnim osobinama i terapijskom odgovoru osoba oboljelih od shizofrenije. Uz bolje razumijevanje uloge ovog patogenog rizičnog čimbenika u razvoju shizofrenije, dobiveni rezultati mogli bi doprinijeti razvoju i primjeni novih pristupa u liječenju ove kronične i destruktivne bolesti i potaknuti daljnja istraživanja usmjerena na druge infektivne patogene, citokine, neurotransmitore i enzime koji se dovode u vezu sa shizofrenijom.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Shizofrenija

Shizofrenija je jedna od najznačajnijih i još uvijek najintrigantnijih psihijatrijskih bolesti. Zbog njezine heterogenosti simptoma, pojave prvih simptoma u adolescenciji i ranoj životnoj dobi te kroničnog, često devastirajućeg tijeka koji dovodi do potpune nesposobnosti za život i rad u oko trećine oboljelih, mnogi je smatraju jednom od najtežih bolesti u medicini. Neurobiološke promjene u mozgu mijenjaju doživljavanje sebe i stvarnosti, odnose s okolinom, sustav vrijednosti, voljne i nagonske funkcije, kognitivno funkcioniranje, emocionalni izražaj i ponašanje osobe oboljele od shizofrenije. Usprkos svih dosadašnjih spoznaja o shizofreniji, točna i jasna definicija ove bolesti još ne postoji. Prema Jonesu i Buckleyu, shizofrenija obuhvaća spektar psihijatrijskih poremećaja heterogene etiologije te ju je ispravnije nazvati kliničkim sindromom kojeg čini skup mentalnih i bihevioralnih fenomena (Jones i sur., 2006).

Prvi zapisi o simptomima bolesti koju danas nazivamo shizofrenija, potječu od starih Grka koji su opisali sumanute ideje, paranoju i propadanje kognitivnih funkcija i osobnosti. Krajem 17. stoljeća engleski psihijatar Thomas Willis opisao je stanje otupjelosti kod adolescenata koji su u djetinjstvu bili veseli i duhoviti. U 19. stoljeću i početkom 20. stoljeća kroz zapise i opise ljekarnika i istaknutih psihijatara toga vremena započinje razdoblje proučavanja i razumijevanja shizofrenije kao bolesti čime su stvoreni preduvjeti za budući razvoj psihofarmakoloških lijekova. Tako John Haslam prvi opisuje psihozu, Ewald Hecker sindrom intelektualnog propadanja u adolescenciji kojeg naziva hebefrenija, Karl Ludwig katatoniju, a Kurt Schneider simptome prvog i drugog reda (Jakovljević., 2001). Emil Kraeplin ovu bolest opisuje kao sindrom i daje joj naziv dementia praecox, dok Eugen Bleuler zamijenjuje Kraeplinov naziv dementia praecox u shizofrenija (Jakovljević., 2001).

Klinička slika shizofrenije je heterogena i prezentira se kao sindrom kojega čine pozitivni, negativni, afektivni, kognitivni i agresivni simptomi. U akutnoj fazi bolesti najčešće se pojavljuju pozitivni i agresivni, ali i negativni i afektivni simptomi. Simptomi su različitog intenziteta i ne moraju svi istovremeno biti prisutni. U kroničnoj fazi bolesti i u remisiji izraženi su kognitivni i negativni simptomi. U priručnicima američkih i europskih psihijatara (APA., 2013; WHO., 2008) obzirom na zastupljenost simptoma u kliničkoj slici, klasificirani su i klinički oblici bolesti s jasno definiranim dijagnostičkim kriterijima.

Shizofrenija kao složen dijagnostički entitet sa značajnim razlikama u kliničkoj slici, terapijskom odgovoru i samom tijeku bolesti (Bray i sur., 2010) te nedovoljno poznata neurobiološka podloga bolesti koja nedvojbeno smanjuje učinkovitost liječenja (Meyer i sur., 2010) upućuje na potrebu daljnjih i kontinuiranih multidisciplinarnih znanstvenih istraživanja.

2.1.1. Epidemiologija shizofrenije

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije više od 21 milijun osoba trenutno boluje od shizofrenije. Od toga je oko 12 milijuna muškaraca i 9 milijuna žena (WHO., 2014). Promatrajući prevalenciju bolesti podaci su različiti. Mogući razlozi varijabilnosti tih podataka su razlike u kriterijima istraživanja i razlike među populacijama diljem svijeta (Jakovljević., 2011).

Iako je danas opće prihvaćena prevalencija shizofrenije od oko 1%, podaci o prevalenciji u svijetu su heterogeni. Picchoni u svom istraživanju navodi raspon od 0.6% -1.9% (Picchioni i sur., 2007), uz 1.4 puta češću pojavu kod muškaraca u odnosu na žene (Becker i sur., 2006; McGrath i sur., 2008; 2009; Picchioni i sur., 2007). Prema istraživanju Saha i suradnika, rizik obolijevanja iznosi oko 0.7%, s varijacijom od 0.3-2.0% (Saha i sur., 2005), a prema istraživanju Kapura rizik varira od 0.3-0.7% (Kapur., 2009).

Meta-analiza australskih psihijatara koja je obuhvatila oko 160 dotadašnjih studija iz 33 države svijeta o prevalenciji, incidenciji i mortalitetu kod oboljelih od shizofrenije, pokazala je značajne varijacije u prevalenciji i incidenciji. Također, ukazala je i na utjecaj ključnih varijabli na te varijacije kao što su spol, rođenje i stanovanje u urbanim sredinama, migracija, socioekonomski status, geografska širina i tzv. sekularni trend koji se ne pojavljuje periodički, ali ima određene karakteristike koje su prisutne kroz duže vrijeme (McGrath i sur., 2008).

Prema istim autorima (McGrath i sur., 2008), prosječna prevalencija životnog rizika za obolijevanje iznosila je 7.2/1000 osoba, a incidencija 15.2/10000 s rasponom od 7.7 – 43.0/10000 osoba. Spomenute ključne varijable pokazale su također značajne razlike. Muškarci obolijevaju češće nego žene, kod migranata i njihove djece veća je stopa pobolijevanja u odnosu na starosjedioce, dok osobe koje žive u urbanim sredinama imaju veći rizik za obolijevanje. I kod utjecaja geografske širine i ekonomskog statusa također su uočene značajne razlike. Nadalje, mortalitet oboljelih od shizofrenije 2-3 x je veći u odnosu na zdravu populaciju i taj se

trend tijekom godina povećava (McGrath i sur., 2008). Istraživanje istih autora pokazalo je i da starija životna dob roditelja, prenatalne infekcije i neodgovarajuća prehrana povećavaju rizik obolijevanja od shizofrenije (McGrath i sur., 2009).

Shizofrenija se pojavljuje u mlađoj životnoj dobi, tako da je najveći broj osoba koji se liječi u dobi od 15. do 55. godine života. Rijetko se pojavljuje prije 10. godine i nakon 60. godine života. Ako se bolest javlja kasnije, nakon 45. godine govorimo o shizofreniji s kasnim početkom (Saddock i sur., 2003). Shizofrenija ima i genetsku predispoziciju tako da je i rizik za obolijevanje povećan unutar obitelji i krvnih srodnika (Mihaljević-Peleš i sur., 2010) (Tablica 1).

Tablica 1. Rizik za obolijevanje od shizofrenije među krvnim srodnicima

Srodstvo	% obolijevanja od shizofrenije
Jednojajčani blizanci	50.0
Dvojajčani blizanci	17.0
Djeca oba bolesna roditelja	46.3
Brat/sestra jednog oboljelog roditelja	16.7
Djeca jednog oboljelog roditelja	12.8
Brat ili sestra	10.1
Unuci	3.7
Rođaci drugog stupnja	2.8
Opća populacija	1.0

Spolne razlike kod oboljelih od shizofrenije ukazuju na češću pojavnost kod muškaraca u odnosu na žene, odnosno na omjer od 1:1.4. Muškarci obolijevaju ranije, u dobi od 15-24 godine, a žene od 25. do 34. godine života. Zbog ranijeg obolijevanja muškarci najčešće ostaju neoženjeni, dok je kod oboljelih žena veći broj rastava i odvajanja od partnera. Kasniji početak bolesti kod žena omogućava bolju prognozu bolesti (Jakovljević., 2011).

Kod razmatranja geografskih, socioekonomskih i sociokulturalnih varijacija, kao čimbenika utjecaja na prevalenciju i incidenciju, mišljenja su različita. U nekim istraživanjima dobiveni su podaci o razlikama između kontinenata, kao i razlikama unutar država istog

kontinenta te na lokalnim razinama (Tsuang i sur., 2011). Moguća objašnjenja tih varijacija objašnjava etiologija bolesti odnosno genetska predispozicija bolesti i klimatski uvjeti života. U malim, izoliranim zajednicama gdje se članovi obitelji koji su u krvnom srodstvu međusobno žene omogućen je lakši prijenos rizičnih gena čime se povećava predispozicija za pojavu bolesti. Sjever Europe s hladnom i oštrom klimom i socijalno izoliranim načinom života što pogoduje razvoju bolesti kod osoba s predispozicijom za bolest.

Istraživanja o socioekonomskim varijacijama pokazala su veću pojavnost bolesti kod osoba nižeg socioekonomskog statusa (Kirkbride., 2006). Mogući razlozi za to su što se bolest javlja u ranoj životnoj dobi, trajno, opsežno i nepovratno mijenja kognitivne funkcije i emocionalni razvoj čime je onemogućeno daljnje školovanje, zapošljavanje i postizanje odgovarajućeg socioekonomskog statusa. Nerijetko osobe oboljele od shizofrenije žive s roditeljima koji ih i doživotno financiraju.

Oboljeli od shizofrenije imaju i višu prevalenciju pušenja u odnosu na opću populaciju. Prema nekim istraživanjima više od 60% oboljelih puši (De Leon i sur., 2005; Salokangas i sur., 2006) dok preko 35% pušača puši 20 i više cigareta na dan (Salokangas i sur., 2006). Te podatke treba razmotriti kao potencijalnu namjeru za samomedikacijom s ciljem reduciranja motoričkih i kognitivnih nuspojava nekih antipsihotika (Kumari i sur., 2005; Winterer., 2012), kao i način ublažavanja simptoma i općenito nuspojava izazvanih primjenom antipsihotika (Kumari i sur., 2005).

Kod oboljelih od shizofrenije veća je stopa obolijevanja od somatskih bolesti, češće su komorbiditetne bolesti, veća je stopa smrtnosti i samoubojstava, kvaliteta života im je narušena i životni vijek im je kraći u odnosu na opću populaciju.

2.1.2. Dijagnostički kriteriji

Dijagnoza shizofrenije postavlja se prema danas važećim klasifikacijskim sustavima, Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10. revizija (SZO., 2007) i Dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih poremećaja udruženja američkih psihijatara (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition – DSM 5) (APA., 2013). Između MKB 10 i DSM 5 postoje zajednički kriteriji odnosno simptomi koji moraju biti prisutni, ali i neke specifične razlike. Dijagnostički kriteriji jasno definiraju koje simptome oboljeli mora, smije

ili može imati kao i vremenski period trajanja simptoma. Za postavljanje dijagnoze shizofrenije jasno su definirani kriteriji koji uključuju pojavu određenih simptoma i koji moraju biti prisutni u određenom vremenskom periodu.

Prema MKB 10 simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze su slijedeći:

A. Nametanje ili oduzimanje misli, jeka ili emitiranje misli
B. Sumanutosti kontrole, utjecaja ili pasivnosti koje se jasno odnose na tijelo ili pokrete tijela, specifične misli ili senzacije i na sumanuta doživljavanja
C. Halucinacije (slušne obmane osjetila) koji komentiraju bolesnikovo ponašanje, razgovaraju međusobno o bolesniku ili su prisutni razni oblici glasova koji dolaze iz nekog dijela tijela
D. Trajne sumanutosti bizarnog karaktera koje su nerealne i nisu sukladne bolesnikovom intelektu i kulturi, npr. rigidna uvjerenja o političkom, znanstvenom ili religoznom identitetu, nadljudskim sposobnostima i moćima, komunikacija s vanzemaljcima i sl.
E. Trajne halucinacije bilo koje vrste praćene prolaznim sumanutostima bez emocionalnog angažmana bolesnika ili trajne precijenjene ideje
F. Disocirano mišljenje u smislu dezorganiziranog i besmislenog govora ili sklapanje novih riječi koje nemaju značenje (tzv. neologizmi)
G. Katatono ponašanje u vidu držanja i održavanja jednog dijela tijela ili cijelog tijela u ukočenom položaju ili izrazita uzbuđenost
H. Negativni simptomi u vidu apatije, osiromašenog govora, redukcije afektivnog odgovora (izražavanje osjećaja) koji uobičajeno dovode do socijalne izolacije ili narušavanja socijalnog funkcioniranja
I. Značajna i trajna promjena ponašanja u smislu gubitka interesa, besciljnosti, zaokupljanja samim sobom i svojim potrebama te socijalna izolacija

Dijagnoza shizofrenije postavlja se ukoliko je minimalno jedan od simptoma naveden pod A do D ili najmanje dva simptoma od E do I prisutna dovoljno dugo odnosno najmanje mjesec dana.

MKB-10 dijeli shizofreniju s obzirom na kliničku sliku odnosno prominirajuće simptome na 9 podvrsta: paranoidnu, hebefrenu, katatonu, nediferenciranu, postshizofrenu depresiju, rezidualnu shizofreniju, običnu (simplex) shizofreniju, drugu shizofreniju i nespecificiranu

shizofreniju. Paranoidnu shizofreniju karakteriziraju upadljive sumanute ideje, ponekad praćene i slušnim halucinacijama. Hebefrena shizofrenija je zapravo dezorganiziran tip shizofrenije sa simptomima nepovezanog govora, bizarnog ili djetinjastog ponašanja te poremećajem izražavanja osjećaja od potpune nemogućnosti do neodgovarajućih ekspresija. Obično se javlja u vrijeme rane adolescencije i ima lošu prognozu zbog brze dezintegracije i propadanja osobnosti. Katatonu shizofeniju karakteriziraju smetnje psihomotorike. Može se prezentirati kao potpuno odsustvo motoričke aktivnosti (stupor) ili ekscesivna motorička aktivnost (katatono uzbuđenje), ali i kao blaža motorička odstupanja u vidu negativizma (odbijanje svih molbi i uputa), mutizma (prestanak komunikacije), automatska poslušnost (automatsko pokoravanje uputama) ili voštana savitljivost (održavanje tijela samoinicijativno ili od strane druge osobe i zadržavanje u tom neprirodnom položaju duže vrijeme). Nediferencirana shizofrenija ispunjava kriterije pod A, ali bez ispunjenih kriterija za paranoidnu, hebefrenu ili katatonu shizofreniju. Postshizofrena depresija odnosi se na depresivnu epizodu koja predstavlja oblik produžetka bolesti kada su shizofreni simptomi oslabili ili ih više nema. Rezidualna shizofrenija odnosi se na simptome emocionalne tuposti, bezvoljnost, siromaštvo govora ili dva i više oslabljena simptoma pod kriterijem A (npr. čudne ideje, nepovezan govor ili čudno ponašanje). Obična (simplex) shizofrenija postepeno se razvija i kroničnog je tijeka bez jasno uočljivih akutnih faza bolesti i bez faza remisije odnosno povlačenja simptoma.

DSM V u poglavlju o dijagnostičkim kriterijima za shizofreniju definira skupinu poremećaja iz spektra shizofrenije (Tablica 2).

Tablica 2. Klasifikacija psihotičnih poremećaja prema DSM V

Poremećaji iz shizofrenog spektra	
Shizofrenija	Kratki psihotični poremećaj
Shizofreniformni poremećaj	Psihotični poremećaj induciran primjenom psihoaktivnih tvari
Sumanuti poremećaj	Psihotični poremećaj povezan s općim somatskim stanjem
Shizoafektivni poremećaj	Shizotipni poremećaj osobnosti

Nadalje, DSM V navodi 5 ključnih simptoma koji su zajednički spektru psihotičnih poremećaja i moraju biti prisutni za postavljanje dijagnoze:

1. Sumanutosti
2. Halucinacije
3. Dezorganizirano mišljenje (govor)
4. Znatno dezorganizirano ili abnormalno odstupanje motorike (uključujući i katatoniju)
5. Negativni simptomi

Sumanutosti (deluzije) su čvrsta vjerovanja na koja se ne može utjecati nikakvim dokazima ili razuvjeravanjem. Po sadržaju iskrivljenog mišljenja i doživljavanja dijele se na persekutorne (uvjerenje da ga/nju pojedinac ili organizirana grupa želi ozlijediti ili uništiti), grandiozne (uvjerenje o nadprirodnim ili posebnim sposobnostima ili moćima), ideje odnosa (uvjerenje da sve što se oko njega/nje događa odnosi na njega/nju - govor, kretanje, događaji i sl.), erotomanske (uvjerenje da je neka osoba zaljubljena u njega/nju), nihilističke (uvjerenje o katastrofičnom događaju koji se bliži), somatske (preokupiranost vlastitim zdravljem i stanjem svoga tijela) i bizarne (koje su nerazumljive i nemaju izvorište u realnim događajima).

Halucinacije su poremećaji opažanja potaknuti vanjskim podražajem. Jasne su i živopisne, utječu i ometaju normalnu percepciju i nisu pod kontrolom volje. Mogu se javiti u svakom senzornom modalitetu. U oboljelih od shizofrenije najčešće su slušne halucinacije u vidu glasova ugodnog ili neugodnog karaktera i jasno su odvojene od vlastitih misli. Ako se javljaju tijekom usnivanja ili buđenja treba ih razmotriti kao normalni doživljaj. U nekim su kulturama halucinacije dio religijske kulture i ne smatraju se patologijom.

Dezorganizirano mišljenje (poremećaj forme misaonog tijeka) vidljivo je kroz govor na način da osoba stalno mijenja temu razgovora (gubi asocijacije). Odgovori mogu biti potpuno nepovezani ili je govor toliko jako dezorganiziran da je nerazumljiv. U tom slučaju opisuje ga se kao „disociranim“ ili „salata od riječi“. Da bi se smatrao kao ključni simptom, govor mora biti toliko narušen da onemogućava adekvatnu komunikaciju. Dezorganizacija mišljenja ili govora u manjem stupnju javlja se za vrijeme prodromalne faze ili perioda zaostajanja rezidualnih simptoma.

Znatno dezorganizirano ili abnormalno odstupanje motorike odnosno stava i ponašanja (uključujući i katatoniju) može se prezentirati na različite načine od djetinjastog do neočekivane agitacije. Katatono ponašanje predstavlja smanjen motorički odgovor na podražaje iz okoline. Varira od neodgovaranja na upute (negativizam), zauzimanja bizarnih ili rigidnih položaja tijela do potpunog prestanka verbalne i motoričke komunikacije (mutizam i stupor). Uključuje i besmislene i ekcesivne motoričke aktivnosti bez vidljivog razloga (katatono uzbuđenje). Pojavljuje se i kao ponavljajući sterotipni pokreti, grimasiranje, mutizam, besmisleno zagledavanje i besmisleno ponavljanje istih rečenica. Iako je katatonija kroz povijest povezivana sa shizofrenijom, može se pojaviti kao dio kliničke slike i u drugim psihijatrijskim poremećajima (kod bipolarnog poremećaja raspoloženja ili kod depresije).

Negativni simptomi značajan su dio kliničke slike shizofrenije i manje su zastupljeni u drugim psihijatrijskim poremećajima. Dva negativna simptoma posebno su prisutna kod shizofrenije: smanjeno izražavanje osjećaja i avolicija. Smanjeno izražavanje osjećaja vidljivo je na licu, u kontaktu očima, intonaciji govora i pokretima ruku, glave i lica. Avolicija je gubitak interesa i volje za uobičajene aktivnosti koje su pričinjavale zadovoljstvo. Oboljeli mogu duže vrijeme sjediti pokazujući smanjen interes za zbivanja i aktivnosti u okolini. Drugi negativni simptomi su alogija, anhedonija i asocijalnost. Alogija se uočava kroz poremećaj govora. Anhedonija je gubitak doživljavanja zadovoljstva, a asocijalnost je gubitak interesa za okolinska zbivanja, može biti povezana s avolicijom ili nastati kao rezultat ograničenih mogućnosti za socijalne interakcije (DSM V., 2013).

Za postavljenje dijagnoze bilo kojeg entiteta iz spektra psihotičnih poremećaja potrebno je razmotriti postojanje jednog ili više ključnih simptoma, vremenski period trajanja tog simptoma i isključiti postojanje nekog drugog stanja koje može izazvati pojavu psihotičnih simptoma (DSM V., 2013).

Prema DSM V dijagnoza shizofrenije postavlja se:

A. Ako su prisutna dva ili više ključna simptoma u značajnom dijelu vremena u periodu od mjesec dana, a dovoljan je samo jedan ukoliko se pojave sumanutosti ili halucinacije ili dezorganizirano mišljenje (govor).

B. Pojava narušenog funkcioniranja u značajnom vremenskom periodu, a odnosi se na rad, međuljudske odnose ili brigu o sebi i takvo narušeno funkcioniranje značajno je reducirano u odnosu na postignuto prije pojave bolesti (ili ako je poremećaj počeo u djetinjstvu ili adolescenciji; ili postoji nemogućnost postizanja očekivane razine međuljudskog, akademskog ili radnog funkcioniranja).

C. Simptomi poremećaja kontinuirano se javljaju kroz 6 mjeseci. U tom periodu moraju barem mjesec dana biti prisutni ključni simptomi navedeni pod kriterijem i moraju uključivati i rezidualne i prodromalne simptome. Za vrijeme tog prodromalnog i rezidualnog perioda, simptomi poremećaja smiju se manifestirati samo negativnim simptomima ili sa dva ili više simptoma navedenih pod kriterijem A, ali slabije forme (npr. kao čudna uvjerenja ili neobična opažajna iskustva).

D. Isključiti shizoafektivni poremećaj i poremećaj raspoloženja.

E. Isključiti uporabu psihoaktivnih tvari i opće zdravstveno stanje kao uzroke pojave psihotične epizode odnosno simptoma.

F. Ukoliko je u djetinjstvu postavljena dijagnoza poremećaja iz spektra autističnog poremećaja, dijagnoza shizofrenije može se postaviti slijedeći navedene kriterije.

2.1.3. Klinička slika i liječenje shizofrenije

Klinička slika shizofrenije može imati različite simptome i obilježja koja u početku bolesti ne moraju biti prepoznata. U osnovi se radi o bolesti s kroničnim tijekom kod koje se izmjenjuju faze akutne epizode nakon čega slijede periodi sa slabim simptomima ili periodi oporavka (Mihaljević-Peleš i sur., 2010).

Početak bolesti može biti iznenadan ili se postupno razvijati čak i godinama kroz prodromalnu fazu tijekom koje su simptomi nespecifični (socijalna izolacija, zanemarivanje osobne higijene, gubitak interesa za školovanje ili posao, neobične ideje i neobično ponašanje) (Mihaljević-Peleš i sur., 2010). Akutna epizoda bolesti manifestira se najčešće psihotičnim obilježjima odnosno sumanutim idejama i/ili halucinacijama praćenih anksioznošću i

strahovima odnosno gubitkom osjećaja i kontakta sa stvarnošću. Nakon akutne epizode slijedi period bez simptoma ili period s prisutnim simptomima oslabljenog intenziteta.

Simptomi bolesti su raznovrsni i uobičajeno se dijele na pozitivne (produktivne) i negativne (deficitarne). Pozitivni simptomi posljedica su iskrivljenog doživljaja stvarnosti i mentalne dezorganizacije. Uključuju sumanutosti, halucinacije, dezorganiziran govor i dezorganizirano ponašanje. Mogu biti praćeni anksioznošću, strahom, gubitkom kontrole nad ponašanjem i agresivnim reakcijama, gubitkom kritičnosti i uvida u postojanje bolesti i svoje ponašanje, fenomenom depersonalizacije (gubitak doživljavanja sebe), porivom za samoozljeđivanjem i pokušajima samoubojstva, potpunom zaokupljenošću apstraktnim i mističnim sadržajima koje doživljavaju i intenzivno proživljavaju udaljavajući se od stvarnosti.

Negativni simptomi mogu se podijeliti na primarne i sekundarne. Primarni su povezani sa slabijim premorbidnim funkcioniranjem, oštećenjem spoznajnog i intelektualnog funkcioniranja i tzv. "mekim" neurološkim znakovima. U primarne negativne simptome ubrajaju se afektivna zaravnjenost (nemogućnost izražavanja osjećaja), alogija (gubitak tečnosti govora), anhedonija (gubitak osjećaja zadovoljstva) i avolicija (gubitak volje). Sekundarni negativni simptomi mogu slijediti fazu akutne bolesti i biti posljedica pozitivnih simptoma, mogu se pojaviti kao posljedica primjene antipsihotika odnosno predstavljaju oblik nuspojave (siromaštvo pokreta, motorička zakočenost), mogu se pojaviti zbog depresivne epizode ili biti posljedica nedostatka potpore socijalne zajednice (Jakovljević., 2011). Negativni simptomi općenito se odnose na siromaštvo emocionalnog doživljavanja i iskazivanja osjećaja, osiromašenje psihomotorike i kognitivnih funkcija, slabljenje volje, životne energije i motivacije te smanjenje vitalnih dinamizama.

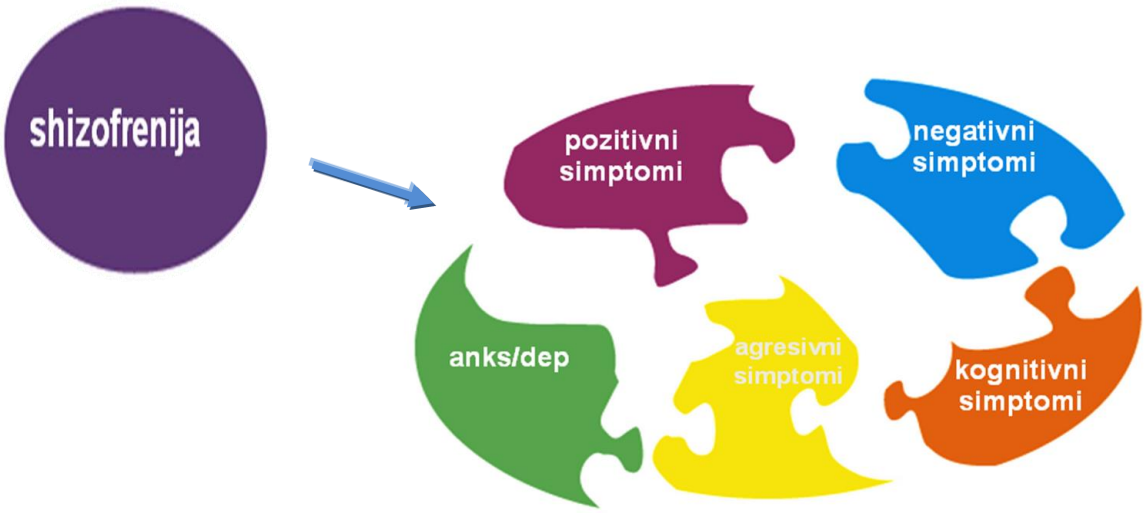
Anksioznost je vrlo čest simptom u shizofreniji, posebno u akutnim epizodama bolesti. Često je izazvana doživljavanjem neugodnih halucinacija različitog karaktera. Prate ju vegetativne pojave i tjelesni simptomi poput povišenog krvnog tlaka, ubrzanog rada srca, proširenih zjenica i znojenja dlanova.

Depresivnost je također čest simptom kod shizofrenije. Pojavljuje se kao sastavni dio kliničke slike ili kao posljedica liječenja i stjecanja uvida u postojanje bolesti (postpsihotična depresija). S obzirom na kliničku upadljivost pozitivnih i negativnih simptoma, depresivnost se često neprepozna ili previdi. Oko četvrtine bolesnika oboljelih od shizofrenije ima izražene

depresivne simptome u ponovljenim akutizacijama bolesti tako da nerijetko pojava depresivnih simptoma ukazuje na početak relapsa bolesti. Postpsihotična depresija višestruko je uvjetovana: stjecanjem kritičkog uvida u ozbiljnost bolesti, strahom od ponavljanja simptoma bolesti ili strahom od nemogućnosti izliječenja, strahom od gubitka radne sposobnosti i nemogućnosti normalnog života (Jakovljević., 2011).

Agresivnost kao simptom pojavljuje se kod oboljelih od shizofrenije kao posljedica neugodnih halucinacija zapovjednog karaktera ili sumanutih ideja. Može biti povezana i manifestirati se zbog intoksikacije alkoholom ili drogama (Jakovljević., 2011).

Kognitivni simptomi manifestiraju se u vidu alogije (siromaštva govora), osiromašenog sadržaja mišljenja, sterotipnim mišljenjem (ponavljanje jednih te istih misli, ideja, stavova ili fraza), slabljenjem apstraktnog mišljenja (nerazumijevanje poslovica i simbola uz doslovno shvaćanje i tumačenje sadržaja koji je izrečen), oslabljenom pažnjom i koncentracijom i smetnjama zapamćivanja i prisjećanja (Jakovljević., 2011).



Slika 1. Simptomi shizofrenije (modificirano prema Stahl., 2008)

Prema Liddlu simptomi shizofrenije mogu se podijeliti i na sindrome (Liddle., 1990).

Tablica 3. Podjela sindroma u shizofreniji i poremećaji neuropsiholoških funkcija (modificirano prema Liddle., 1990)

Podjela sindroma u shizofreniji i poremećaji neuropsiholoških funkcija	
Sindrom	**Neuropsihološki poremećaj**
Sindrom sumanutog iskrivljenog doživljavanja stvarnosti (glasovi koji govore, sumanutosti proganjanja i sumanute ideje odnosa)	Poremećaj percepcije
Sindrom mentalne dezorganizacije (neprimjeren afekt, osiromašenje sadržaja govora, lako otklonjiva pažnja, pojačan nagon za govorom)	Poremećaj koncentracije i učenja novog sadržaja
Sindrom psihomotornog osiromašenja (osiromašen govor i spontane kretnje, nemijenjajuća izražajnost lica, oskudna ekspresivna gestikulacija, odsutnost afektivnog odgovora, nedostatak vokalne modulacije)	Poremećaj konceptualnog rezoniranja, dugotrajne memorije i imenovanja objekata

Kod bolesnika čije je liječenje dugotrajno, u kasnijim fazama bolesti pojavljuju se simptomi seksualne disfunkcije, smanjenje praga za bol i ovisnost o alkoholu.

Liječenje shizofrenije odnosi se na primjenu lijekova kojima se uklanjaju simptomi sa ciljem postizanja oporavka bolesnika i uspostavljanja obiteljske, radne i socijalne funkcionalnosti. U liječenju su neophodni lijekovi koje nazivamo antipsihotici. Međutim prema prezentiranoj kliničkoj slici odnosno simptomima koji su prisutni nerijetko se primjenjuje kombinacija različitih psihotropnih lijekova. Uz antipsihotike propisuju se i različite vrste sedativnih i anksiolitičkih lijekova sa ciljem smirivanja, hipnotika za regulaciju ritma spavanja, antidepresiva za poboljšavanje raspoloženja i stabilizatora raspoloženja koji su primarno lijekovi za liječenje epilepsije, ali imaju pozitivan učinak na impulzivno odnosno agresivno ponašanje.

Prvi antipsihotici sintetizirani su pedesetih godina prošlog stoljeća i predstavljali su jedno od najvažnijih otkrića 20. stoljeća. Istraživanja o etiologiji shizofrenije i nove spoznaje usmjerile su razvoj antipsihotika u smjeru poboljšanja učinkovitosti, ali i podnošljivosti. Antipsihotici se međusobno razlikuju u farmakodinamici i farmakokinetici i ne postoje dva identična lijeka. Dijele se u dvije grupe, na tipične ili klasične (konvencionalne) i atipične ili nove antipsihotike.

Tipični antipsihotici su antagonisti dopamina čime ostvaruju antipsihotični učinak uz pojačan rizik razvoja neugodnih nuspojava (tzv. ekstrapiramidne nuspojave). Novi ili atipični antipsihotici antagonisti su dopamina i serotonina i za razliku od tipičnih antipsihotika imaju širi farmakološki profil odnosno afinitet za vezanje na više vrsta receptora u odnosu na tipične antipsihotike (Stahl., 2008). Osim šire djelotvornosti, imaju i bolju podnošljivost odnosno ne izazivaju ekstrapiramidne nuspojave. Međutim, dugogodišnjom primjenom uočeno je da potiču povećanje apetita, pretilost i pojavu metaboličkog sindroma.

Uz neophodnu primjenu lijekova, u liječenju shizofrenije koriste se i psihoedukacija oboljelog i obitelji, psihosocijalne metode i psihoterapijske tehnike, najčešće kognitivno bihevioralna terapija i grupna psihoterapija prilagođena bolesniku sa shizofrenijom.

2.1.4. Etiologija shizofrenije

Usprkos svih dosadašnjih istraživanja etiologija shizofrenije još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Obiteljske studije pokazale su da ključnu ulogu u etiopatogenezi imaju geni i njihovi polimorfizmi (Yolken i sur., 2009). Smatra se da je shizofrenija nasljedna u oko 80% slučajeva (Sullivan i sur., 2003). Roditelji ili braća i sestre osoba oboljelih od shizofrenije imaju 10 puta veći rizik pojave bolesti nego osobe u općoj populaciji dok je rizik za oboljevanje kod djece shizofrenih roditelja čak 15 puta veći.

Geni sami za sebe nisu dovoljni za pojavu bolesti. Oni stvaraju specifičnu ranjivost (osjetljivost) i u kombinaciji sa čimbenicima iz okoline (stresnim zbivanjima za organizam) povećavaju rizik za obolijevanje. Drugim riječima geni stvaraju predispoziciju za psihičke bolesti koja ostaje doživotno. Predispozicija oslabljuje otpornost organizma na stres tijekom odrastanja posebice u pubertetu i dovoljan je okidač da se pojave simptomi bolesti.

Posljednjih godina, nakon više godina istraživanja utjecaja različitih gena i njihovih polimorfizama na shizofreniju, istraživanja su usmjerena i na biološku podlogu bolesti, posebno na različite patogene odnosno na ulogu i utjecaj bakterija, virusa i parazita kao i na ulogu različitih medijatora upalnih reakcija kod različitih psihijatrijskih poremećaja uključujući i shizofreniju.

2.1.4.1. Genetički čimbenici

Shizofrenija je poligenska bolest, što znači da na njezin razvoj utječe aktivnost većeg broja gena i njihovih varijacija odnosno razlika u sekvenci deoksiribonukleinske kiseline (DNA) unutar populacije (Tablica 4).

DNA je građena od nukleotida. U lancu DNA nukleotid čine dušična baza, šećer deoksiriboza i fosfatna skupina. Genetska uputa pohranjena je u slijedu 4 vrste nukleotida koji se međusobno razlikuju po dušičnoj bazi u svom sastavu. U sastavu DNA postoje 4 dušične baze: adenin, gvanin, citozin i timin (Mihaljević-Peleš i sur., 2010). Mutacije dovode do promjena u genomu jedinke odnosno do genetskih varijacija (polimorfizama) bilo da se događaju spontano tijekom diobe stanice i replikacije genoma ili su izazvane nekim drugim čimbenicima. Osim promjena u genetskom kodu tijekom mutacija, na gene mogu utjecati i različiti čimbenici izvan organizma.

Utjecajem okolišnih čimbenika na gene bez promjene genetskog koda bavi se epigenetika, jedna od grana biologije (McGuffin i sur., 2002). Jedno od ponavljanih epigenetskih istraživanja je utjecaj konzumacije kanabisa na AKT1 gen iz razloga jer je konzumacija kanabisa dokazana kao rizik za razvoj shizofrenije (Alemany i sur., 2013; Di Forti i sur., 2012). Istraživanja o povezanosti fetalne hipoksije i promjenama u volumenu hipokampusa (Haukvik i sur., 2010), traume u djetinjstvu i genetskim varijacijama za serotoninski transporter (SERT) (Aas i sur., 2012) i enzimu katehol-o-metil-transferazi (COMT) i kognitivnim funkcijama (Alemany i sur., 2013) također su dokazale povezanost sa shizofrenijom, ali još uvijek nisu replicirane.

Prema istraživanju Keshavana i sur. geni kandidati za shizofreniju su slijedeći: COMT, DTNBP1, NRG1, RGS4, GRM3, DISC1, G72, DAAO, PP3CC, CHRNA7, Akt1, PRODH2, GAD1, ERBB4, FEZ1, MUTED, MRDS1, BDNF, D2R, D3R, MAO-A, NUR77, kalcion,

spinofilin i tirozinhidroksilaza (Kehavan i sur., 2008). Slične podatke iznio je i Harrison u svom istraživanju (Harrison i sur., 2005) (Tablica 4).

Tablica 4. Geni kandidati za shizofreniju
(modificirano prema Harrison i sur., 2005)

GENI KANDIDATI ZA SHIZOFRENIJU	LOKUS	POVEZANOST SA SHIZOFRENIJOM
COMT	22q11	++++
DTNBP1	6p22	+++++
NRG1	8p12-21	+++++
RGS4	1q21-22	+++
GRM3	7q21-22	+++
DISC1	1q42	+++
G72	13q32-34	+++
DAAO	12q24	++
PP3CC	8p21	+
CHRNA7	15q13-14	+
Akt1	14Q22-32	+
PRODH2	22q11	+

Za istraživanje uloge gena u razvoju shizofrenije prvobitno je korišten model „vezanih gena“ (engl. linkage studies) kojim su se nastojale pronaći regije kromosoma koje su zajedničke oboljelim članovima iste obitelji. Jednako važan model istraživanja su i studije povezanosti (engl. association studies) kojima se otkrivaju razlike u raspodjeli varijacija pojedinih gena između oboljelih od shizofrenije i zdravih osoba koje nisu u krvnom srodstvu (McGuffin i sur., 2002). Model kojim se provode ispitivanja na razini cijelog genoma nazivaju se GWAS (engl. genome-wide association study) studije u kojima se koriste posebno dizajnirani čipovi koji mogu pročitati na milijune DNA slijedova (Tiwari i sur., 2010).

2.1.4.2. Okolišni čimbenici

U okolišne rizične čimbenike za razvoj shizofrenije ubrajaju se: slaba prehrana majke posebno u prvom trimestru trudnoće, nekompatibilnost majke i djeteta u Rhesus faktoru (Rh+ vs. Rh-), perinatalna oštećenja mozga djeteta npr. zbog otežanog poroda i hipoksije tijekom poroda, rođenje u zimskim ili ranim proljetnim mjesecima, infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS) djeteta tijekom ranog djetinjstva, uporaba psihoaktivnih supstanci, posebno uporaba kanabisa (akutna intoksikacija kanabisom prezentira se psihotičnom kliničkom slikom nalik na shizofreniju), ali i drugih psihostimulativnih sredstava poput kokaina, kao i razni psihološki stresori tijekom intrauterinog razvoja kao što su neželjena trudnoća ili narušeni odnosi budućih roditelja (Jones i sur., 2006).

Posljednjih desetljeća epidemiološke studije utvrdile su povezanost između rođenja djeteta u kasnim zimskim i ranim proljetnim mjesecima i povećane učestalosti shizofrenije (Brown i sur., 2002). Moguće objašnjenje je da su u navedenim mjesecima češće virusne infekcije odnosno da različite infekcije majke tijekom trudnoće utječu na razvoj mozga djeteta. Osim virusa gripe, rizične infekcije za povećan rizik od razvoja shizofrenije su i infekcije virusom rubeole, herpes simplex virusom, citomegalovirusom te s TG. Prema nekim istraživanjima smatra se da je 1/3 oboljelih od shizofrenije bila izložena prenatalnim infekcijama (Ritsner., 2011).

2.1.4.3. Ostali biološki čimbenici

Iako do sada nisu sasvim razjašnjeni mehanizmi patofizioloških procesa u SŽS-u koji dovode do shizofrenije, u biološku podlogu bolesti svrstavaju se neurorazvojni, neurodegenerativni i deminijelizacijski procesi u mozgu, virusne i bakterijske infekcije mozga, mikrotraume i traume mozga, autoimuni i metabolički poremećaji u mozgu, neuroendokrinološki poremećaji i poremećaji u funkciji neurotransmitora i drugih molekula koje sudjeluju u neurotransmisiji.

2.1.4.3.1. Neurorazvojna hipoteza shizofrenije

Neurorazvojna hipoteza shizofrenije pretpostavlja da se shizofrenija kao bolest može pojaviti prenatalno, perinatalno, u ranom djetinjstvu odnosno u adolescenciji dovodeći do promjena u strukturi i funkcioniranju mozga stvarajući podlogu za samu bolest. Hipoteza je podržana spoznajama o redukciji kortikalnih struktura, patološkoj reorganizaciji girusa i

povećanim ventrikulima koji su uočeni u početnom stadiju bolesti (Weinberger i sur., 1995). Prema Rapoportu, shizofrenija je bolest koja je krajnji stadij abnormalnog neurorazvojnog procesa i počinje godinama prije pojave prvih simptoma bolesti (Rapoport i sur., 2012).

Razvoj ljudskog mozga značajno je dinamičnijeg razvoja intrauterino nego nakon rođenja. Do pete godine života mozak dosiže otprilike 95% svog volumena. Međutim, različiti procesi koji utječu na strukturu mozga zbivaju se i dalje tijekom cijelog života. Iako se većina neurona formira krajem drugog trimestra prenatalnog doba, migracija neurona započinje već unutar nekoliko tjedana nakon začeća i završava pred porod. Tijekom intrauterinog razvoja mozga zbivaju se i mijelinizacija aksonskih vlakana te grananje i arborizacija neurona u strukture nalik stablu. Isti procesi intenzivno se nastavljaju kroz adolescentno doba i u nešto manjem stupnju kasnije kroz život. Kompetitivna eliminacija sinapsi predstavlja restrukturiranje mozga i najintenzivnija je tijekom djetinjstva i adolescencije, dok je stvaranje novih neurona kontinuirana pojava tijekom života u nekim dijelovima mozga. Do propadanja i gubitka sinapsi i neurona mogu dovesti stres, depresija i starenje, ali i procesi nekroze i apoptoze neurona. Nekroza neurona može biti posljedica djelovanja različitih toksina, dok apoptoza predstavlja programiranu staničnu smrt (Stahl., 2008).

Tijekom migracije neurona od mjesta gdje nastaju do različitih dijelova mozga može doći do zauzimanja krive pozicije čime neuron ne ispunjava svoju funkciju jer neće dobivati signalnu informaciju od pripojenog aksona drugog neurona. Na taj način može doći do pojave psihijatrijskog ili neurološkog poremećaja. Ako se nakon migracije neuron nađe na mjestu gdje bi trebao biti započinje sinaptogeneza odnosno razvoj sinapsi, veza između susjednih neurona. Taj proces je pod kontrolom neurotrofina odnosno tzv. signalnih molekula. I sinaptogeneza odnosno umrežavanje neurona može biti poremećena i dovesti do krivog prijenosa informacija čime je onemogućena funkcija neurona. Smatra da se da je i to jedan od uzroka razvoja shizofrenije, ali i mentalne retardacije i drugih neurorazvojnih poremećaja (Stahl., 2008).

U prilog neurorazvojnih poremećaja mozga kao temelja za razvoj shizofrenije govori hipoteza dvostrukog udara (engl. „two-hit“ hypothesis). Ona objašnjava da se poremećaj u razvoju mozga odvija u dvije faze, tijekom intrauterinog razvoja i kasnije u adolescentnoj dobi (Andreasen., 1999). Intrauterino, u ranoj fazi razvoja mozga može doći do disfunkcije neuronske mreže što ima za posljedicu premorbidne simptome i znakove bolesti. U adolescentnoj dobi pojačana eliminacija sinapsi i gubitak plastičnosti odgovorni su za pojavu

simptoma same bolesti (Fatemi i sur., 2009). Neuropatološka istraživanja ukazuju da shizofreniju karakteriziraju abnormalno sazrijevanje prefrontalnih neuronskih mreža za vrijeme kasne adolescencije i rane odrasle dobi, vjerojatno zbog ekscesivnog granjanja sinapsi i dendrita (Feinberg., 1982; Keshavan i sur., 1994). Mijelinizacija je drugi kritičan neurorazvojni proces. Post-mortem studije pokazale su smanjenje bazičnog proteina mijelina u kortikalnim regijama (Matthews i sur., 2012). Prema Catts-u i sur. poremećaji mijelinizacije i gubitak inhibicije odnosno kontrole sinaptičkog granjanja mogu doprinijeti kognitivnom deficitu kod shizofrenije (Catts i sur., 2013).

2.1.4.3.2. Neurodegenerativna hipoteza shizofrenije

Koncept shizofrenije kao neurodegenerativne bolesti potječe još od Kraepelinovih opažanja o propadanju kognitivnih funkcija kod oboljelih od shizofrenije (Andreasen., 2010; Jeste i sur., 2011; Knoll i sur., 1998). Kreplinov naziv shizofrenije „Dementia praecox“ povezana je s njegovom teorijom o kroničnom i progresivnom tijeku bolesti i nemogućnosti oporavka, a koji je karakterističan za neurodegenerativne bolesti. Taj koncept podržan je različitim tipovima studija kao što su neuroslikovne studije mozga i patohistološke post-mortem analize mozga (Gupta i sur., 2010). Neuroslikovna ispitivanja mozga (engl. neuroimmaging studies) kod shizofrenih bolesnika ukazala su na različite promjene u strukturi mozga u vidu povećanja lateralnih komora i treće moždane komore, smanjenja sive tvari u cijelom mozgu i smanjenja volumena frontalne, temporalne i limbičke regije mozga (Davis i sur., 2003; Wright i sur., 2014). Funkcionalne neuroslikovne studije pokazale su smanjenu aktivnost dorzolateralnog prefrontalnog korteksa koji upravlja izvršnim misaonom funkcijama (Hof i sur., 2003) kao i limbičkog sustava odgovornog za emocionalni odgovor (Uranova i sur., 2004). Metodama vizualizacije bijele tvari u mozgu nađeni su i dokazi o promjenama u bijeloj tvari u frontalnim i temporalnim moždanim regijama odnosno o manjkavoj povezanosti tih dvaju značajnih regija mozga (Mitkus., 2008).

Glioza kao ključno zbivanje kod neurodegenerativnih bolesti mozga nije pronađena u post-mortem histološkim analizama mozga oboljelih od shizofrenije (Harrison., 1999). Prema nekim autorima neurodegeneracija u shizofreniji najvjerojatnije je posljedica ekscitotoksičnosti neurotransmitora glutamata koja dovodi do apoptoze, pojačanog oslobađanja kalcija i oksidativnih elemenata dovodeći do nepovratnog oštećenja neurona (Olney i sur., 1995). Osim spomenute ekscitotoksičnosti glutamata, kao mogući uzrok neurotoksičnosti nađeno je i

smanjenje inhibicijskog utjecaja neurotransmitora gama-amino maslačne kiseline (GABA) (Benes., 1991).

2.1.4.3.3. Neurotransmitorska hipoteza shizofrenije

Najstarija hipoteza o shizofreniji kao bolesti je monoaminska teorija koja simptome bolesti povezuje s odstupanjima u koncentraciji i funkciji serotonina i dopamina. U novije doba istražena je i potvrđena uloga glutamata i GABA-e te u manjoj mjeri i noradrenalina u nastanku shizofrenije.

Teorija o disfunkciji dopamina datira unatrag 60-tak godina. Danas se smatra da odstupanja u koncentraciji, a samim time i funkciji dopamina nastaju prije pojave prvih simptoma bolesti (Stahl., 2008). Dopaminska teorija temeljena je na opažanjima da su antagonisti dopaminskih receptora učinkoviti u liječenju shizofrenije. Dokazi o ulozi dopamina u patogenezi shizofrenije rezultat su istraživanja i potvrde uloge genskih varijacija koji kodiraju enzime za sintezu dopamina, njegove receptore i prijenosnike kao i već spomenuta učinkovitost antagonista dopamina kao lijekova (Gupta i sur., 2010). Najnovije spoznaje govore da povećana aktivnost dopamina u asocijativnom strijatumu (dopaminergički mezolimbički putevi) dovodi do pojave pozitivnih simptoma bolesti, smanjena aktivnost dopamina u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFC) dovodi do kognitivnih simptoma (Howes i sur., 2014), dok se smanjena aktivnost dopamina u ventralnom strijatumu odnosno ventromedijalnom prefrontalnom korteksu (VMPFC) (dopaminergički mezokortikalni putevi) povezuje s nastankom negativnih i afektivnih simptoma bolesti (Stahl., 2008).

Drugi važan neurotransmitor koji je ključan u razvoju shizofrenije je serotonin. Hipoteza o ulozi serotonina u nastanku shizofrenije najstarija je neurotransmitorska hipoteza koja datira još od 1952. godine (Osmond i sur., 1952). Još davno, pretpostavke o ulozi serotonina temeljene su na opažanjima o halucinogenom učinku LSD-a (dietilamid lizergičke kiseline) i meskalina (3,4,5-trimetoksifeniletilamina) i kasnije potvrđene meta-analizama. LSD i meskalin kao agonisti serotoninskih 5-HT2A i 5-HT2C receptora i LSD kao agonist i dopaminskih D2 receptora, mogu izazvati psihotičnu kliničku sliku nalik na psihotične simptome kod shizofrenije (De Gregorio i sur., 2016). Osim vezivanja na serotoninske receptore oba halucinogena putem serotoninskih 5-HT2A receptora u korteksu i lokusu ceruleusu stimuliraju i otpuštanje glutamata, ekscitacijskog neurotransmitora u SŽS-u (Rubeša i sur., 2011).

Istraživanje Muck-Šeler i sur. o trombocitnom serotoninu kao perifernom biokemijskom pokazatelju u etiologiji i liječenju shizofrenije, pokazalo je da je koncentracija serotonina viša kod shizofrenih bolesnika u odnosu na zdravu populaciju, da je viša kod muškaraca u odnosu na žene i da bi povišene koncentracije kod oboljelih od shizofrenije u kroničnoj fazi bolesti mogle biti razlogom progresivnosti same bolesti (Muck-Šeler i sur., 2005). Također, u prilog dopaminskoj i serotoninskoj teoriji shizofrenije, govori primjena i terapijska učinkovitost antipsihotika nove generacije, antagonista serotoninskih i dopaminskih receptora, koji uklanjaju pozitivne (produktivne) simptome shizofrenije bez produbljivanja negativnih i depresivnih simptoma.

Glutamat i GABA dva su također važna neurotransmitora u SŽS-u. Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmitor dok je GABA glavni inhibicijski neurotransmitor. Hipofunkcija glutamatnih NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora dovodi do hiperaktivnosti mezolimbičkih dopaminergičkih puteva i/ili hipoaktivnosti mezokortikalnih dopaminergičkih puteva što se povezuje s nastankom pozitivnih, negativnih, afektivnih i kognitivnih simptoma. Naime, ekscitacija NMDA receptora putem interneurona dovodi do otpuštanja GABA-e koja svojim inhibicijskim učinkom regulira otpuštanje dopamina u mezolimbičkom dopaminskom putu i na taj način glutamat kontrolira koncentraciju dopamina. Kod smanjene funkcije NMDA receptora nema više toničke inhibicije GABA-e čime se povisuje koncentracija dopamina u mezolimbičkom dopaminskom putu i dolazi do pojave pozitivnih simptoma shizofrenije. Osim spomenutih kortikolimbičkih projekcija glutamata, jedna od glutamatnih projekcija je i prema mezokortikalnim dopaminergičkim putevima. Ta je projekcija izravna, bez interneurona odnosno bez inhibicijskog učinka GABA-e. Hipoaktivnost NMDA receptora u toj projekciji dovodi do gubitka toničke ekscitacije i samim time do smanjenja koncentracije dopamina u mezokortikalnom dopaminergičkom putu s posljedičnom pojavom negativnih, kognitivnih i afektivnih simptoma shizofrenije (Pralong i sur., 2002; Stahl., 2008).

Hipoteza o ulozi noradrenalina u nastanku shizofrenije temeljena je na opažanjima da se primjenom agonista noradrenealinskih receptora (efedrin, johimbin, imipramin) mogu inducirati pozitivni simptomi (tip I sindrom), dok se primjenom blokatora noradrenalinskih receptora (klonidin i propranolol) mogu stišati pozitivni simptomi shizofrenije (tip II sindrom) (Yamamoto i sur., 2004). S obzirom da se odstupanja u koncentraciji noradrenalina smatraju uzrokom pojave širokog spektra simptoma karakterističnih za depresivni poremećaj, odstupanja u koncentraciji noradrenalina pridonose i pojavi depresivnih simptoma kod shizofrenih

bolesnika kao i pojavi simptoma koji se često pojavljuju kod bolesnika koji su psihotični. Hiperaktivnost adrenergičnog sustava povezuje se s nesanicom, anksioznošću, razdražljivošću, emocionalnom nestabilnošću, psihomotornom pobuđenošću i paranojom. S druge strane, smanjena aktivnost noradrenalinskog sustava smanjuje tonus simpatikusa dovodeći do pretjerane potrebe za spavanjem, do usporenja reakcija i do apatije. Istraživanja na animalnim modelima pokazala su da pretjerani stres dovodi do adreneričke disfunkcije u SŽS-u kompenzirajući nastalo stanje povećanom sintezom noradrenalina. Farmakološki gledano, primjenom sedativa i anksiolitika koji su antagonisti noradrenalinskih receptora dolazi do povlačenja simptoma uzrokovanih adrenergičnom hiperfunkcijom (Yamamoto i sur., 2009).

2.1.4.3.4. Neuroendokrina hipoteza shizofrenije

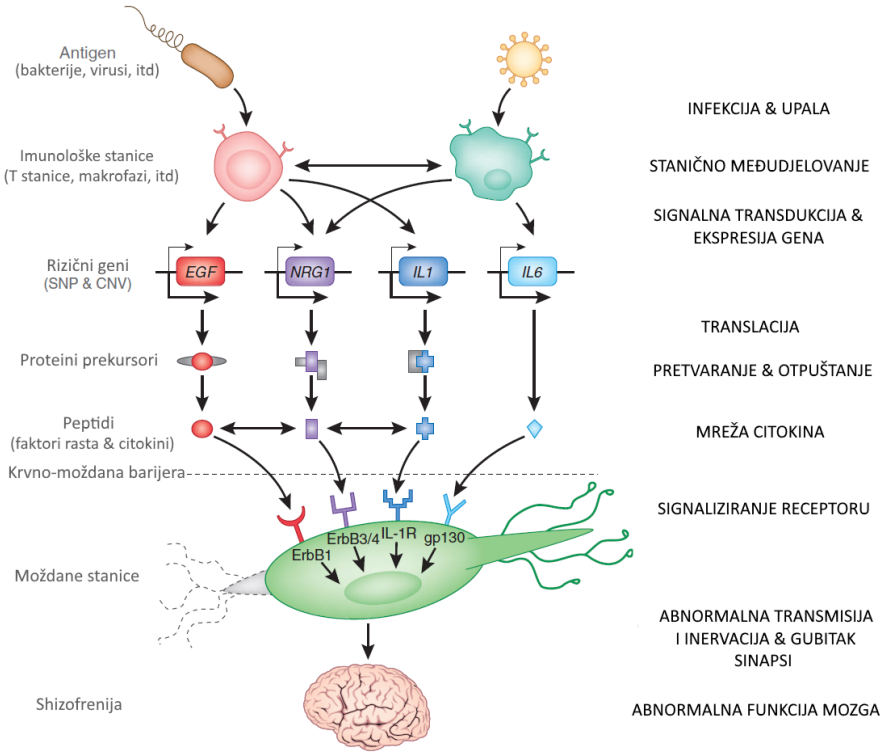
Prema nekim novijim teorijama brojne kemijske tvari, hrana, infekcije i stres destabiliziraju neuroendokrini sustav i mogu doprinijeti pojavi shizofrenije. Među tim čimbenicima najčešće je istraživan stres. Prema modelu dijateza-stres, psihološki gledano, ponavljajući stres u djetinjstvu i tijekom odrastanja stvara predispoziciju za nastanak psihijatrijskih poremećaja općenito, pa tako i za shizofreniju. Biološki gledano, u stresnim situacijama dolazi do aktivacije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) i do prekomjernog otpuštanja glukokortikoida odnosno kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. Aktivacija osi HHN dovodi do poremećaja u koncentraciji dopamina i dopaminskih receptora pogoršavajući simptome bolesti. Istovremeno, abnormalnost u funkciji dopaminskih receptora i oštećenja u hipokampusu povećavaju osjetljivost shizofrenog bolesnika na stresne situacije. U prilog teorije govore saznanja o primjeni antipsihotika kod osoba kod kojih je aktivacija osi HHN potaknula pojačano lučenje kortizola i pojavu psihotičnih simptoma. (Jones i sur., 2007; Walker i sur., 1997; 2008).

2.1.4.3.5. Citokinska hipoteza shizofrenije

Citokini kao medijatori upalnih i imunoloških reakcija i osjetljivost mozga tijekom ranog razvoja prepoznati su kao najvažniji čimbenici epigenetskog utjecaja na razvoj shizofrenije. Različiti upalni procesi, porođajne komplikacije, neonatalne hipoksije i oštećenja mozga u prenatalno ili rano fetalno doba aktiviraju citokine. Prema tome, citokinska teorija shizofrenije temelji se na spoznajama da antigeni (npr. bakterije ili virusi) aktiviraju imunološki sustav domaćina, gene rizične za razvoj shizofrenije, prekursore proteina i peptide, da povećavaju

propusnost krvno-moždane barijere, i da mijenjaju funkciju neurona i glija stanica u mozgu i potiču sintezu citokinskih receptora. Ova složena, kaskadna reakcija u konačnici dovodi do nenormalnog prijenosa neurotransmitora u SŽS-u, do poremećaja u inervaciji neurona i do gubitka sinapsi odnosno do poremećene moždane funkcije. Odstupanja od normalnih koncentracija specifičnih citokina kao što su epidermalni čimbenik rasta (engl. EGF), različiti interleukini i neuregulin-1 (engl. NRG1) otkrivena su kod osoba oboljelih od shizofrenije (Watanabe i sur., 2010).

Istraživanja na animalnim modelima kojima su ubrizgavane subletalne doze nekih citokina, pokazala su da eksperimentalna primjena epidermalnog faktora rasta, interleukina-1, interleukina-6 ili neuroregulina-1 kod miševa u predpubertetskom periodu dovodi do pojave bihevioralnih promjena nalik onima kod shizofrenije čime je potkrepljena citokinska teorija shizofrenije (Watanabe i sur., 2010).



EGF-epidermalni faktor rasta, IL – interleukin, NRG1-neuregulin-1

Slika 2. Shematski prikaz citokinske teorije shizofrenije (Watanabe i sur., 2010)

2.2. *Toxoplasma gondii*

Parazit *Toxoplasma gondii* (TG) prvi puta je opisana 1908. godine kod glodavaca sjeverne Afrike i kunića u Brazilu (Ferguson., 2009; Ferguson i sur., 2005). Daljnjim istraživanjima prepoznata je kao infekcija zajednička mnogim toplokrvnim životinjama uključujući i čovjeka. Klinička značajnost parazita prvi puta uočena je 1920. godine kod novorođenčadi zaražene intrauterino koja su nakon rođenja imala hidrocefalus, retinohorioiditis i encefalitis, dok je 80-tih godina prošlog stoljeća uočena kao oportunistička infekcija kod oboljelih od AIDS-a (Luft i sur., 1992).

TG je unutarstanični parazit, protozoa iz roda Phylum Apicomplexa, kojom se mogu zaraziti i životinje i ljudi (Carruthers i sur., 2007; Flegr., 2013). Domaćin parazita je mačka gdje parazit sjedino može dovršiti svoj reproduktivni ciklus. Kod mnogih sisavaca parazit prodire u skeletne mišiće i mozak i uzrokuje pobačaje i prijevremene porode odnosno okote. Različiti neurološki simptomi poput poremećaja kordinacije, tremora glave i tijela i grčeva, opisani su kod zaraženih ovaca, svinja, kunića, stoke i majmuna (Torrey i sur., 2003).

Opaženo je da miševi zaraženi TG imaju oštećene funkcije učenja i pamćenja (Witting., 1979) i da su promjenjenog ponašanja. Štakori i miševi zaraženi tokspolazmom gube urođenu neofobiju na mačke i urođenu odbojnost na miris mačke i postaju neoprezni (Berdoy i sur., 2000). Promjenjeno ponašanje glodavaca povećava mogućnost da ih mačka pojede i na taj način TG dovršava svoj životni ciklus u tijelu mačke. Ova pojava indirektne manipulacije domaćina od strane parazita predstavlja egzaktan primjer evolucije.(Webster., 2001).

Većina TG izolirane u Sjevernoj Americi i u Europi kod ljudi i životinja, grupirana je prema genotipu, u tri klonalne linije, tip I, tip II i tip III (Howe i sur., 2005; Sibley i sur., 1992). U južnoj Americi sojevi su genetički različitiji u odnosu na Sjevernu Ameriku i Europu (Dubey i sur., 2008; Pena i sur., 2008). U istraživanjima na miševima sojevi se razlikuju u virulenciji (Howe i sur., 1996). Tip I je najvirulentniji i samo jedna protozoa dovoljna je za letalni ishod kod miševa dok su tip II i III manje virulentni za miševe (Maubon i sur., 2008; Sibley i sur., 1992). Tip I odgovoran je za očne infekcije kod ljudi (Vallochi i sur., 2005). Kod miševa tip II izaziva razvojna oštećenja mozga, a kod ljudi je izoliran kod imunokompromitiranih osoba s AIDS-om, kod imunosuficijentnih osoba s encefalitisom i osoba s kongenitalnim infekcijama (Ajzenberg i sur., 2002; Honore i sur., 2000).

Ne tako davno Sibley i sur. izolirali su u Sjevernoj i Južnoj Americi ukupno 11 sojeva TG, od kojih je 8 potpuno novih od čega su 4 novootkrivena soja isključivo nađena u Južnoj Americi (Sibley i sur., 2009). Češki biolog i parazitolog Flegr godinama proučava TG. Objavio je niz radova i studija o utjecaju toksoplazmoze na promjene u ljudskom ponašanju, na promjene u kogniciji i osobnosti te o utjecaju na saobraćajne nesreće. Proučavajući prethodna istraživanja sumirao je podatke istraživanja koja su provođena kod oba spola odnosno kod studenata, vojnika, trudnica i darivatelja krvi, zaključivši da „asimptomatska infekcija ima velik utjecaj na različite aspekte ljudskog života“ (Flegr., 2013). Uočio je i da zaražene osobe imaju produženo vrijeme reakcije (Flegr., 2013), da su zaraženi muškarci sumnjičaviji, ljubomorniji, dogmatskiji i impluzivniji u odnosu na seronegativne muškarce, dok seropozitivne žene imaju čvršći superego i toplije su u kontaktu s drugim osobama (Flegr., 2007).

U svom radu o povećanom riziku od saobraćajnih nesreća kod osoba s latentnom tokspolazmozom uočio je da seropozitivne osobe imaju značajno veći rizik od čak 2.65 puta za izazivanje saobraćajnih nesreća u odnosu na seronegativne osobe i da se relativni rizik smanjuje trajanjem infekcije (Flegr., 2002). Meta-analizom 40 ranije objavljenih studija o prevalenciji toksoplazmoze kod oboljelih od shizofrenije objavio je podatke o razlikama u anatomskoj strukturi mozga i intenzitetu pozitivnih simptoma na PANSS ocjenskoj skali. (Flegr., 2013). Analizom pet nezavisnih studija među darivateljima krvi, trudnih žena i vojnika, zaključio je da su osobe s RhD pozitivnom krvnom grupom, posebno heterozigoti, zaštićeni od infektivnog djelovanja toksoplazmoze posebno kod produženog vremena reakcije, povećanog rizika od saobraćajnih nesreća i povećanja tjelesne težine tijekom trudunoće (Flegr., 2013).

Prandovszky u svom istraživanju iznosi pretpostavke o mogućim dokazima kako parazit mijenja neurotransmitorski prijenos signala odnosno ponašanje domaćina (Prandovszky i sur., 2011). Istraživanje na miševima pokazalo je da infekcija dopaminskih stanica sa TG povisuje razinu kalijevih iona potičući pojačano oslobađanje dopamina. Veličina inficiranih stanica u korelaciji je sa količinom otpuštenog dopamina što je i potvrđeno post-mortem analizom mišjeg mozga prethodno označenog protutijelima na dopamin čime su proporcionalno intenzivno označene i ciste parazita. Temeljeći hipoteze na prethodnim istraživanjima i na vlastitim dokazima Prandovszky je utvrdio da je prvi dokaz utjecaja TG na dopamin primjena lijekova s antagonističkim djelovanjem na dopamin kojima se kod zaraženih miševa prekida promjenjeno ponašanje potaknuto infekcijom TG , a drugi dokaz je identifikacija tirozin hidroksilaze u genomu parazita, enzima koji sudjeluje u sintezi dopamina, a koja je nađena u cistama parazita

u tkivu mozga miševa. Doprinos ovih spoznaja o promjenama u metabolizmu dopamina mogla bi pomoći u interpretaciji psihoponašajnih promjena kod ljudi zaraženih TG (Prandovszky i sur., 2011). Nedavna istraživanja ukazala su da parazit može preživjeti u morskoj vodi do 6 mjeseci (Lindsay i sur., 2009). Podržavajući ovu ideju demonstrirano je da oociste mogu preživjeti u filterima dozatora za inčune i sardine čime postaju dio prehrambenog lanca (Massie i sur., 2010).

2.2.1. Epidemiologija

Danas se procjenjuje da je preko 6 milijardi ljudi širom svijeta zaraženo TG (Klaren i sur., 2002). Iako je opće prihvaćeno da je prevalencija toksoplazmoze oko 30% (Flegr., 2013; Fabiani., 2015; Henriquez i sur., 2009), istraživanja seroprevalencije protutijela IgG na TG u različitim državama svijeta pokazala su varijacije od 10% do čak 80% (Esshili i sur., 2016). Niža seroprevalencija od 10-30% zabilježena je u Sjevernoj Americi, Sjevernoj Europi i Jugoistočnoj Aziji, a visoka prevalencija od 30-50% u Srednjoj i Južnoj Europi te u Sjevernoj Africi (Montoya i sur., 2004; Robert-Gagneux i sur., 2012). Gledano u nekim od država svijeta, seroprevalencija za Koreju iznosi 6.7% (Shin i sur., 2009), Kinu 12.3% (Xiao i sur., 2010), Nigeriju 23.9% (Kamani i sur., 2009), Tanzaniju 46% (Swai i sur., 2009) i čak 47% u ruralnim područjima Francuske (Fromont i sur., 2009). Međutim, istraživanje Silveira na oboljelim od korioretinitisa pokazala je prevalenciju od čak 98% (Silveira i sur., 1988). Prema istraživanjima u Americi prevalencija toksoplazmoze je u padu, iako je zaraženo približno 14% populacije do 40 godina starosti (Jones i sur., 2007) i svake godine zabilježi se oko jedan milion novo oboljelih rezultirajući s približno 20000 slučajeva retinalne infekcije (Jones i sur., 2010).

Prema Halonenu ove varijacije u prevalenciji mogle bi se objasniti razlikama u rasprostranjenosti mačaka, te klimatskim, kulturalnim i etničkim karakteristikama i običajima pojedine države (Halonen., 2013). U toplim i vlažnim klimatskim uvjetima prevalencija je viša, jer se virulentnost parazita oslabljuje sušenjem i smrzavanjem. Istraživanje Elmora ukazalo je na prevalenciju od 16% u Utahu i Arizoni, dok je u vlažnoj klimi na Havajima zabilježena prevalencija tokspolazmoze od 59% (Elmore i sur., 2010).

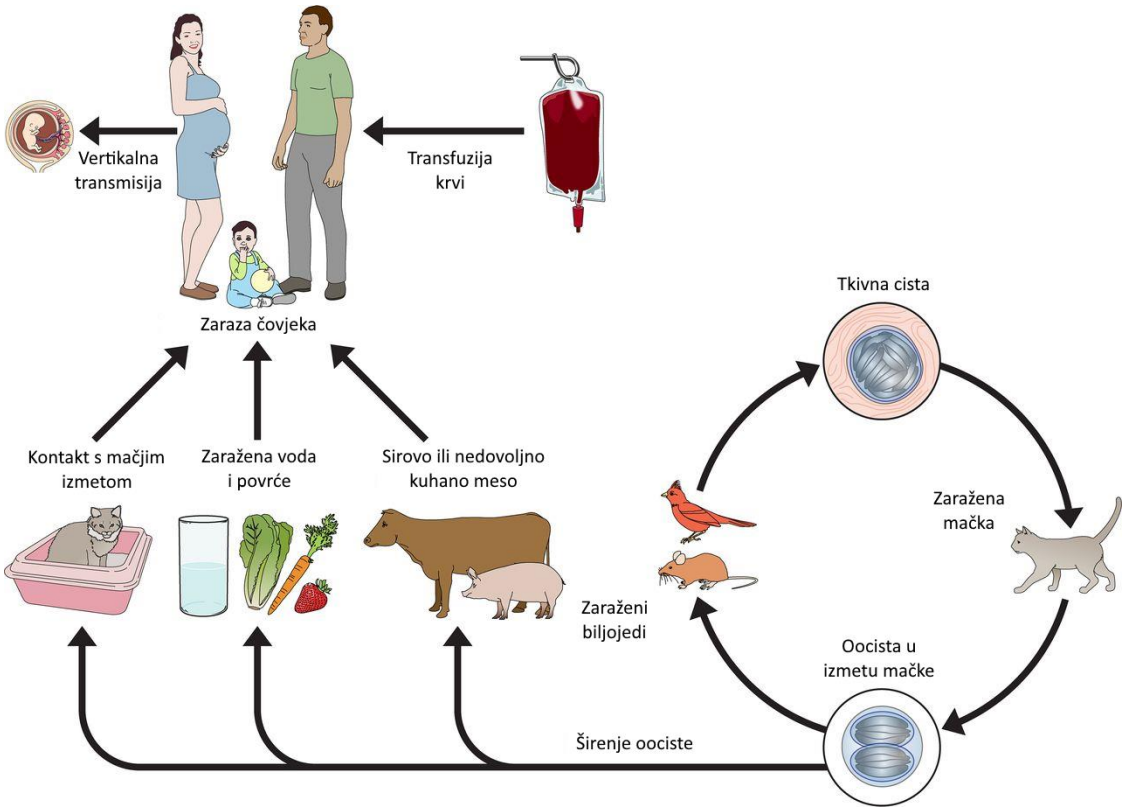
U Hrvatskoj je napravljeno nekoliko studija prevalencije TG kod zdravih osoba. Prije 40-tak godina napravljena su dva istraživanja učestalosti kongenitalne toksoplazmoze. Jedno je provedeno kod stanovnika Kutine (Konjević., 1978), a drugo u Zagrebu kod žena koje nisu bile

trudne kao i kod žena koje su prije vremena rodile (Derkos-Mikulić i sur., 1974). Prema dobivenim podacima 72.4% stanovnika Kutine bili su seropozitivni kao i 51% žena u području grada Zagreba. U istraživanju koje je provedeno u Splitsko-dalmatinskoj županiji testirane su na TG 1464 osobe u dobi od 2 do 84 godine. U serumu 533 (36.4%) osobe nađena su IgG protutijela na TG (Tonkić i sur., 2002). Prije osam godina napravljeno je posljednje istraživanje u Hrvatskoj u skupini od 502 žene generativne dobi diljem Hrvatske (od 16 do 45 godina) i pokazalo je TG seropozitivnost kod 146 (29.1%) ispitanica (Vilibić Čavlek i sur., 2010).

2.2.2. Životni ciklus

Mačke i drugi sisavci iz roda Felinae prirodni su domaćini TG (Halonen i sur., 2013). Jedino u organizmu mačke TG može dovršiti svoj životni i reproduktivni ciklus koji se sastoji od dva dijela, aseksualne faze u jezgrama stanica i seksualne faze koja se odvija u gastrointestinalnom sustavu mačaka. Oplođene gamete izbacuju se oocistama u izmetu mačaka. Oociste su vrlo otporne na okolišne uvjete i mogu preživjeti do 18 mjeseci (Derouin i sur., 2008). Čovjek i različite toplokrvne životnije intermedijarni su domaćini, dok se za glodavce smatra da su tzv. trajni intermedijarni domaćini u kojima parazit manipulira ponašanjem domaćina - glodavaca i na taj način pojačava i osigurana trajnu transmisiju između mačaka i intermedijarnog domaćina (Webster., 2001).

TG u gastrointestinalnom sustavu mačaka nalazi se u epitelnim stanicama tankog crijeva kao shizogonija (aseksualna reprodukcija) koja nastaje višestrukom podjelom jezgara stanica i kao gametogonija (seksualna reprodukcija) odnosno u obliku sporozoita (kao sporozoiti ili zigote) stvarajući nesporuliranu oocistu. Izlučuju se izmetom mačke u okolinu sazrijevajući u infektivnu sporuliranu oocistu (Halonen i sur., 2013). Intermedijarni domaćin unosi infektivne oociste u svoj organizam kongenitalnim putem preko posteljice, izravnim unosom preko zaražene krvi ili transplantiranih organa drugog intermedijarnog domaćina, unosom tkiva zaraženih intermedijarnih domaćina (svinje, ovce, goveda) te unosom nedovoljno opranih ruku ili nedovoljno opranog voća i povrća gdje se nalazi izmet mačaka (Hill i sur., 2002; Tenter i sur., 2000). Ukoliko je intermedijarni domaćin glodavac životni i repoduktivni ciklus parazita će se nastaviti kada mačka pojede glodavca. Kod ostalih intermedijarnih domaćima parazit ostaje u organizmu domaćina i prenosi se horizontalnim putem preko tkivnih cisti ili krvi odnosno transplantiranih organa (kod čovjeka).



Slika 3. Putevi prijenosa parazita *Toxoplasma gondii* (Flegr., 2013)

2.2.2.1. Infekcija

Do infekcije odnosno ulaska TG u organizam može doći na četiri načina; slučajnim prijenosom tahizoita kod laboratorijskih nezgoda, putem transfuzije krvi ili transplantacijom organa, vertikalnim prijenosom tahizoita preko posteljice trudne žene ili ženke, unosom (jedenjem) nedovoljno termički obrađenog mesa u čijim se tkivima nalaze tkivne ciste ispunjene bradizoitima (posebno kod ovaca i svinja) ili unosom preko usta fecesa mačke koja sadrži oociste ispunjene sporozoitima (u vodi, vrtnoj zemlji, pijesku…) (Carruthers i sur., 2007; Daher i sur., 2010; Montoya i sur., 2000; Sibley i sur., 1998; Soldati i sur., 2004).

Sporozoiti, bradizoiti i tahizoiti imaju polumjesečast oblik. Na prednjem kraju nalaze se sekretorne organele, tzv. apikompleks, koje im pomažu u kretanju kroz tkiva i biološke prepreke u organizmu (Daher i sur., 2010; Sibley i sur., 1998; Soldati i sur., 2004). Njihovo se kretanje naziva „gliding-motility“ i specifično je za rod Apicomplexa (Sibley., 2010).

Ulaskom u organizam tahizoit izaziva simptome akutne infekcije. Krvlju putuje u različita tkiva i organe gdje se formiraju ciste ispunjene bradizoitima čime započinje kronična infekcija koja može povremeno ili periodički ponovno prijeći u akutnu fazu (Flegr., 2013). U većini slučajeva aktivacija imunološkog sustava domaćina pretvara prvu epizodu akutne infekcije u latentni oblik infekcije tijekom koje tkivne ciste s bradizoitima preživljavaju u tkivima domaćina cijeli život. Prisustvo cisti u tkivima izaziva lokalnu upalnu reakciju. Istovremeno bradizoiti otpuštaju u okolno tkivo različite antigene i druge tvari npr. dopamin (Flegr., 2013; Henriquez i sur., 2009; Prandovszky i sur., 2011). Prema mišljenju Dubey-a akutna toksoplazmoza oocistama ima teži tijek nego akutna toksoplazmoza izazvana tkivnim cistama (Dubey., 2004). Osobe koje su bile u kontaktu s TG doživotno imaju u krvi protutitijela na ovog parazita, odnosno imaju povišenu koncentraciju IgG protutijela u krvi (Flegr., 2013).

Tahizoiti prodiru u različita tkiva i organe gdje se brzo umnažaju što se očituje različitim simptomima ovisno o zahvaćenom tkivu (Flegr., 2013). Prodiru i u SŽS i to u neurone, astrocite i stanice mikroglije u velikom mozgu, ali i u Purkinjeove stanice u malom mozgu (Fond i sur., 2013; Henriquez i sur., 2009). Kao posljedica prisutnosti TG u organizmu dolazi do aktivacije citokina (Carruthers i sur., 2007; Hinze-Selch i sur., 2007) odnosno urođene i stečene imunosti koja je rezultat međudjelovanja parazita, enterocita, monocita, dendritičkih stanica, makrofaga, stanica ubojica (engl. natural killers) i neutrofila. Dendritičke stanice stimuliraju urođen imunološki odgovor i potiču stečeni imunitet. Gama-interferon ima glavnu ulogu u obrani protiv akutne i kronične infekcije sa TG, aktivirajući izvršne stanice hematopoetskog i nehematopoetskog sustava koje zajednički kontroliraju infekciju putem različitih antimikrobnih mehanizama. Razvoj tehnika oslikavanja poput bioluminiscencije, multifitinske mikroskopije u kombinaciji s fluorescencijom i bioluminiscentnih biljega omogućili su vizualizaciju parazita i stanica imunološkog sustava u stvarnom vremenu (John i sur., 2009; 2010; Saeij i sur., 2005).

2.2.3. Kliničke manifestacije toksoplazmoze

Infekcija kod imunokompetentnih osoba može biti asimptomatska ili sa suptilnim neuropsihijatrijskim učinkom (Halonen i sur., 2013) ili s nespecifičnim simptomima usprkos zahvaćenosti više tjelesnih organa (Fabiani i sur., 2015). Kod imunosuprimiranih osoba nakon transplantacije organa ili oboljelih od malignih bolesti toksoplazmoza je klinički značajna oportunistička infekcija (Halonen i sur., 2013).

Kod većine imunodeficijentnih osoba toksoplazmoza je cijeli život asimptomatska, ili se može kao posljedica infekcije pojaviti korioretinitis jednako kao i kod imunosuprimiranih osoba. Zaraženi pojedinci mogu imati asimptomatski limfadenitis na vratu za vrijeme akutne infekcije kao i simptome koji oponašaju infektivnu mononukloezu, kao što je bol u mišićima, bol u grlu, povišena tjelesna temperatura, makulopapulozni osip i rijeđe polimiozitis i miokardiopatiju (Montoya i sur., 2000). Nakon akutne faze slijedi latentna faza koja je najčešće bez simptoma i na neki način predstavlja uspostavljenu ravnotežu između domaćina i parazita (Carruthers i sur., 2007).

Klinički se toksoplazmoza najčešće manifestira korioretinitisom kao posljedicom kongenitalnog prijenosa. Drugi najčešći klinički oblik se pojavljuje kod osoba oboljelih od AIDS-a čiji je imunološki sustav suprimiran odnosno izaziva upalu mozga (encefalitis) koji može imati letalni ishod (Israelski i sur., 1994; Wong i sur., 1994).

2.2.3.1. Kongenitalna toksoplazmoza

Rizik kongenitalne toksoplazmoze, odnosno prijenosa infekcije s trudne zaražene majke na dijete, viši je u kasnijim stadijima trudnoće za 50-60%, ali je infekcija teža ukoliko se dogodila ranije tijekom gestacijskog perioda (Flegr., 2013; Montoya i sur., 2008). Posljedice toksoplazmoze u ranijim stadijima trudnoće mogu biti pobačaj, hidrocefalus ili mentalna retardacija dok u kasnijim stadijima trudnoće infekcija prolazi asimptomatski ili se manifestira kao ponavljajući korioretinits kroz rano djetinjstvo i može dovesti do poteškoća s vidom, potencijalno i do sljepoće (Montoya i sur., 2004).

Kongenitalna toksoplazmoza tahizoitima manifestira se različitim simptomima, uključujući korioretinitis ili neurološke poremećaje kao posljedicu toksoplazmoze SŽS-a. Korioretinitis može biti otkriven tek kasnije u životu ako je infekcija pri rođenju bila asimptomatska (Remington i sur., 2006). Toksoplazmoza tijekom trudnoće opasnija je za vid nego stečena toksoplazmoza, jer dolazi do oštećenja mrežnice u dijelu makule (Bosch-Driessen i sur., 2002), području centralnog vida tako da su zaražena djeca slijepa ili slabovidna cijeli život. Procjenjuje se da u SAD-a približno 9% djece s kongenitalnom toksoplazmozom ima značajna oštećenja vida (Tan i sur., 2007), dok je u Europi stopa veća i iznosi 29%, a u Brazilu čak 87% u prvih tri do četiri godine života (Gilbert i sur., 2008).

2.2.3.2. Stečena toksoplazmoza

Kod stečene toksoplazmoze simptomi ovise o načinu prijenosa i obliku parazita. Kod osoba sa suficijentnim imunološkim sustavom preko 80% infekcija prolazi bez simptoma (Luft i sur., 1992). Ako se pojave simptomi, najčešće su nespecifičnog karaktera npr. povećanje limfnih čvorova (limfadenopatija) glave i vrata, rjeđe u pazušnoj regiji, u preponama, retroperitonealno i u mezenteriju crijeva. Limfadenopatiju mogu pratiti vrućica, opća slabost, svrbež, grlobolja i povećanje jetre i slezene kao posljedica invazije parazita u organizmu odnosno njihovog prisustva u krvi i limfopoetskom sustavu (Flegr., 2013; Halonen., 2013).

Istraživanja su također pokazala veću seroprevalenciju kod osoba s epilepsijom i migrenom u odnosu na zdrave kontrole (Koseoglu i sur., 2009; Stommel i sur., 2001; Yazar i sur., 2003). Studija koja je uspoređivala TG seroprevalenciju u 17 različitih zemalja u odnosu na prevalenciju kod osoba s epilepsijom u istim državama kao i tri kontrolirane studije latentne toksoplazmoze i epilepsije, pokazala je da se epilepsija 4.8 puta češće pojavljuje kod osoba seropozitivnih na TG pokazavši jaku povezanost između prevalencije epilepsije i seroprevalencije na TG unutar iste regije. Autor je zaključio da je „prevalencija TG važan čimbenik prevalencije epilepsije“ (Palmer., 2007).

2.2.4. *Toxoplasma gondii* i shizofrenija

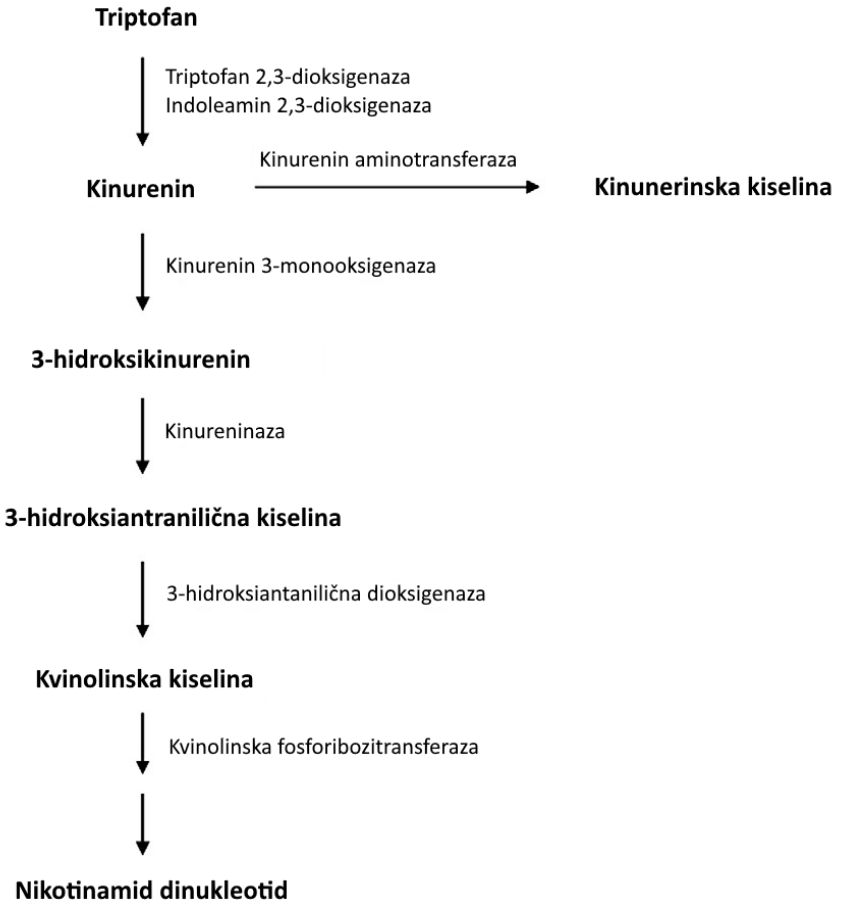
Prva studija o povezanosti psihijatrijskih pacijenata i TG objavljena je 1953. godine kod populacije oligofrenih bolesnika (Kozar i sur., 1953). Arias i suradnici (Arias i sur., 2011) analizirali su 56 studija u kojima je proučavan utjecaj različitih patogena na shizofreniju. Od tih 56 studija, 8 se odnosilo na TG. Analizom tih 8 studija dobiveni su rezultati slične meta-analizi Torreya (Torrey i sur., 2007) odnosno zaključili su da postoji povezanosti toksoplazmoze i shizofrenije, ali uz nekonzistentne podatke na utjecaj toksoplazmoze na razvoj same bolesti (Arias i sur., 2011).

Preko 50 studija izvjestile su o povećanoj prevalenciji toksoplazmoze kod oboljelih od shizofrenije (Flegr., 2013). Mnoge studije izvijestile su i o visokoj incidenciji TG kod oboljelih od shizofrenije. Veći dio studija rađen je sa protutijelima na TG potvrdivši visoku stopu toksoplazmoze (Alvarado-Esquivel i sur., 2011; Amminger i sur., 2007; Dogruman i sur., 2009; Hamidinejat i sur., 2010; Hinze-Selch, 2007; Leweke i sur., 2004; Wang i sur., 2006; 2011;

Yolken i sur., 2001). Viša seropozitivnost na TG dokazana je i kod osoba s prvom psihotičnom epizodom (42 %) u odnosu na zdrave osobe (11%) (Yolken i sur., 2009).

Povišen titar IgG protutijela na TG primjećen je i u osoba oboljelih od shizofrenije već i u prvoj psihotičnoj epizodi, bez prethodne primjene lijekova (Wang i sur., 2006; Watanabe i sur., 2010). Prema Yolkenu najvjerojatniji mehanizam kojim TG može uzrokovati shizofreniju je utjecajem na neurotransmitore u mozgu (Yolken i sur., 2009).

Ulaskom TG u organizam i poticanjem imunološkog odgovora organizma dolazi do aktivacije i djelovanja protektivnog citokina gama-interferona. On povećava aktivnost enzima indoleamin 2,3–dioksigenaze (IDO) koja pretvara aminokiselinu triptofan u kinurenin i kinureninsku kiselinu. Aminokiselina triptofan potrebna je za sintezu serotonina, ali i za preživljavanje TG, tako da smanjivanje koncentracije triptofana usporava preživljavanje i razmnožavanje parazita. S obzirom da je aminokiselina triptofan neophodna i za sintezu serotonina, protektivnim djelovanjem gama-interferona smanjuje se biosinteza, ali i bioraspoloživost odnosno koncentracija serotonina u trombocitima i u SŽS-u (Dantzer i sur., 2011; Flegr., 2013; Lesch i sur., 1998; Miller i sur., 2009; Müller i sur., 2013). Nadalje, aktivacijom enzima indoleamin 2,3-dioksigenaze povisuje se i koncentracija kinurenina i njegovih metabolita, kinureninske kiseline i 3-hidroksi kinurenina, dovodeći do promjena u glutaminergičkoj neurotransmisiji. Kinureninska kiselina je antagonist glutamatnih NMDA receptora i njezin učinak na mozak je neuroprotektivan. Nadalje, 3-hidroksikinurenin se razgrađuje preko 3-hidroksiantranilične kiseline na pikolinsku kiselinu i na kvinolinsku kiselinu koja je agonist glutamatnih NMDA receptora i kao takva je neurotoksična (Capuron i sur., 2011; Dalimi i sur., 2012; Khabazghazvini i sur., 2010; Muller i sur., 2011; Wonodi i sur., 2010) (Slika 4).



Slika 4. Shematski prikaz razgradnje triptofana (Notarangelo i sur., 2013)

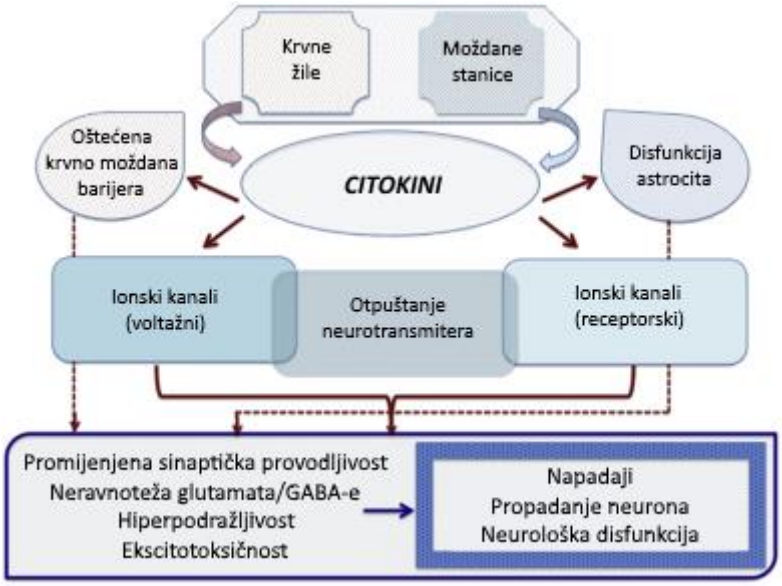
2.3.Citokini

Citokini su niskomolekularni glikoproteini, male molekule veličine 100-200 aminokiselina, koji posreduju u međustaničnoj komunikaciji. Potiču aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju stanica, posreduju ili reguliraju imunoreakcije i upalne procese, a mogu djelovati i citotoksično (Andreis i sur., 2010). Ključni su regulatori urođene i stečene imunosti na infekciju. U središnjem i perifernom živčanom sustavu stanice glije, neuroni i endotelne stanice mikrocirkulacije otpuštaju citokine do ciljnih receptora. Prema tome, citokini su topljivi medijatori složenih komunikacija parakrinih i autokrinih stanica u živčanom sustavu (Vezzani i sur., 2014), no kada nastaju u velikoj količini prelaze u krvotok i djeluju endokrino kao hormoni (Jakovljević i sur., 2015).

Citokini imaju svojstvo pleiotropnosti odnosno jedan citokin ima više različitih djelovanja (npr. TNF-α djeluje na proizvodnju antitijela, aktivaciju T limfocita i djeluje na makrofage da

izlučuju IL-1, IL-6 i TNF-α) kao i svojstvo redundancije gdje više različitih citokina ima isti učinak (npr. aktivirani makrofag izlučuje IL-1, IL-6 i TNF-α koji potiču oslobađanje proteina akutne faze) (Jakovljević i sur., 2015).

U SŽS citokini se sintetiziraju i otpuštaju iz glija stanica (mikroglije i astrocita) ili ulaze u SŽS putem cirkulacije krvi posebno kod patoloških stanja kod kojih je oštećena krvno-moždana barijera. Izrazito povećanje razine citokina može potaknuti oštećenje glije i krvno-moždane barijere i može utjecati na podražljivost i preživljavanje neurona (npr. aktivacijom svojih receptora IL-6 modulira voltažne i receptorske ionske kanale) kao i na presinaptičko otpuštanje neurotransmitora. Također, opisana su i specifična međudjelovanja IL-6, IL-1β i TNF-£ na neurotransmisiju glutamata i GABA-e. Pojačana aktivacija citokinskih receptora u neuronima može dovesti do hiperpodražljivosti i ekscitotoksičnosti koji dovode do propadanja neurona, neuroloških poremećaja i konvulzija (Vezzani i sur., 2014) (Slika 5).



Slika 5. Shematski prikaz kaskadnih patoloških zbivanja u SŽS-u potaknutih povećanom koncentracijom citokina (Vezzani i sur., 2014)

Citokini se dijele u skupine na klasičan (povijesni) način ili na temelju njihove građe ili građe njihovih receptora. Građa citokina i njihovih receptora određuje i njihovu funkciju. Klasična podjela dijeli ih na interleukine, interferone, citoksine i čimbenike rasta hematopoetskih kolonija. Interleukini su dobili ime prema leukocitima, stanicama koje ih luče i na koje djeluju,

dok interferoni djeluju na viruse. Citoksini mogu ubiti ciljnu stanicu, a čimbenici rasta potiču rast i diferencijaciju hematopoetskih kolonija (Andreis i sur., 2010).

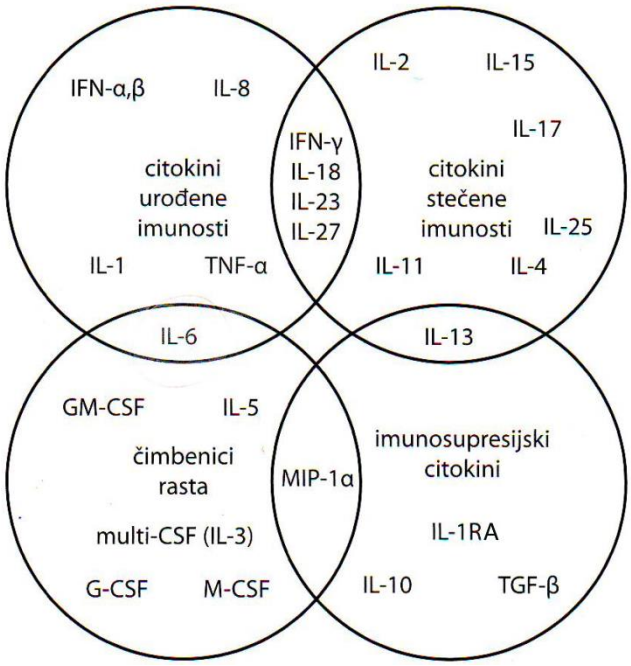
Na temelju građe receptora i prijenosa unutarstaničnog signala dijele se na pet porodica: hematopoetinske (tip I receptora), interferonske (tip II receptora), porodica receptora za čimbenik nekroze tumora.(TNF), porodica s receptorom poput imunoglobulina i na porodicu kemokinskih receptora (Andreis i sur., 2010). Prema građi podjedinice koja prenosi signal u stanicu dijele se još i na tri podporodice (Andreis i sur., 2010).

Tablica 5. Klasična podjela citokina (prema Andreis i sur., 2010)

SKUPINA	PREDSTAVNICI	OSNOVNO OBILJEŽJE
I. INTERLEUKINI (IL)	IL-1 do IL-35	Luče ih leukociti i djeluju na leukocite
II. INTERFERONI (IF)	IFN tip I: IFN-£, IFN-β i IFN-κ,δ, ε,τ,ξ,ω IFN tip II: IFN-γ IFN tip III: 3 vrste IFN λ (IL-29, IL-28 A i B)	Interferiraju s virusnom infekcijom (antivirusno djelovanje)
III. CITOKSINI	Čimbenik tumorske nekroze: TNF-£ i TNF-β (limfotoksin)	Ubijanje tumorskih i drugih stanica
IV. ČIMBENICI POTICANJA KOLONIJA (CSF)	Multi-CSF (IL-3) GM-CSF M-CSF	Stimulacija rasta hematopoeznih kolonija (poticanje hematopoeze)
V. DRUGI CITOKINI	TGF-β LIF, MIF i dr	

Prema funkciji citokini se dijele u četiri skupine, citokini urođene imunosti (proupalni citokini), stečene (specifične) imunosti, čimbenici rasta kolonija i imunosupresijski (inhibicijski) citokini. Citokine urođene imunosti (proupalne citokine) luče prvenstveno makrofagi i druge akcesorne imunološke stanice na nespecifične upalne podražaje. Lokalno,

proupalni citokini aktiviraju endotelne stanice kapilara i upalne stanice. Sistemski, povećavaju temperaturu u tijelu (endogeni pirogeni) i pojačavaju sintezu proteina akutne faze u jetri čime se povećava otpornost organizma na infekcijske i druge štetne agense. Citokine stečene (specifične) imunosti primarno luče limfociti i djeluju na različite aspekte specifične imunoreakcije. Pojedini citokini potiču rast i diobu zrelih T-limfocita, rast i diferencijaciju NK stanica, sazrijevanje aktiviranih B-limfocita u plazma stanice i proizvodnju protutijela (Th2 citokini), te utječu na diferencijaciju Th0 u Th1 ili Th2 stanice. Osim toga, pojačavaju izražavanje molekula MHC-I i MHC-II na stanicama, aktiviraju makrofage i potiču reakcije nespecifične (urođene) imunosti (Andreis i sur., 2010) (Slika 6).



IL=interleukin; IFN=interferon; GM-CFS=čimbenik poticanja granulocitno makrofagnih kolonija; M-CFS=čimbenik poticanja monocitno makrofagnih kolonija; G-CFS=čimbenik poticanja granulocitnih kolonija; multi-CFS (IL-3)=čimbenici poticanja različitih kolonija; MIP-1α (engl. Macrophage Inflammatory Protein)=upalni protein makrofaga

Slika 6. Podjela citokina prema funkciji (Andreis i sur., 2010)

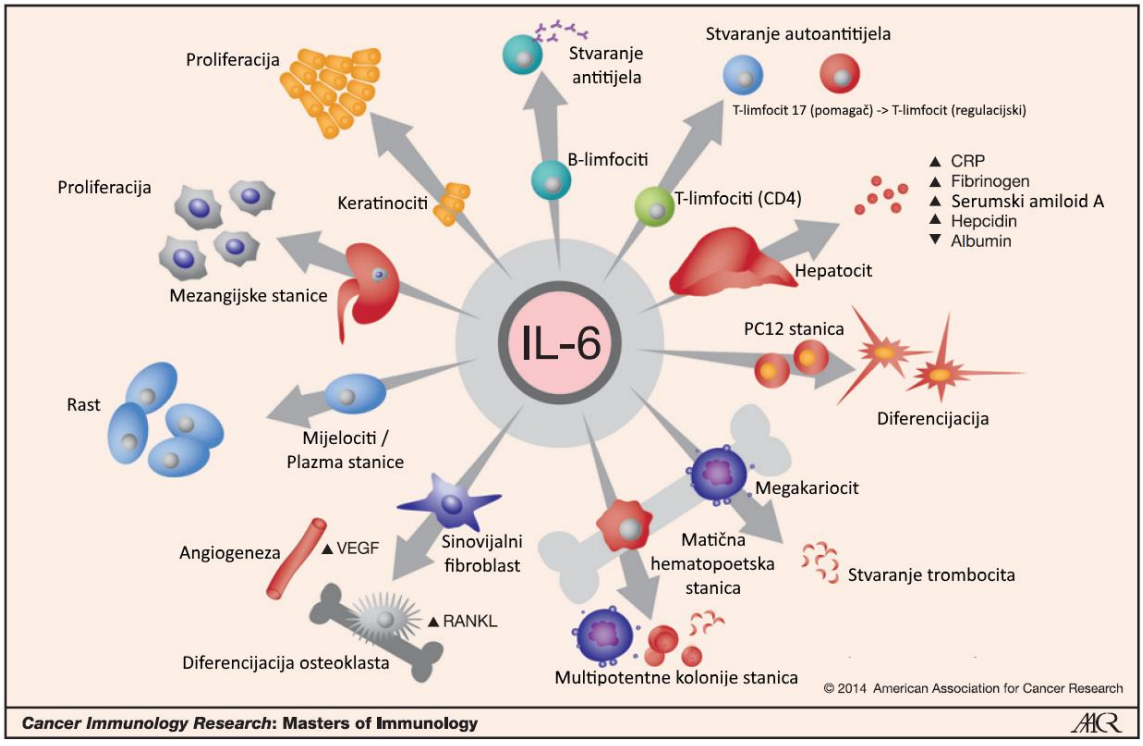
Citokini kao signalne molekule između prirođenog i stečenog imuniteta djeluju i na periferiji i u SŽS. Promjene u koncentraciji citokina, njihovoj aktivnosti i receptorima otkrivene su u krvi i cerebrospinalnoj tekućini kod bolesnika sa shizofrenijom. Dokazi upućuju na pojavu antitijela

u serumu, promijenjenu raspodjelu T-limfocita i na odstupanja u serumskoj koncentraciju citokina Th1 i Th2 (Muller i sur., 2010).

2.3.1. Interleukin 6 (IL-6)

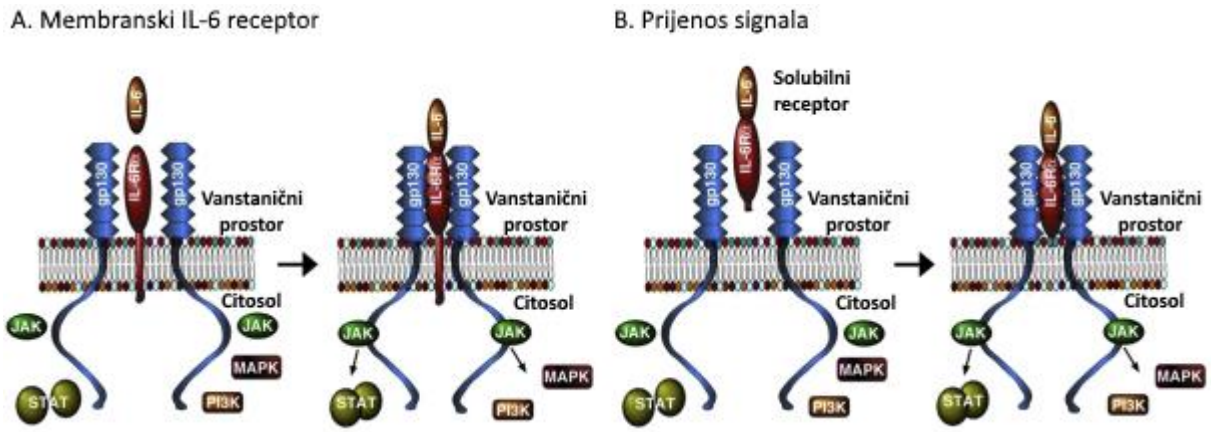
IL-6 je proupalni citokin urođene imunosti kojeg luče makrofagi, endotelne stanice, T-stanice i adipociti. Lučenje IL-6 potiče akutna infekcija, debljina, kronična upalna stanja i od nedavno se povezuje i s akutnim psihološkim stresovima (Andreis i sur., 2010; Streptoe i sur., 2007). Svojstvo pleiotropnosti manifestira se sudjelovanjem u imunoregulaciji, hematopoezi, upali i onkogenezi (Kishimoto., 2010).

IL-6 potiče rast i diferencijaciju T-limfocita i proizvodnju proteina akutne faze u jetri (njegov je učinak jači od učinka IL-1 i TNF) poput CRP-a, fibrinogena i dr. Sva ostala djelovanja IL-6 su imunostimulacijska, od kojih je najvažnije poticanje diferencijacije B-limfocita u plazma stanice te na taj način ovaj citokin sudjeluje i u humoralnoj (stečenoj) imunosti (Andreis i sur., 2010; Kishimoto., 2010).



Slika 7. Shematski prikaz pleiotropne aktivnosti IL-6 (Tanaka i sur., 2014)

Glavni izvor IL-6 su astrociti i glija stanice u SŽS (Choi i sur., 2014; Ye i sur., 1999). Neuroni mogu proizvoditi IL-6 u nekim stanjima, posebno kod oboljenja SŽS, kod ozljeda mozga kao i kod snažne neuronalne aktivnosti mozga (Juttler i sur., 2002; Sallmann i sur., 2000). Proizvodnja IL-6 tipično uključuje sintezu i pohranu u endoplazmatski retikulum s djelomičnom pohranom u Golgijevom aparatu za buduće procese i sekreciju (Stanley i sur., 2010). Svoju biološku ulogu IL-6 ostvaruje putem dvije vrste receptora, vezivajućeg IL-6R£ i signalnog glikoproteina 130 (gp130). Vezivajuća podjedinica IL-6Rα ima dvije forme, transmembransku i solubilnu podjedinicu (Lust i sur., 1992; Rose-John i sur., 2006). Vezivanjem IL-6 na vezivajuću podjedinicu IL-6Rα stvara se kompleks povezan s dvije podjedinice signalnog glikoproteina gp130 čineći heterotrimer koji međudjeluje sa signalnim molekulama u stanici na koju je vezan kompleks IL-6/ IL-6Rα, potičući daljnja zbivanja u stanici (Watanabe i sur., 1996).



STAT=signalni prijenosnik i aktivator transkripcije; JAK- tirozin kinaza; MAPK- mitozom aktivirana protein kinaza; PI3K- fosfatidilinozitol-3 kinaza

Slika 8. Pojednostavljeni dijagram prijenosa signala putem IL-6 (Gruol., 2015)

Na promjene u koncentraciji IL-6 utječu polimorfizmi gena za IL-6 koji se nalazi na kratkom kraku kromosoma 7. Polimorfizam u promotorskoj regiji koji rezultira u promjeni aminokiseline gvanin u citozin dovodi do smanjene ekspresije IL-6 (Fischman i sur., 1998). Meta-analiza utjecaja IL-6 na SŽS, odnosno izlučivanja IL-6 i ekspresije receptora za IL-6, uloge IL-6 u patološkim procesima u mozgu, povišene koncentracije IL-6 u raznim psihijatrijskim poremećajima, utjecaja IL-6 na ponašanje jedinki, na hipokampus i cerebelum, neuronalnu i sinaptičku funkciju i transmisiju, sumirana je zaključcima da postoji mogućnost da IL-6 u akutnim i kroničnim stanjima značajno utječe na SŽS. Njegov utjecaj vidljiv je kod

ekspresije proteina, prijenosa signala, kao i na funkcije neurona, sinaptičku funkciju i sinaptičke mehanizme. Dokazi upućuju da je IL-6 važna signalna molekula koja sudjeluje u različitim psihološkim i patološkim procesima. Ista studija analizirala je i utjecaj IL-6 na kognitivne funkcije, odnosno na plastičnost sinapsi u hipokampusu koji ima središnju ulogu u pamćenju i učenju. Analiza je potvrdila uvjerljive dokaze da IL-6 ima ulogu u homeostatskoj kontroli mehanizma učenja, barem u hipokampusu (Gruol., 2014).

Otkriće sustava prijenosa signala IL-6 omogućilo je sintezu humaniziranog monoklonalnog protutijela tocilizumaba na receptore IL-6 (anti-IL-6R) čime je neutralizirana patološka uloga IL-6 u različitim bolestima. Tocilizumab je primjenjen u liječenju reumatoidnog artritisa, sistemskog juvenilnog reumatoidnog artritisa i Castlemanove bolesti omogučivši buduća istraživanja različitih bolesti kod kojih je povećana ekspresija IL-6 (Tanaka i sur., 2014).

2.3.2. C reaktivni protein (CRP)

CRP je bjelančevina, gama-globulin akutne faze upale. Nazvan je tako jer veže bjelančevinu C iz ovojnice pneumokoka, a može vezati i komplement i pospješiti fagocitozu (Andreis i sur., 2010). Sintetizira se u jetri izravnom stimulacijom IL-6 i čimbenika nekroze tumora α (TNF-α) (Castell i sur., 1990; Pfaffin i sur., 2009) i smatra se nespecifičnim biljegom infekcije i kroničnih upalnih stanja (Pfaffin i sur., 2009).

Prvi put je opisan u serumu bolesnika s akutnom infekcijom (Tillet i sur., 1930). Gen koji kodira CRP nalazi se na kratkom kraku kromosoma 1 (1q21-23) (Walsh i sur., 1996) i sastavljen je od 2301 baze. Prema nekim hipotezama, CRP je uključen u procese prepoznavanja infektivnog uzorka, u imunološku obranu domaćina, te pojačava prirođeni imunološki odgovor domaćina (Volanakis., 1982). Smatra se da CRP ima važnu ulogu u prirođenoj imunosti u ranoj obrani od infekcije. S obzirom da je povišen u različitim stanjima i poremećajima, mogao bi biti indikator prisustva upalnog stanja (Masi i sur., 2001).

Kod akutne infekcije vrijednost CRP-a raste preko 50000 puta od normalne vrijednosti. To se zbiva 6 sati od početka infekcije i svoj maksimum postiže unutar 48 sati. Istodobno se mijenja i osnovna pentamerna struktura CRP-a u monomerne podjedinice koje vežu fosfokolin na mrtve ili umiruće stanice kao i na neke vrste bakterija čime se aktivira komplement što omogućuje fagocitozu (Thompson i sur., 1999). Prema nekim autorima povišene koncentracije CRP-a

mogle bi biti rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, šećernu bolest i druge metaboličke poremećaje (Bassuk i sur., 2004; Pfutzner i sur., 2006).

Nakon stimulacije patogenom ili ozljedom, CRP se pojavljuje brzo u serumu u koncentracijama koje su znatno više od normalnih (Andreis i sur., 2010). Može biti i trajno povišen kod nekih poremećaja koja su povezana s niskim stupnjem kronične upale kao što su šećerna bolest, debljina, metabolički sindrom, depresija i post-traumatski stresni poremećaj (PTSP). Njegova koncentracija uglavnom je određena sintezom u jetri pod transkripcijskom kontrolom IL-6 (Casas i sur., 2008).

2.3.3. IL-6 i CRP u shizofreniji

Povećana koncentracija IL-6 često je spominjana kod shizofrenije (Leonard i sur., 2012) i može se pojaviti već kod prvih psihotičnih epizoda kao i kod pacijenata s akutnim relapsom bolesti (Miller i sur., 2011). Više serumske koncentracije IL-6 povezuju se s dužim trajanjem bolesti (Ganguli i sur., 1994) kao i s refrakternošću na antipsihotike (Lin i sur., 1998).

Kao i kod IL-6, povišene koncentracije CRP-a primijećene su kod oboljelih od shizofrenije, u odnosu na zdravu populaciju (Garcia-Rizo i sur., 2012) i povezuju se s težom kliničkom slikom odnosno višim rezultatima na PANSS podljestvicama negativnih i općih simptoma kao i ukupnim vrijednostima na PANSS-u (Fan i sur., 2007), dužim trajanjem bolesti (Ganguli i sur., 1994) i lošijim kognitivnim funkcioniranjem (Dickerson i sur., 2007). Povišene vrijednosti CRP-a koreliraju i s pojavom metaboličkog sindroma kod oboljelih od shizofrenije na temelju čega se može zaključiti i da povišena vrijednost CRP-a predstavlja povećan rizik za razvoj metaboličkog sindroma u shizofreniji (Vuksan-Ćusa., 2010).

Referirajući se na studije koje su proučavale povezanost povišenih koncentracija CRP-a i IL-6 kod bolesnika s dužim trajanjem bolesti kao i kod novopostavljenih dijagnoza psihoze bez primjene antipsihotika (engl. antipsychotic-naive patients), Stojanovic i sur. istraživali su povezanost povišene koncentracije IL-6 i CRP-a u serumu i rizika za razvoj psihoze i njihov utjecaj na težinu kliničke slike u ranim stadijima psihoze. Usporedivši rezultate između pacijenata s rizikom za razvoj psihoze (engl. ARMS = at-risk mental state) i oboljelih od psihoze zaključili su da je povišena koncentracija IL-6 povezana s negativnim simptomima,

dok su pozitivni simptomi u pozitivnoj korelaciji samo kod pacijenata s rizikom razvoja psihoze. Za CRP nisu pronašli statistički značajne korelacije (Stojanović i sur., 2013).

Fernandes i sur. napravili su meta-analizu presječnih studija serumskih i plazma koncentracija CRP-a kod shizofrenih bolesnika i zaključili su da postoji povezanost visokih vrijednosti CRP-a s razvojem shizofrenije kao i s težinom psihotičnih simptoma (Fernandes i sur., 2016). Slične podatke pokazala je i meta-analiza kineskih autora koja je dokazala da je povišena koncentracija CRP-a u serumu ili plazmi povezana s povećanim rizikom od shizofrenije posebice kod pacijenata mlađih od 30 godina (Wang i sur., 2017).

2.4. Serotoninski sustav

U SŽS, serotoninski sustav sastoji se od uzlaznih i silaznih puteva. Tijela serotoninskih neurona nalaze se u jezgrama rafe središnjeg dijela kaudalnog moždanog debla i produžene moždine gdje se odvija sinteza serotonina. Uzlazni putevi polaze iz jezgara rafe, široko su rasprostranjeni u SŽS i njihove projekcije završavaju u različitim dijelovima mozga kao što su talamus, hipotalamus, bazalni gangliji, strijatum, amigdala, hipokampus, prefrontalni korteks i mali mozak. Zbog široke rasprostranjenosti serotoninskih projekcija serotonin sudjeluje u regulaciji brojnih psihofizioloških funkcija kao što su spavanje, pamćenje, učenje, regulacija raspoloženja, kardiovaskularne funkcije, regulacija disanja, spolna aktivnost, regulacija tjelesne temperature i mnoge druge. Silazni serotoninski putevi polaze iz jezgara rafe preko kralježnične moždine do periferije i sudjeluju u regulaciji boli (Stahl., 2008).

Poremećaj funkcije serotoninskog sustava važan je čimbenik u etiopatogenezi brojnih psihičkih bolesti, psihosomatskih i somatskih poremećaja. Svoj učinak ostvaruje izravno preko serotoninskih receptora u različitim dijelovima mozga i različitim tjelesnim sustavima, ali i neizravno putem regulacije lučenja hormona i drugih neurotransmitora (Jakovljević., 2015).

Serotoninski receptori podijeljeni su s obzirom na njihovu lokaciju, strukturu, stanični odgovor i funkciju u 7 tipova i 14 podtipova. Serotoninski 5-HT3 receptor jedini je ionotropni receptor (engl. ligand-gated ion channel), dok su ostali serotoninski receptori metabotropni (engl. G-protein-coupled receptors) (Hoyer i sur., 2002). Dijele se na presinaptičke (5-HT1A i 5-HT1B/D) i na postsinaptičke (5-HT1A, 5-HT1B/D, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 i 5-HT7) (Stahl., 2008). Presinaptički receptori nazivaju se i autoreceptori iz

razloga jer moduliraju odnosno smanjuju otpuštanje serotonina u sinaptičku pukotinu. Serotoninski autoreceptor 5-HT1B/D nalazi se na membrani postsinaptičkog neurona i regulira otpuštanje serotonina u sinaptičku pukotinu. Naziva se i terminalni autoreceptor, dok se 5-HT1A autoreceptor naziva somatodendritički autoreceptor. Nalazi se na dendritima i tijelu neurona. Vezivanje serotonina na 5-HT1A autoreceptore dovodi do usporavanja prolaza živčanog impulsa kroz tijelo neurona usporavajući izlučivanje serotonina na presinaptičkoj membrani (Stahl., 2008).

Serotoninski receptori na postsinaptičkoj membrani reguliraju različite neuronske sustave. Postsinaptički serotoninski receptor 5-HT1A inhibira kortikopiramidalne neurone i sudjeluje u regulaciji hormona, depresije, anksioznosti i kognitivnih funkcija. 5-HT2A receptor pobuđuje kortikopiramidalne neurone pojačavajući otpuštanje glutamata i inhibira otpuštanje dopamina. 5-HT2C receptor regulira otpuštanje dopamina i noradrenalina, dok 5-HT3 receptor modulira inhibitorne interneurone u korteksu kao i vagalni živac (nervus vagus) (Stahl., 2008).

Dio serotoninskog sustava je i serotoninski prijenosnik (SERT) koji serotonin iz sinaptičke pukotine unosi u presinaptički neuron gdje se serotonin ponovno pohranjuje u sinaptičke mjehuriće i tako ostaje pohranjen do slijedeće neurotransmisije (Stahl., 2008).

2.4.1. Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je biogeni amin koji se sintetizira iz esencijalne aminokiseline triptofana. Izoliran je iz seruma po prvi puta 1948. godine (Rapport i sur., 1948), a 1951. godine iz enterokromafinih stanica gastrointestinalnog sustava i nazvan je enteramin (Erspamer i sur., 1951).

Serotonin se u ljudskom tijelu nalazi u SŽS i periferno u različitim tkivima. U SŽS nalazi se samo 1-2% ukupnog serotonina gdje djeluje kao neurotransmitor (Lesch i sur., 1998), odnosno kao signalna molekula između pre- i postsinaptičkih neurona (Trakhtenberg i sur., 2012) djelujući inhibicijski i aktivacijski na druge neurotransmitorske sustave, ali i kao neuromodulator u razvoju mozga (Lesch i sur., 1998) regulirajući rast neurita, najčešće inhibirajući njihov rast, a u rijetkim slučajevima potičući rast i produženje neurita (Trakhtenberg i sur., 2012).

Kao neurotransmitor, serotonin je uključen u regulaciju različitih fizioloških funkcija kao što su npr. disanje, bol, tjelesna temperatura, apetit, spavanje, motoričke i seksualne funkcije (Flachaire i sur., 1990; Guicheney i sur., 1988; Hervig i sur., 1991; Lesch i sur., 1998; Olivier., 2015), ali i u regulaciji i modulaciji kognitivnih funkcija (učenje i pamćenje) i emocionalnog odgovora (Ciranna., 2006). Disfunkcija serotoninskog sustava važan je etiološki čimbenik u različitim psihijatrijskim (npr. shizofrenija, depresija, alkoholizam, neurotski poremećaji) i neuroloških bolesti (npr. epilepsija, migrena, Alzheimerova bolest) (Muck-Seler i sur., 2011).

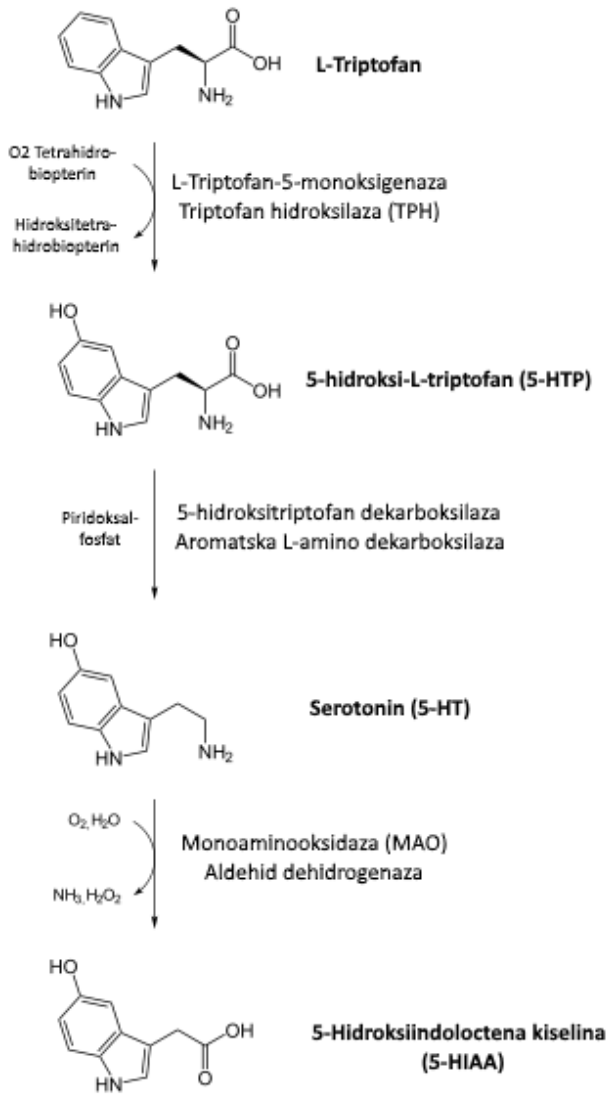
Smanjena koncentracija serotonina otkrivena je kod depresivnih, suicidalnih i agresivnih osoba, kao i kod žena u odnosu na muškarce čime se objašnjava viša stopa depresivnih poremećaja kod žena (Nishizawa i sur., 1997).

Glavni izvor perifernog serotonina su enterokromafine stanice gastrointestinalne sluznice gdje ga se nalazi oko 90%. Preostalih 10% ukupnog serotonina nalazi se raspoređeno u mozgu (oko 1-2%), trombocitima (oko 1%), kralježničnoj moždini, dišnom sustavu, srcu, slezeni, jetri i u koži (Lesch i sur., 1998; Wade i sur., 1996).

S obzirom da se oko 90% ukupnog serotonina sintetizira u gastointestinalnom traktu i da se serotoninski receptori nalaze i u različitim perifernim organima, serotonin ima važnu biološku ulogu u hematopoetskom sustavu kao što je razvoj hematopoetskih matičnih i progenitorskih stanica (Yang i sur., 1996; Ye i sur., 2014), diferencijacija hematopoetskih stanica, održavanje homeostaze vaskularnog sustava kao i njegova uloga u različitim hematološkim bolestima (Junhua i sur., 2017). Recentna istraživanja dokazala su njegovu ulogu u upalnim procesima odnosno imunološkom odgovoru organizma, već spomenutom hematopoetskom sustavu, ali i obnovi tkiva usmjeravajući klinička istraživanja na serotonin kao potencijalno terapijsko sredstvo u liječenju hematoloških bolesti i obnovi oštećenih organa (Junhua i sur., 2017). In vitro studije pokazale su da serotonin pojačava stvaranje kolonija megakariocita (MK), da ima mitogeni učinak na stvaranje MK kolonija (Yang i sur., 1996) i da pojačava proliferaciju MK istovremeno inhibirajući apoptozu MK (Ye i sur., 2014).

Za sintezu serotonina neophodna je esencijalna aminokiselina triptofan koja se unosi hranom u ljudski organizam. Prenosi se krvlju do mjesta sinteze. Sinteza serotonina odvija se u dva različita tjelesna sustava, u SŽS (Muck-Seler i sur., 2011) i u enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog sustava (Muck-Seler i sur., 2011; Wade i sur., 1996). U SŽS sinteza se

odvija u serotoninskim neuronima u jezgrama rafe u moždanom deblu i produženoj moždini. Nakon ulaska triptofana putem prijenosnika na membrani neurona, djelovanjem enzima triptofan hidroksilaze tipa 2 dolazi do hidroksilacije triptofana u 5-hidroksi-triptofan kojega zatim enzim aromatska dekarboksilaza procesom dekarboksilacije pretvara u serotonin (Slika 9). Nakon sinteze serotonin se pohranjuje u tzv. presinaptičke mjehuriće serotoninskog presinaptičkog neurona gdje ostaje dok ne bude otpušten u sinaptičku pukotinu (Stahl., 2008).



Slika 9. Sinteza i razgradnja serotonina (modificirano prema Morgan i sur., 2012)

U enterokromafinim stanicama gastointestinalnog sustava sinteza serotonina odvija se djelovanjem triptofan hidroksilaze tipa 1. Enteokromafine stanice crijeva otpuštaju serotonin u plazmu iz koje se manji dio serotonina pohranjuje u mastocite i u makrofage. Najviše ga

apsorbiraju trombociti (oko 99%) putem prijenosnika koji je identičan prijenosniku u SŽS (Muck-Seler i sur., 2011).

Razgradnja serotonina odvija se djelovanjem dvaju enzima, monoaminooksidaze tipa A i B (MAO-A i MAO-B). Razgradnja se odvija u dvije faze. Inicijalno MAO razgrađuje serotonin u 5-hidroksiindolacetaldehid kojeg enzim aldehid dehidrogenaza potom razgrađuje u glavni metabolit serotonina 5-hidroksiindol octenu kiselinu (5-HIAA) (Slika 9). Razgradnja serotonina odvija se u jetri, a njegov metabolit 5-hidroksiindol octena kiselina izlučuje se urinom putem bubrega (Muck-Seler i sur., 2011).

2.4.1.1 Trombocitni serotonin

Trombociti su krvna tjelešca koja nemaju jezgru. Nastaju iz prekursorskih stanica megakariocita u koštanoj srži. Prosječan životni vijek im je desetak dana tijekom kojih cirkuliraju krvlju detektirajući oštećenja krvnih žila na koja reagiraju adhezijom, aktivacijom i agregacijom aktivirajući kaskadnu reakciju koagulacije i tako zatvarajući mjesto oštećenja. Kako nemaju jezgru, smatra se da su trombociti citoplazmatske stanice koje sadrže mitohondrije, lizosome, alfa granule i guste (delta) granule (engl. dense bodies) (Hartwig., 2002). Poremećaj funkcije trombocita može dovesti do krvarenja i trombotičkih komplikacija (Wiliams., 2012).

Trombociti sadrže oko 1% ukupnog serotonina sadržanog u ljudskom tijelu. S obzirom da ne posjeduju enzim tirozin hidroksilazu neophodnu za sintezu serotonina, apsorbiraju slobodno cirkulirajući serotonin iz plazme koji je prethodno sintetiziran u enterokromafinim stanicama u gastrointestinalnom sustavu (Lesch i sur., 1998; Ni i sur., 2006; Vanhoutte., 1991; Wade i sur., 1996). Smatra se da upravo trombociti apsorbiraju najviše serotonina, oko 99% od ukupnog serotonina sintetiziranog u enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog sustava (Muck-Seler i sur., 2011).

Otkriće identične kodirajuće cDNA sekvence za serotoninski receptor 5-HT2A u trombocitima i serotoninskim neuronima u SŽS govori u prilog tome da trombociti imaju sličan mehanizam unosa i otpuštanja serotonina kao i serotoninski neuroni u SŽS (Cook i sur., 1994). Na membrani trombocita nalazi se serotoninski 5-HT2A receptor na koji se veže serotonin. Vezanjem serotonina aktivira se trombocit mijenjajući svoj oblik s posljedičnom agregacijom

trombocita (Cook i sur., 1994; De Clerck i sur., 1984). Unos serotonina u trombocite odvija se putem serotoninskog prijenosnika (SERT) gdje se serotonin pohranjuje u guste (delta) granule posredstvom vezikularnog prijenosnika.

Studije SERT-a kod suicidalnih i depresivnih osoba pokazale su smanjenje veznih mjesta za serotonin na membrani trombocita (Leake i sur., 1991; Malison i sur., 1998; Owens i sur., 1994) kao i povezanost genskih varijacija 5-HT2A receptora (102T/C) i SERT (5-HTTLPR) s depresivnim poremećajem i suicidalnošću (Lesch i sur., 1998; Spurlock i sur., 1998).

2.4.2. Monoaminoksidaza tipa A i B (MAO-A i MAO-B)

Enzim monoaminoksidaza (MAO) je flavoprotein vezan uz vanjsku membranu mitohondija (Bortolato i sur., 2011). Opisao ga je Hare 1928. godine pod imenom tiramin oksidaza, a današnjim imenom monoaminoksidaza nazvao ga je Zeller 1938. godine (Kopin., 1994). MAO je glavni razgradni enzim neurotransmitora u SŽS i na periferiji (Abell i sur., 2001) koji modulira koncentraciju biogenih amina i ključnih neurotransmitora, dopamina, serotonina, histamina i adrenalina, katalizirajući oksidativnu deaminaciju tih amina (Bortolato i sur., 2011).

Postoje dva oblika MAO, izoenzim MAO-A i izoenzim MAO-B. Građeni su od sličnih, ali ipak različitih polipeptida. Geni koji kodiraju obje MAO smješteni su vrlo blizu na kratkom kraku X kromosoma (Xp11.23) i imaju identičnu organizaciju eksona i introna (Abell i sur., 2001; Nagatsu., 2004; Sqiures., 1997), što ukazuje na mogućnost podrijetla od istog zajedničkog gena (Nagatsu., 2004).

Međusobno se razlikuju u strukturi, specifičnosti za supstrate, osjetljivosti na inhibitore, raspodjeli u tkivima, imunološkim svojstvima i regulaciji transkripcije. Nalaze se na vanjskoj membrani mitohondrija različitih stanica i različitih tkiva uključujući i mozak (Nagatsu., 2004). MAO-A nalazi se u noradrenergičnim i adrenergičnim neuronima, a MAO-B u serotonergičnim neuronima, ependimskim stanicama, cirkumventrikularnim organima i glija-stanicama (Richards i sur., 1998; Riederer i sur., 1987). Većina humanih tkiva eksprimira obje forme enzima, dok samo mali broj tkiva sadrži isključivo ili uglavnom jedan oblik enzima. Tako placenta čovjeka sadrži uglavnom MAO-A, dok se u trombocitima, limfocitima i u kromafinim stanicama nalazi isključivo MAO-B (Donnely i sur., 1997; Nagatsu., 2004). Oba enzima nalaze se u mozgu i jetri (Nagatsu., 2004).

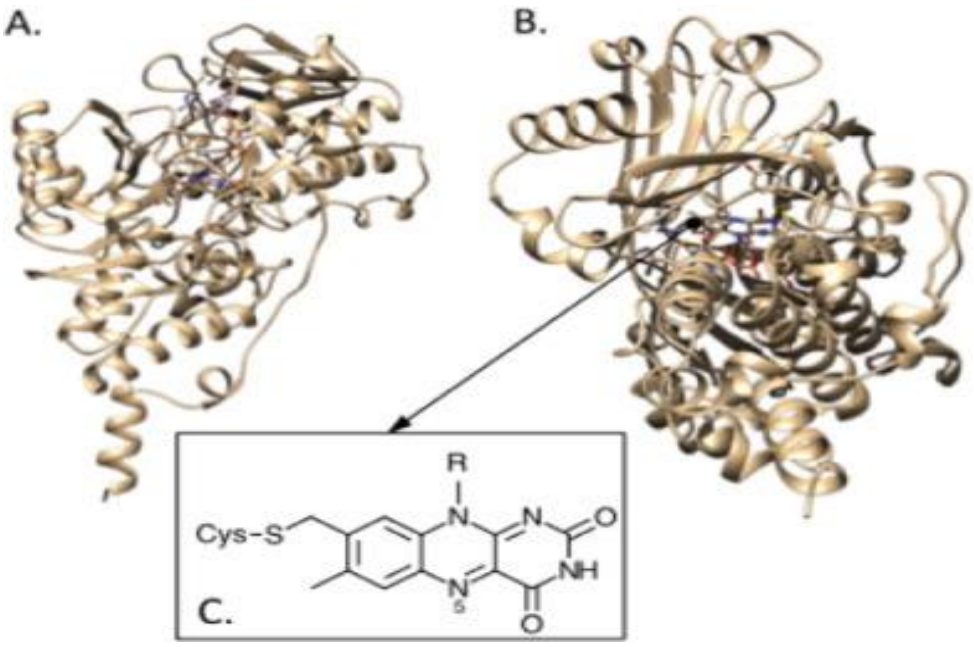
Visoko specifična protutijela za oba enzima stvaraju se i selektivno raspoređuju u različitim staničnim tipovima. U mozgu štakora i primata MAO-A smanjena je u kateholaminskim neuronima, dok je MAO-B značajno reducirana u astrocitima i serotoninergičkim neuronima. Prirođeni nedostatak ili niža koncentracija MAO-A dovodi se u vezu s mentalnom retardacijom, impulzivnim agresivnim ponašanjem i drugim bihevioralno-neurološkim poremećajima. Ovi rezultati dovode do zaključka da oba enzima dominantno imaju ulogu u zaštiti organizma (Squires., 1997).

Oba enzima imaju važnu ulogu u pshijatrijskim poremećajima kao što su Depresivni poremećaj, Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest kao i u pojedinim obilježjima bihevioralnih poremećaja (Balciuniene i sur., 2002; Nagatsu., 2004).

MAO-A i MAO-B i njihovi inhibitori, u središtu su znanstvenih i farmakoloških interesa i istraživanja zbog opće prihvaćenog stava da oba enzima imaju značajnu i ključnu ulogu u regulaciji SŽS, kao i patogenezi ljudskih neurodegenerativnih bolesti i depresivnog poremećaja. Prije više desetaka godina otkriveni su prvi lijekovi s inhibicijskim učinkom na MAO koji su imali pozitivan terapijski učinak kao antidepresivi. Međutim, zbog ozbiljnih nuspojava, njihova je primjena kroz godine smanjena da bi odnedavno ponovno bili u fokusu istraživanja kao novi lijekovi u liječenju Parkinsonove i Alzheimerove bolesti i različitih depresivnih poremećaja (Drozak i sur., 2006).

2.4.2.1. Trombocitna MAO-B

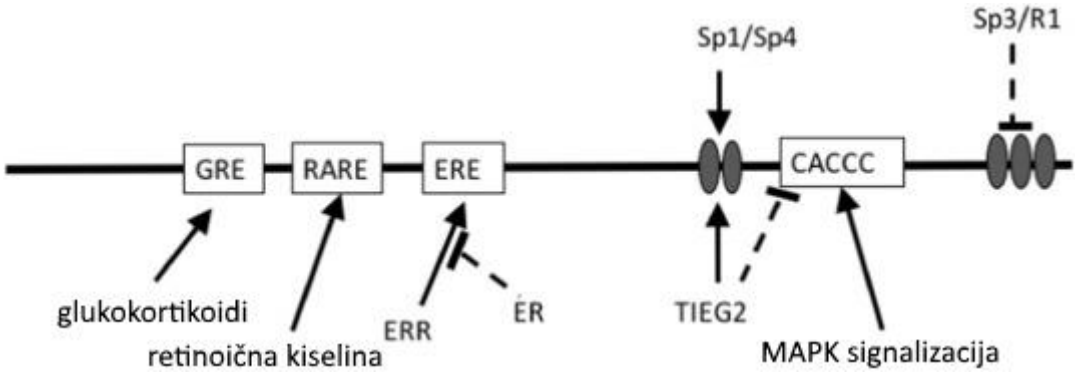
MAO-B oblikom je homo-dimer kod kojeg svaka podjedinica sadrži jednu kovelantnu vezu flavin adenin dinukleotida (FAD) i cisteina 329 (Edmondson i sur., 2009).



Slika 10. Monomerska struktura MAO-B (Ramsay., 2016)

Sastavni je dio vanjske membrane mitohondrija i zajedno sa serotoninskim prijenosnikom (SERT), serotoninskim receptorom (5-HT2A) i serotoninskim granulama čini serotoninski sustav trombocita. On je po svojim farmakološkim i biokemijskim obilježjima vrlo sličan serotoninskom sustavu u neuronima SŽS (Cesura i sur., 1992; Girmen i sur., 1992; Weyler i sur., 1990).

Gen koji kodira MAO-B nalazi se na kratkom kraku X kromosoma (Xp11.23) (Nagatsu., 2004; Abell i sur., 2001). Genetske studije identificirale su polimorfizme gena koje utječu na ekspresiju MAO, a time i na povišenu ili sniženu aktivnost MAO (Balciuniene i sur., 2002; Manuck i sur., 2000). Za sada je pronađen samo jedan polimorfizam koji utječe na aktivnost MAO-B. Radi se o promjeni jednog nukleotida (A644G u intronu 13 MAO-B gena) koja smanjuje aktivnost enzima i na taj način povećava koncentraciju monoamina u sinapsi (Bortolato i sur., 2009; Orelan i sur., 1995). Modulatori odnosno regulatori ekspresije MAO-B su retinoična kiselina, glukokortikoidi i spolni hormoni (Shih i sur., 2011), dok se ekspresija može povećati smanjivanjem metilacije što je primjećeno kod pušača (Launay i sur., 2009).



Slika 11. Promotor i transkripcijska regulacija MAO-B (Shih i sur., 2011)

Promjene u ekspresiji i aktivnosti MAO-B dovode se u vezu s nastankom depresije, alkoholizma, psihotičnih poremećaja, impulzivnošću i neurodegenerativnim bolestima (Sandler i sur., 1993). Prema nekim autorima aktivnost ovog enzima se zbog glioze u ljudskom mozgu smanjuje starenjem, dok je povišena aktivnost primijećena u različitim degenerativnim bolestima poput Huntingtonove, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti (Kennedy i sur., 2003; Ooi i sur., 2015; Zellner i sur., 2012). Istraživanje aktivnosti MAO-B kod dementnih osoba pokazalo je povezanost njezine aktivnosti i težine kliničke slike čime se sugerira da bi aktivnost MAO-B mogla biti pokazatelj stupnja težine kliničke slike kod osoba oboljelih od demencije (Bongionanni i sur., 1997). Visoka aktivnost trombocitne MAO-B, ali bez povezanosti sa polimorfizmom gena za MAO-B, primijećena je u ratnih veterana oboljelih od PTSP-a, posebno kod onih koji su imali psihotične simptome (Pivac i sur., 2011).

Trombocitna MAO-B predložena je kao periferni biomarker kod različitih poremećaja ponašanja s gubitkom samokontrole odnosno kod osoba koje su sklone impulzivnosti, psihopatskom, izbjegavajućem, rizičnom i agresivnom ponašanju (Oreland., 2004; Shih i sur., 1999). Također, pretpostavlja se da bi mogla poslužiti kao biološki biljeg psihopatologije, psihopatskog ponašanja i agresivnosti (Stalenheim., 2004). Istraživanje kod forenzičkih pacijenata potvrdilo je ulogu aktivnosti MAO-B kao biološkog biljega osobina ličnosti kao što su impulzivnost, agresivnost i izbjegavanje monotonije, dok se snižena aktivnost MAO-B dovodi u vezu s emocionalno nestabilnim poremećajem osobnosti i alkoholizmom tipa 2 (Stalenheim i sur., 1997). Suprotno navedenim istraživanjima, Gustavson je u svom istraživanju kod forenzičkih pacijenata koji su počinili različite nasilne radnje ili seksualne zločine, nije našao predikciju za ponavljajuće nasilje ili agresivnost čime ne podržava primjenu MAO-B kao biološkog biljega navedenih osobina ličnosti (Gustavson i sur., 2010).

2.4.3. Serotoninski sustav u shizofreniji

Kompleksnost simptoma u shizofreniji kao i prateći komorbiditeti upućuju na važnu ulogu serotonina u shizofreniji posebice u pojavi negativnih i depresivnih simptoma. Serotonin ima važnu ulogu u regulaciji obrade emocija i afektivnog odgovora (Dayan i sur., 2008). U istraživanjima pojedinih serotoninskih receptora (5-HT1A i 5-HT2A) i serotoninskog prijenosnika zamijećena je povezanost između smanjenog broja receptora ili abnormalne fiziološke funkcije receptora i prijenosnika i pojave anksioznih i depresivnih fenotipova kod miševa bez gena za te recepore, tzv. „knock-out“ miševa (Weisstaub i sur., 2008). Smanjen unos triptofana, aminokiseline neophodne za sintezu serotonina, a time i smanjenje serotonina u mozgu može dovesti do pogoršanja negativnih simptoma u shizofreniji (Cerpenter i sur., 1998; Sharma i sur., 1997).

Konzumacija psihodeličnih droga kao što je lizergička kiselina (LSD), psilocibin i dimetiltriptamin (DMT) dovode do distorzije percepcije i paranoje, doživljaja koji su vrlo slični simptomima shizofrenije. Te su droge strukturalno slične serotoninu i imaju visok afinitet vezivanja za serotoninske receptore, tako da konzumacija tih droga dovodi do prekomjerne aktivacije serotoninskih 5-HT2A receptora i interakcija s glutamatom (Aghajanian i sur., 2000).

Nedavna istraživanja o ulozi serotonina kod shizofrenije temelje se na negativnoj povratnoj sprezi između dorzalnih jezgara rafe i hipokampusa. Izravne serotoninske projekcije iz jezgara rafe u hipokampus potiču neurogenezu. Ukoliko stimulacija serotonina postane pretjerana, mehanizmom povratne sprege inhibiraju se jezgre rafe i uspostavlja se ravnoteža. Ako neurogeneza podbaci oslabljuje inhibicija jezgara rafe i višak serotonina otpušta se u hipokampus što će ponovno uspostaviti ravnotežu između jezgara rafe i hipokampusa (Eggers., 2012; 2013). Međutim, u stanjima akutnog stresa dolazi do prekomjerne aktivnosti jezgara rafe i konvertiranja serotoninskog signala putem entorinalnog korteksa u glutamatni signal što dovodi do ekscitotoksičnosti i smrti stanica u velikom dijelu mozga za što je odgovoran glutamat (Nauta., 1958).

Hiperaktivnost serotoninskog sustava, posebno u prednjem cingularnom korteksu i frontalnom dorzolateralnom režnju dovodi do pretjerane aktivnosti fosfolipaze A2 vezane uz serotoninske 5-HT2A i 5-HT2C receptore uzrokujući nedostatak fosfolipida u mozgu i tijelu kao i do poremećaja provođenja akcijskog potencijala u određenim neuronima smanjujući

njihov metabolizam. Na taj način dolazi do atrofije sinapsi, smanjenja tijela neurona, gubitka neuropila i smanjivanja sive tvari što dovodi do atrofije mozga (Harrison., 1999).

2.5. Metabolički pokazatelji

Metabolički pokazatelji poput tjelesne težine, vrijednosti krvnog tlaka, serumskih vrijednosti glukoze i lipida ujedno su i pokazatelji zdravlja, ali i mogućih tjelesnih bolesti. Odstupanja u njihovim koncentracijama predstavljaju rizičan čimbenik (svaki pokazatelj sam za sebe ili više njih zajedno) za razvoj dijabetesa tipa 2, metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Prekomjerna tjelesna težina odnosno debljina (pretilost) smatra se glavnim rizičnim čimbenikom za razvoj dijabetesa tipa 2 i neovisni je kardiometabolički rizični čimbenik za razvoj drugih kardiometaboličkih rizičnih čimbenika poput dislipidemije i povišenog krvnog tlaka (arterijske hipertenzije). Povećana abdominalna (ili središnja) debljina u snažnoj je korelaciji s inzulinskom rezistencijom koja dovodi do disregulacije glukoze odnosno do povišenja vrijednosti glukoze u krvi i pojave dijabetesa tipa 2, kao i do povišenih vrijednosti lipida u krvi (hiperilipidemija).

2.5.1. Serumski lipidi

Lipidi su netopljivi u vodi pa je njihov prijenos u krvi odnosno u vodenom mediju moguć jedino ako se vežu na proteine. Njihovim vezanjem nastaju lipoproteini čiji se sastav dinamično mijenja djelomično i zbog njihove uloge vezanja i otpuštanja lipida. Lipoproteini sadrže triacilglicerole, fosfolipide, kolesterol i estere kolesterola. Ako sadrže mnogo lipida imaju manju gustoću. Proteinska komponenta sastoji se od raznih apoproteina. Postoji sedam različitih komponenti koje se označuju sa apo-A I, apo-A II, apo-B, apo-C I do C III i apo-E. Jedini načini razdvajanja lipoproteina su flotacija u ultracentrifugi ili elektroforeza. Važniji lipoproteini u krvi su hilomikroni, lipoproteini vrlo male gustoće (VLDL), lipoproteini velike gustoće (HDL) i lipoproteini male gustoće (LDL) (Karlson., 1993).

Prema dosadašnjih istraživanja, koncentracije serumskih lipida u značajnoj su korelaciji s različitim psihijatrijskim bolestima kao što su shizofenija, depresija, PTSP i anksiozni poremećaji (Chen i sur., 2001; Ghaemi i sur., 2000; Karlović i sur., 2004; Marčinko i sur., 2004).

2.5.1.1. Kolesterol

Kolesterol spada u grupu izoprenoidnih lipida, u podgrupu steroida. Prema svojoj građi je sterol jer sadrži alkoholnu hidroksilnu grupu na položaju C. Izgrađuje se iz acetil-CoA. Nalazi se u svim stanicama i zajedno s fosfolipidima sudjeluje u izgradnji staničnih membrana. U organizmu služi i kao temeljna tvar za sintezu različitih steroida, žuučnih kiselina te steroidnih hormona kore nadbubrežne žlijezde, testisa i folikuluma kao i za sintezu vitamina D (Karlson., 1993)

U krvnoj plazmi sastavni je dio lipoproteina. Njegova je normalna koncentracija u serumu oko 5 mM (=214mf/100 mL). Povišena vrijednost kolesterola pokazatelj je povećanog rizika ateroskleroze i srčanog infarkta. Od ukupne količine kolesterola približno dvije trećine su u obliku estera viših nezasićenih masnih kiselina (Karlson., 1993). Razgrađuje se pretežno u jetri gdje se oko 80% kolesterola pretvara u žučnu kiseline, a može se izlučiti i izravno preko mukoze u crijeva. Crijevne bakterije ga reduciraju u 5β-kolestan-3β-ol (ranije nazvan koprosterol) kojemu su prstenovi A i B povezani u cis-položaju. Jedan dio kolesterola dospijeva nepromijenjen u žučnu vrečicu i može stvarati žučne kamence (Karlson., 1993).

Povišena koncentracija kolesterola nalazi se kod različitih poremećaja i bolesti kao što su poremećaji u samom metabolizmu kolesterola, upala jetre (hepatitis), opstruktivna stanja jetrenih vodova, u bubrežnim bolestima, kod smanjene funkcije štitne žlijezde (hipotireoza) i kod šećernoj bolesti. Povišene vrijednosti kolesterola u serumu pokazatelj su visokog rizika za razvoj koronarne bolesti srca i infarkta srčanog mišića.

2.5.1.2. HDL kolesterol

HDL kolesterol je lipoprotein velike gustoće koji nastaje u jetri. Sadrži mnogo apoproteina-C II koji se može prenijeti na hilomikrone ili VLDL (lipoproteini vrlo male gustoće). Apoprotein-C II važan je aktivator enzima lipoprotein lipaze (Karlson., 1993). Kolesterol sadržan u HDL lipoproteinima nije štetan, dapače ima zaštitnu ulogu za organizam i štiti od koronarne bolesti. Podaci u dosadašnjim istraživanjima o koncentraciji HDL kolesterola kod različitih psihijatrijskih poremećaja su nekonzistentni. Najviše su istraživani kod depresivnog poremećaja (Huang i sur., 2004; Maes i sur., 1997) i nešto manje kod shizofrenije.

2.5.1.3. LDL kolesterol

LDL kolesterol je lipoprotein bogat kolesterolom i kolesterolskim esterima. Mnoge stanice imaju na svojoj površini receptore specifične za apo-B LDL čestice. Vezanjem LDL čestica na te receptore omogućen je njihov ulaz u stanicu gdje ih razgrađuju lizozomi. Pritom se oslobađa kolesterol i na taj način stanice se opskrbljuju kolesterolom (Karlson., 1993). Za razliku od HDL kolesterola, povišene vrijednosti LDL- kolesterola povećavaju, posebno ukoliko su i neki drugi metabolički pokazatelji povišeni, rizik za koronarnu bolest, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti.

2.5.1.4. Trigliceridi

Trigliceridi nastaju u jetri i masnom tkivu ili se unose hranom. Unešeni hranom dospijevaju u tanko crijevo gdje se razgrađuju u masne kiseline i glicerol koji se resorbira u stanicama crijevne sluznice. Kao i ostali lipidi, povišena koncantracija triglicerida rizičan je čimbenik za koronarne, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti.

Kao i na ostale lipide, atipični antipsihotici utječu na koncentraciju triglicerida, posebno olanzapin koji povisuje njegovu koncentraciju čak i kod prvih psihotičnih epizoda (Correl i sur., 2014; Misiak i sur., 2014; Skrede i sur., 2012).

2.5.2. Glukoza

Glukoza pripada skupini ugljikohidrata, tzv. aldoza. U obliku celuloze čini najveći dio biomase na zemlji. Kao i svi šećeri lako je topljiva u vodi, netopljiva je u lipofilnim otapalima i mastima i slatkog je okusa (Karlson., 1993).

Povišena koncentracija glukoze pojavljuje se kod poremećene funkcije gušterače koja izlučuje inzulin regulirajući koncentraciju glukoze u serumu. Dugotrajna povišenost koncentracije glukoze dovodi do pojave šečerne bolesti (dijabetesa melitusa) s posljedičnim promjenama u mikrocirkulaciji odnosno do razvoja komplikacija u vidu retinopatije, nefropatije i neuropatije (Koller i sur., 2001; Von Hayek i sur., 1999). Smanjena osjetljivost na inzulin odnosno inzulinska rezistencija prisutna je kod patofizioloških promjena koje uključuju nereguliranu odnosno povećanu koncentraciju glukoze koja u kombinaciji s odstupanjima u

koncentraciji lipida u serumu, posebice trigliceridima i LDL-kolesterolom, kao i povišenim krvnim tlakom povećava rizik od zgrušavanja krvi odnosno značajno povisuje rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata (Reaven i sur., 1999).

Na koncentraciju glukoze u serumu dokazani utjecaj imaju atipični antipsihotici. Najveći utjecaj imaju olanzapin i klozapin (Ebenbichler i sur., 2003; Newcomer i sur., 2002), dok nešto manji utjecaj imaju risperidon i kvetiapin.

2.5.3. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom (MS) jedan je od najpoznatijih sindroma koji uključuje središnju (trbušnu) pretilost, dislipidemiju, hiperkolesterolemiju, inzulinsku rezistenciju i povišen krvni tlak (Alberti i sur., 2005; 2006). Obolijevanje od MS dugoročno predstavlja rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tipa 2 kao i rizik od preuranjene smrti (Grundy i sur., 2005; Lakka i sur., 2010).

MS se definira zadanim kriterijima IDB-s (International Diabetes Federation) ili prema kriterijima NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III). U istraživanjima se češće koriste kriteriji NCEP ATP III, koji određuju da je za postavljanje dijagnoze MS potrebno odstupanje od referentnih vrijednosti 3 ili više parametara (glukoze u krvi - GUK, triglicerida, HDL kolesterola, krvnog tlaka - RR i opsega struka – OS), odnosno vrijednost GUK-i (natašte) ≥ 5,6 mmol/l; triglicerida ≥ 1,7 mmol/l; HDL–kolesterola < 1.03 mmol/l (za muškarce) i < 1.29 mmol/l (kod žena); RR ≥ 135/85 mmHg i opseg struka (OS) > 102 cm (za muškarce) i > 88 cm (kod žena).

U većem broju dosadašnjih istraživanja postoji dilema čiji su kriteriji bolji, oni od NCEP ATP III ili IDF-a. NCEP ATP III definira prisustvo 3 ili više abnormalnih parametara za postavljanje dijagnoze MS, dok su kriteriji IDF-a usredotočeni na središnju pretilost uzimajući u obzir spolne i etničke razlike i specifičnosti, uz prisustvo najmanje tri abnormalna parametra, čime su kriteriji IDF-a samo vizualno slični kriterijima NCEP ATP III (Grundy i sur., 2005; Moy i sur., 2010; Pavlić-Renar i sur., 2007; Soto Gonzales i sur., 2007). Primjenom kriterija IDF-a i modificiranih kriterija NCEP ATP III u istoj populaciji uobičajeno su rezultati za MS IDF-a viši (Correll i sur., 2006; De Hert i sur., 2007; McEvoy i sur., 2005; Rejas i sur., 2008; Rezaci i sur., 2009; Sugawara i sur., 2010; Yazici i sur., 2011).

Prema nekim istraživanjima srednja vrijednost prevalencije MS u općoj populaciji iznosi oko 13%. (Mabry i sur., 2010). Kod žena je prevalencija nešto viša (oko 37%) u odnosu na muškarce (28%) (Mabry i sur., 2010). Istraživanje u Španjolskoj pokazalo je prevalenciju MS kod muškaraca od 33% (Fernandes-Berges i sur., 2011) , a u Americi 32% (Flegal i sur., 2010).

Istraživanje The Framingham Heart Study koja od 1948. godine prati prevalenciju MS i njezinih pojedinih komponenti u zdravih muškaraca i žena povezujući ih s rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti i mortalitetom, skrenula je pozornost na činjenicu da se tijekom desetogodišnjeg praćenja prevalencija MS udvostručila sa 23% na 40%. Zaključci studije pokazuju da su od pojedinih komponenti MS u najvećem porastu hiperglikemija i pretilost, da je povišen krvni tlak najčešće zastupljen pri dijagnozi MS, dok je pretilost najveći rizik za nastanak MS (Franco i sur., 2009).

2.5.4. Metabolički pokazatelji u shizofreniji

Dosadašnja istraživanja značajno su uputila na činjenicu da su bolesnici oboljeli od shizofrenije skloni prekomjernoj tjelesnoj težini (Ananth i sur., 2004) i da imaju tri do četiri puta veći rizik za oboljevanje od dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opću populaciju (Leucht i sur., 2007a,b; Newcomer., 2007). Nadalje, neki autori smatraju da su kardiovaskularne bolesti glavni uzrok iznenadnih smrti kod oboljelih od shizofrenije (Kilbourne i sur., 2009).

Kao moguće uzroke metaboličkih odstupanja autori navode nedostatak tjelesne aktivnosti, lošu prehranu, odsutnost svijesti o dijetnoj prehrani, neadekvatnu javnozdravstvenu i medicinsku skrb, lošu adherenciju u odnosu na medikamentnu terapiju, stresne doživljaje poput rehospitalizacija i psihotičnih simptoma, letargiju i sedaciju kao dio negativnih i depresivnih simptoma, pušenje i uporabu drugih sredstava ovisnosti (Leucht i sur., 2007a,b; McIntyre, 2009). Porast tjelesne težine, dijabetes i MS pokazatelji su narušenog zdravlja bolesnika sa shizofrenijom i mogu biti rizični čimbenici za terapijsku nesuradljivost bolesnika (Fleischhacker i sur., 1994; Weidwn i sur., 2004).

Analizom brojnih istraživanja, različitih autora u različitim zemljama, prevalencija MS u oboljelih od shizofrenije značajno se razlikuje u rezultatima. Prema istraživanju Padmavata i sur. kod neliječenih, vanbolničkih bolesnika s kroničnom shizofrenijom prevalencija MS iznosi

3.9% (Padmavati i sur., 2010), dok je studija Tirupata i Chua s Novog Zelanda utvrdila prevalenciju među bolničkim i vanbolničkim bolesnicima od 68% (Tirupati i sur., 2007). Britanski znanstvenici Mitchell i sur. analizirali su 126 istraživanja u 77 publikacija sa ciljem razjašnjenja prevalencije i predikcije MS u oboljelih od shizofrenije i srodnih poremećaja. Podaci analize pokazali su ukupnu stopu MS od 32% (Mitchell i sur., 2011).

Otkriće i primjena novih antipsihotika kao terapijskog izbora u odnosu na konvencionalne antipsihotike (Kroeze i sur., 2003) pridodala je još jedan rizični čimbenik koji se dovodi u vezu s razvojem prekomjerne tjelesne težine i pojavnosti MS kao i s razvojem ozbiljnih tjelesnih bolesti. Novi, atipični antipsihotici različitog su potencijala u induciranju porasta tjelesne težine i u usporedbi s konvencionalnim antipsihoticima značajnije izazivaju porast tjelesne težine (Ananth i sur., 2004a,b; Olfson i sur., 2006).

Neki autori smatraju da je i shizofrenija kao etiološki i klinički kompleksna bolest, sama po sebi rizični čimbenik za razvoj prekomjerne tjelesne težine, pojavu pojedinih parametara MS kao i MS u cijelosti (Saha i sur., 2010).

Posljednjih godina ispitivanja su usmjerena i na polimorfizme određenih gena putem GWAS studija (engl. genome–wide association study) kojima su identificirane brojne varijacije gena čije prisustvo povećava rizik za razvoj svake pojedinačne komponente MS (Cheng i sur., 2012; Kraja i sur., 2011; Kuzman i sur., 2012; Levy i sur., 2009; Moons i sur., 2011; Newton-Cheh i sur., 2009; Speliotes., 2010; Teslovich i sur., 2010; Wang i sur., 2008; Zabanech i sur., 2010; Zeggini i sur., 2008). Genetsku predispoziciju i povećani rizik za razvoj ne samo MS, nego i dijabetesa shizofreni bolesnici dijele sa svojim najbližim rođacima (Fernandez-Egea i sur., 2008a,b; Hansen i sur., 2011).

Mehanizam kojim atipični antipsihotici izazivaju porast tjelesne težine do danas nije rasvijetljen (Ananth i sur., 2004a,b). Radi li se o izravnom utjecaju na metabolizam jetre (Leucht i sur., 2007a,b) i glukoze (Henderson i sur., 2005) ili je receptorski potencijal atipičnih antipsihotika na različite neurotransmitorske sustave (serotoninskim, histaminskim, adrenergičkim i muskarinskim) odgovoran za porast tjelesne težine (Kroeze i sur.,2003) ili dolazi do poremećaja u hranjenju zbog promjene osjećaja apetita odnosno povećane osjetljivosti na osjećaj gladi (Blouin i sur.,2008), za sada je hipotetskog karaktera (Kroeze i sur., 2003).

Odstupanja u metaboličkim pokazateljima nađena su već kod prvih psihotičnih epizoda (Beary i sur., 2012). Recentne meta-analize pokazale su prevalenciju MS od preko 32% kod shizofrenih bolesnika (Mitchell i sur., 2013) i time potvrdili ranije rezultate istraživanja istih autora (Mitchell i sur., 2011).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 210 bolesnika koji su se u trenutku uključivanja nalazili na bolničkom liječenju u Neuropsihijatrijskoj bolnici "Dr. Ivan Barbot" u Popovači ili u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za psihijatriju (Rebro), unutar prvih tjedana dana bolničkog tretmana. Svi ispitanici morali su imati dijagnosticiranu shizofreniju bez somatskog komorbiditeta. Dijagnoza shizofrenije evaluirana je putem važećih dijagnostičkih klasifikacijskih sustava. Tijekom kliničkog intervjua rađen je probir potencijalnih ispitanika u svrhu neuključivanja osoba koje imaju od ranije ili aktualno dijagnosticiranu somatsku bolest u akutnoj fazi ili somatsku bolest tipa maligne bolesti, autoimune ili upalne bolesti ili boluju od feokromocitoma, te osobe koje su unatrag 3 mjeseca ili aktualno uzimale lijekove koji utječu na koncentraciju serotonina ili na aktivnost MAO-B, prije svega antidepresive.

Svim potencijalnim kandidatima ukratko je objašnjena svrha i ciljevi istraživanja i njihov doprinos u istraživanju, nakon čega su pročitali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Samo osobe koje su potpisale informirani pristanak za istraživanje uključene su u istraživanje.

3.1.1. Prikupljanje sociodemografskih i medicinskih podataka

Za prikupljanje sociodemografskih podataka korišten je strukturirani upitnik posebno dizajniran za ovo istraživanje. Prvi dio upitnika sadržavao je upit o spolu, datumu rođenja, stručnoj spremi, bračnom i radnom statusu, trudnoći i porodu, bolesti i traumi glave u djetinjstvu, mjestu odrastanja i aktualnog življenja, dobi oca i majke, hereditetu tjelesnih i psihičkih bolesti te dijagnozama hereditarnih bolesti, povijesti suicidalnog ponašanja u obitelji, ispitanikovim dosadašnjim pokušajima samoubojstva i navikama pušenja te konzumacijama alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci. U posebnim rubrikama upisivane su i vrijednosti antropometrijskih mjerenja (tjelesna težina i visina te opseg struka i bokova).

U drugom dijelu upitnika pitanja su se odnosila na dob početka prvih simptoma bolesti, prvog psihijatrijskog pregleda i prvog bolničkog liječenja, ukupan broj bolničkih liječenja, dosadašnju i aktualnu psihofarmakoterapiju, dužinu uzimanja navedene psihofarmakoterapije,

dosadašnje nuspojave psihofarmakoterapije, refrakternost na dosadašnju terapiju i na podatak o postignutoj remisiji bolesti. Treći dio upitnika sadržavao je pitanja o kontaktu s mačkama u djetinjstvu, kroz odrastanje i aktualno te kontakt s drugim domaćim životinjama (svinje, krave).

Stručna sprema kategorizirana je kao niža, srednja i viša /visoka. Bračni status podijeljen je u kategorije neoženjen, oženjen i rastavljen, a radni status u nezaposlen, zaposlen i umirovljen. Navike uporabe alkohola i droga definirane su kao da/ne odnosno upisivani su i podaci o vrsti droga koje su konzumirane. Trudnoća majke i porod klasificirani su kao uredna ili kompliciran/a. Bolesti i traume glave podijeljeni su u da/ne, a odrastanje i prebivalište kao selo ili grad. Kod herediteta tjelesnih i psihičkih bolesti ako je postojao upisivan je član obitelji i dijagnoza u vidu šifre prema MKB-10 (WHO, 2007). Dosadašnji pokušaji samoubojstva samog bolesnika upisivani su brojčano i opisno načinom na koji je pokušan.

U drugom dijelu upitnika koji se odnosi na samu bolest, upisivana je dob prema postavljenim pitanjima, navodile su se vrste i doze psihijatrijskih lijekova koji su uzimani ili se uzimaju, upisivane su nuspojave te ako su bili dostupni podaci i vrsta psihofarmaka koja je izazvala nuspojavu. Refrakternost na dosadašnju psihofarmakoterapiju procjenjivana je na temelju uvida u medicinsku dokumentaciju te prema kriterijima koji se odnose na primjenu dva ili više antipsihotika u ekvivalentnoj dozi od 600 mg klorpromazina u vremenu od najmanje 6 mjeseci (Suzuki i sur., 2012). Ukoliko je prema dostupnoj medicinskoj dokumentaciji postojao podatak o simptomatskoj ili funkcionalnoj remisiji bolesti i on je zabilježen.

Ispitanici su ispunili i određene ocjenske ljestvice: PANSS (Kay i sur., 1987), CDSS (Addington i sur., 1990); InterSePT (Lindenmayer i sur., 2003); FTND (Heatherton i sur., 1989) i CGI-S (Guy i sur., 1976).

PANSS je ocjenska ljestvica za procjenu težine psihopatologije u oboljelih od shizofrenije. Sastoji se od 30 osnovnih čestica kojima se procjenjuju tri glavne skupine simptoma: pozitivni simptomi (P1-P7, podljestvica pozitivnih simptoma), negativni simptomi (N1-N7, podljestvica negativnih simptoma) i opća psihopatološka podljestvica (G1-G16) (Kay i sur., 1987). U dodatku se nalazi i dodatna podljestvica od 3 čestice koja se odnosi na profil rizične agresivnosti. Svaka čestica ima numeričku vrijednost od 1-7. Najmanja procjenjena vrijednost može biti 30, a najviša 210. Primjenom PANSS ocjenske ljestvice za potrebe procjene kognitivnog funkcioniranja naših ispitanika koristili smo PANSS kognitivnu podskalu koja

sadrži čestice: P2, N5, N7, G7, G10, G11, G12, G14 i G15 , a za procjenu agresivnosti PANSS EC podskalu koja uključuje slijedeće čestice: P4, P7, G4, G8 i G14. PANSS skala se upotrebljava u istraživanjima, a smatra se i da je danas najviše u upotrebi u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

CDSS je skala specijalno dizajnirana za procjenu razine depresivnih simptoma u shizofreniji. Sastoji se od 7 pitanja koja se boduju od 0-3. Prvih 6 pitanja postavljaju se ispitaniku, a sedmo pitanje temelji se na zapažanjima i mišljenju ispitivača tijekom cjelokupnog razgovora (Addington i sur., 1990). Ako je potrebno tijekom ispitivanja postavljaju se potpitanja ili se daju dodatna objašnjenja. Pitanja se odnose na osjećaj depresivnog raspoloženja, beznadnosti, samoomalovažavanja, na osjećaj krivnje i patološke krivnje, na jutarnje depresivno raspoloženje, učestalost ranog buđenja i na razmišljanje o samoubojstvu. Sedmim pitanjem procjenjuje se uočeno depresivno raspoloženje i cjelokupni depresivni aspekt ispitanika.

InterSePT skala je skala za procjenu aktualnih suicidalnih ideacija. Sastoji se od 12 pitanja odnosno čestica validiranih od 0-2. Pitanja se postavljaju ispitaniku i odnose se na njegovu želju da umre, žudnju da se počini samoubojstvo, pasivnu suicidalnu žudnju, učestalost razmišljanja o suicidu, stav prema razmišljanju i želji prema suicidu, postojanje kontrole ili razloga vezano za suicidalna razmišljanja, razloge koji ga potiču na razmišljanje o samoubojstvu, planiranje ili već postojeću određenu metodu zamišljenog pokušaja, očekivanje stvarnog pokušaja, prisustvo halucinacija o samoozljeđivanju te na razloge življenja u odnosu na razloge za umiranje (Lindenmayer i sur., 2003).

Fagerstrom test ovisnosti o nikotinu koristi se kao kratki samoocjenski upitnik kojeg ispunjava ispitanik. Ukoliko je potrebno ispitivač pruža dodatna objašnjenja o postavljenim pitanjima. Sastoji se od 6 pitanja kojima se stječe uvid o pušenju kao navici ili pušenju kao ovisnosti. Pitanja se odnose na vrijeme u kojem se zapali prva cigareta nakon buđenja, količinu popušenih cigareta na dan, žudnji prema cigareti odnosno odricanju od nje, suzdržavanju od pušenja na mjestima gdje je zabranjeno, intenzitetu pušenja ujutro i navečer i pušenju tijekom bolesti koja zahtjeva ležanje u krevetu. Nakon zbrajanja apsolutnih vrijednosti, ovisnost o nikotinu procjenjena je prema ukupnom zbroju bodova (Heatherton i sur., 1989).

CGI je ocjenska ljestvica općeg kliničkog utiska o težini simptoma bolesti. Sastoji se od tri čestice. Prvom česticom (CGI-S) kroz 8 tvrdnji koje su numerički rangirane od 1-8 procjenjuje se težina bolesti. Drugom česticom (CGI-I) koja se također sastoji od 8 tvrdnji istog numeričkog rangiranja procjenjuje se promjena kliničke slike bolesnika u odnosu na početnu. Treća čestica je čestica djelotvornosti odnosno njome se procjenjuje korelacija terapijskog učinka primjenjenih lijekova i nuspojava. Predviđena su 4 odgovora; korelacije nema, ima ali ne smeta, ima i smeta te da nuspojava prevladava nad terapijskim učinkom. U našem istraživanju koristili smo prvu česticu CGI-S kojom smo procjenjivali težinu bolesti u trenutku uključivanja u istraživanje. Rezultati su izražavani numerički u rasponu od 1 do 8 (Guy i sur., 1976).

Ispunjavanjem navedenih ocjenskih ljestvica dobiveni su podaci o težini kliničke slike i značajkama psihopatologije, ovisnosti o nikotinu, kognitivnim funkcijama, depresivnosti, suicidalnosti i agresivnosti.

3.1.2. Dijagnostički postupci

Dijagnoza shizofrenije postavljena je prema važećim klasifikacijskim sustavima, MKB-10 (Međunarodna klasifikacija bolesti – X revizija) (WHO., 2007) i DSM-5 (eng. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th. Edition; APA., 2013). Epidemiološki podaci prikupljani su iz upitnika posebno dizajniranog za ovo istraživanje putem kliničkog intervjua i medicinske dokumentacije. Ispitanici su ispunili i određene ocjenske ljestvice: Positive And Negative Symptom Scale (PANSS) koja uključuje pozitivne i negativne podskale, te skalu opće psihopatologije, PANSS kognitivnu podskalu (koja sadrži P2, N5, N7 ,G7, G10, G11, G12, G14 i G15 čestice); PANSS podskalu za agitaciju (agresivnost) (koja sadrži P4, P7, G4, G8 i G14 čestice), Calgary Depression scale for Schizophrenia (CDSS); International Suicide Prevention Trial (InterSePT) Scale; Fagerstrom Test ovisnosti o nikotinu i Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) Scale.

Iako se termin “terapijska rezistencija” često koristi, nema opće prihvaćene definicije. Za potrebe ovog istraživanja koristili smo definiciju od Suzuki i suradnika (Suzuki i sur., 2012), koja terapijski rezistentnu shizofreniju (TRS) opisuje kao neuspjeh liječenja s najmanje dva različita antipsihotika, u dozi od ≥ 600 mg klorpromazinskog ekvivalenta (Inada i Inagaki, 2015) tijekom ≥ 6 tjedana u kontinuitetu za svaki antipsihotik, pri čemu se procjena refrakternosti odredila retrospektivno.

Dijagnoza metaboličkog sindroma postavljena je prema NCEP ACP III (NCEP, 2001) kriterijima prema kojima osobe koje imaju odstupanja od referentnih vrijednosti za 3 ili više navedena parametra boluju od metaboličkog sindroma.

Parametri koji se procjenjuju su slijedeći:

- Središnja pretilost: opseg struka > 102 cm kod muškaraca
- Vrijednost triglicerida ≥ 1,7 mmol/l
- Vrijednost krvnog tlaka; sistolički ≥ 130 mmHg, dijastolički ≥ 85 mmHg
- Koncentracija glukoze nataše ≥ 6,11 mmol/l
- Vrijednost HDL kolesterola < 1,04 mmol/l za muškarce

3.1.3. Kriteriji uključivanja u istraživanje

Kriteriji uključivanja u istraživanje bili su muški spol, dob od 18 do 65 godina i postavljena dijagnoza shizofrenije prema važećim klasifikacijskim sustavima MKB-10 (WHO, 2007) i DSM-5 (APA, 2013). Ispitanici su morali biti na bolničkom liječenju najmanje tjedan dana. U istraživanje su uključene samo osobe koje su pristale sudjelovati u istraživanju što su i potvrdile potpisivanjem informiranog pristanka dizajniranog za istraživanje.

3.1.4. Kriteriji neuključivanja u istraživanje

U istraživanje nisu uključivani bolesnici koji su bolovali od neke tjelesne bolesti u akutnoj fazi, oni koji su do tada imali dijagnosticiranu neku autoimunu, upalnu ili malignu bolest ili feokromocitom kao i bolesnici koji su uzimali lijekove koji svojim mehanizmom djelovanja utječu na koncentraciju serotonina ili na aktivnost MAO-B. To su lijekovi iz skupine antidepresiva klasificirani kao inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), triciklički antidepresivi (TCA), multimodalni antidepresivi (jedini predstavnik na našem tržištu je trazodon), inhibitori enzima MAO-A (moklobemid) i MAO-B (selegilin), te noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NASSA) kao što je mirtazapin i njemu sličan trazodon. Budući da ovaj popis obuhvaća gotovo sve antidepresive na hrvatskom tržištu, pacijenti koji su bili uključeni u istraživanje nisu dobivali antidepresive.

3.1.5. Antropometrijska mjerenja

Antropometrijska mjerenja radilo je medicinsko osoblje odjela gdje je vršeno istraživanje. Ujutro nakon ustajanja svakom ispitaniku je, u sjedećem položaju, izmjeren na nadlaktici živinim tlakomjerom sistolički i dijastolički krvni tlak. Krvni tlak mjeren je u dva navrata s razmakom od 15 minuta i kao apsolutna vrijednost uzeta je srednja vrijednost oba mjerenja. Visina i težina tijela mjerene su na bolničkoj vazi u laganoj odjeći bez obuće. Iz vrijednosti tjelesne visine i težine izračunat je indeks tjelesne mase. Indeks tjelesne mase izračunat je iz standardne formule na način da je numerička vrijednost tjelesne težine izražena u kilogramima podijeljena s kvadratom tjelesne visine izražene u metrima. Opseg struka i bokova mjereni su krojačkim metrom. Opseg struka mjeren je u razini pupka na goloj koži u fazi izdaha zraka (ekspirija), a opseg bokova u razini najšireg dijela bokova otprilike u razini velikih trohantera bedrene kosti.

3.1.6. Dopusnice etičkih povjerenstava

Za provedbu istraživanja dobivene su dopusnice Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (ur. broj: 380-59-10106-15-168/36, Klasa: 641-01/15-02/01), Kliničkog bolničkog centra Zagreb - Rebro (Broj: 01/21 AG, Klasa: 8.1-15/164-2) i Neuropsihijatrijske bolnice „Dr. Ivan Barbot“ u Popovači (Broj: ZH/MS 2176-128-16/1125-2/14). Istraživanje je provedeno u skladu sa svim važećim i primjenjivim smjernicama, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske.

3.2 Materijali i metode

3.2.1. Određivanje protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG)

Za određivanje prisustva IgG protutijela na TG korišten je automatizirani kvantitativni test VIDAS ToxoIgG II za VIDAS aparat (proizvođač Biomerieux, Francuska). Test koristi ultra osjetljivu ELFA (engl. Enzyme Linked Fluorescent Assay) tehnologiju.

Princip testa: U testu je korištena dvostupanjska enzimsko-imunološka „sendvič" metoda s konačnim očitavanjem fluorescencije (ELFA). Kit za testiranje sastoji se od solidne faze, stripova, pozitivne i negativne kontrole za kalibraciju testa. Solidna faza (SPR – engl. Solid Phase Receptacle) predstavlja istovremeno krutu fazu testa (reagens strip) i pipetor. Unutarnja površina svakog reagens stripa tijekom proizvodnje obložena je membranskim i citoplazmatskim antigenima TG (RH Sabin soj). Svaki strip označen je TXG oznakom. Strip se sastoji od 10 jažica prekrivenih etiketiranom aluminijskom folijom. Etiketa sadrži prugasti kod koji označava kod testa, serijski broj kita i rok uporabe. Folija prve jažice stripa je perforirana kako bi se mogao unijeti uzorak. Posljednja jažica je optička kiveta u kojoj se radi fluorometrijsko mjerenje. Ostale jažice u središnjem dijelu stripa sadrže različite reagense potrebne za testiranje. Svi reagensi za test su u već gotovom obliku (engl. ready to use) i razrijeđeni su u potrebnim omjerima. Nalaze se originalno zatvoreni u reagens stripu. Nakon otvaranja kita isti se po uputi proizvođača kalibrira pozitivnom i negativnom kontrolom nakon čega je moguće testiranje uzoraka pacijenta.

Izvođenje testa: Ispitanicima je izvađeno 8 ml venske krvi koja je transportirana u pothlađenim uvjetima do laboratorija u Odjelu za parazitologiju i mikologiju NRL za humane parazite, Službe za mikrobiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Nakon prispjeća uzoraka, krv je centrifugirana u epruveti 10 minuta na 3000 okretaja u svrhu odvajanja seruma od staničnog dijela. Serum je čistom pipetom prebačen u drugu čistu epruvetu, a koagulum ili stanični dio je odbačen.

Nakon pripreme uzoraka krvi daljnje faze testiranja provođene su automatski u VIDAS aparatu na način da je reakcijska smjesa ciklički u točno određenim vremenskim razmacima usisavana i isisavana iz solidne faze. Potrebni reagensi izvađeni su iz hladnjaka i ostavljeni na sobnoj temperaturi otprilike 30 minuta. Uzet je jedan reagens strip TXG i jedan SPR TXG za

svaki uzorak, kontrolne reagense i standard. Korištenjem mješača vorteks tipa promiješani su standard, kontrolni reagensi i uzorak. Nakon miješanja u jažicu stripa odpipetirano je ili 100 mikrolitara seruma i/ili standarda i/ili kontrolnih reagensa. Potom je strip postavljen u VIDAS aparat gdje se odvijalo testiranje.

Tijekom preliminarne faze ispiranja uzorak je više puta uvlačen i ispuštan u solidnu fazu i pripadajuće jažice stripa. Solidnu fazu oblažu antigeni parazita i ukoliko su u serumu uzorka bila prisutna TG IgG protutijela vezala su se na antigene parazita. Nakon nekoliko ciklusa ispiranja kojom su uklonjena nevezana nespecifična protutijela u strip su uvlačena monoklonalna anti-humana mišja protutijela klase IgG konjugirana s alkalnom fosfatazom koja su se vezala na prisutna TG IgG protutijela u solidnoj fazi. U završnom dijelu testa dodan je supstrat (4-metil-umbeliferil fosfat). Konjugat enzim katalizirao je razgradnju supstrata u fluorescentni produkt (4-metil-umbeliferon) čija se fluorescencija mjerila na 450 nm. Izmjereni intenzitet fluorescencije proporcionalan je količini TG IgG protutijela u serumu.

Rezultati: Mjerenjem količine protutijela dobiveni su rezultati koji su automatski analizirani i ispisani pomoću softvera na temelju vrijednosti standarda pohranjenih u memoriju računala. Za svaki testirani uzorak uračunata su 2 očitavanja fluorescencije u optičkoj kiveti stripa. Prvo je temeljno očitavanje supstrata i kivete prije reakcije s elementima seruma i SPR-a. Drugo očitavanje odvijalo se nakon što je supstrat izložen djelovanju enzimskog konjugata preostalog u unutrašnjosti SPR-a. Razlikom temeljnog očitavanja i završnog očitavanja dobivena je relativna fluorescentna vrijednost (RFV) rezultata testa koja je vidljiva na ispisu rezultata.

Rezultati testa izračunavaju se pomoću kalibracijske krivulje pohranjene u memoriji računala i izraženi su u internacionalnim jedinicama (IU/ml). Vrijednosti testa manji od ili jednaki 4 IU/ml smatrani su negativnim, od 4-8 IU/ml su granični, a oni od 8 i više IU/mL su pozitivni odnosno dokazuju prisustvo protutijela na TG.

3.2.2. Izolacija trombocita iz krvi

Uzorci venske krvi u količini od 8 ml izvađeni su ispitanicima ujutro, 12 sati nakon posljednjeg obroka. Krv je izvađena u plastične šprice koje sadržavaju 2 ml antikoagulansa ACD (engl. Acid Citrate Dextrose). Uzorci krvi obrađeni su serijom centrifugiranja. Prvo centrifugiranje trajalo je 3 minute na 1100 x g s ciljem izdvajanja plazme. Dobiveni supernatant odnosno plazma s trombocitima ponovno je centrifugirana 15 minuta na 5087 x g. Na taj način

dobiven je talog s trombocitima. Dobiveni talog ispran je fiziološkom otopinom i ponovno je centrifugiran 15 minuta na 5087 x g. Po završetku postupka pripreme i obrade krvi te izolacije trombocita, uzorci plazme, sedimentirani trombociti i preostali dio krvi pohranjeni su na -20° C.

3.2.3. Određivanje koncentracije trombocitnog serotonina

Za određivanje koncentracije trombocitnog serotonina smrznuti talog trombocita odmrznut je na sobnoj temperaturi. Odmrznutom talogu trombocita dodano je 1.5 ml deionizirane vode (reH2O). Nakon toga talog je pipetiran, promiješan vorteks miješalicom i po završetku miješanja trombociti su razbijeni soniciranjem (20 kHz, amplituda 8 x 10-3 mm kroz 60 sekundi). Razbijeni trombociti, uzorci standarda i slijepe probe (deionizirana voda) analizirani su u duplikatima.

Nakon pripreme taloga trombocita, pripremljene su početna i standardne otopine. Početna otopina serotonina pripremljena je otapanjem 23.5 mg serotonina u 50 ml 0.1M HCl. Prvi standard bilo je 100 µl početne otopine serotonina i 9.9 ml reH2O. Drugi standard pripremljen je razrijeđenjem 2.5 ml prvog standarda sa 7.5 ml reH2O, treći standard dobiven je razrijeđenjem 4 ml drugog standarda s 4 ml reH2O, dok je četvrti standard dobiven razrjeđivanjem 3 ml trećeg standarda s 3 ml reH2O. Posljednji peti standard dobiven je razrjeđenjem 2 ml četvrtog standarda s 2 ml reH2O. Opisanim postupcima dobiveno je pet standarda različitih koncentracija (2000 ng/ml, 500 ng/ml , 250 ng/ml , 125 ng/ml i 63 ng/ml).

Potom je 1.2 ml sonikata (obrađeni talog trombocita) i 1 ml 5% otopine $ZnSO_4$ dodano u sve epruvete, uključujući i standarde i slijepe probe. Nakon dodavanja $ZnSO_4$ svaki je uzorak promiješan vorteks mješalicom uz brzo dodavanje 0.5 ml 1M NaOH. Dobiveni sadržaj ponovno je dobro izmiješan na vorteks miješalici i ostavljen stajati 5 minuta na sobnoj temperaturi. Nakon što je odstajao, centrifugiran je 15 minuta na 5087 x g na +4 °C. Nakon centrifugiranja odpipetirano je 2 ml supernatanta u set staklenih vatrostalnih epruveta.

U svaku od vatrostalnih epruveta dodano je po 0.2 ml otopine L-cisteina i 1 ml otopine ortoftalaldehida (OPT-a). L-cistein je dodan kako bi spriječila oksidacija serotonina, a OPT je dodan jer ulazi u reakciju s serotoninom pri čemu nastaje stabilni fluorfor. Potom su sve epruvete uronjene u kipuću vodu i ostavljene u ključaloj vodi 10 minuta, čime je pojačana prirodna fluorescencija serotonina. Prirodna fluorescencija serotonina supstrat je za mjerenje

na Varian Cary Eclipse spektrofluorimetru pri valnim duljinama od 345 nm (ekscitacija) i 485 nm (emisija).

Koncentracija trombocitnog serotonina u uzorcima izračunata je prema fluorescenciji poznatih (standardnih) koncentracija serotonina nakon oduzimanja vrijednosti fluorescencije slijepe probe i izražena je kao koncentracija trombocitnog serotonina (u nmol) u odnosu na količinu (u mg) ukupnih proteina u trombocitima.

3.2.4. Određivanje aktivnosti trombocitne monoaminoksidaze tipa B (MAO-B)

Kod određivanja aktivnosti trombocitne MAO-B potrebni su prazna proba i standardi koji se priređuju u duplikatu. Kao standardi koriste se 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.562 nM i 0.313 nM vodena otopina 4-hidroksikinolina. Za praznu probu korišten je sonicirani talog trombocita.

Za određivanje aktivnosti trombocitne MAO-B korišten je prethodno obrađen i zamrznut talog trombocita. Prije analize aktivnosti MAO-B, talog trombocita odmrznut je na sobnoj temperaturi i potom razoren soniciranjem (20 kHz, amplitude 8 x 10-3 mm kroz 60 sekundi).

U staklene epruvete za uzorak i praznu probu stavljeno je 100 µl soniciranog taloga trombocita ili po 100 µl standarda svake koncentracije. Zatim su svi su uzorci deproteinizirani s 1 ml 10% $ZnSO_4$ i 0.5 ml NaOH. U deproteinizirane uzorke za pripremu fluorofora dodano je 0.2 ml L-cisteina (0.1%) i 1.2 ml ortoftalaldehida (0.05 %). Potom je u epruvete s uzorcima i praznim probama dodano 800 µl fosfatnog pufera, a standardima 900 µl fosfatnog pufera i sve su epruvete stavljene na miješanje u vorteks miješalicu. Nakon miješanja, samo u epruvete s uzorcima dodano je 100 µl kinuramina.

Epruvete s praznom probom, standardima i uzorcima stavljene su sat vremena u inkubaciju u vodenu kupelj na 37°C. Nakon inkubacije, reakcija razgradnje kinuramina zaustavljena je dodatkom 2 ml hladne 1M otopine NaOH. U epruvete s praznim probama naknadno je dodano 100 µl kinuramina.

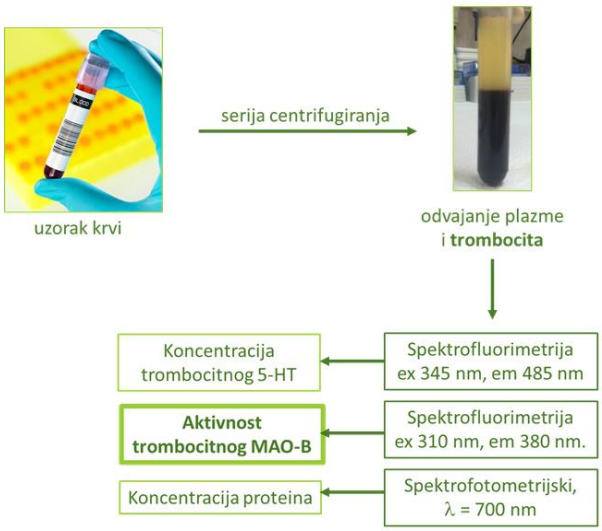
Intenzitet fluorescencije u uzorcima, standardima i praznim probama mjeren je uređajem Varian Cary Eclipse (Agilent technologies, SAD) uz ekscitaciju pri 310 nm i emisiju pri 380 nm. Aktivnost trombocitne MAO-B izračunata je prema fluorescenciji poznatih koncentracija

4-hidroksikinolina u standardima. Rezultat se izražava kao količina 4-hidroksikinolina nastalog razgradnjom kinuramina tijekom jednog sata u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima. Zbog toga je potrebno provesti i određivanje koncentracije ukupnih proteina u istom uzorku u kojem se određuje i aktivnost trombocitne MAO-B.

3.2.5. Određivanje koncentracije proteina u trombocitima

Za određivanje koncentracije proteina priprema se tzv. ABC smjesa i standardi različitih koncentracija. ABC otopina pripremljena je miješanjem 140 ml 2% otopine Na_2CO_3, 1.4 ml 2% otopine K-Na tartarata i 1.4 ml 1% otopine $CuSO_4$. Za pripremu standarda korištena je matična otopina goveđeg serumskog albumina (eng. Bovine serum albumin - BSA) koja je dobivena otapanjem 5 mg BSA u 1 ml 0.1M HCl. Potom je matična otopina BSA razrijeđivana pomoću 0.1M HCl. Prvi standard bilo je 200 µl matične otopine BSA i 200 µl 0.1M HCl. Drugi standard je pripremljen razrijeđenjem 200 µl prvog standarda s 200 µl 0.1M HCl, a treći jednakim razrijeđenjem drugog standarda. Na taj način dobivena su tri standarda različitih koncentracija (2.50 mg/ml, 1.25 mg/ml, 0.63 mg/ml). Kao uzorak korišten je odmrznuti talog trombocita razbijen soniciranjem, a kao prazna proba upotrijebljena je 0.1M HCl. Kako bi mjerenje bilo što preciznije, svi uzorci, standardi i prazne probe, priređeni su u triplikatima.

Nakon priprema i dobivenih supstrata, u svaku epruvetu stavljeno je 10 µl uzorka, standarda ili 0.1M HCl i na to je dodano 2 ml ABC smjese. Smjesa je ostavljena da odstoji 10 minuta, a zatim je u smjesu dodano 0.2 ml Folin-Ciocalteau reagensa koji je razrijeđen vodom u omjeru 1:1. Dobivena smjesa odstajala je 30 minuta na sobnoj temperaturi i potom je spektofotometrijski izmjerena apsorbancija pri valnoj duljini od 700 nm. Koncentracija proteina izračunata je prema optičkoj gustoći poznatih koncentracija BSA kao standarda.



Slika 12. Određivanje koncentracije serotonina, aktivnosti MAO-B i proteina u trombocitima

3.2.6. Određivanje koncentracije interleukina 6 (IL-6)

Koncentracija IL-6 određena je visokosjetljivim imunotestom ELISA (engl. enzyme-linked immunosorbent assay) prema uputama proizvođača (eBioscience®, San Diego, SAD, kataloški broj BMS213HS). Osjetljivost metode iznosi 0.03 pg/ml.

U načelu, radi se o tzv. „sendvič“ testu u kojem se rabe dva monoklonska protutijela specifična za različite epitope ljudskog IL-6. Prvo anti-IL-6 protutijelo je adsorbirano za dno plastičnih jažica mikrotitarske ploče i služi za vezanje IL-6 iz nanesenog uzorka, dok drugo (sekundarno) protutijelo služi za imunoreakciju i otkrivanje vezanoga IL-6. Ukratko, tijekom prve inkubacije u jažice se nanose otopine poznatih padajućih koncentracija IL-6 (standardi), kontrole i uzorci ljudskog seruma razrijeđeni puferom (koji će se vezati za primarno anti-IL-6 protutijelo). Nakon inkubacije i ispiranja puferom za ispiranje, u jažice se dodaje sekundarno anti-IL-6 protutijelo konjugirano biotinom. Nakon inkubacije i ispiranja viška protutijela, u jažice se dodaje streptavidin konjugiran peroksidazom (HRP, prema engl. horse raddish peroxidase) koji će se vezati za biotin na sekundarnom protutijelu. Slijedi inkubacija i ispiranje jažica, potom dodavanje 1. pojačivača reakcije (biotinil-tiramida), a nakon inkubacije i ispiranja u jažice se nanosi 2. pojačivač reakcije (streptavidin-HRP).

Nakon ponovne inkubacije i ispiranja, u jažice se dodaje supstrat peroksidaze što dovodi do stvaranja obojenog produkta. Stupanj obojenja otopine u jažicama proporcionalan je količini vezanoga IL-6, a time i koncentraciji IL-6 u mjerenim uzorcima. Razvoj obojenja se prekida kiselinom, nakon čega se na imunoanalizatoru (Gladiator, IASON) mjeri apsorbancija obojenog sadržaja na valnoj duljini 450 nm. Standardna krivulja se priprema na temelju apsorbanci 7 razrjeđenja ljudskog IL-6 poznatih koncentracija. Koncentracija IL-6 u uzorcima određuje se iz kalibracijske krivulje prema očitanoj apsorbanci. Sva mjerenja se rade u duplikatu, a konačna koncentracija IL-6 u uzorcima se izračuna na temelju srednje vrijednosti dvaju mjerenja za isti uzorak.

3.2.7. Određivanje serumskih lipida

Analiza seruma za sve lipide rađena je u uređaju Cobas Integra 400 primjenom enzimatskih kolorimetrijskih metoda specifičnih za svaki biokemijski parametar. Za analizu biokemijskih parametara korišteni su originalni reagensi proizvođača. Cobas Integra uređaj potpuno je automatiziran i kompjuteriziran biokemijski analizator namijenjen za kvantitativno i kvalitativno određivanje širokog spektra uzoraka različitih tjelesnih supstrata.

Za potrebe određivanja lipida u serumu svakom ispitaniku izvađeno je 8 ml venske krvi u jutarnjim satima. Uzorak krvi transportiran je u pothlađenim uvjetima u laboratorij gdje je inicijalno centrifugiran u svrhu odvajanja seruma od ostatka krvi. Odvojeni serum odpipetiran je u posebne epruvete koje su stavljene u Cobas Integra uređaj i analizirane automatiziranim enzimatskim metodama.

3.2.7.1. Određivanje ukupnog kolesterola

Za određivanje ukupnog kolesterola korištena je enzimatska kolorimetrijska metoda.

Princip testa: U prisutnosti Mg iona i dekstran sulfata nastaju kompleksi topljivi u vodi, LDL, VLDL i hilomikroni koji su otporni na polietilenglikol (PEG). Esteri kolesterola iz uzorka seruma hidroliziraju se djelovanjem enzima kolesterol esteraze na slobodni kolesterol i slobodne masne kiseline. Slobodni kolesterol kao produkt reakcije oksidira se pomoću kolesterol oksidaze u 4-kolestenon i vodikov peroksid. U prisustvu peroksidaze vodikov peroksid oksidativno veže fenol i 4-aminoantipirin u kvinonimin. Intenzitet boje kinominina

mjeri se spektofotometrijski na valnoj duljini od 512 nm i izravno je proporcionalan koncentraciji kolesterola.

3.2.7.2. Određivanje HDL kolesterola

Za određivanje HDL kolesterola korištena je homogena enzimatska kolorimetrijska metoda.

Princip testa: Esteri kolesterola razdvajaju se pomoću kolesterol esteraze na slobodni kolesterol i masne kiseline. Kolesterol oksidaza katalizira oksidaciju kolesterola na kolesten-4-en-3-on i vodikov peroksid. Vodikov peroksid uz prisustvo peroksidaze s fenolom i 4-aminoantipirinom tvori fenazon-kvinonimin. Intenzitet boje fenazon-kinonimina izravno je proporcionalan koncentraciji HDL kolesterola koja se mjeri spektofotometrijski na valnoj duljini od 583 nm.

3.2.7.3. Određivanje LDL kolesterola

Za određivanje LDL kolesterola korištena je homogena enzimatska kolorimetrijska metoda.

Princip testa: Djelovanjem agensa izoliraju se sve ne-LDL lipoproteinske čestice tako da u analizi sudjeluje samo LDL kolesterol. Esteri kolesterola sadržani u HDL česticama, razgrađuju se djelovanjem kolesterol esteraze na slobodni kolesterol i masne kiseline. Kolesterol oksidaza katalizira oksidaciju kolesterola na kolesten-4-en-3-on i vodikov peroksid. Vodikov peroksid uz prisustvo peroksidaze s fenolom i 4-aminoantipirinom tvori kinonimin. Intenzitet boje kinonimina izravno je proporcionalan koncentraciji HDL kolesterola koja se mjeri spektofotometrijski na valnoj duljini od 583 nm.

3.2.7.4. Određivanje triglicerida

Za određivanje triglicerida korištena je enzimatska kolorimetrijska metoda.

Princip testa: Test se temelji na Wahlefeldovoj metodi gdje se koriste lipoproteinske lipaze iz mikroorganizama koje hidroliziraju trigliceride na glicerol. Oksidacijom glicerola nastaju dihidroksiaceton i vodikov peroksid. Vodikov peroksid reagira s 4-aminofenazonom i 4-

klorfenolom uz katalitičko djelovanje peroksidaze pri čemu nastaje crveno obojeni spoj. Intenzitet boje izravno je proporcionalan koncentraciji triglicerida i mjeri se fotometrijski.

3.2.8. Određivanje C reaktivnog proteina (CRP)

Za određivanje CRP-a korištena je turbidimetrijska metoda pojačana česticama lateksa.

Princip testa: Uzorak seruma koji sadrži CRP aglutinat aglutinira s lateks česticama koje su presvučene protutijelima na CRP stvarajući precipitat. Iz precipitata se određuje koncentracija CRP-a turbidimetrijskim mjerenjem na valnoj duljini od 552 nm.

3.2.9. Određivanje glukoze

Za određivanje glukoze u serumu korištena je enzimatska spektrofotometrijska metoda s heksokinazom.

Princip testa: Analiza započinje fosforilacijom glukoze djelovanjem enzima heksokinaze i ATP-a koji razgrađuje glukozu na glukozu-6-fosfat i ADP. Prateći reakciju, enzim glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza uz djelovanje NADP-a katalizira oksidaciju glukoza-6-fosfata u 6-fosfo-glukonat i NADPH. Porast apsorbancije NADPH izravno je prororcionalan koncentraciji glukoze. Mjerenje apsorbancije provodi se na valnoj duljini od 340 nm.

3.2.10. Statistička analiza

Demografski i klinički podatci o bolesnicima prikazani su postupcima deskriptivne statistike i izraženi kao broj i postotak, odnosno kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Za statističku obradu podataka koristili smo računalni program GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Normalnost razdiobe podataka određivana je primjenom D'Agostino i Pearson testa normalnosti. Rezultati između dvije skupine uspoređivani su ovisno o normalnosti razdiobe podataka, pomoću parametrijskog Studentovog t-testa, ili neparametrijskog Mann-Whitney testa. Za analizu kvalitativnih podataka koristili smo χ^2-test. Korelacija pojedinih čimbenika analizirana je primjenom neparametrijskog Spearmanovog r-koeficijenta korelacije. Značajnost rezultata prihvaćena je pri $p < 0.05$.

G* Power 3 Softver je korišten za izračunavanje snage testa i veličine uzorka. Za Mann-Whitney test (s $\alpha = 0.05$, snaga $(1-\beta) = 0.80$, srednja vrijednost učinka = 0.35), ukupna željena veličina uzorka bila je 210, a stvarna veličina uzorka je 210. Za Student t-test (s $\alpha = 0.05$, snaga $(1-\beta) = 0.80$, srednja veličina učinka = 0.35), ukupna željena veličina uzorka bila je 204, a stvarna veličina uzorka je 210. Za analize s $\chi 2$-testom ($\alpha = 0.05$; snaga $(1-\beta) = 0.80$, mala veličina učinka ($\omega = 0.20$, df = 1), ukupna željena veličina uzorka bila je 197, a stvarna veličina uzorka bila je 210. Analiza snage testa i veličine uzorka pokazala je da je studija obuhvatila odgovarajuću veličinu uzorka i ima dovoljnu statističku snagu za otkrivanje značajnih razlika između analiziranih skupina.

4. REZULTATI

4.1 Sociodemografska i klinička obilježja ispitanika sa shizofrenijom podijeljenih s obzirom na seropozitivnost na parazit *Toxoplasma gondii* (TG)

Od 210 muških ispitanika s dijagnozom shizofrenije, uključenih u istraživanje, 110 (52.4%) ispitanika bilo je seropozitivno na TG, a 100 (47.6%) ispitanika bilo je seronegativno. Sociodemografska i klinička obilježja uspoređena su u ispitanika sa shizofrenijom podijeljenih s obzirom na seropozitivnost na TG.

U istraživanju su prikupljeni sociodemografski podaci o dobi ispitanika, stručnoj spremi, radnom i bračnom statusu, mjestu gdje žive, navici pušenja, konzumaciji alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci (droge), kao i o hereditetetu odnosno nasljednoj sklonosti za psihičke i somatske bolesti (Tablica 6).

U trenutku uključivanja u istraživanje seropozitivni ispitanici bili su više životne dobi (48.49 ± 11.90) u odnosu na seronegativne ispitanike sa shizofrenijom (39.72 ± 11.99). U obje skupine većina ispitanika završila je srednju školu, neoženjeni su, nezaposleni i žive na selu. Većina ispitanika u obje skupine su pušači (67.27% vs. 68.00%), a više od petine ispitanika u obje skupine (22.73% vs. 26.00%) konzumira alkohol. Više seronegativnih ispitanika (37.00%) ranije je konzumiralo razne psihoaktivne supstance (droge) u usporedbi sa seropozitivnim ispitanicima (20.91%). Hereditet odnosno nasljeđena predispozicija za psihičke bolesti viša je kod seropozitivnih ispitanika (66.36%) u odnosu na seronegativne ispitanike (49.00%), dok je nasljedna sklonost za razvoj somatskih bolesti viša kod seronegativnih ispitanika (78.00%) u odnosu na seropozitivne ispitanike (50.00 %).

Statistički značajne razlike sociodemografskih podataka između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom, vidljive su u prosječnoj dobi ispitanika ($P<0.0001$; Student t-test), sredini gdje žive ($P=0.0011$; $\chi 2$–test) , konzumaciji psihoaktivnih supstanci ranije u životu ($P=0.0099$; $\chi 2$-test), hereditetu psihičkih bolesti ($P=0.0109$; $\chi 2$–test) kao i hereditetu somatskih bolesti ($P= 0.0169$; $\chi 2$–test) (Tablica 6).

Tablica 6: Sociodemografski podaci *Toxoplasma gondii* seropozitivnih i *Toxoplasma gondii* seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom

	TG pozitivni (N=110)	**TG negativni (N=100)**	
Prosječna dob (godine) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	48.49 ± 11.90	39.72 ± 11.99	t=5.314; df=208;**P<0.0001;** Student t-test
Stručna sprema N (%)			
NSS	40 (36.36)	27 (27.00)	χ^2=2.237; df=2;
SSS	61 (55.45)	65 (65.00)	P=0.3268;
VSS	9 (8.18)	8 (8.00)	χ^2-test
Bračni status N (%)			
Oženjen	12 (10.91)	11 (11.00)	χ^2=0.2558; df=2;
Neoženjen	87 (79.09)	81 (81.00)	P=0.8799;
Rastavljen	11 (10.00)	8 (8.00)	χ^2-test
Radni status N (%)			
Školuje se	2 (1.82)	5 (5.00)	χ^2=4.204; df=3;
Nezaposlen	54 (49.09)	56 (56.00)	P=0.2402;
Zaposlen	7 (6.36)	8 (8.00)	χ^2-test
Umirovljen	47 (42.73)	31 (31.00)	
Sredina gdje živi N (%)			χ^2=10.63;
Selo	83 (75.45)	54 (54.00)	df=1;**P=0.0011;**
Grad	27 (24.55)	46 (46.00)	χ^2-test
Pušenje N (%)			χ^2=0.01265;
Pušač	74 (67.27)	68 (68.00)	df=1;P=0.9104;
Nepušač	36 (22.73)	32 (32.00)	χ^2-test
Uporaba alkohola N (%)	25 (22.73)	26 (26.00)	χ^2=0.3051;df=1; P=0.5807; χ^2-test

Tablica 6 - nastavak

Uporaba droga N (%) Ranije Prije zadnje hospitalizacije	23 (20.91) 3 (2.73)	37 (37.00) 9 (9.00)	χ^2=6.646; df=1; **P=0.0099**; χ^2-test χ^2=3.825; df=1; P=0.0505; χ^2 test
Hereditet psihičkih bolesti N (%)	73 (66.36)	49 (49.00)	χ^2=6.487; df=1; **P=0.0109;** χ^2-test
Hereditet somatskih bolesti N (%)	55 (50.00)	78 (78.00)	χ^2=5.709; df=1; **P=0.0169;** χ^2-test

Prikupljanjem kliničkih podataka ispitanika dobiveni su podaci o dobi početka bolesti, ukupnom broju hospitalnih liječenja, dužini trajanja psihijatrijskog liječenja i težini aktualne kliničke slike koja je procjenjivana primjenom PANSS ljestvice i CGI-S ljestvice. Nadalje, dobiveni su i podaci o refrakternosti na dosadašnju terapiju, dotadašnje prosječne doze antipsihotika kao i podaci o broju ispitanika koji su u trenutku uključivanja u istraživanje dobivali atipične antipsihotike (Tablica 7).

Analizom kliničkih obilježja ispitanika vidljivo je da je i kod seropozitivnih (110) i kod seronegativnih (100) ispitanika prosječna dob početka bolesti vrlo slična (23.74 ± 5.40 vs. 22.93 ± 5.34). Značajne razlike postoje u broju hospitalizacija i dužini odnosno godinama psihijatrijskog liječenja. TG seropozitivni ispitanici imaju veći broj hospitalizacija (13.93 ± 11.77) i duže se liječe (23.87 ± 11.95) u odnosu na TG seronegativne ispitanike koji su manje puta hospitalizirani (9.59 ± 8.47) i psihijatrijsko liječenje im je kraće (16.88 ± 10.49).

Promatrajući sličnosti i razlike u bodovima na PANSS ljestvici (ukupni broj bodova, broj bodova na pozitivnoj i negativnoj podljestvici i podljestvici opće psihopatologije), kao i u bodovima na CGI-S ljestvici u obje grupe ispitanika nema značajnih razlika. Srednja vrijednost na ukupnom broju bodova na PANSS ljestvici iznosila je između 107 i 110 bodova (107.50 ± 16.99 vs. 110.30 ± 18.10), na pozitivnoj PANSS podljestvici minimalna je razlika (24.02 ± 5.53 vs. 25.11 ± 6.78) kao i na negativnoj PANSS podljestvici (29.42 ± 5.67 vs. 30.02 ± 5.88), dok je na PANSS ljestvici opće psihopatologije srednja vrijednost bodova gotovo identična (55.22 ± 8.35 vs. 55.47 ± 9.45) u obje skupine ispitanika. Srednja vrijednost broja bodova na CGI-S

ljestvici bila je također vrlo slična (5.57 ± 0.60 vs. 5.59 ± 0.74) između seropozitivnih i seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom.

Refrakternost na primjenjenu terapiju antipsihoticima značajno je viša u skupini seropozitivnih ispitanika. Od 110 ispitanika koji su seropozitivni, njih 70 (63.64%) je refrakterno na terapiju, dok je od 100 seronegativnih ispitanika, njih 30 (30.00%) refrakterno na terapiju antipsihoticima.

Preračunavajući doze antipsihotika koje su ispitanici sa shizofrenijom dobivali tijekom liječenja na ekvivalentnu dozu klorpromazina izraženu u miligramima, srednja vrijednost doza nije se značajno razlikovala (877.2 ± 313.0 vs. 863.6 ± 422.1) između seropozitivnih i seronegativnih ispitanika. U trenutku uključivanja u istraživanje, od 110 seropozitivnih ispitanika njih 87 (79.09%) primalo je atipične antipsihotike (klozapin, olanzapin, risperidon i/ili kvetiapin), dok je od 100 seronegativnih ispitanika njih 63 (63.00%) bilo na terapiji atipičnim antipsihoticima i ta je razlika statistički značajna.

Statističkom obradom i analizom podataka utvrđena je statistička značajnost u kliničkim obilježjima između seropozitivnih i seronegativnih ispitanika u broju hospitalnih liječenja (P=0.0073; Mann-Whitney test), dužini psihijatrijskog liječenja (P< 0.0001; Mann-Whitney test), refrakternošću na primjenjenu terapiju (P<0.0001; χ^2-test) i broju ispitanika koji su u trenutku uključivanja u istraživanje dobivali atipične antipsihotike (P=0.0099; χ^2-test) (Tablica 7).

Tablica 7: Klinička obilježja *Toxoplasma gondii* seropozitivnih i *Toxoplasma gondii* seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom

	TG pozitivni (N=110)	**TG negativni (N=100)**	
Dob početka bolesti (godine) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	23.74 ± 5.40	22.93 ± 5.34	U=4990; P=0.2455; Mann-Whitney test
Broj hospitalizacija (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	13.93 ± 11.77	9.59 ± 8.47	U=4327; **P=0.0073**; Mann-Whitney test
Dužina liječenja (godine) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	23.87 ± 11.95	16.88 ± 10.49	U=3570;**P< 0.0001;** Mann-Whitney test
PANSS (ukupni broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	107.50 ± 16.99	110.30 ± 18.10	U=5010; P=0.2659; Mann-Whitney test
PANSS pozitivna podljestvica (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	24.02 ± 5.53	25.11 ± 6.78	U=5076; P=0.3351; Mann-Whitney test
PANSS negativna podljestvica (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	29.42 ± 5.67	30.02 ± 5.88	U=5201; P=0.4962; Mann-Whitney test

Tablica 7 – nastavak

PANSSS ljestvica opće psihopatologije (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	55.22 ± 8.35	55.47 ± 9.45	U=5437; P=0.8857; Mann-Whitney test
CGI-S ljestvica (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	5.57 ± 0.60	5.59 ± 0.74	U= 5380; P=0.7648; Mann-Whitney test
Refrakterni na terapiju N (%)	70 (63.64)	30 (30.00)	χ^2=23.76; df=1; **P<0.0001**; χ^2 -test
Doze antipsihotika (mg ekvivalent klorpromazina) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	877.2 ± 313.0	863.6 ± 422.1	t=0.2651; df=208; P =0.7912; Student t-test
Aktualna terapija atipičnim antipsihoticima klozapin/olanzapin /risperidon/kvetiapin N (%)	87 (79.09)	63 (63.00)	χ^2=6.646; df=1; **P=0.0099**; χ^2 -test

4.2. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji serotonina i aktivnosti monoaminoksidaze tipa B (MAO-B) u trombocitima

U ispitanika sa shizofrenijom mjerene su koncentracije trombocitnog serotonina i aktivnost trombocitne MAO-B, jednog od enzima koji sudjeluje u razgradnji serotonina (Tablica 8). Uspoređujući utvrđene koncentracije trombocitnog serotonina između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika nisu utvrđene značajne razlike (1.792 ± 0.9531 vs. 1.893 ± 1.184) u srednjim vrijednostima. Srednje vrijednosti aktivnosti trombocitne MAO-B u obje skupine ispitanika sa shizofrenijom također se nisu značajno razlikovale (41.85 ± 19.34 vs. 40.10 ± 23.15).

Tablica 8. Koncentracija trombocitnog serotonina i aktivnosti trombocitne MAO-B u *Toxoplasma gondii* seropozitivnih i *Toxoplasma gondii* seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom

	TG pozitivni (N=110)	**TG negativni (N=100)**	
Koncentracija trombocitnog serotonina (nmol/mg protein) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	1.792 ± 0.9531	1.893 ± 1.184	U=5362; P=0.7537; Mann-Whitney test
Aktivnost trombocitne MAO-B (nmol 4-OHQ/mg protein/h) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	41.85 ± 19.34	40.10 ± 23.15	U=4950; P=0.2113; Mann-Whitney test

4.3. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina-6 (IL-6)

Ispitanicima sa shizofrenijom mjerene su i koncentracije upalnih parametara CRP-a i citokina IL-6 (Tablica 9). Dobiveni rezultati pokazuju da je srednja vrijednost koncentracije CRP-a kod seropozitivnih ispitanika niža (7.53 ± 11.99) u odnosu na seronegativne ispitanike (9.33 ± 17.7) ali ta razlika nije statistički značajna. Srednje vrijednosti koncentracije IL-6 u obje skupine bile su približne iste vrijednosti (3.47 ± 3.11 vs. 3.54 ± 3.18) i također nisu statistički značajno različite.

Tablica 9. Koncentracija CRP i IL-6 u serumu *Toxoplasma gondii* seropozitivnih i *Toxoplasma gondii* seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom

	TG pozitivni (N=110)	**TG negativni (N=100)**	
Koncentracija CRP-a (mg/L) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	7.53 ± 11.99	9.33 ± 17.7	U=4876; P=0.156; Mann-Whitney test
Koncentracija IL-6 (pg/ml) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	3.47 ± 3.11	3.54 ± 3.18	U=5388; P=0.7989; Mann-Whitney test

4.4. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji serumskih lipida i ostalih metaboličkih parametara

Osim sociodemografskih i kliničkih podataka, kod svih ispitanika sa shizofrenijom izmjerene su antropometrijske mjere koje su uključivale tjelesnu težinu, tjelesnu visinu, indeks tjelesne mase, opseg struka i opseg bokova. Navedena mjerenja (tjelesna težina i tjelesna težina) bila su potrebna za dobivanje vrijednosti indeksa tjelesne mase kao pokazatelja pretilosti (debljine), dok je dio izmjerenih parametara (vrijednost glukoze, triglicerida, HDL kolesterola, krvnog tlaka i opsega struka) bio potreban za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (MS). Također, svim ispitanicima utvrđivane su vrijednosti pojedinih metaboličkih parametara: glukoze, ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida, omjer LDL/HDL kolesterola, omjer ukupnog kolesterola/HDL kolesterola i omjer triglicerida/HDL kolesterola kao i pojavnost MS (Tablica 10).

Analizirajući pojedine metaboličke parametre između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika, nisu utvrđene statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima glukoze (5.303 ± 1.160 vs. 5.288 ± 1.077), LDL kolesterola (2.875 ± 0.9295 vs. 2.973 ± 2.207), ukupnog kolesterola (4.720 ± 1.069 vs. 4.587 ± 1.266), i omjera LDL/HDL kolesterola (2.722 ± 1.278 vs. 3.812 ± 7.444).

Statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika vidljive su u vrijednostima HDL kolesterola (1.166 ± 0.4014 vs. 1.029 ± 0.3729 ; P=0.0111; Student t-test), triglicerida (1.605 ± 0.9535 vs. 1.809 ± 1.004; P=0.0193; Mann-Whitney test) i omjera triglicerida/HDL kolesterola (1.597 ± 1.262 vs. 2.206 ± 2.842 ; P=0.0019; Mann-Whitney test).

Statističke značajne razlike nisu utvrđene u srednjim vrijednostima opsega struka (95.47 ± 14.59 vs. 97.49 ± 11.21) dok kod opsega bokova (101.3 ± 13.16 vs. 105.5 ± 10.82 ; P=0.0037; Mann-Whitney test) i u tjelesnoj težini (80.25 ± 14.61 vs. 84.75 ± 16.22 ; P=0.0354; Student t-test) postoje statistički značajne razlike između seropozitivnih i seronegativnih ispitanika.

MS je prisutan kod 17/100 seropozitivnih ispitanika (15.45%) te kod 19/100 seronegativnih ispitanika (19.00%) i ta razlika nije statistički značajna. U ukupnom uzorku od 210 ispitanika MS je prisutan kod 36/210 ispitanika odnosno u postotku od 17.14%.

Uspoređujući ispitanike s i bez MS, vidljivo je da ispitanici s MS (17.14%) imaju očekivano statistički značajno više razine ukupnog kolesterola (5.100 ± 1.187 vs. 4.561 ± 1.143; P=0.0067; Mann-Whitney test) i triglicerida (2.649 ± 1.316 vs. 1.522 ± 0.8290; P<0.0001; Mann-Whitney test) te značajno niže vrijednosti HDL kolesterola (0.9027 ± 0.4031 vs. 1.137 ± 0.3877; P<0.0001, Mann-Whitney test), dok se koncentracije LDL kolesterola značajno ne razlikuju između ispitanika s i bez MS (3.097 ± 1.254 vs. 2.909 ± 1.779; P=0.1261; Mann-Whitney test).

Nadalje, nisu utvrđene statistički značajne razlike u koncentraciji CRP-a (9.165 ± 13.57 vs 8.016 ± 15.07; P=0.1017; Mann-Whitney test), IL-6 (3.643 ± 2.775 vs. 3.476 ± 3.212; P=0.3290; Mann-Whitney test), trombocitnog serotonina (1.618 ± 0.9423 vs. 1.886 ± 1.089; P=0.1371; Mann-Whitney test) kao niti u aktivnosti trombocitne MAO-B (36.74 ± 20.16 vs. 41.91 ± 21.36; P=0.1844; Student t-test) između ispitanika s i bez MS..

Tablica 10. Metabolički parametri *Toxoplasma gondii* seropozitivnih i *Toxoplasma gondii* seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom

	TG pozitivni (N=110)	**TG negativni (N=100)**	
Glukoza (mmol/L) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	5.303 ± 1.160	5.288 ± 1.077	U=5224; P=0.5302; Mann-Whitney test
LDL kolesterol (mmol/L) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	2.875 ± 0.9295	2.973 ± 2.207	U=5196; P=0.4894; Mann-Whitney test
HDL kolesterol (mmol/L)(srednja vrijednost ± standardna devijacija)	1.166 ± 0.4014	1.029 ± 0.3729	t=2.562; df=208; **P=0.0111;** Student t-test
LDL/HDL kolesterol (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	2.722 ± 1.278	3.812 ± 7.444	U=4739; P=0.0836; Mann-Whitney test
Kolesterol ukupni (mmol/L)(srednja vrijednost ± standardna devijacija)	4.720 ± 1.069	4.587 ± 1.266	t=0.8249; df=208; P=0.4104; Student t-test
Kolesterol ukupni /HDL (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	4.392 ± 1.584	5.692 ± 9.474	U=4768; P=0.0960; Mann-Whitney test
Trigliceridi (mmol/L) srednja vrijednost ± standardna devijacija)	1.605 ± 0.9535	1.809 ± 1.004	U=4471; **P=0.0193**; Mann-Whitney test
Trigliceridi/HDL (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	1.597 ± 1.262	2.206 ± 2.842	U=4144; **P=0.0019;** Mann-Whitney test

Tablica 10 – nastavak

Opseg struka (cm) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	95.47 ± 14.59	97.49 ± 11.21	t=1.115; df=208;P=0.2661; Student t-test
Opseg bokova (cm) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	101.3 ± 13.16	105.5 ± 10.82	U=4221; **P=0.0037;** Mann-Whitney test
Tjelesna težina (kg) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	80.25 ± 14.61	84.75 ± 16.22	t=2.117; df=208; **P=0.0354;** Student t-test
Indeks tjelesne mase - BMI (kg/m^2) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	25.86 ± 4.070	26.38 ± 4.467	t=0.8896; df=208; P=0.3747; Student t-test
Metabolički sindrom N (%)	17 (15.45)	19 (19.00)	χ^2=0.4636; df=1; P=0.4960; χ^2 -test

4.5. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s depresivnošću, suicidalnošću, agitacijom i kognitivnim funkcijama ispitanika sa shizofrenijom

Istraživane su razlike u bihevioralnim osobinama seropozitivnih i seronegativnih ispitanika odnosno pojavnost depresivnosti, suicidalnosti i agitiranosti (Tablica 11). Utvrđene su statistički značajne razlike u suicidalnom ponašanju u obiteljima ispitanika(P=0.0302; χ^2–test), srednjoj vrijednosti na InterSePT skali (P=0.0462; Mann-Whitney test) kao i na Calgary skali za depresivnost (P=0.0148; Mann-Whitney test).

Kod 20/110 seropozitivnih ispitanika utvrđen je suicid u obitelji, dok je kod seronegativnih ispitanika taj broj značajno manji (8/100). Između seropozitivnih i seronegativnih ispitanika također su utvrđene statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima na InterSePT skali suicidalnog ponašanja (3.99 vs. 2.80) kao i u srednjim vrijednostima na Calgary skali za ocjenu depresivnosti (7.82 ± 4.50 vs. 6.30 ± 3.84).

Statistički nema značajnih razlika u pokušajima suicida između seropozitivnih 22/110 (20%) i seronegativnih 24/100 (24%) ispitanika kao niti u bodovima na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (15.55 ±4 .067vs 16.00± 4.139) i PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (36.43 ± 5.65 vs. 35.82 ± 6.24).

Tablica 11. Depresivno, suicidalno i agresivno ponašanje (agitacija), te kognitivni čimbenici u *Toxoplasma gondii* seropozitivnih i *Toxoplasma gondii* seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom

	TG pozitivni (N=110)	**TG negativni (N=100)**	
Dosadašnji pokušaji suicida N (%)	22 (20.00)	24 (24.00)	χ^2=0.4899; df=1 P=0.4840; χ^2 test
Povijest suicidalnog ponašanja u obitelji N (%)	20 (18.18)	8 (8.00)	χ^2=4.699; df=1 **P=0.0302**; χ^2-test
InterSePT (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	3.99 ± 3.88	2.80 ± 2.76	U=4634; **P=0.0462**; Mann-Whitney test
CDSS (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	7.82 ± 4.50	6.30 ± 3.84	U=4435; **P=0.0148;** Mann-Whitney test
PANSS –ESC podljestvica (broj bodova)(srednja vrijednost ± standardna devijacija)	15.55 ± 4.067	16.00 ± 4.139	U=5060; P=0.3154; Mann-Whitney test
PANSS-ESC ≥ 20 N (%)	16 (14.54)	16 (16.00)	χ^2=0.08580; df=1 P=0.7696; χ^2 -test
PANSS-COGN podljestvica (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	36.43 ± 5.65	35.82 ± 6.24	U=5100; P=0.3627; Mann-Whitney test

Također smo istražili povezanost koncentracije trombocitnog serotonina, CRP-a, IL-6, ukupnog kolesterola, HDL i LDL kolesterola, te triglicerida, kao i aktivnosti trombocitne MAO-B sa bihevioralnim osobinama kao što su depresivnost, suicidalnost i agresivnost, te kognitivnim funkcijama.

Naše istraživanje nije utvrdilo značajnu korelaciju između koncentracije trombocitnog serotonina i bodova na InterSePT ljestvici kojom se utvrđivalo suicidalno ponašanje (Spearman r=-0.09185, P=0.1849), između koncentracije trombocitnog serotonina i bodova na CDSS ljestvici za depresiju (Spearman r=-0.1002; P=0.1481) kao i niti između koncentracije trombocitnog serotonina i bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (Spearman r=-0.06938; P=0.3170). S druge strane utvrđena je značajna negativna korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Spearman r=-0.1708, P=0.0132) u ispitanika sa shizofrenijom.

Nadalje, u ispitanika sa shizofrenijom nije pronađena značajna korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i bodova na CDSS ljestvici za depresiju (Spearman r=-0.1247; P=0.0712), između aktivnosti trombocitne MAO-B i bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Spearman r=0.01720; P=0.8043), kao niti između aktivnosti trombocitne MAO-B i bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (Spearman r=0.01909; P=0.7833), ali je utvrđena značajna pozitivna korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i bodova na InterSePT ljestvici kojom se utvrđivalo suicidalno ponašanje (Spearman r=0.1520; P=0.0276).

Vezano uz povezanost CRP-a i bihevioralnih osobina, u ispitanika sa shizofrenijom nije utvrđena značajna korelacija između koncentracije CRP-a i bodova na CDSS ljestvici za depresiju (Spearman r=-0.06113; P=0.3718), između koncentracije CRP-a i bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (Spearman r=0.08133; P=0.2406), kao niti između koncentracije CRP-a i bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Spearman r=0.1224; P=0.0767), ali je utvrđena značajna pozitivna korelacija između koncentracije CRP-a i bodova na InterSePT ljestvici kojom se utvrđivalo suicidalno ponašanje (Spearman r=0.1430, P=0.0384).

Naše istraživanje nije utvrdilo značajnu korelaciju između koncentracije IL-6 i bodova na InterSePT ljestvici kojom se utvrđivalo suicidalno ponašanje (Spearman r=0.07509, P=0.2787),

između koncentracije IL-6 i bodova na CDSS ljestvici za depresiju (Spearman r=0.03036; P=0.6618), između koncentracije IL-6 i bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (Spearman r=0.1121; P=0.1053), kao i niti između koncentracije IL-6 i bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Spearman r=0.08359; P=0.2277) u ispitanika sa shizofrenijom.

Istražili smo i povezanost lipidnih parametara i bihevioralnih osobina. Tako smo utvrdili da u našem istraživanju u ispitanika sa shizofrenijom nema značajne korelacije između koncentracije ukupnog kolesterola i bodova na InterSePT ljestvici kojom se utvrđivalo suicidalno ponašanje (Spearman r=-0.02185, P=0.7529), između koncentracije ukupnog kolesterola i bodova na CDSS ljestvici za depresiju (Spearman r=0.1054; P=0.1279), između koncentracije ukupnog kolesterola i bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (Spearman r=-0.02710; P=0.6962), kao niti između koncentracije ukupnog kolesterola i bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Spearman r=-0.1096, P=0.1134).

Nadalje, u ispitanika sa shizofrenijom nije pronađena značajna korelacija između koncentracije HDL kolesterola i bodova na InterSePT ljestvici kojom se utvrđivalo suicidalno ponašanje (Spearman r=-0.1057, P=0.1267), između koncentracije HDL kolesterola i bodova na CDSS ljestvici za depresiju (Spearman r=0.05496; P=0.4282), između koncentracije HDL kolesterola i bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (Spearman r=-0.02877; P=0.6785), kao niti između koncentracije HDL kolesterola i bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Spearman r=0.04078, P=0.5567).

Vezano uz povezanost LDL kolesterola i bihevioralnih osobina, u ispitanika sa shizofrenijom nije utvrđena značajna korelacija između koncentracije LDL kolesterola i bodova na InterSePT ljestvici kojom se utvrđivalo suicidalno ponašanje (Spearman r=-0.03094, P=0.6557), između koncentracije LDL kolesterola i bodova na CDSS ljestvici za depresiju (Spearman r=-0.02467; P=0.7222), između koncentracije LDL kolesterola i bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (Spearman r=-0.01333; P=0.8478), kao niti između koncentracije LDL kolesterola i bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Spearman r=-0.07264, P=0.2947).

Također smo utvrdili da u našem istraživanju u ispitanika sa shizofrenijom nema značajne korelacije između koncentracije triglicerida i bodova na InterSePT ljestvici kojom se utvrđivalo suicidalno ponašanje (Spearman r=-0.002809, P=0.9677), između koncentracije triglicerida i bodova na CDSS ljestvici za depresiju (Spearman r=0.1168; P=0.0912), između koncentracije triglicerida i bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (Spearman r=-0,05745; P=0.4075), kao niti između koncentracije triglicerida i bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Spearman r=-0.1315, P=0.057).

4.6. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s terapijskim odgovorom u ispitanika sa shizofrenijom

U uzorku od 210 ispitanika sa shizofrenijom, 100 ispitanika bilo je refrakterno, a 110 ispitanika nerefrakterno na terapiju antipsihoticima. Zasebno promatrajući skupinu ispitanika refrakternih na terapiju njih 70/100 (70.00%) bilo je seropozitivno, a u skupini nerefrakternih ispitanika njih 40/110 (36.36%) bilo je seropozitivno na TG i ta je razlika statistički značajna ($P<0.0001$; χ^2 -test).

Promatrajući sociodemografske podatke vidljive su sličnosti između refrakternih i nerefrakternih ispitanika (Tablica 12). Ispitanici obje skupine većinom su završili srednju školu, neoženjeni su, nezaposleni ili umirovljeni i većina ih živi na selu. Sličnosti postoje i kod nasljedne sklonosti za pojavu psihičkih ili somatskih bolesti. Obje skupine ispitanika imaju visok udio nasljedne sklonosti i za psihičke (59/100 vs. 47/110) i za somatske (63/100 vs. 70/110) bolesti.

Obje grupe ispitanika većinom su pušači (70/100 vs. 72/110), no nerefrakterni ispitanici češće konzumiraju alkohol (15/100 vs. 36/110). Obje grupe češće su konzumirale psihoaktivne supstance ranije nego prije posljednje hospitalizacije. Statistički značajne razlike između refrakternih i nerafrekternih ispitanika, vidljive su u prosječnoj dobi ispitanika u trenutku uključivanja u istraživanje (49.56 ± 11.82 vs. 40.65 ± 12.02; $P < 0.0001$; Student t-test), uporabi alkohola (15/100 vs. 36/110; P=0.0028; χ^2–test) i nasljednoj sklonost za razvoj psihičkih bolesti (59/100 vs. 47/110 ; P=0.0185; χ^2–test).

Tablica 12. Sociodemografski podaci refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom

	Refrakterni (N=100)	**Nerefrakterni (N=110)**	
TG pozitivni N (%)	70 (70.00)	40 (36.36)	χ^2=23.76; df=1; **P<0.0001**;χ^2-test
Prosječna dob (godine) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	49.56 ± 11.82	40.65 ± 12.02	t=5.406; df=208; **P < 0.0001;** Student t-test
Stručna sprema N (%) NSS SSS VSS	 35 (35.00) 60 (60.00) 5 (5.00)	 32 (29.09) 66 (60.00) 12 (10.91)	χ^2=2.83;df=2; P=0.2426;χ^2-test
Bračni status N (%) Oženjen Neoženjen Rastavljen	 12 (12.00) 78 (78.00) 10 (10.00)	 11 (10.00) 90 (81.82) 9 (8.18)	χ^2=0.478; df=2; P=0.7874;χ^2-test
Radni status N (%) Školuje se Nezaposlen Zaposlen Umirovljen	 3 (3.00) 45 (45.00) 4 (4.00) 48 (48.00)	 4 (3.64) 65 (59.09) 11 (10.00) 30 (27.27)	χ^2=13.44; df=3; **P=0.0038**;χ^2-test
Sredina gdje živi N (%) Selo Grad	 66 (66.00) 34 (34.00)	 71 (64.54) 39 (35.45)	χ^2=0.049;df=1; P=0.825, χ^2–test
Pušenje N (%) Pušač Nepušač	 70 (70.00) 30 (30.00)	 72 (65.45) 38 (34.54)	χ^2=0.494, df=1; P=0.4820, χ^2-test
Uporaba alkohola N (%)	15 (15.00)	36 (32.73)	χ^2=8.95; df=1; **P=0.0028**; χ^2–test

Tablica 12 – nastavak

Uporaba droga N (%) Ranije Prije zadnje hospitalizacije	25 (25.00) 3 (3.00)	35 (31.82) 9 (8.18)	χ^2=1.193;df=1; P=0.275; χ^2–test χ^2=2.611; df=1; P=0.106; χ^2–test
Hereditet psihičkih bolesti N (%)	59 (59.00)	47 (42.73)	χ^2=5.549; df=1; **P=0.0185**; χ^2–test
Hereditet somatskih bolesti N (%)	63 (63.00)	70 (63.64)	χ^2=0.009; df=1; P=0.924; χ^2–test

Klinički podaci refrakternih i nerafrekternih ispitanika ukazuju na sličnosti između obje skupine u smislu da su se prvi simptomi bolesti pojavili otprilike u istoj dobi od 22-23 godine života (22.84 ± 5.39 vs. 23.82 ± 5.34) i da su se započeli psihijatrijski liječiti unutar godine dana od pojave prvih simptoma (0.65 ± 1.59 vs. 0.47 ± 1.50). Također, značajnih razlika između skupina nema u ukupnom broju bodova na PANSS ljestvici (111.80 ± 18.14 vs. 106.10 ± 16.60), kao niti u broju bodova na PANSS podljestvici pozitivnih simptoma (24.36 ± 6.11 vs. 24.70 ± 6.24) (Tablica 13).

Statistički značajne razlike postoje u broju hospitalizacija (P<0.0001; Mann-Whitney test), dužini psihijatrijskog liječenja (P<0.0001; Student t-test) te u broju bodova na PANSS podsljestvicama negativnih (P=0.0008; Mann-Whitney test) i općih psihopatoloških simptoma (P=0.0005; Mann-Whitney test) te na Calgary skali za depresivne simptome u shizofreniji (P=0.0422; Mann-Whitney test). Statistički značajne razlike (P<0.0001) utvrđene su u bodovima na CGI-S ljestvici, odnosno refrakterni ispitanici imaju značajno viši broj bodova na CGI-S ljestvici od nerefrakternih ispitanika (5.85 ± 0.67 vs. 5.47 ± 0.65).

Refrakterni bolesnici imaju veći broj hospitalizacija (16.44 ± 11.87 vs. 7.70 ± 6.94) i prosječno su 10 godina duže u psihijatrijskom tretmanu (26.72 ± 11.41 vs. 16.84 ± 10.05). Na PANSS podljestvici negativnih (31.03 ± 5.82 vrs. 28.50 ± 5.46) i općih (57.56 ± 9.13 vs. 53.33 ± 8.16) simptoma, refrakterni ispitanici imaju veći broj bodova, kao i na Calgary skali za depresivne simptome (7.96 ± 4.89 vs. 6.31 ± 3.42).

Analizom doza antipsihotika koju su primali tijekom psihijatrijskog liječenja, a koje su izračunate kao ekvivalent 600 mg klorpromazina, usprkos razlika u srednjim vrijednostima (920.2 ± 384.3 vs. 825.7 ± 348.5) nije nađena statistički značajna razlika između refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom.

Tablica 13. Klinički podaci refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom

	Refrakterni (N=100)	**Nerefrakterni (N=110)**	
Dob prvih simptoma (godine) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	22.84 ± 5.39	23.82 ± 5.34	U=4887; P=0.1626; Mann-Whitney test
Vrijeme neliječene bolesti (godine) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	0.65 ± 1.59	0.47 ± 1.50	U= 4922; P=0.1058; Mann-Whitney test
Broj hospitalizacija (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	16.44 ± 11.87	7.70 ± 6.94	U=2776; **P<0.0001**; Mann-Whitney test
Dužina liječenja (godine) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	26.72± 11.41	16.84± 10.05	t=6.672; df=208; **P<0.0001;** Student t-test
PANSS (ukupni broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	111.80 ± 18.14	106.10 ± 16.60	U=4400; **P=0.0121;** Mann-Whitney test
PANSS pozitivna podljestvica (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	24.36 ± 6.11	24.70 ± 6.24	U =5258; P=0.5826; Mann-Whitney test

Tablica 13 – nastavak

PANSS negativna podljestvica (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	31.03 ± 5.82	28.50 ± 5.46	U=4034; **P=0.0008**; Mann-Whitney test
PANSS ljestvica opće psihopatologije (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	57.56 ± 9.13	53.33 ± 8.16	U =3981; **P=0.0005**; Mann-Whitney test
CGI-S ljestvica (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	5.85 ± 0.67	5.47 ± 0.65	U=3846; **P< 0.0001;** Mann-Whitney test
CDSS (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	7.96 ± 4.89	6.31 ± 3.42	U=4611; **P=0.0422**; Mann-Whitney test
Doze antipsihotika (mg ekvivalent klorpromazina) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	920.2 ± 384.3	825.7 ± 348.5	U=4656; P=0.0548; Mann-Whitney test

Uspoređujući dobivene koncentracije trombocitnog serotonina između refrakternih i nerafrekternih ispitanika nisu utvrđene značajne razlike (1.80 ± 1.00 vs. 1.88 ± 1.12) u srednjim vrijednostima niti su se srednje vrijednosti aktivnosti trombocitne MAO-B između refrakternih i nerefrakternih ispitanika statistički značajno razlikovale (40.04 ± 20.05 vs. 41.91 ± 22.25) (Tablica 14).

Tablica 14. Koncentracija trombocitnog serotonina i aktivnosti trombocitne MAO-B u refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom

	Refrakterni (N=100)	**Nerefrakterni (N=110)**	
Koncentracija trombocitnog serotonina (nmol/mg protein) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	1.80 ± 1.00	1.88 ± 1.12	U=5370; P=0.7684; Mann-Whitney test
Aktivnost trombocitne MAO-B (nmol 4-OHQ/mg protein/h) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	40.04 ± 20.05	41.91 ± 22.25	t=0.6351; df=208; P=0.5260; Student t-test

Rezultati našeg istraživanja (Tablica 15) također pokazuju da se srednja vrijednost koncentracije CRP-a nije značajno razlikovala između refrakternih i nerefrakternih ispitanika (7.47 ± 12.77 vs. 8.89 ± 16.51). Srednje vrijednosti koncentracije IL-6 bile su približne iste vrijednosti (3.76 ± 3.39 vs. 3.27 ± 2.88) i također nisu statistički značajno različite.

Tablica 15. Koncentracija CRP i IL-6 u serumu refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom

	Refrakterni (N=100)	**Nerefrakterni (N=110)**	
Koncentracija CRP-a (mg/L) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	7.47 ± 12.77	8.89 ± 16.51	U= 4766; P=0.0952; Mann-Whitney test
Koncentracija IL-6 (pg/ml) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	3.76 ± 3.39	3.27 ± 2.88	U=5228; P=0.5370; Mann-Whitney test

Analizirajući pojedine metaboličke parametre između refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom (Tablica 16) nisu utvrđene statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima glukoze (5.29 ± 1.08 vs. 5.30 ± 1.16), LDL kolesterola (2.98 ± 2.19 vs. 2.86 ± 0.98), HDL kolesterola (1.11 ± 0.347 vs. 1.09 ± 0.43), ukupnog kolesterola (4.59 ± 1.11 vs. 4.71 ± 1.22), triglicerida (1.66 ± 1.03 vs. 1.73 ± 0.93), omjera LDL/HDL kolesterola (3.58 ± 7.45 vs. 2.93 ± 1.37), omjera ukupni kolestrol/HDL (5.32 ± 9.49 vs. 4.73 ± 1.70), kao ni omjera trigliceridi/HDL (1.91 ± 2.85 vs. 1.86 ± 1.31).

Nadalje, nisu utvrđene statistički značajne razlike u tjelesnoj težini (81.08 ± 14.63 vs. 83.58 ± 16.27), opsegu struka (96.43 ± 14.11 vs. 96.44 ± 12.18), opsegu bokova (103.3 ± 13.10 vs. 103.3 ± 11.49), indeksu tjelesne mase (26.10 ± 4.06 vs. 26.11 ± 4.45), kao ni u učestalosti MS (14% vs. 20%) između refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom.

Tablica 16. Metabolički parametri refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom

	Refrakterni (N=100)	**Nerefrakterni (N=110)**	
Glukoza (mmol/L) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	5.29 ± 1.08	5.30 ± 1.16	U= 5477; P=0.9583; Mann-Whitney test
LDL kolesterol (mmol/L) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	2.98 ± 2.19	2.86 ± 0.98	U= 5088; P=0.3488; Mann-Whitney test
HDL kolesterol (mmol/L)(srednja vrijednost ± standardna devijacija)	1.11 ± 0.35	1.09 ± 0.43	U=4946; P=0.2080; Mann-Whitney test
LDL/HDL kolesterol (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	3.58 ± 7.45	2.93 ± 1.37	U=5043; P=0.2993; Mann-Whitney test
Kolesterol ukupni (mmol/L)(srednja vrijednost ± standardna devijacija)	4.59 ± 1.11	4.71 ± 1.22	U=5260; P=0.5860; Mann-Whitney test
Kolesterol ukupni /HDL (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	5.32 ± 9.49	4.73 ± 1.70	U= 4812; P=0.1181; Mann-Whitney test
Trigliceridi (mmol/L) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	1.66 ± 1.03	1.73 ± 0.93	U= 4906; P=0.1771; Mann-Whitney test
Trigliceridi/HDL (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	1.91 ± 2.85	1.86 ± 1.31	U= 4787; P=0.1053; Mann-Whitney test

Tablica 16 -nastavak

Opseg struka (cm) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	96.43 ± 14.11	96.44 ± 12.18	t=0.003507; df=208; P=0.9972; Student t-test
Opseg bokova (cm) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	103.3 ± 13.10	103.3 ± 11.49	U=5160; P=0.4401; Mann-Whitney test
Tjelesna težina (kg) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	81.08 ± 14.63	83.58 ± 16.27	t=1.167; df=208; P=0.2444; Student t-test
Indeks tjelesne mase - BMI (kg/m^2) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	26.10 ± 4.06	26.11 ± 4.45	t=0.0258; df=208; P=0.9794; Student t-test
Metabolički sindrom N (%)	14 (14.00)	22 (20.00)	χ^2=1.328; df=1; P=0.2492; χ^2-test

Istražujući bihevioralne osobine refrakternih i nerefrakternih ispitanika utvrđene su statistički značajne razlike u broju dosadašnjim pokušaja suicida u njihovim obiteljima (P=0.0007; χ^2–test), u broju bodova na CDSS ljestvici za depresivnost (P=0.0433; Mann-Whitney test), kao i u broju bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije (Tablica 17).

Refrakterni ispitanici češće su imali povijest suicidalnog ponašanja u svojim obiteljima 18/100 (18%) u odnosu na nerefrakterne ispitanike 10/110 (9.09%) te veći broj bodova na InterSePT ljestvici za suicidalno pošanjanje (4.02 ± 4.12 vs 2.88 ± 2.58), ali ove razlike nisu bile statistički značajne (Tablica 17). Također, nije bilo značajne razlike u broju bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) (15.92 ±4.24 vs. 15.63 ± 3.98).

Tablica 17. Depresivno, suicidalno i agresivno ponašanje (agitacija), te kognitivni čimbenici u refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom

	Refrakterni (N=100)	**Nerefrakterni (N=110)**	
Dosadašnji pokušaji suicida N (%)	32 (32.00)	14 (12.73)	χ^2= 11.37; df=1 **P= 0.0007**; χ^2-test
Povijest suicidalnog ponašanja u obitelji N (%)	18 (18.00)	10 (9.09)	χ^2= 3.598; df=1 P= 0.0579; χ^2-test
InterSePT (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	4.02 ± 4.12	2.88 ± 2.58	U=4978; P=0.2346; Mann-Whitney test
CDSS (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	7.96 ± 4.89	6.31 ± 3.42	U= 4611; **P= 0.0433;** Mann-Whitney test
PANSS –ESC podljestvica (broj bodova)(srednja vrijednost ± standardna devijacija)	15.92 ± 4.24	15.63 ± 3.98	U=5409; P=0.8362; Mann-Whitney test
PANSS-ESC ≥ 20 N (%)	16 (14.54)	16 (16.00)	χ^2=0.08580; df=1 P=0.7696; χ^2-test
PANSS-COGN podljestvica (broj bodova) (srednja vrijednost ± standardna devijacija)	37.67 ± 5.78	34.75 ± 5.74	t=3.675; df=208; **P=0.0003;** Student t-test

5. RASPRAVA

Prva istraživanja povezanosti infekcije sa TG i shizofrenije datiraju od sredine prošlog stoljeća. Narednih desetljeća dva značajna fenomena privukla su pažnju psihijatrijske zajednice prema toksoplazmozi. To su saznanja o simptomima koji se pojavljuju u akutnoj fazi infekcije TG i koja su slična kliničkoj slici paranoidne shizofrenije, kao i saznanja o većoj seroprevalenciji na TG kod psihijatrijskih bolesnika u odnosu na zdravu ili kontrolnu skupinu (Flegr., 2015).

Devedesetih godina prošlog stoljeća, bila je aktualna upalna teorija shizofrenije zahvaljujući spoznajama o TG kao jednom od rizičnih čimbenika za razvoj shizofrenije. Ta je studija bila prva u povijesti koja je sugerirala da je kao jedan od uzroka shizofrenije prijenos patogena TG s mačke na čovjeka (Torrey i sur., 1995). Dvije meta-analitičke studije istih autora potvrdile su povišenu seroprevalenciju TG kod oboljelih od shizofrenije u odnosu na kontrolnu skupinu, istovremeno utvrdivši da TG seropozitivnost 2.7 puta povećava šansu za dijagnozu shizofrenije kod osoba bez klinički vidljivih simptoma (Torrey i sur., 2007; 2012).

Većina dosadašnjih istraživanja utjecaja infekcije TG na promjene bihevioralnih osobina i kognitivnih funkcija kod čovjeka rađena su u zdravoj populaciji. Dio znanstvene zajednice usmjerio je svoja istraživanja i na osobe oboljele od različitih psihijatrijskih poremećaja. Međutim, mali je broj istraživanja kod oboljelih od shizofrenije istraživao utjecaj TG infekcije na neke biološke i biokemijske pokazatelje, težinu kliničke slike te na bihevioralne osobine. Prema našim saznanjima do sada u Hrvatskoj istraživanje poput našeg nije provedeno, a i malo je istraživanja u svijetu o povezanosti infekcije TG s terapijskim odgovorom odnosno refrakternošću na primjenjenu terapiju.

Cilj našeg rada bio je istražiti utjecaj TG infekcije na pojedine biomolekularne pokazatelje u SŽS i na periferiji, mjerenjem koncentracije i aktivnosti određenih biokemijskih parametara te na bihevioralne osobine i na terapijski odgovor kod osoba oboljelih od shizofrenije. Odnosno, željeli smo istražiti postoji li povezanost infekcije TG s koncentracijama trombocitnog serotonina, CRP-a, IL-6, ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida te sa aktivnošću trombocitne MAO-B.

Nadalje, istraživali smo i povezanost TG infekcije, dobivenih koncentracija trombocitnog serotonina, CRP-a, IL-6, ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida i aktivnosti trombocitne MAO-B s bihevioralnim osobinama ispitanika odnosno sa suicidalnošću, depresivnošću i agresivnošću, terapijskim odgovorom na antipsihotike i s metaboličkim sindromom.

5.1 Sociodemografska i klinička obilježja ispitanika sa shizofrenijom podijeljenih s obzirom na seropozitivnost na parazit *Toxoplasma gondii* (TG)

Od ukupno 210 muških ispitanika, 110 ispitanika bilo je seropozitivno na TG, a 100 ispitanika TG seronegativno, odnosno u našem istraživanju udio TG seropozitivnih ispitanika iznosio je 52.38%. Dobiveni podaci o postotku TG seropozitivnosti podudaraju se s dosadašnjim istraživanjima u kojima je seroprevalencija infekcije TG kod oboljelih od shizofrenije veća u odnosu na zdravu populaciju (Flegr., 2013; Yolken i sur., 2009). U usporedbi s nekoliko dosadašnjih istraživanja u Hrvatskoj, ali u populaciji zdravih osoba oba spola, udio seropozitivnosti u našem istraživanju veći je u odnosu na istraživanje provedeno u populaciji žena generativne dobi iz različitih dijelova Hrvatske s udjelom od 29.1% (Vilibić Čavlek i sur., 2010), među ženama koje nisu rodile i žena koje su rodile prije termina poroda s područja Zagreba od 51% (Derkos-Mikulić i sur., 1974), kao i u populaciji u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 36.3% (Tonkić i sur., 2002). Iznimka je istraživanje kod stanovnika Kutine gdje je udio TG seropozitivnih osoba iznosio 72.4% (Konjević., 1978). Naši podaci vrlo su slični podacima o prevalenciji seropozitivnosti na TG u zdravoj populaciji za Srednju i Južnu Europu koja iznosi od 30% do 50% (Montoya i sur., 2004; Robert-Gagneux i sur., 2012).

Obzirom na sociodemografska obilježja seropozitivni ispitanici bili su stariji u odnosu na seronegativne ispitanike,većina ispitanika završila je srednju školu, neoženjeni su, nezaposleni su ili umirovljeni i žive u ruralnoj sredini odnosno na selu. Dobiveni podaci o srednjoškolskom obrazovanju, nezaposlenosti ili umirovljenju ne iznenađuju. Poznato je da se shizofrenija javlja u adolescentno doba i kod većeg dijela bolesnika onemogućava daljnje školovanje ili završetak ranije započetog studija. Sam tijek bolesti koji je progresivan, s povremenim intenziviranjem simptoma (tzv. relapsi bolesti), onemogućava bolesnike da se zaposle ili da zadrže radno mjesto. Dugotrajnost bolesti s osiromašenjem osobnosti, emocionalnog doživljaja, kognitivnih i voljno nagonskih funkcija i nemogućnost samostalnog življenja i brige o sebi i svojim potrebama često dovodi do ranijeg umirovljenja u odnosu na zdravu populaciju.

Također, podatak da je većina naših ispitanika u obje skupine neoženjena podudara se s podacima koji pokazuju da su shizofreni bolesnici češće samci, ne samo zbog stigme same bolesti, nego i zbog emocionalnog osiromašenja i opće socijalne disfunkcionalnosti.

Podatak da u našem istraživanju većina seropozitivnih ispitanika oboljelih od shizofrenije živi na selu zapravo potvrđuje ranije objavljene pretpostavke da život u ruralnoj sredini predstavlja povećanu mogućnost izloženosti TG putem češćih kontakata s mačkama, preko kontaminirane vode ili zemlje, obradom kontaminirane zemlje ili navikom konzumacije mesa i mesnih prerađevina kontaminiranih oocistama TG (Hill i sur., 2002).

Rezultati o navikama konzumacije cigareta, alkohola i ilegalnih psihoaktivnih tvari pokazuju da je u obje skupine visok udio pušača, te da preko petina ispitanika u obje skupine konzumira alkohol. Značajno više seronegativnih ispitanika ranije je konzumiralo razne ilegalne psihoaktivne supstance u usporedbi sa seropozitivnim ispitanicima.

Navedeni podaci u skladu su sa spoznajama o čestom komorbiditetu ovisnosti i shizofrenije. Podatak da je kod oboljelih od shizofrenije visok udio pušača konzistentan je u različitim dijelovima svijeta (Dickerson i sur., 2013; de Leon i sur., 2002; 2005; Myles i sur., 2012; Šagud i sur., 2018). Razlozi visoke prevalencije pušača među shizofrenim bolesnicima još uvijek nije razjašnjen (Šagud i sur., 2009) iako je dokazano da međusobno dijele genetsku vulnerabilnost (Chen i sur., 2016) i da dopamin ima ključnu ulogu u tom odnosu (Šagud i sur., 2009).

Nikotin podiže koncentraciju dopamina u strijatumu i inhibira enzime MAO-A i MAO-B smanjujući razgradnju dopamina. Istovremeno uporaba nikotina djeluje antidepresivno, smanjuje ekstrapiramidne nuspojave i tim učincima djeluje na bihevioralne osobine oboljelih od shizofrenije (Šagud i sur., 2009). Konzumacija alkohola i različitih psihoaktivnih supstanci, kod oboljelih od shizofrenije, može biti posljedica navika stečenih kroz odrastanje ili naučeno ponašanje ukoliko je u primarnoj obitelji bilo ovisnika o alkoholu ili može biti posljedica same bolesti odnosno samomedikacija kao sredstvo ublažavanja simptoma anksioznosti, uznemirenosti i pozitivnih simptoma odnosno obmana osjetila neugodnog karaktera koji izazivaju anksioznost.

Podaci o hereditetu odnosno nasljeđenoj predispoziciji za psihičku ili somatsku bolest razlikuju se u obje skupine. Dok je hereditet za psihičke bolesti viši kod seropozitivnih

ispitanika, hereditet za somatske bolesti viši je kod seronegativnih ispitanika. S obzirom da shizofrenija ima genetsku predispoziciju tako i rizik za obolijevanje raste unutar obitelji i krvnih srodnika (Mihaljević-Peleš i sur., 2010), odnosno nedvojben je utjecaj gena i genskih varijacija na razvoj shizofrenije. Do sada je identificirano preko 20 gena „odgovornih“ za pojavu shizofrenije, a na njih 12 identificirano je i mjesto („lokus“) promjenjene (mutirane) sekvence gena koji se dovodi u vezu s receptorom, prijenosnikom ili enzimom određenog neurotransmitora koji sudjeluje u patofizologiji shizofrenije (Keshavan i sur., 2008).

Osim genetske predispozicije za shizofreniju, istraživanja su pokazala da genetsku predispoziciju i povećani rizik za razvoj ne samo metaboličkog sindroma, nego i dijabetesa melitusa, oboljeli od shizofrenije dijele sa svojim najbližim rođacima (Ananth i sur., 2004; Fernandez - Egea i sur., 2008a; Hansen i sur., 2011).

Podaci o kliničkom tijeku bolesti pokazali su da je i kod seropozitivnih i kod seronegativnih ispitanika bolest počela otprilike u istoj dobi od 22 odnosno 23 godine što je u korelaciji s podacima o početku ove bolesti. Iako je razlika od godine dana u pojavi bolesti kod naših ispitanika neznačajna, podudara se s podacima istraživanja da kod shizofrenih seropozitivnih muškaraca bolest započinje jednu godinu ranije, a kod žena tri godine kasnije, u odnosu na seronegativne shizofrene bolesnike (Holub i sur., 2013).

Ispitanici su uključivani u istraživanje unutar tjedan dana od prijema na hospitalno liječenje, u akutnoj fazi bolesti. Težina kliničke slike procjenjivana je PANSS ljestvicom i CGI-S ljestvicom. Podaci o ukupnom broju bodova na PANSS skali i bodovima na podljestvicama PANSS skale, kao i na CGI-S ljestvici vrlo su slični u obje skupine i generalno gledajući bodove, obje skupine bolesnika bile su u trenutku uključivanja u istraživanje „osrednje do teško“ bolesne (Kay i sur., 1987), odnosno imali su relativno tešku psihopatologiju što neki autori objašnjavaju time da se simptomi bolesti pogoršavaju duljim trajanjem infekcije (Holub i sur., 2013).

Nadalje, značajne razlike između obje skupine ispitanika vidljive su u većem broju hospitalizacija, dužem psihijatrijskom liječenju, vrsti antiphihotika koju su dobivali (atipične ili tipične antipsihotike) i većoj refrakternosti na terapiju kod seropozitivnih ispitanika.

Navedeni podaci podudaraju se s podacima drugih istraživanja o utjecaju TG seropozitivnosti na broj hospitalizacija i tijek bolesti kod oboljelih od shizofrenije, odnosno istraživanja pokazuju da su shizofreni seropozitivni duže u psihijatrijskom tretmanu i da su češće bolnički liječeni (Celik i sur., 2015; Holub i sur., 2009).

Razlika u većoj primjeni atipičnih, novih antipsihotika (olanzapin, klozapin, risperidon i kvetipain) tijekom dosadašnjeg liječenja TG seropozitivnih ispitanika može se objasniti dužim trajanjem bolesti, a time i dužim psihijatrijskim liječenjem s čestim relapsima bolesti i ranijom primjenom (tada jedino dostupnih) tipičnih antipsihotika (haloperidol, flufenazin, sulpirid) koji su možda izazivali određene nuspojave i zbog toga se ponovno ne primjenjuju ili nije bilo odgovarajućeg terapijskog odgovora na iste, te je pokušano liječenje novijim antisihoticima (risperidon, olanzapin, kvetiapin, klozapin) koji imaju složeniji, multireceptorski profil djelovanja.

Zaključno, statistički značajne razlike sociodemografskih i kliničkih podataka između seropozitivnih i seronegativnih ispitanika vidljive su u prosječnoj dobi ispitanika, sredini gdje žive, konzumaciji psihoaktivnih supstanci ranije u životu, hereditetu psihičkih bolesti, hereditetu somatskih bolesti, broju hospitalnih liječenja, dužini trajanja liječenja, refrakternosti na terapiju i vrsti antipsihotika koje su primali u trenutku uključivanja u istraživanje.

5.2. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji serotonina i aktivnosti monoaminoksidaze tipa B (MAO-B) u trombocitima

Jedna od naših pretpostavki za istraživanje bila je da je kod shizofrenih seropozitivnih ispitanika niža koncentracija serotonina. Naša je pretpostavka temeljena na dosadašnjim istraživanjima o metabolizmu triptofana i kinurenina kod infekcije TG. Aminokiselina triptofan potrebna je za sintezu serotonina. U brojnim studijama dokazano je da snižena koncentracija triptofana dovodi do smanjene koncentracije serotonina u mozgu, ali da doprinosi i razvoju depresije (Ruddicks i sur., 2006).

Međutim, aminokiselina triptofan potrebna je i za preživljavanje TG nakon ulaska u organizam jer je TG tzv. aukstrofični organizam koji nije sposoban sintetizirati sve tvari potrebne za preživljavanje (Roberts i sur., 2002). Nakon ulaska patogena u organizam

stimuliran je imunološki sustav domaćina, samim time i gama-intereferona (IFN-γ) koji protektivno potiče razgradnju triptofana učinkovito smanjujući rast patogena (Pfefferkorn., 1984).

Ulaskom TG u organizam, senzibilizira se imunološki sustav domaćina i dolazi do aktivacije proupalnih i protupalnih citokina. Neki od njih povećavaju aktivnost enzima indoleamin 2,3-dioksigenaze (IDO) koja razgrađuje triptofan u N-formilkinurenin (Pfefferkorn., 1984) smanjujući njegovu bioraspoloživost. Triptofan se također može djelovanjem L-triptofan 2,3 – dioksigenaze (TDO) razgraditi u N-formilkinurenin. TDO se dominantno nalazi u jetri, ali i u različitim tkivima poput astrocita u mozgu (Konsman i sur., 2002; Schröcksnadel., 2006). Na taj način citokini djeluju protektivno za organizam čime se smanjuje razina triptofana, izvora preživljavanja TG, ali se posljedično smanjuje i biosinteza serotonina i njegova bioraspoloživost u SŽS i na periferiji (Dantzer i sur., 2011; Flegr., 2013; Lesch i sur., 1998; Miller i sur., 2009; Műller i sur., 2013).

Međutim, razgradnja i smanjenje bioraspoloživosti triptofana dovodi i do povećanog stvaranja njegovih katabolita kao što su 3-hidroksikinurenin, antranilična, kinureninska, ksanturenična i kvinolinska kiselina. Kvinolinska kiselina agonist je N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatnih receptora (Stone., 1993). Nadalje, 3-hidroksi –kinurenin i kvinolinska kiselina mogu kao medijatori oksigenacije izazvati smrt neurona (Chiarugi i sur., 2001). Nedavne su studije pokazale da L-kinurenin može kod miševa izazvati ponašanje nalik depresiji (O´Connor i sur., 2009).

Dakle, aktivacija imunološkog sustava djeluje protektivno na organizam neizravno smanjujući rast i širenje TG. Međutim istovremeno povećava razgradnju triptofana u smjeru stvaranja štetnih katabolita koji aktivacijom glutamatnih NMDA receptora teoretski dovode do reakutizacije bolesti, dok djelovanjem drugih katabolita dovode do neurodegeneracije mozga odnosno do propadanja neurona i drugih moždanih stanica.

Podaci koje smo dobili u našem istraživanju ukazuju da je srednja vrijednost koncentracije trombocitnog serotonina nešto malo niža kod seropozitivnih ispitanika u odnosu na seronegativne ispitanike, ali razlike u srednjim vrijednostima serotonina u obje skupine ispitanika sa shizofrenijom nisu statistički značajne. Općenito, niža koncentracija serotonina

može biti posljedica smanjenja sinteze serotonina odnosno bioraspoloživosti triptofana zbog prisutne toksoplazmoze.

Druga je pretpostavka našeg istraživanja bila da je aktivnost trombocitne MAO-B, jednog od enzima koji sudjeluje u razgradnji serotonina, kod seropozitivnih ispitanika viša u odnosu na seronegativne ispitanie. Pritom ne smijemo zanemariti da MAO-B razgrađuje i dopamin, jednako važan neurotransmitor u patofizologiji shizofrenije i da njezina aktivnost utječe i na koncentraciju dopamina.

Dosadašnja istraživanja enzima MAO-B dokazala su promjene u ekspresiji i aktivnosti MAO-B kod depresije, alkoholizma, psihotičnih poremećaja i neurodegenerativnih bolesti (Sandler i sur., 1993). Prema nekim autorima aktivnost ovog enzima se zbog glioze u ljudskom mozgu smanjuje starenjem, dok je povišena aktivnost primijećena u različitim degenerativnim bolestima kao što su Huntingtonova, Alzheimerova i Parkinsonova bolest (Kennedy i sur., 2003; Zellner i sur., 2012).

Podaci dobiveni u našem istraživanju o aktivnosti trombocitne MAO-B ukazuju da njezina srednja vrijednost nije značajno različita kod seropozitivnih ispitanika u odnosu na seronegativne ispitanike niti je koncentracija trombocitnog serotonina značajno različita između seropozitivnih i seronegativnih bolesnika sa shizofrenijom. Međutim, s obzirom da do sada nije istraživana aktivnost odnosno odstupanja u koncentraciji trombocitne MAO-B kod TG seropozitivnih i TG seronegativnih shizofrenih bolesnika dobivene rezultate ne možemo uspoređivati s drugim istraživanjima.

Zaključno možemo reći da iako smo u našem istraživanju dobili podatke o nešto nižoj koncentraciji trombocitnog serotonina i nešto višoj aktivnosti trombocitne MAO-B kod seropozitivnih ispitanika u odnosu na seronegativne ispitanike, s obzirom da te razlike nisu bile statistički značajne, zapravo nismo potvrdili ovu našu hipotezu istraživanja.

5.3. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina-6 (IL-6)

Prema upalnoj i citokinskoj teoriji shizofrenije, odgovor imunološkog sustava organizma na infekt/patogen iz okoline, odnosno aktivacija prirođenog i stečenog imunološkog odgovora

zabilježena je već u akutnoj epizodi shizofrenije (Smith., 1992) rezultirajući povećanom aktivacijom specifičnih citokina i medijatora upale kao što su CRP i IL-6 (Fan i sur., 2007; Miller i sur., 2013; Potvin i sur., 2008).

Postoje dokazi da je povećana koncentracija IL-6 prisutna kod bolesnika sa shizofrenijom u svim stadijima bolesti i to već u prvoj psihotičnoj epizodi kod bolesnika bez prethodne primjene lijekova (Noto i sur., 2014; Petrikis i sur., 2015; Song i sur., 2014; Upthegrove i sur., 2014), kod tek dijagnosticirane shizofrenije (Coughlin i sur., 2016), kod kronične shizofrenije (Al-Hakeim i sur., 2016; Balõtšev i sur., 2017; Lee i sur., 2017; Lin i sur., 1998; Maes i sur., 2000; Zhang i sur., 2005), čak i kod starijih bolesnika koji imaju simptome duže od 35 godina (Schmitt i sur., 2005). Nadalje, određena istraživanja su pokazala da trajanje bolesti nije povezano sa serumskim vrijednostima IL-6 (Zhang i sur., 2005).

Mjerenje koncentracije CRP –a u krvi pouzdan je pokazatelj kronične upale izazvane infektivnim i drugim upalnim uzročnicima. Povećana koncentracija serumskog CRP-a povezana je s kroničnom infekcijom i upalnim stanjima kao i s povećanim rizikom za pojavu upalnih kardiovaskularnih bolesti (Lowe., 2005). Kod nekih do sada objavljenih istraživanja utvrđena je povišena koncentracija CRP-a kod shizofrenih bolesnika u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu (Garcia–Rizo i sur., 2012; Maes i sur., 1997). Nedavna meta-analiza potvrdila je također povišenu koncentraciju CRP-a kod bolesnika sa shizofrenijom (Miller i sur., 2011). Povišena razina CRP-a (≥ 5 mg/L) povezuje se i s težim simptomima shizofrenije (Fan i sur., 2007), kao i s većim oštećenjem kognitivnih funkcija (Dickerson i sur., 2007; 2012). Navedene spoznaje sugeriraju da je aktivacija imunološkog sustava prisutna i na početku bolesti i tijekom svih stadija bolesti.

Na temelju navedenih spoznaja pretpostavili smo da će i u našem istraživanju seropozitivni ispitanici sa shizofrenijom imati povišene vrijednosti i CRP-a i IL-6 u odnosu na seronegativne ispitanike.

Dobiveni rezultati pokazali su da je koncentracija CRP-a u serumu značajno povišena (≥ 5 mg/L) i kod seropozitivnih (75.81%) i kod seronegativnih ispitanika (88.84%) , što se podudara s podacima nekih do sada objavljenih istraživanja o povišenim vrijednostima CRP-a kod bolesnika sa shizofrenijom u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu (Garcia–Rizo i sur., 2012; Maes i sur., 1997; Miller i sur., 2011; Muller i sur., 2000).

Slično navedenom, u istraživanju na 200 neliječenih shizofrenih bolesnika u Egiptu nađena je povišena razina CRP-a u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu (Fawzi i sur., 2011). Istraživanja u Kuvajtu i Finskoj na liječenim bolesnicima sa shizofrenijom također su potvrdila povišene vrijednosti serumskog CRP-a (Akanji i sur., 2009; Suvisaari i sur., 2011), dok u istraživanju Suvisaarija i sur. kod shizoafektivnih bolesnika koncentracija CRP-a nije bila povišena (Suvisaari i sur., 2011).

Ipak, neki autori u svojim istraživanjima kod bolesnika sa shizofrenijom nisu našli povišene vrijednosti CRP-a (Fernandez-Egea i sur., 2009; Hope i sur., 2009). Mnoge prethodne studije koje su utvrdile povezanost povišenih razina CRP-a i shizofrenije nisu istraživale indeks tjelesne mase (BMI) i pušenje kod tih ispitanika. Poznato je da bolesnici sa shizofrenijom imaju veću prevalenciju pušenja u odnosu na zdravu populaciju i da često imaju povišen BMI (de Leon i sur., 2005; Megna et al., 2011) kao pokazatelj pretilosti i potencijalnog kardiometaboličkog rizika. Rezultate nekih studija trebalo bi ozbiljnije razmotriti s obzirom na dobivenu povezanost povišenih vrijednosti CRP-a i BMI (Park i sur ., 2005; Yudkin i sur., 1999) kao i CRP-a i pušenja (Wannamethee i sur., 2005).

U našem istraživanju, kod obje skupine ispitanika, dobili smo rezultate da je među njima više pušača (seropozitivni 67.27% vs. seronegativni 68.00%), dok im je BMI (25.86 vs 26.38) u kategoriji blage pretilosti tako da postoji mogućnost da je veća prevalencija pušača kod naših ispitanika i blaga pretilost u obje skupine doprinijela povišenim vrijednostima CRP-a.

Za razliku od CRP-a, koncentracija IL-6 u obje skupine ispitanika sa shizofrenijom bila je u referentnom laboratorijskom rasponu, odnosno nije bila povišena. Prije više od 20 godina prvi puta je otkriveno da infekcija TG u mozgu zaraženih životinja potiče stvaranje citokina pa tako i IL-6 (Hunter i sur., 1992). Nakon toga, brojna istraživanja na animalnim modelima, u kulturama stanica i kod ljudi, potvrdila su snažan utjecaj toksoplazmoze na proupalne citokine. Na primjer, razina mRNA IL-6 bila je povišena u mozgu zaraženih miševa u odnosu na zdrave (Mahmoudvand i sur., 2016) dok je razina IL-6 bila povećana u dendritičkim stanicama slezene (Nam i sur., 2011) i astrocitima uzgojenim u kulturi mišjih stanica mozga (Fischer i sur., 1997). Nadalje, proizvodnja IL-6 u ekstravilnim stanicama trofoblasta bila je također povišena nakon infekcije (Guirelli i sur., 2015) kao i u kulturi ljudskih retinalnih pigmentnih stanica (Nagineni i sur., 2000).

Kod žena u ranom stadiju infekcije TG, a koje nisu mogle zatrudnjeti, otkrivena je dvostruko veća koncentracija IL-6 u odnosu na seronegativne žene (Matowicka-Karna i sur., 2009). Kod bolesnika sa shizofrenijom bez prethodne primjene lijekova kao i kod onih kod kojih postoji rizik od pojave mentalne bolesti te kod zdravih pojedinaca koji su bili TG seropozitivni, nađena je smanjena ekspresija receptora za IL-6 u cerebrospinalnoj tekućini (Hayes i sur., 2014). Meta-analiza 6 studija kod bolesnika sa shizofrenijom koji su doživjeli relaps (pogoršanje simptoma) bolesti, pokazala je u 5 studija povišenu koncentraciju IL-6 (Miller i sur., 2011).

Interesantno je da kod seropozitivnih bipolarnih afektivnih bolesnika s povišenim IL-6 nije nađena poveznica između TG infekcije i povišenja IL-6 (Hamdani i sur., 2013). No, prisustvo protutijela IgG na TG povezano je s povišenim serumskim vrijednostima IL-6 kod intravenskih ovisnika u odnosu na seronegativnu kontrolnu skupinu (Li i sur., 2010).

Naši podaci pokazuju da se srednje vrijednosti i CRP-a i IL-6 nisu značajno razlikovale između seropozitivnih i seronegativnih ispitanika. Mogući razlozi navedenih rezultata su činjenice da je CRP nespecifični pokazatelj upale i da se IL-6 aktivira u različitim upalnim stanjima i usprkos isključnih kriterija za određene somatske bolesti i stanja, moguće je da je kod određenog broja TG seronegativnih ispitanika bilo prisutno neko drugo latentno upalno stanje bez klinički manifestnih simptoma koje je doprinjelo gubitku razlika u koncentraciji CRP-a i IL-6 između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika.

Nadalje, utvrđena je značajna pozitivna korelacija između koncentracije CRP-a i bodova na InterSePT ljestvici za suicidalno ponašanje. U nekim je istraživanjima povezanost koncentracije CRP-a i suicidalnog ponašanja utvrđena u skupini psihijatrijskih pacijanata s depresijom (Gibbs i sur., 2016; Köhler-Forsberg i sur., 2017) i kod hospitaliziranih depresivnih pacijenata (Ekinci i Ekinci., 2017), ali nema podataka o povezanosti koncentracije CRP-a sa suicidalnošću u shizofreniji.

U ovom istraživanju utvrdili smo povezanost između koncentracije CRP-a i bodova na InterSePT ljestvici, što proširuje rezultate dobivene na depresivnim pacijentima na one oboljele od shizofrenije te potvrđuje pretpostavku da se povišene razine CRP-a mogu povezati sa suicidalnošću u različitim dijagnostičkim kategorijama.

S druge strane, nismo utvrdili povezanost koncentracije CRP-a sa refrakternošću, za razliku od Fond-a i sur. (Fond i sur., 2018). Naime, iako su utvrdili povezanost povišenih koncentracija CRP-a s terapijskom rezistencijom u shizofreniji (Fond i sur., 2018) koristili su drugačiju definiciju terapijske rezistencije u odnosu na naše istraživanje. Fond i sur. definirali su refrakternost kao primjenu klozapina te vrijednosti na PANSS ljestvici ≥ 70 (Fond i sur., 2018).

U našem istraživanju nismo utvrdili povezanost CRP-a sa depresivnim simptomima kod shizofrenije. Naši su rezutati u skladu sa onima od Fond-a i sur. (Fond i sur.,2016) koji također nisu utvrdili povezanost koncentracije CRP-a sa depresivnim simptomima kod shizofrenije, također mjerenima primjenom CDSS ljestvice. Ovi su autori utvrdili povezanost koncentracije CRP-a i uzimanja antidepresiva (Fond i sur., 2016). Međutim, za razliku od njih (Fond i sur., 2016), mi smo isključili pacijente koji su uzimali antidepresive. Prosječne vrijednosti CRP-a kod naših shizofrenih ispitanika bile više od prosječnih vrijednosti u općoj populaciji, što je u skladu s dobro utvrđenim činjenicama. Na primjer, nedavna analiza je potvrdila povezanost shizofrenije sa povišenim razinama CRP-a odnosno, upalom niskog stupnja (Wang i sur., 2017).

Zaključno, iako je u skupini seropozitivnih i u skupini seronegativnih ispitanika zabilježena značajno povišena koncentracija CRP-a u odnosu na referentni laboratorijski raspon, razlike u srednjim vrijednostima koncentracija CRP-a kao i IL-6 između ovih skupina nisu bile statistički značajne.

5.4. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s promjenama u koncentraciji serumskih lipida i ostalih metaboličkih parametara

Pojavom i primjenom tzv. novih (atipičnih) antipsihotika koji imaju različiti, ali značajan rizik za pojavu pretilosti kao i rizik za različite kardiometaboličke posljedice i metaboličke nuspojave započela su istraživanja u populaciji shizofrenih bolesnika istražujući odstupanja u pojedinim metaboličkim parametrima kao i u prevalenciji metaboličkog sindroma (MS). Rezultati su pokazali da su osobe oboljele od shizofrenije sklonije prekomjernoj tjelesnoj težini (Ananth i sur., 2004a) i da imaju nekoliko puta veći rizik za obolijevanje od šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opću populaciju (Leucht i sur., 2007a; Newcomer., 2004), te da kod njih prevalencija MS iznosi 32% (Mitchell i sur., 2011; 2013).

Međutim, postoji samo nekoliko istraživanja o povezanosti infekcije TG i koncentracije lipida u krvi. Jedna studija rađena kod seropozitivnih i seronegativnih trudnica nije našla razlike u vrijednostima triglicerida (Stűrchler i sur., 1987). Druga je studija izvjestila o postojanju povezanosti seropozitivnosti na TG i serumskih vrijednosti triglicerida i LDL kolesterola kod muškaraca oboljelih od shizofrenije (Flegr i sur., 2014), dok je u trećoj studiji kod bolesnika sa shizofrenijom nađena povezanost povećane koncentracije triglicerida i LDL kolesterola u serumu muškaraca, dok kod žena ta povezanost nije utvrđena (Flegr i sur., 2014). Mogući razlozi tome su razlike u prehrambenim navikama, tjelesnoj aktivnosti, vrsti antipsihotika koju su ispitanici dobivali i mali broj muških ispitanika (Flegr i sur., 2014).

U našem istraživanju, analizirajući rezultate seropozitivnih i seronegativnih ispitanika utvrdili smo da su se srednje vrijednosti glukoze i serumskih lipida (ukupnog, HDL i LDL kolestrola, te triglicerida) nalazile unutar referentnog laboratorijskog raspona, osim povišenih vrijednosti triglicerida utvrđenih kod seronegativnih ispitanika.

Uspoređujući obje grupe ispitanika seropozitivni ispitanici imali su više vrijednosti HDL kolesterola, niže vrijednosti triglicerida, omjera triglicerida i HDL kolesterola i tjelesne težine kao i značajno niže vrijednosti opsega bokova. Ostali mjereni parametri (vrijednost glukoze, LDL kolesterola, omjer LDL i HDL kolesterola, omjer triglicerida i LDL kolesterola, opseg struka i indeks tjelesne mase) nisu se značajno razlikovali između seropozitivnih i seronegativnih ispitanika. Mogući razlozi, koji bi objasnili dobivene razlike u obje skupine ispitanika sa shizofrenijom su njihove prehrambene navike, tjelesna aktivnost i vrsta antipsihotika koju su ispitanici dobivali.

Poznato je da bolesnici sa shizofrenijom imaju visoku prevalenciju nezdravih prehrambenih navika (Kim i sur., 2017) i da su skloni sjedećem načinu života. Naši ispitanici dobivali su standardiziranu, istu bolničku hranu i postoji mogućnost da su naši seropozitivni ispitanici tjelesno aktivniji u odnosu na seronegativne ispitanike. U prilog tome govori studija koje je pokazala da tokspolazmoza povećava tjelesnu aktivnost kod zaraženih štakora u odnosu na zdrave štakore (Webster., 1994) kao i nedavna studija koja je otkrila povišenu aktivnost kod miševa zaraženih TG (Eells i sur., 2015).

Nadalje, obje skupine naših ispitanika u trenutku uključivanja bile su na terapiji atipičnim antipsihoticima (klozapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin) koji u odnosu na tipične

antipsihotike (haloperidol, flufenazin itd.) imaju veći kardiometabolički potencijal. Kod obje skupine ispitanika nije bilo značajne razlike u trenutnoj dozi antipsihotika, izraženoj kao ekvivalent doze klorpromazina, ali su seropozitivni ispitanici češće tijekom ranijih liječenja dobivali klozapin, olanzapin, kvetiapin i risperidon.

Antipsihotici se značajno razlikuju u sklonosti djelovanja na serumske lipide. U animalnim modelima, olanzapin povisuje razinu serumskih triglicerida (Skrede i sur., 2016), dok haloperidol (Cai i sur., 2015) i aripiprazol (Cai i sur, 2015; Skrede i sur., 2016) nemaju učinka. Kod bolesnika s prvom psihotičnom epizodom, olanzapin također povisuje razinu triglicerida (Skrede i sur., 2016), ukupnog i LDL kolesterola (Misiak i sur., 2014), dok risperidon povisuje serumsku koncentraciju ukupnog i LDL kolesterola (Misiak i sur., 2014).

U našem uzorku ispitanika sa shizofrenijom, seropozitivni ispitanici češće su dobivali antipsihotike koji imaju veći potencijal za izazivanje hiperlipidemije odnosno primali su klozapin, olanzapin, risperidon i kvetiapin. U odnosu na studiju Pearce-a i sur. (Pearce i sur., 2012) osobe oboljele od unipolarne depresije imale su manju prevalenciju seropozitivnih ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike (Pearce i sur., 2012), dok su u našem istraživanju seropozitivni ispitanici imali su veći broj bodova na Calgary skali za depresivne simptome. S obzirom da je primjena antipsihotika nove generacije, poput olanzapina, kvetiapina i klozapina i nešto učinkovitija u liječenju depresivnih simptoma kod bolesnika sa shizofrenijom (Van Rooijen i sur., 2017), psihijatri koji su ranije liječili naše ispitanike možda su propisivali atipične anitpsihotike da bi umanjili njihove simptome depresije.

Usprkos tih saznanja, u našem istraživanju seropozitivni ispitanici imali su niže vrijednosti serumskih triglicerida i nisu imali odstupanja u koncentraciji drugih lipida u odnosu na seronegativne ispitanike. Naši rezultati mogli bi biti od kliničkog značaja, s obzirom da u našem istraživanju TG seropozitivni pacijenti imaju vrijednosti triglicerida niži od 1.7 mmol/l, a seronegativni pacijenti iznad gornje preporučene vrijednosti od 1.7 mmol/l.

Ostali dodatni lijekovi, kao što su antidepresivi (npr. inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)), mogu također povisiti vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola, triglicerida i glukoze kao i indeksa tjelesne mase i opsega struka kod bolesnika sa shizofrenijom ili bipolarnim afektivnim poremećajem (Fjukstad i sur., 2016). Međutim, u našu studiju nisu uključivani

bolesnici sa shizofrenijom koji su nedavno primali ili koji su na aktualnoj terapiji antidepresivima.

Tjelesna težina naših seropozitivnih ispitanika bila je niža u odnosu na težinu seronegativnih ispitanika. Dosadašnje spoznaje o mogućem utjecaju toksoplazmoze na tjelesnu težinu odnose se ili na smanjenje apetita ili na povećanje tjelesne aktivnosti. U prilog tome govore istraživanja na animalnim modelima kod kojih je dokazana smanjena tjelesna težina (Portugal i sur., 2008) i smanjen apetit (Shiel i sur., 2010), dok je smanjen apetit zabilježen kod 83% hospitaliziranih osoba (Nissapatorn i sur., 2005) tijekom akutne infekcije TG. Povećana tjelesna aktivnost dokazana je kod štakora inficiranih TG (Webster., 1994) kao i kod zaraženih miševa (Eells i sur., 2015).

Niže vrijednosti tjelesne težine kod shizofrenih seropozitivnih ispitanika mogle bi biti još jedan razlog za propisivanje antipsihotika s većim metaboličkim potencijalom, što se općenito i podudara sa propisivanjem tih antipsihotika bolesnicima s niskom tjelesnom težinom.

Vrijednosti indeksa tjelesne težine (BMI) kao pokazatelja prekomjerne tjelesne težine u obje skupine ispitanika u našem istraživanju bile su preko 25 (seropozitivni ispitanici 25.86 vs. seronegativni ispitanici 26.38) što govori o njihovoj blagoj pretilosti, ali bez statistički značajnih razlika između obje skupine ispitanika.

Prevalencija MS od 17% u ukupnom uzorku naših ispitanika iznanađujuće je niska u odnosu na druga istraživanja kod bolesnika koji su primali neki od atipičnih antipsihotika, posebno na one liječene klozapinom (51.9%), olanzapinom (28.2 %) i risperidonom (27.9 %) (Mitchell i sur., 2015).

S obzirom da dob, trajanje same bolesti kao i liječenje s određenim vrstama antipsihotika povećavaju rizik i vjerojatnost pojave MS kod shizofrenih bolesnika (Mitchell i sur., 2015), pacijenti u našem istraživanju bili su još manje skloni razvoju MS. Niža prevalencija MS primjećena u našem uzorku mogla bi biti povezana sa užim kriterijima za uključivanje u istraživanje.

Zaključno, analizirajući metaboličke razlike između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika u našem istraživanju utvrdili smo statistički značajno više vrijednosti HDL

kolesterola te statistički značajno niže vrijednosti triglicerida i omjera triglicerida i HDL kolestrola i tjelesne težine kao i značajno niže vrijednosti opsega bokova kod TG seropozitivnih ispitanika u odnosu na TG seronegativne ispitanike sa shizofrenijom.

5.5. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s depresivnošću, suicidalnošću, agitacijom i kognitivnim funkcijama ispitanika sa shizofrenijom

Brojna istraživanja pokazala su da osobe koje boluju od shizofrenije imaju veći rizik za suicidalno ponašanje i počinjenje suicida. Prema nekim autorima rizik suicida kod bolesnika sa shizofrenijom viši je nakon pojave prvih psihotičnih simptoma i tijekom prvih 5-10 godina liječenja (Funahashi i sur., 2000; Palmer i sur., 2005) dok se najvećim rizikom za suicid smatraju boravak na bolničkom liječenju i period narednih 6 mjeseci nakon otpusta s bolničkog liječenja (Funahashi i sur., 2000; Qin i sur., 2000). Povećani rizik prisutan je kod mlađih muškaraca sa shizofrenijom koji su neoženjeni, nezaposleni, depresivni i socijalno izolirani (Modestin i sur., 1992; Pinikahana i sur., 2003) kao i kod bolesnika sa shizofrenijom bez odgovarajuće obiteljske i socijalne potpore (Breier i sur., 1984).

Podaci prevalencije suicida kod shizofrenih bolesnika vrlo su različiti. Prema jednom dugogodišnjem istraživanju iz devedesetih godina prošlog stoljeća stopa suicida među bolesnicima sa shizofrenijom iznosila je 10-13% (Caldwell i sur., 1990), dok noviji podaci na temelju meta-analiza, govore o stopi od 4.9% (Palmer i sur., 2005).

Neurobiologija suicida povezuje se s promjenama u različitim neurotransmitorskim sutavima (serotoninergičkim, dopaminergičkim, GABA-ergičkim i noradrenergičkim), s promjenama u neuroendokrinim sustavima (os HHN) kao i s razinom kolesterola (Joiner., 2005; Mann., 2003). Osim neurobiološke i genetske osnove, ostali čimbenici rizika za suicidalno ponašanje su mlađa dob, nezaposlenost, manja stručna sprema, shizofrenija, bolesti ovisnosti, poremećaji iz sfere raspoloženja i poremećaji kontrole impulsa (Nock i sur., 2008).

Iako točan uzročno-posljedični mehanizam nije razjašnjen, dosadašnja istraživanja pokazala su i poveznicu između suicidalnosti i infekcije TG kod zdrave populacije (Postolache i sur., 2010) kao i utjecaj toksoplazmoze na kognitivne funkcije i bihevioralne osobine zdrave populacije (Dalimi i sur., 2012; Flegr 2013a).

Rezultati našeg istraživanja, pokazuju nominalno visoku stopu pokušaja suicida od 20% (22/110) unutar skupine seropozitivnih ispitanika u prilog čemu govori i veći broj bodova na InterSePT ljestvici za suicidalno ponašanje koji je viši nego kod seronegativih ispitanika, tako da seropozitivni ispitanici imaju i statistički značajno veći postotak suicida među članovima svoje obitelji kao i veći broj bodova na Calgary ljestvici za depresivne simptome.

Nekoliko studija je istraživalo povezanost TG infekcije sa suicidalnošću. Općenito, naši rezultati proširuju dosadašnje spoznaje o povezanosti toksoplazmoze i suicidalnosti u različitim populacijama. Jedna studija koja je obuhvatila 250 shizofrenih pacijenata nije utvrdila razlike u učestalosti pokušaja suicida u prethodnih godinu dana između seropozitivnih i seronegativnih pacijenata (Fond i sur., 2018). Međutim ovi pacijenti su za razliku od naše populacije, bili klinički stabilni (što je vidljivo i po prosječnoj vrijednosti ukupnog PANSS-a od 71) i bili su u ambulantnom tretmanu (Fond i sur., 2018), što je jako različito od našeg uzorka, gdje je gotovo polovica pacijenata rezistentno na terapiju.

Nadalje, a za razliku od naših ispitanika, u spomenutoj studiji više od trećine pacijenata je dobivalo antidepresive (Fond i sur., 2018). Nadalje, depresija nije mjerena zasebnom ocjenskom ljestvicom, već samo kao podskala PANSS-a, prema kojoj nije bilo bodovnih razlika između seropozitivnih i seronegativnih pacijenti (Fond i sur., 2018). Međutim, kada su autori posebno analizirali pacijente koji su dobivali terapiju koja ima antitoksoplazmatsku aktivnost (flufenazin, haloperidol, levopromazin, loksapin, paliperidon, risperidon, tioridazin, zuklopentiksol i valproat), oni su u usporedbi s onima koji su dobivali terapiju sa zanemarivim antitoksoplazmatskim učinkom (amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, lamotrigin, litij, kvetiapin) imali manje depresivnih simptoma te rijeđe povišene razine CRP-a (Fond i sur., 2018).

Istraživanje Alvarado-Esquivela i sur., slično našim rezultatima, nije pokazalo razlike u prevalenciji seropozitivnosti između psihijatrijskih pacijenata sa i bez pokušaja suicida (Alvarado-Esquivel i sur., 2013). Međutim, seropozitivni pacijenti koji su pokušali suicid imali su više vrijednosti IgG u odnosu na seropozitivne ispitanike koji nisu pokušali suicid (Alvarado-Esquivel i sur., 2013).

Prisutnost IgG na TG nije bila povezana sa pokušajima suicida u anamnezi unutar velike skupine od čak 950 osoba oboljelih od shizofrenije (Okusaga i sur., 2011). Međutim, kada su

autori podijelili ovu skupinu po dobi, osobe koje su pokušale suicid češće su bile seropozitivne, no samo u podskupini mlađoj od 38 godina (Okusaga i sur., 2011). Međutim, aktualna suicidalnost i depresivnost nisu mjereni (Okusaga i sur., 2011). Zanimljivo je da seropozitivnost nije bila povezana s prisutnošću mačaka u kućanstvu, a što se tiče prehrane, jedino je utvrđena povezanost s konzumacijom zmijskog mesa (Alvarado-Esquivel i sur., 2013).

Jedna je studija čak i utvrdila nižu učestalost TG seropozitivnosti u muškaraca sa shizofrenijom koji su pokušali suicid (Ansari-Lari i sur., 2017). Međutim, valja napomenuti da je studija obuhvaćala samo 70-ak muškaraca i nije primijenila nikakve ocjenske ljestvice (Ansari-Lari i sur., 2017). S druge strane, žrtve suicida su imale veću prevalenciju IgG antitijela na TG od kontrolne skupine, ali samo unutar dobne skupine od 38-58 godina (Samojłowicz i sur., 2016).

Ove studije, osim što se razlikuju po dijagnostičkim kategorijama i mjerenjem suicidalnosti, treba promatrati i u svjetlu populacije u kojoj su provedena istraživanja. Tako na primjer, za razliku od naše populacije, populacije istraživane u studijama napravljenim od strane Alvarado-Esquivel-a i sur. (2013) (Meksiko) te Bak-a i sur. (2018) (Južna Koreja), imale su značajno nižu prevalenciju infekcije TG, dok je Francuska populacija (Fond i sur., 2018), imala višu prevalenciju infekcije TG u ispitanika nego naš uzorak. Poljska je populacija imala sličnu prevalenciju antitijela protiv TG kao i naša populacija (Samojłowicz i sur., 2016).

U našem istraživanju relativno visoka stopa pokušaja suicida, viša stopa depresivnih simptoma na Calgary skali za depresivne simptome, ali i visoka stopa pokušaja suicida u obitelji odnosno genetska predispozicija za suicid kod seropozitivnih ispitanika sa shizofrenijom, zajedno upućuju na visok rizik za pokušaj suicida. Prisustvo depresivnih simptoma, ali i rizik za suicidalno ponašanje kod seropozitivnih ispitanika može se povezati sa nešto nižim, iako ne i statistički značajnim, vrijednostima trombocitnog serotonina u istoj skupini u odnosu na seronegativne ispitanike sa shizofrenijom. Naime, u neurobološkoj podlozi suicida važni pokazatelji suicidalnog rizika su promjene u koncentraciji i funkciji serotoninergičkog sustava kao i promjene u koncentraciji lipida u krvi, posebno kolesterola. Općenito se od promjena u serotonergičkom sustavu, najčešće istražuju serotoninski prijenosnik i serotoninski receptori, kao i enzimi uključeni u sintezu (triptofan hidroksilaza) i razgradnju serotonina (MAO-A i MAO-B) (Pompili i sur., 2007).

Nadalje, vrijednosti ukupnog kolesterola u našem istraživanju kod ispitanika sa shizofrenijom bile su unutar referentnog raspona, ali nešto viših koncentracija kod seropozitivnih ispitanika u odnosu na seronegativne bolesnike. Iako je poželjno da vrijednosti serumskog kolesterola budu unutar referentnog raspona zbog utjecaja na razvoj metaboličkog sindroma, niže vrijednosti kolesterola utječu na bihevioralne osobine odnosno na suicidalno i agresivno ponašanje. Većina studija utjecaja koncentracije kolesterola pokazale su povezanost snižene koncentracije kolesterola i suicidalnog ponašanja (Ellison i sur., 2001; Muldoon i sur., 1990; Partonen i sur., 1999), dok su neke studije pokazale da utjecaja nema (Smith i sur., 1992) odnosno pokazale su čak i suprotni učinak (Tanskanen i sur., 2000). Studije provedene u Hrvatskoj povezuju niske vrijednosti serumskog kolesterola i suicidalnog ponašanja kod prvih psihotičnih epizoda (Marčinko i sur., 2007), kod muških shizoafektivnih bolesnika (Marčinko i sur., 2008) i kod muških bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem (Vuksan-Ćusa i sur., 2009).

Lipidi, a samim time i kolesterol, važan su sastavni dio membrane neurona. Kolesterol je ne samo glavni aktivni membranski sterol koji utječe na rast stanice, na funkciju drugih membranskih proteina i predstavlja glavnu sastavnicu mijelina (Chattopadhyyay i sur., 2007), nego utječe i na ekspresiju raznih receptora i prijenosnika . Zbog manjka kolesterola dolazi do promjene u mikroviskoznosti membrane što utječe na funkciju neurotransmitorskih sustava, posebno na serotoninergički sustav (Engelberg., 1992) putem smanjene izloženosti serotoninskih receptora na površini membrane (Vevera i sur., 2003).

Nadalje, u našem istraživanju kod seropozitivnih ispitanika postojala je veća stopa primjene atipičnih antipsihotika među kojima je i klozapin. Klozapin ima potencijal smanjivanja suicidalnog ponašanja kod shizofrenih bolesnika (Meltzer i sur., 2003) i jedini je antipsihotik registriran od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA - Food and Drug Administration) i Europske medicinske agencije (EMA – European Medicine Agency) za smanjenje rizika od suicida, čime bi se mogla objasniti češća primjena klozapina u terapijske svrhe kod seropozitivnih shizofrenihbbolesnika.

Pretragom dostupne literature, nismo pronašli niti jednu studiju koja bi uspoređivala TG seropozitivnost i depresivnost u oboljelih od shizofrenije mjerenu pomoću CDSS ljestvice. Iako nije bilo razlike u učestalosti ranijih pokušaja suicida između skupine naših seropozitivnih i seronegativnih pacijenata, ovi rezultati nadalje ukazuju da bolesnici, oboljeli od shizofrenije

koji imaju latentnu infekciju sa TG, mogu imati veći suicidalni rizik, jer imaju veću aktualnu suicidalnost i depresivnost. Naime, depresivnost, aktualna suicidalnost i prisutnost suicida u obitelji povisuju suicidalni rizik kod shizofrenih bolesnika.

Na PANSS podljestvicama za agresivno ponašanje (agitaciju) i kognitivne funkcije srednje vrijednosti bodova u obje skupine naših ispitanika bile su približno istih vrijednosti, bez statistički značajnih razlika.

U neurobiološkoj podlozi i agresivnog i impulzivnog ponašanja, kao i kod suicidalnog ponašanja, može se nalaziti snižena koncentracija serumskog kolesterola, bilo zbog smanjene sinteze serotonina uslijed smanjenog unosa triptofana (Salter, 1992) ili zbog smanjene izloženosti serotoninskih receptora (Vevera i sur., 2003), a samim time i smanjenog vezanja serotonina na receptore. Na niže vrijednosti kolesterola kod bolesnika sa shizofrenijom zasigurno utječu i njihove loše i nekvalitetene prehrambene navike.

5.6. Povezanost prisutnosti protutijela na parazit *Toxoplasma gondii* (TG) s terapijskim odgovorom u ispitanika sa shizofrenijom

Usprkos dostupnosti i primjeni različitih antipsihotika u liječenju shizofrenije, prema nekim istraživanjima oko 30% shizofrenih bolesnika refrakterno je na terapiju (Essock i sur., 1996; Teo i sur., 2013). Neke studije izvjestile su i o većem postotku terapijski rezistentnih bolesnika sa shizofrenijom od čak 42% (Hassan i sur., 2015). Kod terapijski rezistentnih bolesnika viši je udio pušača (56%), konzumacije alkohola (51%), uporabe droga (51%) , suicidalnog ponašanja (44%), lošija im je kvaliteta života (Kennedy i sur., 2017) i bolnička liječenja im traju duže (Holub i sur., 2013).

Kod bolesnika sa shizofrenijom komorbiditeti poput konzumacije alkohola i droga, poremećaji osobnosti i raspoloženja, opsesivno-kompulzivni poremećaj (Dold i sur., 2014), dugotrajni psihosocijalni stresori poput siromaštva i nedostatka potpore obitelji i šire zajednice (Mizrahi i sur., 2012) mogu doprinjeti terapijskoj rezistenciji.

Prema nekim istraživanjima trećina bolesnika liječena je subterapijskim dozama lijekova (McCutcheon i sur., 2015), dok je četvrtina bolesnika liječena klozapinom primala dozu lijeka ispod praga terapijske učinkovitosti (Rajkumar i sur., 2013) što može dovesti do neistinitog,

višeg postotka refrakternosti negoli je zaista prisutan. Kontinuitet uzimanja lijekova neophodan je za poboljšanje odnosno stišavanje simptoma bolesti. Bolesnici sa shizofrenijom često prestaju s uzimanjem lijekova, zbog nedovoljnog uvida i kritičnosti prema bolesti, komorbiditetne ovisnosti o alkoholu ili drogama i općenito neprijateljskog stava prema terapeutu i samom liječenju (Czobor i sur., 2015) ili zbog pojave neugodnih nuspojava, što opet može doprinjeti neodgovarajućim podacima o terapijskoj rezistenciji.

Od 210 ispitanika u našem istraživanju, refrakternih bolesnika bilo je 47.61% (100/210), a nerefrakternih 52.38% (110/210). Dobiveni podaci o refrakternosti slični su podacima istraživanja na uzorku od 186 ispitanika s rezultatom od 42% refrakterna shizofrena bolesnika (Hassan i sur., 2015), ali kojima nije rađena serologija na TG. Promatrajući udio seropozitivnih ispitanika među refrakternim i nerefrakternim ispitanicima 70% (70/100) refrakternih ispitanika bilo je seropozitivno, dok je među nerefrakternim ispitanicima 36.36% (40/110) bilo seropozitivno na TG. Dobiveni podaci pokazuju značajnu pozitivnu povezanost između toksoplazmoze i terapijske rezistencije (refrakternosti) u našem uzorku ispitanika oboljelih od shizofrenije.

Nadalje, u našem istraživanju, visok postotak refrakternih bolesnika (47.61%) i visok postotak seropozitivnih bolesnika (70%) među refrakternim bolesnicima, možda se može objasniti promjenama u dopaminskom i glutamatnom sustavu u SŽS kao i neurodegeneraciji SŽS (Gillespi i sur., 2017), što je primjećeno i kod refrakternih bolesnika i kod infekcije s TG (Parlog i sur., 2015).

Post-mortem analize otkrile su visoku aktivnost tirozin hidroksilaze, enzima koji katalizira sintezu dopamina, u supstanciji nigri refrakternih pacijenata sa shizofrenijom (Schoonover i sur., 2017). Postoje i dokazi da infekcija TG povisuje dopaminergičku funkciju in vitro (Martin i sur., 2015) i u mozgu miševa (Xiao i sur., 2014). Osim toga, otkriveno je i da terapijski rezistentni bolesnici sa shizofrenijom imaju povećanu koncentraciju glutamata u prednjem cingularnom korteksu (David i sur., 2016), s posljedičnom pojačanom osjetljivošću glutamatnih neurona (Haroon i sur., 2012).

Također, refrakterni bolesnici sa shizofrenijom, u usporedbi s bolesnicima koji reagiraju na prvu primjenu antipsihotika, imaju smanjenu količinu sive moždane tvari u pojedinim regijama mozga (Anderson i sur., 2015). Isto tako, kod zaraženih miševa primjećeno je i smanjenje gustoće dendritičkih vlakana u frontalnom korteksu u usporedbi s nezaraženim miševima

(David i sur., 2016). Kod miševa s kroničnom infekcijom TG uočeno je da im je mozak manji nego kod kontrolne skupine, da imaju blagu do umjerenu upalu parenhima, da su im povećane moždane komore i da im je mozak manje težine zbog gubitka moždanog tkiva (Hermes i sur., 2008). S obzirom da u našem istraživanju nismo mjerili koncentracije dopamina i glutamata i nismo određivali biljege neurodegeneracije, potrebna su daljnja istraživanja spomenutih neurotransmitora i promjena u mozgu koja bi mogla rasvijetliti povezanost infekcije TG i terapijske rezistencije u ispitanika sa shizofrenijom.

Nadalje, u našem istraživanju refrakterni i nerefrakterni ispitanici značajno se razlikuju u srednjim vrijednostima prosječne dobi, radnom statusu, hereditetu psihičkih bolesti, uporabi alkohola, broju hospitalizacija i dužini liječenja. Refrakterni ispitanici su stariji u prosjeku 9 godina, u prosjeku se 10 godina duže liječe i imaju veći broj hospitalnih liječenja u usporedbi sa nerefrakternim ispitanicima. Dobiveni podaci podudaraju se sa rezultatima dosadašnjih studija koje su pokazale da terapijski rezistentni shizofreni bolesnici sa shizofrenijom imaju viši broj bodova na PANSS skali opće psihopatologije i uzimaju više doze antipsihotika (De Bartolomeis i sur., 2013). Ranije studije su također pokazale da većina refrakternih bolesnika sa shizofrenijom živi u ruralnoj sredini (Wimberley i sur., 2016a), imaju veći broj hospitalizacija (Martin i sur., 2016), bolest im duže traje (Teo i sur., 2013) i imaju veću prevalenciju uzimanja klozapina (Teo i sur., 2013).

Promatrajući podatke za radni status, 48% refrakternih ispitanika je u mirovini, dok je 65% nerefrakternih nezaposleno. Navedeni podaci ukazuju na već poznatu činjenicu da je shizofrenija, svojim ranim početkom u mlađoj dobi, kroničnim tijekom, mogućim relapsima bolesti s posljedičnim hospitalnim liječenjima i stigmom same bolesti, onesposobljavajuća i teška bolest koja dovodi do radne i profesionalne nesposobnosti.

Također, 78% refrakternih i 90% nerefrakternih ispitanika je neoženjeno. S obzirom da se shizofrenija pojavljuje kod muškaraca ranije nego kod žena, sama bolest, česta bolnička liječenja i relapsi bolesti, doprinose nemogućnosti stvaranja vlastite obitelji.

Promatrajući broj bodova na PANSS ljestvici i sve tri podljestvice PANSS-a, refrakterni ispitanici imaju veći broj bodova na svim skalama, osim na pozitivnoj podljestvici, što se podudara s podacima već spomenutog istraživanja De Bartolomeisa i sur., prema kojem refrakterni bolesnici sa shizofrenijom imaju veći broj bodova na PANSS ljestvici opće

psihopatologije (De Bartolomeis i sur., 2013). Također, značajno viši broj bodova na CGI-S ljestvici kod refrakternih u odnosu na nerefrakternih ispitanike također je pokazatelj njihove teže kliničke slike.

Zaključno, kod ispitanika refrakternih na terapiju viši je udio seropozitivnih ispitanika, duže se psihijatrijski liječe, češće su bolnički liječeni i imaju težu kliničku sliku u odnosu na nerefrakterne ispitanike sa shizofrenijom.

5.7. Prednosti i nedostaci istraživanja

Nedostaci naše studije su dizajn presječnog istraživanja koji onemogućuje utvrđivanje uzročno-posljedične povezanosti, retrospektivno određivanje terapijske rezistencije i nedostatak kontrolne skupine. Podaci o tjelesnoj aktivnosti, apetitu i prehrambenim navikama nisu prikupljani niti su mjerene koncentracije antipsihotičnih lijekova u krvi ispitanika. Naši podaci ne mogu se primijeniti na žene oboljele od shizofrenije, pacijente sa prvom psihotičnom epizodom i na one koji nisu nikada uzimali lijekove, pacijente u vanbolničkom tretmanu koji su u stabilnoj remisiji bolesti, kao i na pacijente sa značajnim komorbiditetnim bolestima.

Prednosti studije su da su ispitanici pažljivo odabrana, etnički homogena skupina bijelaca muškog roda koji su u trenutku uključivanja bili na bolničkom liječenju. Sve ispitanike intervjuirano je i procjenjivao isti ispitivač. Studija ima odgovarajuću statističku snagu i veličinu uzorka.

6. ZAKLJUČAK

U našem istraživanju, istraživane su razlike sociodemografskih, kliničkih, biokemijskih, metaboličkih i bihevioralnih parametara između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom, te je utvrđeno slijedeće:

1. U usporedbi sa TG seronegativnim ispitanicima, TG seropozitivni bolesnici su statistički značajno stariji, češće žive na selu, rjeđe su ranije uzimali psihoaktivne tvari, te imaju veći hereditet za psihičke, a manji za somatske bolesti.

2. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u stručnoj spremi, bračnom i radnom statusu, kao ni u učestalosti konzumacije cigareta i alkohola, između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom.

3. TG seropozitivni bolesnici imaju statistički značajno veći broj bolničkih liječenja, značajno su duže u psihijatrijskom tretmanu, mnogo češće su refrakterni na terapiju, te češće uzimaju atipične antipsihotike poput klozapina, olanzapina, risperidon i kvetiapina.

4. Statistički značajne razlike između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika nisu utvrđene u dobi početka bolesti, u vrijednostima na CGI-S i PANSS ljestvici (ukupni broj bodova, broj bodova na pozitivnoj, negativnoj ljestvici i ljestvici opće psihopatologije), kao ni u dozama primljenih antipsihotika izraženih kao ekvivalent klorpromazina.

5. Koncentracija trombocitnog serotonina i aktivnost trombocitne MAO-B nisu se statistički značajno razlikovale između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom.

6. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u koncentraciji CRP-a i IL-6 između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika .

7. TG seropozitivni bolesnici sa shizofrenijom imaju statistički značajno više serumske koncentracije HDL kolesterola, značajno niže koncentracije triglicerida u serumu, značajno niži omjer triglicerida i HDL kolesterola, te značajno manji opseg bokova i tjelesnu težinu, u usporedbi sa TG seronegativnim ispitanicima.

8. Između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika nisu utvrđene statitički značajne razlike u koncentraciji glukoze u krvi, u serumskim koncentracijama ukupnog i LDL kolesterola, u omjeru LDL i HDL kolesterola, omjeru ukupnog i LDL kolesterola, kao niti u opsegu struka, indeksu tjelesne mase (BMI), te u učestalosti metaboličkog sindroma.

9. TG seropozitivni ispitanici sa shizofrenijom imaju u svojoj obitelji statistički značajno veći broj pokušaja suicida, te imaju značajno viši broj bodova na CDSS ljestvici za depresivnost i na InterSePT ljestvici za suicidalno ponašanje, u usporedbi sa TG seronegativnim ispitanicima.

10. Statistički značajne razlike između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika nisu utvrđene u broju pokušaja suicida, u broju bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju odnosno agresivnost, kao ni u broju bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije.

S obzirom da je rezistencija na terapiju jedan od gorućih i uvijek aktualnih problema u liječenju bolesnika sa shizofrenijom, u našem smo istraživanju dodatno istražili razlike sociodemografskih i kliničkih biokemijskih, metaboličkih i bihevioralnih parametara parametara između refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom, te je utvrđeno slijedeće:

11. U usporedbi sa nerefrakternim ispitanicima, refrakterni bolesnici sa shizofrenijom su statistički značajno češće TG seropozitivni, značajno stariji, značajno češće umirovljeni, te imaju veći hereditet za psihičke bolesti, ali značajno rjeđe konzumiraju alkohol.

12. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u stručnoj spremi, bračnom statusu, sredini u kojoj žive, u učestalosti konzumacije cigareta i droga, kao niti u hereditetu za somatske bolesti, između refrakternih i nerefrakternih ispitanika.

13. Refrakterni bolesnici sa shizofrenijom imaju statistički značajno veći broj bolničkih liječenja, značajno su duže u psihijatrijskom tretmanu, imaju značajno veći broj bodova na CGI-S i PANSS ljestvici (ukupni broj bodova, broj bodova na negativnoj ljestvici i ljestvici opće psihopatologije), kao i značajno veći broj bodova na CDSS ljestvici za depresivnost, u usporedbi sa nerefrakternim ispitanicima.

14. Statistički značajne razlike između refrakternih i nerefrakternih ispitanika nisu utvrđene u dobi prvih simptoma bolesti, trajanju neliječene bolesti, u vrijednostima na PANSS pozitivnoj ljestvici, kao ni u dozama primljenih antipsihotika izraženih kao ekvivalent klorpromazina.

15. Vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina i aktivnosti trombocitne MAO-B između refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom također se nisu značajno razlikovale.

16. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u koncentraciji CRP-a i IL-6 između refrakternih i nerefrakternih ispitanika.

17. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u koncentraciji glukoze, ukupnog, LDL i HDL kolesterola, triglicerida, omjeru LDL/HDL kolesterola, omjeru ukupni kolestrol/HDL omjeru trigliceridi/HDL, tjelesnoj težini, opsegu struka, opsegu bokova, indeksu tjelesne mase, kao ni u učestalosti MS između refrakternih i nerefrakternih ispitanika.

18. Utvrđene su statistički značajne razlike u broju dosadašnjim pokušaja suicida u obitelji, broju bodova na CDSS ljestvici za depresivnost, kao i u broju bodova na PANSS-COGN podljestvici za kognitivne funkcije između refrakternih i nerefrakternih ispitanika.

19. Nije bilo značajne razlike u povijesti suicidalnog ponašanja, broju bodova na InterSePT ljestvici za suicidalno pošanjanje, kao ni u broju bodova na PANSS-ESC podljestvici za agitaciju (agresivnost) između refrakternih i nerefrakternih ispitanika sa shizofrenijom.

Zaključno podaci našeg istraživanja upućuju da u usporedbi sa TG seronegativnim ispitanicima, TG seropozitivni bolesnici sa shizofrenijom imaju značajno težu kliničku sliku bolesti, karakteriziranu većim brojem bolničkih liječenja, značajno dužim psihijatrijskim tretmanom i značajno češćom refrakternošću na terapiju, koja predstavlja poseban izazov u liječenju shizofrenije. Međutim, s druge strane TG seropozitivni bolesnici sa shizofrenijom, usprkos starije dobi i češćeg uzimanja atipičnih antipsihotika koji potenciraju pojavu metaboličkog sindroma, imaju manju koncentraciju triglicerida u serumu, niži omjer triglicerida i HDL kolesterola, kao i manji opseg bokova i tjelesnu težinu, što upućuje na manji rizik razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, u usporedbi sa TG seronegativnim bolesnicima.

Također nisu utvrđene statistički značajne razlike između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika sa shizofrenijjom u koncentraciji trombocitnog serotonina kao niti u aktivnosti trombocitne MAO-B. Nadalje, iako su koncentracije CRP-a bile povišene u svih bolesnika sa shizofrenijom, u odnosu na referentni laboratrijski raspon, nisu utvrđene statistički značajne razlike u koncentraciji upalnih čimbenika CRP-a i IL-6 između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom.

Zbog presječnog dizajna studije nemoguće je zaključiti je li infekcija TG izravno ili neizravno utjecala na utvrđene razlike između TG seropozitivnih i TG seronegativnih ispitanika sa shizofrenijom, te su potrebna daljna istraživanja koja će dodatno razjasniti povezanost infekcije TG sa kliničkom slikom, biokemijskim pokazateljima, metaboličkom profilom i bihevioralnim osobinama oboljelih od shizofrenije.

7. LITERATURA

1. Aas M, Djurovic S, Athanasiu L, Steen NE, Agartz I, Lorentzen S, Sundet K, Andreassen OA, Melle I (2012) Serotonin transporter gene polymorphism, childhood trauma, and cognition in patients with psychotic disorders. Schizophr Bull 38:15–22.
2. Abell CV, Kwan SV (2001) Molecular characterization of monoamine oxidases A and B. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 65:129-156.
3. Addington, J, Schissel B, (1990) A depression rating scale for schizophrenics. Sch Res.3 247-251.
4. Aghajanian GK, Marek GJ (2000) Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. Brain Res Brain Res Rev 31(2-3):302-312.
5. Ajzenberg D, Cogne N, Paris L, Bessières MH, Thulliez P, Filisetti D, Pelloux H, Marty P, Dardé ML (2002) Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. J Infect Dis 186:684-689.
6. Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR (2009). Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients.Psychiatry Res. 169 (1):56-61.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2005) IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. Lancet 366:1059-1062.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2006) Metabolic syndrome - a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 23(5):469-480.
9. Alemany S, Goldberg X, van Winkel R, Gastó C, Peralta V, Fañanás L (2013) Childhood adversity and psychosis: examining whether the association is due to genetic confounding using a monozygotic twin differences approach. Eur Psychiatry 28:207-212.
10. Al-Hakeim HK, Al-Rammahi DA, Al-Dujaili AH (2015) IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNFα proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation.J Affect Disord 182:106-114.

11. Alvarado-Esquivel C Sánchez-Anguiano LF, Arnaud-Gil CA, López-Longoria JC, Molina-Espinoza LF, Estrada-Martínez S, Liesenfeld O, Hernández-Tinoco J, Sifuentes-Álvarez A, Salas-Martínez C (2013) *Toxoplasma gondii* infection and suicide attempts: a case-control study in psychiatric outpatients.J Nerv Ment Dis 201(11):948-952.

12. Alvarado-Esquivel C, Urbina-Álvarez JD, Estrada-Martínez S, Torres-Castorena A, Molotla-de-León G, Liesenfeld O, Dubey JP (2011) *Toxoplasma gondii* infection and schizophrenia: A case control study in a low Toxoplasma seroprevalence Mexican population. Parasitol Int 60:151-155.

13. 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.

14. American Psychiatric Association (APA) (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. American Psychiatric Press,Washington, DC.

15. Amminger GP, McGorry PD, Berger GE, Wade D, Yung AR, Phillips LJ, Harrigan SM, Francey SM, Yolken RH (2007) Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk for psychosis. Biol Psychiatry 61:1215-1217.

16. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S (2004a) Side effects of atypical antipsychotic drugs. Curr Pharm Des 10: 2219-2229.

17. Ananth J,Venkatesh R, Burgoyne K, Gadasalli R, Binford R, Gunatilake S (2004b) Atypical antipsychotic induced weight gain: pathophysiology and management. Ann Clin Psychiatry 16: 75-85.

18. Anderson VM, Goldstein ME, Kydd RR, Russell BR (2015) Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 25;18(7).

19. Andreasen NC (1999) A unitary model of schizophrenia: Bleuler`s “fragmented phrene” as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry 56:781-787.

20. Andreasen NC (2010) The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. Dialogues Clin Neurosci 12(3):409-415.

21. Andreis I (2010) Imunologija. 7 izdanje. Zagreb. Medicinska naklada.

22. Ansari-Lari M, Farashbandi H, Mohammadi F (2017) Association of *Toxoplasma* gondii *infectio*n with schizophrenia and its relationship with suicide attempts in these patients.Trop Med Int Health 22(10):1322-1327.

23. Arias I, Sorlozono A, Villegas E, de Dios Luna J, McKenny K, Cervilla J, Gutierrez B, Guitierrez J (2012) Infectious agents associated with schizophrenia: A meta-analysis. Sch Res 136: 128-36.

24. Bak J, Shim SH, Kwon YJ, Lee HY, Kim JS, Yoon H, Lee YJ (2018) The Association between Suicide Attempts and *Toxoplasma gondii* Infection.Clin Psychopharmacol Neurosci 16(1):95-102.

25. Balciuniene J, Emilsson L, Oreland L, Pettersson U, Jazin EE (2002) Investigation of the functional effect of monoamino oxidase polymorphisms in human brain. Hum genet 110:1-7.

26. Balõtšev R, Koido K, Vasar V, Janno S, Kriisa K, Mahlapuu R, Ljubajev U, Parksepp M, Veiksaar P, Volke V, Lang A, Haring L, Zilmer M, Vasar E (2017) Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia.Eur Psychiatry 39:1-10.

27. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM (2004) High-sensitivity C-reactive protein : clinical importance. Curr Probl Cardiol 29:439-493.

28. Becker T, Kilian R (2006) Psychiatric services for people with severe mental illness across western Europe: what can be generalized from current knowledge about differences in provision, costs and outcomes of mental health care?. Acta Psychiatr Scand Suppl 429:9-16.

29. Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL (1991) Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. Arch Gen Psychiatry 48:996–1001.

30. Benros ME, Nielsen PR, Nordentof M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB (2011) Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. Am J Psychiatry 168:1303-1310.

31. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW (2000) Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. Proc R Soc Lond B 267:1591-1594.

32. Blouin M, Tremblay A, Jalbert ME (2008) Adiposity and eating behaviors in patients under second generation antipsychotics. Obesity (Silver Spring) 16: 1780-1787.

33. Bortolato M, Shih JC (2011) Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. Int Rev Neurobiol 100:13-42.

34. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A (2002) Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. Ophthalmology 109:869-878.

35. Bray NJ, Leweke FM, Kapur S, Meyer-Lindenberg A (2010) The neurobiology of schizophrenia: new leads and avenues for treatment. Curr Opin Neurobiol 20(6): 810-815.

36. Breier A, Astrachan BM (1984) Characterization of schizophrenics who commit suicide. Am J Psychiatry 141(2):206-9.

37. Brown AS, Susser ES (2002) In utero infection and adult schizophrenia. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 8:51-57.

38. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hudson J, Fergeson P (2000) Low HDL-cholesterol, agression and altered central serotonergic activity. Psych Res 93: 93-102.

39. Cai HL, Tan QY, Jiang P, Dang RL, Xue Y, Tang (2015) A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances.Transl Psych 5:e661.

40. Caldwell CB, Gottesman II (1990) Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. Schizophr Bull 16:571-859.

41. Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C, Aubert A, Higueret D, Barberger-Gateau P, Laye S, Fuchs D (2011) Chronic Low Grade Inflammation in the Elderly is Associated with Altered Tryptophan and Tyrosine Metabolism: Role in Neuropsychiatric Symptoms. Biol Psychiatry 70(2):175-182.

42. Carpenter LL, Anderson GM, Pelton GH, Gudin JA, Kirwin PD, Price LH, Heninger GR, McDougle CJ (1998) Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in healthy human subjects. Neuropsychopharmacology 19(1):26-35.

43. Carruthers VB, Suzuki Y (2007) Effects of *Toxoplasma gondii* infection on the brain. Schizophr Bull 33(3):745-751.

44. Casas JP, Shah T, Hingorani AD (2008) C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. J Inter Med 265:295-314.

45. Castell J, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R , Heinrich PC (1990) Acute phase response of human hepatocyte: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. Hepatology 12:1179-1186.

46. Catts VS, Fung SJ, Long LE, Joshi D, Vercammen A, Allen KM, Fillman SG, Rothmond DA, Sinclair D, Tiwari Y, Tsai SY, Weickert TW, Shannon Weickert C (2013) Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. Front Cell Neurosci 7:60.

47. Celik T, Kartalaci S, Aytas O, Akarsu GA, Gozukara H, Unul S (2015) Association between latent toxoplasmosis and clinical course of schizophrenia- continuons course disease is characteristic for *Toxoplasma gondii*-infected patients. Folia Parasitol 62.

48. Cesura AM, Pletscher A (1992) The new generation of monoamine oxidase inhibitors. Prog Drug Res 38:171-297.

49. Cetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namli MN (2007) Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with schizophrenia—preliminary findings in a Turkish sample. Schizophr Bull 33:789-791.

50. Chattopadhyay A, Paila YD (2007) Lipid–protein interactions, regulation and dysfunction of brain cholesterol. Biochem Biophys Res Commun 354:627–33.

51. Chen J, Bacanu SA, Yu H, Zhao Z, Jia P, Kendler KS, Kranzler HR, Gelernter J, Farrer L, Minica C, Pool R, Milaneschi Y, Boomsma DI, Penninx BW, Tyndale RF, Ware JJ, Vink JM, Kaprio J, Munafò M, Chen X (2016) Cotinine meta-analysis group, FTND meta-analysis group.Genetic Relationship between Schizophrenia and Nicotine Dependence. Sci Rep 6:256-271.

52. Cheng C, Chiu H, Loh E (2012) Association oft he ADRA1A gene and the severity of the metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 36: 205-210.

53. Chiarugi A, Calvani M, Meli E, Traggiai E, Moroni F (2001) Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. J Neuroimmunol 120 (1–2):190-198.

54. Choi SS, Lee HJ, Lim I, Satoh J, Kim SU (2014) Human astrocytes: secretome profiles of cytokines and chemokines. PloS One 9(4):e92325.

55. Ciranna L (2006) Serotonin as a modulator of glutamate and GABA mediated neurotransmission: imaliactions in physiological functions and in pathology. Curr Neuropharmacol 4:101-114.

56. Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan SY, Leventhal BL (1994) Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT2A receptor: identify with frontal cortex serotonin 5-HT2A receptor. J Neurochem 63:465-469.

57. Correll C, Frederickson A, Kane J, Manu P (2006) Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 67:575-83.

58. Correll C, Frederickson A, Kane J, Manu P (2008) Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. Bipolar Disord 10:788-797.

59. Coughlin JM, Wang Y, Ambinder EB, Ward RE, Minn I, Vranesic M, Kim PK, Ford CN, Higgs C, Hayes LN, Schretlen DJ, Dannals RF, Kassiou M, Sawa A, Pomper MG (2016) In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [(11)C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. Transl Psychiatry 6:e777.

60. Daher W, Plattner F (2010). Concerted action of two formins in gliding motility and host cell invasion by *Toxoplasma gondii*. PLoS pathogens 6(10).

61. Dalimi A, Abdoi A (2012) Latent toxoplasmosis and human. J Parasitol 7(1):1-17.

62. Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW (2011) Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine. Psychoneuroendocrinology 36(3):426-436.

63. David CN, Frias ES, Szu JI, Vieira PA, Hubbard JA, Lovelace J, Michael M, Worth D1, McGovern KE, Ethell IM, Stanley BG, Korzus E, Fiacco TA, Binder DK, Wilson EH (2016) GLT-1-Dependent Disruption of CNS Glutamate Homeostasis and Neuronal Function by the Protozoan Parasite *Toxoplasma gondii*. PLoS Pathog 12(6):e1005643.

64. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, Buxbaum J, Haroutunian V (2003) White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. Arch Gen Psychiatry 60(5):443-456.

65. Dayan P, Huys QJ (2008) Serotonin, inhibition, and negative mood. PLoS Comput Biol 4(2):e4.

66. De Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S, Buonaguro EF, Latte G, Iasevoli F (2013) Differential cognitive performances between schizophrenic responders and nonresponders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. Psychiatry Res 210:387-395.

67. De Gregorio D, Comai S, Posa L, Gobbi G (2016) d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. Int J Mol Sci 3;17(11).

68. De Hert M, Hanssens L, Wampers M (2007) Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics. Schizophr Bull 33:560.

69. De Leon J, Becoña E, Gurpegui M, Gonzalez-Pinto A, Diaz FJ (2002) The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. J Clin Psychiatry 63(9):812-816.

70. De Leon J, Diaz FJ (2005)A meta-analysis of worldwidw studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. Schizophr Res 76(2-3):135-157.

71. Derkos-Mikulić V (1974) Prevalence of antibodies to T.gondii in parurients and nonpregnant women in a larger area of the city of Zagreb. Acta Parasitol Iugoslav 6:67-72.

72. Derouin F, Pelloux H (2000) Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. Clin Microbiol Infect 14:1089-1101.

73. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Kolliakou A, Falcone MA, Paparelli A, Sirianni M, La Cascia C, Stilo SA, Marques TR, Handley R, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David AS, Morgan C, Powell J, Murray RM (2013) Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. Biol Psychiatry 72:811-816.

74. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R (2007) C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. Schizophr Res 93:261-265.

75. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yang S, Yolken R (2013) C-reactive protein is elevated in schizophrenia. Schizophrenia Research 143:198–202.

76. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S,Schroeder J, Yolken RH (2013) Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999–2011. Psychiatr Serv 64(1):44–50.

77. Dogruman-Al F, Aslan S, Yalcin S, Kustimur S, Turk S (2009) A possible relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: A seroprevalence study. Int J Psychiatry Clin Pract 13:82-87.

78. Dold M, Leucht S (2014) Pharmacotherapy of treatment-resistantschizophrenia: a clinical perspective. Evid Based Ment Health 17(2):33-37.

79. Donnelly CH, Murphy DL (1977) Substrate- and inhibitor-related characteristics of human platelet. Biochem Pharmacol 26:853–8.

80. Drozak J, Kozłowski M (2006) Monoamine oxidase as a target for drug action. Postepy Hig Med Dosw 60:498-515.

81. Dubey JP (2004) Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis. Vet Parasitol 126(1-2):57–72.

82. Dubey JP, Velmurugan GV (2008) Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens from Brazil. Veterinary parasitology 157(3-4):299–305.

83. E Haroon, CL Raison, AH Miller (2012) Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. Neuropsychopharmacology 37(1):137-162.

84. Edmondson DE, Binda C, Wang J, Upadhyay AK, Mattevi A (2009) Molecular and mechanistic properties of the membrane-bound mitochondrial monoamine oxidases. Biochemistry 48(20):4220-4230.

85. Eells JB, Varela-Stokes A, Guo-Ross SX, Kummari E, Smith HM, Cox E (2015) Chronic *Toxoplasma gondii* in Nurr1-null heterozygous mice exacerbates elevated open field activity. PLo) One 10 (4) e0119280.

86. Eggers AE (2012) Extending David Hoorbin's membrane phospholipid theory of schizophrenia: overactivity of cytosolic phospholipase a2 in the brain is caused by overdrive of coupled serotonergic 5HT2A/2C receptor sin response to stress. Med Hypothesis 79:740-743.

87. Eggers AE (2013) A serotonin hypothesis of schizophrenia. Med Hypotheses 80:791-4.

88. Ekinci O, Ekinci A (2017) The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. Nord J Psychiatry 71(8):574-580.

89. Ellison LF, Morrison HI (2001) Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. Epidemiology 12:168-172.

90. Ellison-Wright I, Nathan PJ, Bullmore ET, Raman R, Dudas RB, Agius M, Emilio Fernandez-Egea E, Müller U, Dodds CM, Forde NJ, Scanlon C, Leemans A, McDonald C, Cannon DM (2014) Distribution of tract deficits in schizophrenia. BMC Psychiatry. 14: 99.

91. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP (2010) *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. Trends Parasitol 26:190-6.

92. Engelberg C (1992) Low serum cholesterol and suicide. Lancet 339:727-729.

93. Erspamer V, Borreti G (1951) Identification and characterization, by paper chromatography, of enteramine, octopamine, tyramine, histamine and allied substances in extracts of posterior salivary glands of octopoda and in other tissue extracts of vertebrates and invertebrates. Arch Int Pharmacodyn Ther 88:296–332.

94. Esshili A,Thabet S, Jemli A, Trifa F, Mechri A, Zaafrane F, Gaha L, Juckel G, Babba H, Bel Hadj Jrad B (2016) *Toxoplasma gondii* infection in schizophrenia and associated clinical features. Psychiatry Res 245:327-332.

95. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L (1996) Clozapine eligibility among state hospital patients. Schizophr Bull 22:15-25.

96. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of

High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association (JAMA) 285:2486-2497.

97. Fabiani S, Pinto B, Bonuccelli U, Bruschi F (2015) Neurobiological studies on the relationship between toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases. J Neurol Sci 351(1-2):3-8.

98. Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson D.C, Goff DC (2007) Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. Psychiatry Res 149:267-271.

99. Fatemi SH, Folsom TD (2009) The neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. Schizophr Bull 35(3):528-48.

100. Fawzi MH, Fawzi MM, Fawzi MM, Said NS (2011) C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. Psychiatry Res 190(1):91–97.

101. Feinberg I (1982) Neurodevelopmental model of schizophrenia. Biol Psychiatry 32(2):212-213.

102. 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.

103. Ferguson DJ (2009) *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 104(2):133-148.

104. Ferguson DJ, Henriquez FL (2005) Maternal inheritance and stage-specific variation of the apicoplast in *Toxoplasma gondii* during development in the intermediate and definitive host. Eukaryot Cell 4(4):814-826.

105. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd D, Pasco JA, Dean OM, Nardin P, Goncalves CA, Berk M (2016) C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. Mol Psychiatry 21(4):554-564.

106. Fernández-Bergés D, Félix-Redondo FJ, Lozano L, Pérez-Castán JF, Sanz H, Cabrera De León A, Hidalgo AB, Morcillo Y, Tejero V, Alvarez-Palacios P (2011) Prevalence of metabolic syndrome estimated with the new World Health Organization recommendations. The HERMEX study. Gac Sanit 25(6): 519-524.

107. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A,Esmatjes E, Garcia-Rizo C, Kirkpatrick B (2009). Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. Br J Psychiatry 194(5):434-438.

108. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E (2008a) Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. Schizophr Res 103:110-113.

109. Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B (2008b) Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. Schizophr Res 98:302–306.

110. Fischer HG, Nitzgen B, Reichmann G, Hadding U (1997) Cytokine responses induced by *Toxoplasma gondii* in astrocytes and microglial cells. Eur J Immunol 27(6):1539-1548.

111. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin J.S, Humphries S, Woo P (1998) The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin. Invest 102:1369-1376.

112. Fjukstad KK, Engum A, Lydersen S, Dieset I, Steen NE, Andreassen OA Spigset O (2016) Metabolic Abnormalities related to Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorder. J Clin Psychopharmacol 36:615-620.

113. Flachaire E, Beney C, Berthier A, Salandre J, Quincy C, Renaud B (1990) Determination of reference values for serotonin concentration in platelets of healthy newborns, children, adults, and elderly subjects by HPLC with electrochemical detection. Clin Chem 36:2117-2120.

114. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR (2010) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 303: 35-41.

115. Flegr J (2007) Effects of *Toxoplasma gondii* on human behavior. Schizophrenia Bull 33:757-60.

116. Flegr J (2013a) How and why Toxoplasma makes us crazy. Trends Parasitol 29(4):156-163.

117. Flegr J (2013b) Influence of latent Toxoplasma infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the Toxoplasma-human model in studying the manipulation hypothesis. J Exp Biol 216 (Pt 1):127-133.

118. Flegr J (2015) Schizophrenia and *Toxoplasma gondii*: an undervalued association? Expert Rev Anti Infect Ther 13(7):817-820.

119. Flegr J, Havlicek J, Kodym P, Maly M, Šmahel Z (2002) Increased risk of traffic accidents in subjest with latent toxoplasmosis: a restrospective case-control study. BMC Infect Dis 2:11.

120. Flegr J, Prandota J, Sovicková M, Israili ZH (2014) Toxoplasmosis a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. PLoS One 9:e90203.

121. Fleischhacker WW, Meise V, Günter V, Kurz M (1994) Copliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. Acta Acta Psychiatr Scand Suppl 382: 11-15.

122. Fond G, Capdevielle D, Macgregor A, Attal J, Larue A, Brittner M, Ducasse D, Boulenger JP (2013) *Toxoplasma gondii*: a potential role in the genesis of psychiatric disorders. Encephale 39(1):38-43.

123. Fond G, Godin O, Boyer L, Berna F, Andrianarisoa M, Coulon N, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Leignier S, Lançon C, Mallet J, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Llorca PM, Schürhoff F, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group (2018) Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 192:207-217.

124. Fond G, Godin O, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, Bulzacka E, Capdevielle D, Chereau I, Dorey JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Le Strat Y, Micoulaud-Franchi JA, Misdrahi D, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Schandrin A, Schürhoff F, Tronche AM, Urbach M, Vidalhet P, Llorca PM, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group (2016) Peripheral sub-inflammation is associated with antidepressant consumption in schizophrenia. Results from the multi-center FACE-SZ data set. J Affect Disord 191:209-215.

125. Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'malley B, Agostino RB (2009) Trajectories of Entering the Metabolic Syndrome: The Framingham Heart Study. Circulation 120:1943-1950.

126. Frank J, Lang M, Witt SH, Strohmaier J, Rujescu D, Cichon S, Degenhardt F, Nöthen MM, Collier DA, Ripke S, Naber D, Rietschel M (2015) Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients. Mol Psychiatry 20:150-151.

127. Fromont EG, Riche B, Rabilloud M (2009) Toxoplasma seroprevalence in a rural population in France: Detection of a household effect. BMC Infect Dis 9:76.

128. Funahashi T, Ibuki Y, Domon Y, Nishimura T, Akehashi D, Sugiura H (2000) A clinical study on suicide among schizophrenics. Psychiatry Clin Neurosci 54(2):173-179.

129. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS (1994) Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. Psychiatry Res 51:1-10.

130. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Bernardo M, Kirkpatrick B (2012) Inflammatory markers in antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. Psychiatry Res 198:212-215.

131. Gibbs HM, Davis L, Han X, Clothier J, Eads LA, Cáceda R (2016) Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt.J Psychiatr Res 79:28-33.

132. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LM, Tan HK, Wallon M Buffolano W, Stanford MR, Petersen E; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT) (2008) Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. PLoS Negl Trop Dis 2:e277.

133. Gillespie AL, Samanaite R,Mill J, Egerton A,MacCabe JH (2017) Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct fromtreatment-responsive schizophrenia? A systematic review. BMC Psychiatry17:12.

134. Girmen AS, Baeziger J, Hotamisligil GS, Konradi C, Shalish C, Sullivan JL, Breakfield XO (1992) Relationship between platelet monoamine oxidase B activity and alleles at the MAO-B locus. J Neurochem 59: 2063-2066.

135. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Steatment. Circulation 112: 2735-2752.

136. Gruol DL (2014) IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. Neuropharmacology 96:42-54.

137. Guicheney P (1988) Human platelet serotonin content: methodological aspects and psychiological variations. Meth Experim Clin Pharmac 10:253-258.

138. Guirelli PM, Angeloni MB, Barbosa BF, Gomes AO, Castro AS, Franco PS, Silva RJ, Oliveira JG, Martins-Filho OA, Mineo JR, Ietta F, Ferro EA (2015) Trophoblast-macrophage crosstalk on human extravillous under *Toxoplasma gondii* infection. Placenta 36(10):1106-1114.

139. Gupta S, Kulhara P (2010) What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. Indian J Psychiatry 52(1): 21–27.

140. Gustavson C, Wass C, Mansson JE, Blennow K, Forsman A, Anckarsater H, Nilsson T (2010) Platelet monoamine oxidase B activity did not predict destructive personality traits or violent recidivism: a prospective study in male forensic psychiatric examinees. Neuropsychobiology 6:87-96.

141. Gutiérrez-Fernández J, Luna Del Castillo Jde D, Mañanes-González S (2015) Different presence of Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, human herpes virus 6, and *Toxoplasma gondii* in schizophrenia: meta-analysis and analytical study. Neuropsychiatr Dis Treat 11:843-852.

142. Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised (DHEW Publ No ADM 76-338) Rockwille,MD,U.S. department of health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abus, and Mental health Administration, NMH Psychopharmacology Researche Branch, Divison od Extramural researche Programs 218-222.

143. Halonen SK, Weiss LM (2013) Toxoplasmosis. Handb Clin Neurol 114:125-145.

144. Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, Richard JR, Delavest M, Godin O, Le Guen E, Vederine FE, Lépine JP, Jamain S, Houenou J, Le Corvoisier P, Aoki M, Moins-Teisserenc H, Charron D, Krishnamoorthy R, Yolken R, Dickerson F, Tamouza R,

Leboyer M (2013) Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. J Affect Disord 148(2-3):444-448.

145. Hamidinejat H, Ghorbanpoor M, Hosseini H, Alavi SM, Nabavi L, Razi Jalali MH, Pourmehdi Borojeni M, Jafari H, Mohammadaligol S (2010) *Toxoplasma gondii* infection in first-episode and inpatient individuals with schizophrenia. Int J Infect Dis 14:e978–e981.

146. Hansen T, Ingason A, Djurovic S (2011) At-risk variant in TCF7l2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. Biol Psychiatry 70: 59-63.

147. Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation. Brain 122:593-524.

148. Hartwig J (2002) Platelet structure. Platelets. San Diego: Academic Press.37–52.

149. Hassan AN, DeLuca V (2015).The effect of lifetime adversities on resistance to antipsychotic treatment in schizophrenia patients. Schizophr Res 161:496-500.

150. Haukvik UK, Saetre P, McNeil T, Bjerkan PS, Andreassen OA, Werge T, Jönsson EG, Agartz I (2010) An exploratory model for G x E interaction on hippocampal volume in schizophrenia; obstetric complications and hypoxia-related genes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34:1259-1265.

151. Hayes LN, Severance EG, Leek JT, Gressitt KL, Rohleder C, Coughlin JM, Leweke FM, Yolken RH, Sawa A (2014) Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis.Schizophr Bull 40(5):963-72.

152. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J (1989) Measuring the heaviness of smoking: using self-reportedtime to the firstcigarette of the day and number of cigarettes smoked perday. Br J Addict 84(7):791-799.

153. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM (2005) Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. Arch Gen Psychiatry 62:19-28.

154. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV, Ulloa M, Copeland PM (2015) Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. Lancet Psychiatry2:452-464.

155. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW (2009) Neuropsychiatric disease and *Toxoplasma gondii* infection. Neuroimmunomodulation 16(2):122-133.

156. Hermes G, Ajioka JW, Kelly KA, Mui E, Roberts F, Kasza K, Mayr T, Kirisits MJ, Wollmann R, Ferguson DJ, Roberts CW, Hwang JH, Trendler T, Kennan RP, Suzuki Y, Reardon C, Hickey WF, Chen L, McLeod R (2008) Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection. J Neuroinflammation 5:48.

157. Hervig TA, Farstad M, Vollset SE (1996) Endogenous serotonin in human blood platelets factors that may influence reference values. Platelets 7:47-52.

158. Hill D, Dubey JP (2016) *Toxoplasma gondii* as a Parasite in Food: Analysis and Control. Microbiol Spectr 4(4).

159. Hill D, Dubey JP (2002) *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect 8(10):634-640.

160. Hinze-Selch D, Däubener W, Eggert L, Erdag S, Stoltenberg R, Wilms S (2007) A controlled prospective study of *Toxoplasma gondii* infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence. Schizophr Bull 33:782-8.

161. Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL Jr, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL (2003) Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. Biol Psychiatry 53(12):1075-1085.

162. Holub D, Flegr J, Dragomirecka A, Rodriguez M, Preiss M, Novák T, Čermák J, Horáček J, Kodym P, Libiger J, Höschl C, Motlová LB (2013) Differences in onset of disease and severity od psychopatology between *toxoplasma*-related and *toxoplasma*-unrelated schizophrenia. Acta Psychiatria Scand 127:227-238.

163. Honore S, Couvelard A, Garin YJ, Bedel C, Hénin D, Dardé ML, Derouin F (2000) Genotyping of *Toxoplasma gondii* strains from immunocompromised patients. Pathol Biol 48:541-547.

164. Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, Lorentzen S, Agartz I,Ueland T, Andreassen OA (2009) Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. Bipolar Disord 11(7):726-734.

165. Howe DK, Sibley LD (1995) *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. J Infect Dis 172: 1561-1566.

166. Howe DK, Summers BC, Sibley LD (1996) Acute virulence in mice is associated with markers on chromosome VIII in *Toxoplasma gondii*. Infection and immunity 64(12):5193-5198.

167. Howes OD, Mccutcheon R, Agid O (2016) Treatment-resistant Schizophrenia: Treatment response and and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. Am J Psychiatry 174(3):216-229.

168. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR (2002) Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav 71:533-554.

169. Huang TL, Chen JF (2004) Lipid and lipoprotein levels in depressive disorders with mwlancholic feature or atypical feature and dysthimia. Psychiatry Clin Neurosci 58:259-299.

170. Hunter CA, Roberts CW, Murray M, Alexander J (1992) Detection of cytokine mRNA in the brains of mice with toxoplasmic encephalitis. Parasite Immunol 14(4):405-13.

171. Israelski DM, Remington JS (1993) Toxoplasmosis in the non-AIDS immunocompromised host. Curr Clin Top Infect Dis 13:322-356.

172. Jakovljević M (2001) Suvremena farmakoterapjia shizofrenije. Od neurobiologije do potpune reintegracije. Medicinska naklada, Pro mente, Zagreb.

173. Jakovljević M (2011) Shizofrenija u teoriji i praksi. Etiopatogeneza i klinička slika. Pro mente Zagreb. Knjiga I.

174. Jakovljević M (2015) Dopamin u zdravlju i bolesti – mitovi i činjenice. Pro Mente.Zagreb.

175. Jakovljević M (2015) Serotonin i depresija - mitovi i činjenice. Pro mente.Zagreb.

176. John B, Harris TH, Tait ED, Wilson EH, Gregg B, Ng LG, Mrass P, Roos DS, Dzierszinski F, Weninger W, Hunter CA (2009) Dynamic Imaging of CD8(+) T cells and dendritic cells during infection with *Toxoplasma gondii*. PLoS pathogens 5(7):e1000505.

177. John B, Weninger W, Hunter CA (2010) Advances in imaging the innate and adaptive immune response to *Toxoplasma gondii*. Future microbiology 5(9):1321-1328.

178. Jones JL, Holland GN (2010) Annual burden of ocular toxoplasmosis in the US. Am J Trop Med Hyg 82:464-465.

179. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M (2007) *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. Am J Trop Med Hyg 77:405-410.

180. Jones PB, Buckley PF (2006) Schizophrenia. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.

181. Jones SR, Fernyhough C (2007) A new look at the neural diathesis--stress model of schizophrenia: the primacy of social-evaluative and uncontrollable situations. Schizophr Bull 33(5):1171-1177.

182. Junhua L, Feng L (2017) The Role of Serotonin beyond the Central Nervous System during Embryogenesis. Front Cell Neurosci 11:74.

183. Juttler E, Tarabin V, Schwaninger M (2002) Interleukin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neuronal activity. Neuroscientist 8:268-275.

184. Kamani J, Mani AU, Egwu GO, Kumshe HA (2009) Seroprevalence of human infection with *Toxoplasma gondii* and the associated risk factors, in Maiduguri, Borno state, Nigeria. Ann Trop Med Parasitol 103:317–21.

185. Kapur S (2009) "Schizophrenia". Lancet svezak 374 (broj 9690): 635-645.

186. Karlson P (1993) Biokemija za studente medicine. Školska knjiga. Zagreb.

187. Kay SR,Fiszbein A,Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13:261-276.

188. Kennedy BP, Ziegler MG, Alford M, Hansen LA, Thal LJ, Masliah E (2003) Early and persistent alterations in prefrontal cortex MAO A and B in Alzheimer's disease. J Neural Transm 110(7):789-801.

189. Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Möller HJ, Nakajima S, Pantelis C, Reis Marques T, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Üçok A, Umbricht D, Walters JT, Kane J, Correll CU (2017) Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. Am J Psychiatry 174(3):216-229.

190. Kennedy JL, Farrer LA, Andreason NC, Mayeux R, St. George-Hyslop P (2003) The genetics of adult-onset neuropsychiatric disease: complexities and conundra? Science 302:822-826.

191. Keshavan MS (1999) Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. J Psychiatr Res 33:513-521.

192. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: Neurobiology. Schizophr Res106(2-3):89-107.

193. Khabazghazvini B, Groer M, Fuchs D, Strassle P, Lapidus M, Sleemi A, Cabassa JB, Postolache TT (2010) Psychiatric manifestations of latent toxoplasmosis: Potential mediation by indoleamine 2,3-dioxygenase. Int J Disabil Hum Dev 9:3-10.

194. Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA, Xu X, Post EP (2007) Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. Psychosomatics 48(5):412-417.

195. Kim E, Howes OD, Veronese M, Beck K, Seo S, Park JW, Lee JS5, Lee YS, Kwon JS (2017) Presynaptic Dopamine Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Taking Clozapine: An [18F]DOPA PET Study. Neuropsychopharmacology 42:941-950.

196. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, Lloyd T, Holloway J, Hutchinson G, Leff JP, Mallett RM, Harrison GL, Murray RM, Jones PB (2006) Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study .Arch Gen Psychiatry 63(3):250-258.

197. Kishimoto T (2010) IL-6: from first discovery to clinical applications. Int Immunol 22:347-52.

198. Klaren VN, Kijlstra A (2002) Toxoplasmosis, an overview with emphasis on ocular involvement. Ocul Immunol Inflamm 10:1-26.

199. Knoll JL 4th, Garver DL, Ramberg JE, Kingsbury SJ, Croissant D, McDermott B (1998) Heterogeneity of the psychoses: is there a neurodegenerative psychosis?. Schizophr Bull 24(3):365-379.

200. Köhler O, Petersen L, Mors O (2017) Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study. Acta Psychiatr Scand 135:97-105.

201. Köhler-Forsberg O, Buttenschøn HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, Henigsberg N, Souery D, Farmer A, Rietschel M, McGuffin P, Aitchison KJ, Uher R, Mors O (2017) Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. Brain Behav Immun 62:344-350.

202. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R (2002) Cytokine induced sickness behaviour: mechanisms and implications. Trends Neurosci 25:154–9.

203. Konjević P (1978) Izloženost kongenitalnoj toksoplazmozi na području općine Kutina (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

204. Kopin IJ (1994) Monoamine oxidase and catecholamine metabolism. J Neural Transm Suppl 41:57-67.

205. Koseoglu E, Yazar S, Koc I (2009) Is *Toxoplasma gondii* a causal agent in migraine? Am J Med Sci 338:120-122.

206. Kozar Z, Dhuzewska L, Dhuzewska A, Jaroszewski Z (1953) Toxoplasma and Oligophrenia. Biol Panstw Inst Med Morsk Trop J W Gdansku 5:164-173.

207. Kraja A, Vaidya D, Pankow J (2011) A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPED consortium. Diabetes 60:1329-1339.

208. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA (2003) H1-histamine receptor affinitiy predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacology 28: 519-26.

209. Kumari V, Postma P (2005) Nicotine use in schizophrenia:the self medication hypotheses. Neurosci Biobehav Rev 29(6):1021-1034.

210. Kuzman MR, Mueller D (2012) Association of the MTHFR gene with antypsychotic-induced metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. Pharmagnomics 13:843-846.

211. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA (2002) The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. JAMA 288: 2709-2716.

212. Leake A, Fairbairn AF, McKeith IG, Ferrier IN (1991) Studies on the serotonin uptake binding site in major depressive disorder and control post-mortem brain: neurochemical and clinical correlates. Psychiatry Res 39:155-165.

213. Lesch KP, Moessner R (1998) Genetically driven variation in serotonine uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? Biol. Psychiatry 44: 179-192.

214. Leucht S, Burkart T, Henderson J, Maj M, Sartorius N (2007a) Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. Acta Psychiatr Scand 116:317-333.

215. Leucht S, Burkart T, Henderson J, Maj M, Sartorius N (2007b) Physical illness and schizophrenia: a Review of the Evidence. Cambridge: Cambridge University Press.

216. Levy D, Ehret G, Rice K (2009) Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. Nat Genet 41: 677-687.

217. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkotter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH (2004) Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 25:4-8.

218. Liddle PF (1990) Prefrontal and subcortical dysfunction in schizophrenia. International Perspectives in Schizophrenia-Biological, Social and Epidemiological Findings. John Libbeyn London & Paris.

219. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpe S, Maes M (1998) The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. Schizophr Res 32:9-15.

220. Lindenmayer JP, Czobor P, Alphs L, Nathan AM, Anand R, Islam Z, Chou JC; InterSePT Study Group (2003) InterSePT Study Group. The InterSePT scale for suicidal thinking reliability and validity. Schizoph Res 63:161-170.

221. Lindsay DS, Dubey JP (2009) Long-term survival of *Toxoplasma gondii* sporulated oocysts in seawater. J Parasitol 95(4):1019-1020.

222. Lowe GD (2005) Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. J Thromb Haemost (8):1618-1627.

223. Lu R, Alioua A, Kumar Y, Kundu P, Eghbali M, Weisstaub NV, Gingrich JA, Stefani E, Toro L (2008) c-Src tyrosine kinase, a critical component for 5-HT2A receptor-mediated contraction in rat aorta. J Physiol 586(16):3855-3869.

224. Luft BJ, Remington JS (1991) Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 115(2):211-222.

225. Lust JA, Donovan KA, Kline MP, Greipp PR, Kyle RA, Maihle NJ (1992) Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor. Cytokine 4:96-100.

226. Mabry RM, Reeves MM, Eakin EG, Owen N (2010) Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in Gulf Cooperation Council Countries; a systematic review. Diabet Med 27:593-7.

227. Maed K (1991) Accumulation of quinolinic acid in uremic serum and its removal by hemodialysis.Clin Chem 37:159-161.

228. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura G, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, de Jongh R, Lin A, Racagni G, Altamura CA (2000) Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics.Eur Neuropsychopharmacol 10(2):119-124.

229. Maes M, Smith R, Cristophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel A, Neels H (1997) Lower serum high density lipoprotein aholesterol (HDL-C) in major depression amd in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. Acta psychiatr Scand 95:211-221.

230. Mahmoudvand H, Ziaali N, Ghazvini H, Shojaee S, Keshavarz H, Esmaeilpour K, Sheibani V (2016) *Toxoplasma gondii* Infection Promotes Neuroinflammation Through Cytokine Networks and Induced Hyperalgesia in BALB/c Mice. Inflammation 39(1):405-12.

231. Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L, Sanacora G, Owens MJ, Nemeroff CB, Rajeevan N (1998) Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. Biol Psychiatry 44:1090-1098.

232. Mann JJ, Watwrnaux C, Haas GL, Malone KM (1999) Towards a clinical model of suicidal behaviour in psychiatric patients. Am J Psychiatry 156:181-189.

233. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF(2000) A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. Psychiatry Res 95:9-23.

234. Marčinko D, Marčinko V, Karlović D, Marčinko A, Martinac M, Begić D, Jakovljević M (2008a) Serum lipid levels and suicidality among male patients with schizoaffective disorder. Prog Neuropsychpharmacol Biol Psychiatry 32(1):193-196.

235. Marčinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljević M, Mihaljević-Peleš M, Muck-Šeler D (2007a) Platelet serotonin and serum cholestrol concentration in suicidal and non-suicidal male patients wizh first episode of psychosis. Psychiatry Res 150:105-8.

236. Martin AK, Mowry B (2016) Increased rare duplication burden genomewide in patients with treatment-resistant schizophrenia. Psychol Med 46:469-476.

237. Martin HL, Alsaady I, Howell G, Prandovszky E, Peers C, Robinson P, McConkey GA (2015) Effect of parasitic infection on dopamine biosynthesis in dopaminergic cells. Neuroscience 306:50-62.

238. Masi AT, Aldag JC, Sipes J (2001) Do elevated levels of serum C-reactive protein predict rheumatoid arthritis in men: correlations with pre-RA status and baseline positive rheumatoid factors. J Rheumatol 28:2359-2361.

239. Massie GN, Ware MW, Villegas EN, Black MW (2010) Uptake and transmission of *Toxoplasma gondii* oocysts by migratory, filter-feeding fish. Vet Parasitol 169(3-4):296-303.

240. Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, Kemona H (2009) Does *Toxoplasma gondii* infection affect the levels of IgE and cytokines (IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, and TNF-alpha)? Clin Dev Immunol 2009:37469.

241. Matthews PR, Eastwood SL, Harrison PJ (2012) Reduced myelin basic protein and actin-related gene expression in visual cortex in schizophrenia. PloS ONE 7;e38211.

242. Maubon D, Ajzenberg D, Brenier-Pinchart MP, Darde ML, Pelloux H (2008) What are the respective host and parasite contributions to toxoplasmosis?. Trends Parasitol 24:299–303.

243. Mc Intyre RS (2009) Overview of managing medical comorbidities in patients with severe mental illness. J Clin Psychiatry 70:e17.

244. McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MA, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD (2015) Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. J Psychopharmacol 29(8):892-897.

245. McEvoy J, Meyer J, Goff K (2005) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res 80: 19-32.

246. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J (2008) Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev 30: 67-76.

247. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med 2:13.

248. McGrath J, Susser ES (2009) New directions in the epidemiology of schizophrenia. Med J Aust 190(4 Suppl):7-9.

249. McGuffin P, Owen MJ, Gutlesman II (2002) Psychiatric Genetic and genomics. Oxford University Press.

250. Megna JL, Schwartz TL, Siddiqui UA, Herrera Rojas M (2011) Obesity in adults with serious and persistent mental illness: a review of postulated mechanisms and current interventions. Ann Clin Psychiatry 23(2):131-140.

251. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A (2003) International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 60:82-89.

252. Meyer U, Feldon J (2010) Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. Prog Neurobiol 90(3):285-326.

253. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. (2010) Antipsihotici u kliničkoj praksi. Medicinska naklada. Zagreb.

254. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B (2011) Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry 70:663-671.

255. Miller CM, Boulter NR, Ikin RJ, Smith NC (2009) The immunobiology of the innate response to T.gondii. Int J Parasitol 39:23-39.

256. Misiak B, Frydecka D, Laczmanski L, Slezak R, Kiejna A (2014) Effects of second-generation antipsychotics on sleceted markers of one-carbon metabolis and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. Eur J Clin Pharmacol 70:1433-1441.

257. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M (2011) Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and realted disorders: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 39:306-318.

258. Mitkus SN, Hyde TM, Vakkalanka R, Kolachana B, Weinberger DR, Kleinman JE, Lipska BK (2008) Expression of oligodendrocyte-associated genes in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Schizophr Res 98(1-3):129-138.

259. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, Pruessner JC, Remington G, Houle S, Wilson AA (2012) Increased stress-induced dopamine release in psychosis. Biol Psychiatry 71(6):561-567.

260. Modestin J, Zarro I, Waldvogel D (1992) A study of suicide in schizophrenic inpatients. Brit J Psychiatry 160: 398-401.

261. Montoya JG, Liesenfeld O (2004) Toxoplasmosis. Lancet 363:1965-1976.

262. Montoya JG, Remington JS (2000) Principles and Practice of Infectious Diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RF, editors. *Toxoplasma gondii*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2858-2888.

263. Montoya JG, Remington JS (2008) Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis 47:554-566.

264. Moons T, Claes S, Martens G (2011) Clock genes and body composition in patients with schizophrenia under treatment with antipsychotic drugs. Schizophr Rec 125: 187-193.

265. Morgan LD, Baker H, Yeoman MS, Patel BA (2012) Chromatographic assay to study the activity of multiple enzymes involved int he synthesis and metabolism of dopamine and serotonin. Analyst 137; 1409-1415.

266. Moy FM, Bulgiba A (2010) The modified NCEP ATP III criteria maybe better than the IDF criteria in diagnosing Metabolic Syndrome among Malays in Kuala Lumpur. Public Health 10:678.

267. Muck-Šeler D, Pivac N (2011) Serotonin. Periodicum Biologorum 113 (1):29-41.

268. Muck-Šeler D, Pivac N, Mustapić M, Deželjin M, Šagud M, Mihaljević-Peleš A (2005) Trombocitni serotonin: periferni biokemijski pokazatelj u etiologiji i liječenju shizofrenije. Drugi hrvatski kongres o psihofarmakoterapiji s međunarodnim sudjelovanjem: zbornik sažetaka. Medicinska naklada. Zagreb 39-41.

269. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA (1990) Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. BMJ 301:309-314.

270. Müller N, Myint AM, Krause D, Weidinger E, Schwarz MJ (2013) Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 42:146-153.

271. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ (2011) Kynurenine pathway in schizophrenia: pathophysiological and therapeutic aspects. Curr Pharm Des 17(2):130-136.

272. Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ (2000) The immune system and schizophrenia: an integrative view. Ann N YAcad. Sci 917:456-467.

273. Müller N, Scwarz MJ (2010) Immune system and schizophrenia. Curr Immunol Rev 6(3):213.

274. Myles N, Newall H, Nielssen O, Large M (2012) The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia and other psychoses: meta-analysis of possible confounding factors. Curr Pharm Des 18(32):5055-5069.

275. Nagatsu T (2004) Progress in monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering. Neurotoxicology 25(1-2):11-20.

276. Nagineni CN, Detrick B, Hooks JJ (2000) *Toxoplasma gondii* infection induces gene expression and secretion of interleukin 1 (IL-1), IL-6, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and intercellular adhesion molecule 1 by human retinal pigment epithelial cells. Infect Immun 68(1):407-410.

277. Nam HW, Ahn HJ, Yang HJ (2011) Pro-inflammatory cytokine expression of spleen dendritic cells in mouse toxoplasmosis. Korean J Parasitol 49(2):109-14.

278. Nauta WHJ (1958) Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain int he cat. Brain 81:319-340.

279. Newcomer JW (2004) Metabolic risk during antipsychotic therapiy. Clin Ther 26:1936-1946.

280. Newcomer JW (2007) Metabolic syndrome and mental illness. Am J Manag Care 13:(7 suppl) 170-177.

281. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V (2009) Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. Nat Genet 41:666-676.

282. Ni W, Watts SW (2006) 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). Exp Pharmacol Physiol 33(7):575-583.

283. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C (1997) Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 94:5308–13.

284. Nissapatorn V, Lim YA, Jamaiah I, Agnes LS, Amyliana (2005) Parasitic infections in Malaysia: changing and challenges. Southeast Asian J Trop Med Public Health 36:50-59.

285. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S (2008) Suicide and suicidal behaviour. Epidem Reviews 30:133-154.

286. Notarangelo FM, Wilson EH, Horning KJ, Thomas MA, Harris TH, Fang Q, Hunter CA, Schwarcz R (2014) Evaluation of kynurenine pathway metabolism in *Toxoplasma gondii*-infected mice: implications for schizophrenia. Schizophr Res 152(1):261-267.

287. Noto C, Ota VK, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola LM, Honda PH, Cordeiro Q, Belangero SI, Bressan RA, Gadelha A, Maes M, Brietzke E (2014) Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naïve first-episode psychosis. Int J Neuropsychopharmacol 18(4).

288. O'Connor JC[1], Lawson MA, André C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, Kelley KW, Dantzer R (2009) Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. Mol Psychiatry 14(5):511-522.

289. Okusaga O, Langenberg P, Sleemi A, Vaswani D, Giegling I, Hartmann AM, Konte B, Friedl M, Groer MW, Yolken RH, Rujescu D (2011) *Toxoplasma gondii* antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. Schizophr Res 133(1-3):150-155.

290. Olivier BE (2015) Serotonin:a never-ending story. J Pharmacol 753:2-18.

291. Olney JW, Farber NB (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 52:998-1007.

292. Oreland L (2004) Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. Neurotoxicology 25:79-89.

293. Oreland L, Hallman J (1995) The correlation between platelet MAO activity and personality: Short review of findings and a discussion on possible mechanisms. Prog Brain Res 106:77-84.

294. Osmond H, Smythies J (1952) Schizophrenia: A new approach. J Ment Sci 98:309-15.

295. Owens MJ, Nemeroff CB (1994) Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. Clin Chem 40:288–295.

296. Padmavati R, McCreadie R, Tirupati S (2010) Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. Schizophr Res 121:199-202.

297. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM (2005) The lifetime risk of suicide in schizophrenia: reexamination. Arch Gen Psychiatry 62(3):849-859.

298. Palmer BS (2007) Meta-analysis of three case controlled studies and an ecological study into the link between cryptogenic epilepsy and chronic toxoplasmosis infection. Seizure 16:65-6–63.

299. Park HS, Park JY, Yu R (2005) Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. Diabetes Res Clin Pract 69 (1):29–35.

300. Parlog A, Schlüter D, Dunay IR (2015) *Toxoplasma gondii*-induced neuronal alterations. Parasite Immunol 37: 159-170.

301. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lonnquist J (1999) Association of low swerum total cholesterol with major depression and suicide. Br J Psychiatry 175:259-262.

302. Pavlić-Renar I, Poljicanin T, Metelko Z (2007) Metabolic syndrome: what, why, how and who? Acta Med Croatica 61: 335-337.

303. Pearce BD, Kruszon-Moran D, Jones JL (2012) The relationship between *Toxoplasma gondii* inefction and mood disorders in the third National Health and Nutrition Survey. Biol Psyychiatry 72:290-295.

304. Pena HF, Gennari SM, Dubey JP, Su C (2008) Population structure and mouse-virulence of *Toxoplasma gondii* in Brazil. Int J Parasitol 38(5):56-59.

305. Petrikis P, Voulgari PV, Tzallas AT, Archimandriti DT, Skapinakis P, Mavreas V (2015) Cytokine profile in drug-naïve, first episode patients with psychosis.J Psychosom Res 79(4):324-327.

306. Pfafflin A, Schleicher E (2009) Inflammation markers in point-ofcare testing (POCT). Anal Bioanal Chem 393:1473-1480.

307. Pfefferkorn ER (1984) Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. Proc Natl Acad Sci USA 81:908-912.

308. Pfutzner A, Forst T (2006) Highsensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk factor inpatient with diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther 8:28–36.

309. Picchioni MM, Murray RM (2007) Schizophrenia. BMJ 335(7610):91-95.

310. Pinikahana J, Happel B, Keks NA (2003) Suicide and schizophrenia: a review of literature for the decade (1990-1999) and implications for mental nursing. Issues Ment Health Nurs 24(1):27-43.

311. Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kalman Kaplan K, Krausz M, Lester D, Meltzer HY, Modestin J, Montross Lp, Mortensen PB, Munk-Jorgenesen P, Nielsen J, Nordentoft M, Saarinen PI,Zisppk S, Wilson ST, Tatarelli R (2007) Suicide risk in schizophrenia: learning from the past change the future. Arch Gen Psychiatry 6:10.

312. Portugal LR, Fernandes LR, Pietra Pedroso VS, Santiago HC, Gazzinelli RT (2008) Influence of low-density lipoprotein (LDL) receptor on lipid composition, inflammation and parasitism during *Toxoplasma gondii* infection. Microbes Infect 10:276-284.

313. Potvin S, Stip E, Sepehry, AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E (2008) Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. Biol Psychiatry 63(8) 801-808.

314. Pralong E, Magistretti P, Stoop R (2002) Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. Prog Neurobiol 67(3):173-202.

315. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA (2011) The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. PLoS One 6(9).

316. Qin P, Mortensen PB, Agerbo E, Westergard-Nielsen N, Eriksson T (2000) Gender differences in risk factors for suicide in denmark. Br J Psychiatry 177:546-550.

317. Rajkumar AP, Chitra C, Bhuvaneshwari S, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, Jacob KS (2011) Clinical Predictors of Response to Clozapine in Patients with Treatment ResistantSchizophrenia. Psychopharmacol Bull 44(3):51-65.

318. Ramsay RR (2016) Molecular aspects of monoamine oxidase B. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 69:81-89.

319. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N (2012) Neurodevelopmental model of schizophrenia: update. Mol Psychiatry 17:1228–38.

320. Rapport M M, Green A A, Page I H (1948) Serum vasoconstrictor (Serotonin). IV. isolation and characterization. J Biol Chem 176:1243-1251.

321. Rejas J, Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia- Garcia M (2008) Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. Schizophr Res 99: 23-28.

322. Remington JS, Klein JO (2006) Infectious Disease of the fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philapelphia,PA: Elsevier Saunders.

323. Richards JG, Saura J, Luque JM, Cesura AM, Gottowik J, Malherbe P, Borroni E, Gray J (1998) Monoamine oxidases: from brain maps to physiology and transgenics to pathophysiology. J Neural Transm Suppl 52:173-187.

324. Richardson-Jones JW, Craige CP, Nguyen TH, Kung HF, Gardier AM, Dranovsky A, David DJ, Guiard BP, Beck SG, Hen R, Leonardo ED (2011) Serotonin-1A autoreceptors are necessary and sufficient for the normal formation of circuits underlying innate anxiety. J Neurosci 31(16):6008-6018.

325. Riederer P, Konradi C, Schay V, Kienzl E, Birkmayer G, Danielczyk W, Sofic E, Youdim MB (1987) Localization of MAO-A and MAO-B in human brain: a step in understanding the therapeutic action of L-deprenyl. Adv Neurol 45:111-118.

326. Ritsner MS (2011) Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders. Dordrecht: Springer.

327. Roberts CW, Roberts F, Lyons RE, Kirisits MJ, Mui EJ, Finnerty J, Johnson JJ, Ferguson DJ, Coggins JR, Krell T, Coombs GH, Milhous WK, Kyle DE, Tzipori S, Barnwell J, Dame JB, Carlton J, McLeod R (2002) The shikimate pathway and its branches in apicomplexan parasites. J Infect Dis 185 (suppl 1):25–36.

328. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA (2006) Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. J Leukoc Biol 80:227-236.

329. Rubeša G, Gudelj L, Kubinska N (2011) Etiology of Schizophrenia and Therapeutic Options. Psychiatr Danub 23(3):308-315.

330. Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA (2006) Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. Expert Rev Mol Med 8:1–27.

331. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (2003) Kaplan & Sadock's Synopsys of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry.9th edition. Lippincot Williams & Wilkin. Philadelphia.

332. Saeij JP, Boyle JP, Grigg ME, Arrizabalaga G, Boothroyd JC (2005) Bioluminescence imaging of *Toxoplasma gondii* infection in living mice reveals dramatic differences between strains. Infect Immun 73(2):695–702.

333. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Pivac N, Vuksan-Cusa B, Brataljenović T, Jakovljević M (2009) Smoking and schizophrenia. Psychiatr Danub 21(3):371-375.

334. Saha S, Chant D, McGrath J (2007) A systematic review of mortality in schizophrenia – is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry 64: 1123-1131.

335. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005) A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. PloS Med 2(5): e141.

336. Sallmann S, Juttler E, Prinz S, Petersen N, Knopf U, Weiser T, Schwaninger M (2000) Induction of interleukin-6 by depolarization of neurons. J Neurosci 8:8637-8642.

337. Salokangas RK, Honkonen T, Stengård E, Koivisto AM, Hietala J (2006) Cigarette smoking in long-term schizophrenia. Eur Psychiatry 21(4):2192-23.

338. Salter M (1992) Low swrum cholestwrol and suicide. Lancet 339:1169.

339. Samojłowicz D, Borowska-Solonynko A, Gołab E (2013) Prevalence of *Toxoplasma gondii* parasite infection among people who died due to sudden death in the capital city of Warsaw and its vicinity.Przegl Epidemiol 67(1):29-33.

340. Sandler M, Glover V, Clow A, Jarman J (1993) Monoamine oxidase-B, monoamine oxidase-B inhibitors, and Parkinson's disease. A role for superoxide dismutase? Adv Neurol 60:238-241.

341. Schoonover KE, McCollum LA, Roberts RC (2017) Protein Markers of Neurotransmitter Synthesis and Release in Postmortem Schizophrenia Substantia Nigra. Neuropsychopharmacology 42(2):540-550.

342. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D (2006) Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. Clin Chim Acta 364:82-90.

343. Sharma RP, Shapiro LE, Kamath SK, Soll EA, Watanabe MD, Davis JM (1997) Acute dietary tryptophan depletion: effects on schizophrenic positive and negative symptoms. Neuropsychobiology 35(1):5-10.

344. Shiel RE, Mooney CT, Brennan SF, Nolan CM, Callanan JJ (2010) Clinical and clinicopathological features of non-suppurative meningoencephalitis in young greyhounds in Ireland.Veterinary Record 167, 333-337.

345. Shih JC, Chen K, Ridd MJ (1999) Monoamine oxidase: From genes to behavior. Annu Rev Neurosci 22:197-217.

346. Shin DW, Cha DY, Hua QJ, Cha GH, Lee Y (2009) Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection and characteristics of seropositive patients in general hospitals in Daejeon, Korea. Korean J Parasitol 47:125-130.

347. Sibley LD (2010) How apicomplexan parasites move in and out of cells. Curr Opin Biotechnol 21(5):592-598.

348. Sibley LD, Boothroyd JC (1992) Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. Nature 359:82-85.

349. Sibley LD, Hakansson S, Carruthers VB (1998) Gliding motility: an efficient mechanism for cell penetration. Curr Bio 8(1):R12–14.

350. Sibley LD, Khan A, Ajioka JW, Rosenthal BM (2009) Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in animals and humans.Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 364(1530):2749-2761.

351. Silveira C, Belfort R, Jr, Burnier M, Jr, Nussenblatt R (1988) Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. Am J Ophthalmol 106:362-364.

352. Skrede S, Fernø J, Vázquez MJ, Fjær S, Pavlin T, Lunder N (2012) Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats. Int J Neuropsychopharmacol 15:163-179.

353. Smith GD, Shipley Mj, Marmot MG, Rose G (1992) Plasma cholestrol concentration and mortality. The Whitehall Study. Jama 267:70-76.

354. Smith RS, Maes M (1995) The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. Med Hypotheses 45(2) 135-141.

355. Soldati D, Meissner M (2004) Toxoplasma as a novel system for motility. Curr Opin Cell Biol 16(1):32-40.

356. Song X, Fan X, Li X, Zhang W, Gao J, Zhao J, Harrington A, Ziedonis D, Lv L (2014) Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. Psychopharmacology 231(2):319-325.

357. Song X, Fan X, Zhang J, Zheng H, Li X, Pang L, Chen X, Zhang W, Harrington A Ziedonis D, Lv L (2014) Prolactin serum levels correlate with inflammatory status in drug-naïve first-episode schizophrenia.World J Biol Psychiatry 15(7):546-552.

358. Soto Gonzales A, Bellido Guerrero D, Buffo Soto M (2007) Does the prevalence of the metabolic syndrome improve by applying the International Diabetic Federation criteria?. Public Health Nutr 10: 1173-80.

359. Speliotes E (2010) Association analyses of 249.796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat Genet 42:937-950.

360. Spurlock G, Heils A, Holmans P, Williams J, D'Souza UM, Cardno A, Murphy KC, Jones L, Buckland PR, McGuffin P (1998) A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. Mol Psychiatry 3:42-49.

361. Squires RF (1997) Discovery of monoamine oxidase forms A and B. Vopr Med Khim 43(6):433-439.

362. Stahl MS (2008) Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific and Practical Applications. 3th ed. Cambridge.

363. Stalenheim EG (2004) Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6–8 years after forensic psychiatric investigation. Psychiatry Res 121:281-291.

364. Stalenheim EG, vom Knorring L, Oreland L (1997) Platelet monoamine oxidase activity as a biological marker in a Swedish forensic psychiatric population. Psychiatry Res 69(2-3):79-87.

365. Stanley AC, Lacy P (2010) Pathways for cytokine secretion. Physiol Bethesda 25:218–229.

366. Stojanovic A, Martorell L, Montalvo I, Ortega L, Monseny R, Vilella E, Labad J (2014) Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. Psychoneuroendocrinology 41:23-32.

367. Stommel EW, Seguin R, Thadani VM, Schwartzman JD, Gilbert K, Ryan KA, Tosteson TD, Kasper LH (2001) Cryptogenic epilepsy: An infectious etiology?. Epilepsia 42:436-438.

368. Stone TW (1993) Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. Pharmacol Rev 45: 309-379.

369. Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, Lapidus M, Grunebaum M, Oquendo MA, Mann JJ, Postolache TT (2011) Plasma Kynurenine Levels are Elevated in Suicide Attempters with Major Depressive Disorder. Abstract accepted for presentation to the 66th Annual Meeting of the Society for Biological Psychiatry; San Francisco.

370. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y (2010) Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. Schizophr Res 123:244-250.

371. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twins studies. Arch Gen Psychiatry 60, 1187-1192.

372. Sutterland AL, Fond G, Kuin A (2015) Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 132:161-179.

373. Suvisaari J, Loo BM, Saarni SE, Haukka J, Perälä J, Saarni SI, Viertiö S, Partti K, Lönnqvist J, Jula A (2011) Inflammation in psychotic disorders: a populationbased study. Psychiatry Res 189(2):305-311.

374. Suzuki, T, Remington G, Mulsant B.H, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, Mimura M, Mamo DC (2012) Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. Psychiatry Res. 197:1-6.

375. Svjetska zdravstvena organizacija (2007) 10. Revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema.(kratica: MKB-10) (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10).

376. Swai ES, Schoonman L (2009) Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection amongst residents of Tanga district in north-east Tanzania. Tanzan J Health Res 11:205-209.

377. Šagud M, Mihaljević-Peleš A, Vuksan-Ćusa B (2015) Dopamin u shizofreniji. Dopamin u zdravlju i bolesti. Pro Mente. Zagreb.

378. Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, Mihaljević-Peleš A, Živković M, Vlatković S, Prgić T, Marčinko D, Wang W (2018) Nicotine dependence in Croatian male inpatients with schizophrenia. BMC Psychiatry 18:18.

379. Tan HK, Schmidt D, Stanford M, Teär-Fahnehjelm K, Ferret N, Salt A, Gilbert R, European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT) (2007) Risk of visual impairment in children with congenital toxoplasmic retinochoroiditis. Am J Ophthalmol 144:648-653.

380. Tanaka T, Kishimoto T (2014) The Biology and Medical Implications of Interleukin-6. Cancer Immunol Res 2(4):288-294.

381. Tanskanen A, Vartiainen E, Toumilehto J, Viinamaki H, Lehtonen J, Puska P (2000) High serum choelstrol and risk of suicide. Am J Psychiatry 157:648-50.

382. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM (2000) *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int J Parasitol 30(12-13):1217-1258.

383. Teo C, Borlido C, Kennedy JL, De Luca V (2013) The role of ethnicity in treatment refractory schizophrenia. Compr Psychiatry 54:167-172.

384. Teslovich T, Musunuru K, Smith A (2010) Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature 466:707-713.

385. Thompson D, Pepys MB, Wood SP (1999) The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure 7:169-177.

386. Tillett WS, Francis T (1930) Serologic reactions in pneumonia witha non-protein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med 52:561-571.

387. Tirupati S, Chua L (2007) Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. Aust N Z J Psychiatry 41:606-10.

388. Tomasik J, Schultz TL, Kluge W, Yolken RH, Bahn S, Carruthers VB (2016) Shared Immune and Repair Markers During Experimental Toxoplasma Chronic Brain Infection and Schizophrenia. Schizophr Bull 42:386-395.

389. Tonkić M, Punda Polić V, Sardelić S, Čapkun V (2002) Učestalost protutijela za T. gondii u populaciji Splitsko-dalmatinske županije. Liječnički vjesnik 124:19-22.

390. Torrey EF, Bartko JJ, Lun Z-R, Yolken RH (2007) Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull 33:729-736.

391. Torrey EF, Bartko JJ,Yolken RH (2012) *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: un update. Schizophr Bull 38:642-647.

392. Torrey EF, Yolken RH (1995) Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats?. Schizophr Bull 21(2):167-171.

393. Torrey EF, Yolken RH (2003) *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia. Emerg Infect Dis. 9(11):1375–1380.

394. Trakhtenberg EF, Goldberg JL (2012) The role of serotonin in axom and dendrite growth. Int Rev Neurobiol 106:105-126.

395. Tsuang MT, Faraone SV, Glatt SJ. (2011) Schizophrenia: The Facts. Oxford Univesrity Press.

396. Tuinier S, Eschauzier JC, Egger JIM, Vehoeven WMA (2008) Response and remission in schizophrenia: the limited value of new remission criteria. Clin Neuropsyhiatry 5:83-89.

397. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM (2014) Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis.Schizophr Res 155(1-3):101-108.

398. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI (2004) Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. Schizophr Res 67(2-3):269-275.

399. Vallochi AL, Muccioli C, Martins MC, Silveira C, Belfort R, Jr, Rizzo LV (2005) The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. Am J Ophthalmol 139:350-335.

400. Van Rooijen G, Vermeulen JM, Ruhė HG, de Haan L (2017) Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. CNS Spectr 20:1-10.

401. Vanhoutte PM (1991) Platelet-derived serotonin, the endothelium, and cardiovascular disease. J Cardiovasc Pharmacol 17 (Suppl 5):S6-12.

402. Verkes RJ, Van Der Mast RC, Kerkhof AJFM, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyl JP, Van Kempen GMJ (1998) Platelet serotonin, monoamine oxidase activity and [3H] paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderlinr personality disorder. Biol Psychiatry 43:740-746.

403. Vevera J, Zukov I, Morcinek T, Papezova H (2003) Cholestrol concentration in violent and non-violent womwn suicide attempters. Eur Psychiatry 18(1):23-27.

404. Vezzani A, Viviani B (2014) Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. Neuropharmacology 96:70-82.

405. Vilibić-Čavlek T, Ljubin Sternak S, Ban M, Kolarić B, Sviben M, Mlinarić Galinović G (2010) Seroprevalence of TORCH infections in woman of childbearing age in Croatia. J Matern Fetal Neonatal Med 24:280-283.

406. Vinita J. Ling, David Lester, Preben Bo Mortensen, Patricia W. Langenberg, Teodor T. Postolache (1997) *Toxoplasma gondii* Seropositivity and Suicide rates in Women. J Nerv Ment Dis 440-444.

407. Volanakis JE, Kaplan MH (1971) Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. Proc Soc Exp Biol Med 136:612-614.

408. Vuksan-Ćusa B (2010). Bipolarni poremećaj raspoloženja , metabolički sindrom i alostatsko opterećenje- multidimenzionalna analiza. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb.

409. Vuksan-Ćusa B, Marčinko D, Nađ S, Jakovljević M (2009) Differences in cholestrol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33(1):109-112.

410. Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD (1996) Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. J Neurosci 16:2352-64.

411. Walker E, Mittal V, Tessner K (2008) Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia Annu Rev Clin Psychol 4:189-216.

412. Walker EF, Diforio D (1997) Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. Psychol Rev 104(4):667-685.

413. Walsh MT, Divane A, Whitehead AS (1996) Fine mapping of the human pentraxin gene region onchromosome1q23. Immunogenetics 44:62-69.

414. Wang H, Yolken RH, Hoekstra PJ, Burger H, Klein HC (2011) Antibodies to infectious agents and the positive symptom dimension of subclinical psychosis: The TRAILS study. Schizophr Res 129:47-51.

415. Wang HL, Wang GH, Li QY, Shu C, Jiang MS, Guo Y (2006) Prevalence of Toxoplasma infection in first-episode schizophrenia and comparison between Toxoplasma-seropositive and Toxoplasma-seronegative schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 114(1):40-48.

416. Wang J, Ban M, Zou G (2008) Polygenic determinates of severe hypertriglyceridemia. Hum Mol Genet 17:2894.

417. Wang Z, Li P, Chi D, Wu T, Mei Z, Cui G (2017) Association between C-reactive protein and risk of schizophrenia: An update meta-analysis. Ontotarget 18:8(43):445-454.

418. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH (2005) Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. Eur Heart J 26:1765–1773.

419. Watanabe D, Yoshimura R, Khalil M, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T, Kiyama H (1996) Characteristic localization of gp130 (the signal-transducing receptor component used in common for IL-6/IL-11/CNTF/LIF/OSM) in the rat brain. Eur J Neurosci 8:1630-1640.

420. Watanabe Y, Someya T, Nawa H (2010) Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animals models. Psychiatry Clin Meurosci 64(3):217-230.

421. Webster JP (1994) The effect of *Toxoplasma gondii* and other parasites on activity levels in wild and hybrid Rattus norvegicus.Parasitology 109:583-589.

422. Webster JP (2001) Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behavior. Microb Infect 3:1037-1045.

423. Weinberger DR, Lipska BK (1995) Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. Schizophr Res 16(2):87-110.

424. Weyler W, Hsu YPP, Breakefield XO (1990) Biochemistry and genetics of monoamineoxidase. Pharm Ther 47:391-417.

425. White TP, Wigton R, Joyce DW, Collier T, Fornito A, Shergill SS (2016) Dysfunctional Striatal Systems in Treatment-Resistant Schizophrenia. Neuropsychopharmacology 41:1274-1285.

426. Williams MS (2012) Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature. World J Psychiatry 2(6):114-123.

427. Wimberley T, Pedersen CB, MacCabe JH, Støvring H, Astrup A, Sørensen HJ, Horsdal HT, Mortensen PB, Gasse C (2016) Inverse association between urbanicity and treatment resistance in schizophrenia. Schizophr. Res 174:150-155.

428. Winterer G (2012) Why do patients with schizophrenia smoke? Handb Exp Pharmacol 213:11-37.

429. Witting PA (1979) Learning capacity and memory of normal and Toxoplasma-infected laboratory rats and mice. Z Parasitenkd 61(1):29-51.

430. Wolpert A, Sheppard C, Merlis S (1967) An early clinical evaluation of clopenthixol in treatment-resistant female schizophrenic patients. Am J Psychiatry 124:702-705.

431. Wong SY, Remington JS (1994) Toxoplasmosis in the setting of AIDS. In: Broder S, Merigan TC Jr, Bolognesi D, editors. Text Book of AIDS Medicine. Baltimore, Md: Williams and Wilkins 223-257.

432. Wonodi I, Schwarcz R (2010) Cortical Kynurenine Pathway Metabolism: A Novel Target for Cognitive Enhancement in Schizophrenia. Schizophr Bull 36(2):211-218.

433. Xiao J, Yolken RH (2015) Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. Acta Physiol 213(4):828-45.

434. Xiao Y, Yin J, Jiang N, Xiang M, Hao L, Lu H, Sang H, Liu X, Xu H, Ankarklev J, Lindh J, Chen Q (2010) Seroepidemiology of human *Toxoplasma gondii* infection in China. BMC Infect Dis 10:4.

435. Yamamoto K, Hornykiewicz O (2004) Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28(5):913-922.

436. Yamamoto K, Shinba T (2009) Central noradrenergic system in psychiatry. Seishin Shinkeigaku zasshi 111(7):741-761.

437. Yang M, Srikiatkhachorn A, Anthony M, Chong BH (1996) Serotonin stimulates megakaryocytopoiesis via the 5-HT2 receptor. Blood Coagul Fibrinolysis 7:127–33.

438. Yazar S, Arman F, Yalcin S, Demirtas F, Yaman O, Sahin I (2003) Investigation of probable relationship between *Toxoplasma gondii* and cryptogenic epilepsy. Seizure 12:107-109.

439. Yazici M, Anil Yagcioglu A, Ertugrul A (2011) The prevalence and clinical correlates of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: findings from a cohort in Turkey. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 261:69-78.

440. Ye JY, Liang EY, Cheng YS, Chan GC, Ding Y, Meng F (2014) Serotonin enhances megakaryopoiesis and proplatelet formation via p-Erk1/2 and F-actin reorganization. Stem Cells 32:2973-2982.

441. Ye SM, Johnson RW (1999) Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. J Neuroimmunol 93:139–48.

442. Yolken RH, Bachmann S, Rouslanova I, Lillehoj E, Ford G, Torrey EF, Schroeder J (2001) Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first-episode schizophrenia. Clin Infect Dis 32:842-844.

443. Yolken RH, Dickerson FB, Torrey EF (2009) Toxoplasma and schizophrenia. Parasite immunol 31 (11): 706-715.

444. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW (1999) C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction:a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 19 (4):972-978.

445. Zabanech D, Balding D (2010) A genome-wide association study of the metabolic syndrome in Indian Asian men. PloS One 5:e11961.

446. Zeggini E, Scott L, Saxena R (2008) Meta analysis of genome-wide association dana and large-scale replication identifies additional susceptibilityloci type 2 diabetes. Nat Genet 40:638-645.

447. Zellner M[1], Baureder M, Rappold E, Bugert P, Kotzailias N, Babeluk R, Baumgartner R, Attems J, Gerner C, Jellinger K, Roth E, Oehler R, Umlauf E (2012). Comparative platelet proteome analysis reveals an increase of monoamine oxidase-B protein expression in Alzheimer's disease but not in non-demented Parkinson's disease patients. J Proteomics 75(7):2080-2092.

448. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC (2005) Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. Neuropsychopharmacology 30(8):1532-1538.

8. ŽIVOTOPIS

Pristupnica Suzana Vlatković rođena je 16. kolovoza 1968. godine u Zagrebu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1995. godine. Pripravnički staž završila je 1998. godine položivši Državni stručni ispit pred komisijom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Od 2002. do 2016. godine bila je zaposlena u Neuropsihijatrijskoj bolnici „Dr. Ivan Barbot“ u Popovači. 2004. godine započinje specijalizaciju iz psihijatrije koju dovršava 2008. godine i stječe zvanje specijaliste psihijatra. Od 2010. do 2012. godine stručno se usavršava na subspecijalizaciji iz biologijske psihijatrije i stječe stručno zvanje subspecijaliste biologijske psihijatrije. Iste 2012. godine upisuje Poslijediplomski sveučilišni studij na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, smjer Biologija. Od 2016. godine zaposlena je u Klinici za psihijatriju Vrapče u Zagrebu. Pristupnica se bavi stručnim i znanstvenim radom objavljujući znanstvene radove i poster prezentacije. 2018. godine bila je mentor na pripravničkom stažu kolege liječnika.

Objavljeni radovi u časopisima indeksiranima u bazi Current Contents-u (CC):

Sagud M, **Vlatkovic S,** Svob Strac D, Sviben M, Zivkovic M, Vilibic M, Vuksan-Cusa B, Mihaljevic-Peles A, Pivac N. Latent *Toxoplasma gondii* infection is associated with decreased serum triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio in male patients with schizophrenia.Compr Psychiatry. 2018 Apr;82:115-120.

Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, Mihaljević-Peleš A, Živković M, **Vlatković S,** Prgić T, Marčinko D, Wang W. Nicotine dependence in Croatian male inpatients with schizophrenia.BMC Psychiatry. 2018 Jan 22;18(1):18.

Vlatkovic S, Sagud M, Svob Strac D, Sviben M, Zivkovic M, Vilibic M, Vuksan-Cusa B, Mihaljevic-Peles A, Pivac N. Increased prevalence of *Toxoplasma gondii* seropositivity in patients with treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Res. 2018 Mar;193:480-481.

Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O, **Vlatkovic S,** Pivac N Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016 Aug 1;69:131-46.

Sagud M, Vuksan-Ćusa B, Zivković M, **Vlatković S**, Kramarić M, Bradaš Z, Mihaljević-Peleš A. Antipsychotics: to combine or not to combine?. Psychiatr Danub. 2013 Sep;25(3):306-310.

9. PRILOZI

PRILOG A – Sociodemografski i klinički podaci

Ime i prezime		
Spol	M	Ž
Datum rođenja		
Stručna sprema	NSS	
	SSS	
	VSS	
Bračni status	Neoženjen	
	Oženjen	
	Rastavljen	
Radni status	Školuje se	
	Nezaposlen	
	Zaposlen	
	Umirovljen	
TT		
TV		
Opseg struka, Opseg bokova		
Pušenje	Ne	Da
Konzumacija alkohola	Ne	
	Da – učestalost	
Konzumacija droga ranije	Ne	
	Da - koje?	
Konzumacija droga sada	Ne	
	Da	Koje
		Od kada
		Koliko dugo
Trudnoća majke	Uredna	
	Kompliciranа	
Porod	Uredan	
	Kompliciran	
Jeste li kao dijete bili teže bolesni?	Ne	Da
Jeste li kao dijete zadobili udarac u glavu?	Ne	Da
Gdje ste odrasli?	Selo	Grad
Gdje živite sada?	Selo	Grad
Dob oca		
Dob majke		

PRILOG A – nastavak

Hereditet somatskih bolesti	Ne	
	Da	
Hereditet psihičkih bolesti	Ne	
	Da	- član obitelji - dijagnoza
Povijest suicidalnog ponašanja u obitelji	Ne	
	Da	- član obitelji
Dosadašnji pokušaji suicida	Ne	
	Da	Broj
		Način

Bolujete li od ? (F.20 – F.29)			
Dob početka prvih simptoma?			
Dob prvog psihijatrijskog pregleda?			
Dob prvog hospitalnog liječenja?			
Ukupan broj hospitalnih liječenja?			
Dosadašnja psihofarmakoterapija?	Antipsihotici		
	Koji?	Oblik?	Doza? mg/d
	Ostalo		
Aktualna psihofarmakoterapija?			
Kako dugo je na sadašnjoj terapiji?			
Nuspojave psihofarmaka?	Ne		
	Da	Psihofarmak	Nuspojava
Da li je refrakterni oblik bolesti na dosadašnju terapiju?	Ne		Da
Je li ikada postignuta remisija?	Ne		Da

PRILOG B - Skala pozitivnih i negativnih simptoma i opće psihopatologije (PANSS)

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

1=odsutno 2=minimalno 3=slabo 4=umjereno 5=umjereno jako 6=jako 7=ekstremno

POZITIVNA PODLJESTVICA (P)

1. Sumanutosti	1	2	3	4	5	6	7
2. Konceptualna dezorganizacija	1	2	3	4	5	6	7
3. Halucinatorno ponašanje	1	2	3	4	5	6	7
4. Uzbuđenje	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandioznost	1	2	3	4	5	6	7
6. Sumnjičavost/ proganjanje	1	2	3	4	5	6	7
7. Neprijateljstvo	1	2	3	4	5	6	7

NEGATIVNA PODLJESTVICA (N)

1. Afekt tuposti	1	2	3	4	5	6	7
2. Emocionalno povlačenje	1	2	3	4	5	6	7
3. Siromaštvo odnosa/ loš transfer	1	2	3	4	5	6	7
4. Pasivnost/ apatično socijalno povlačenje	1	2	3	4	5	6	7
5. Teškoće u apstraktom mišljenju	1	2	3	4	5	6	7
6. Nedostatak spontanosti i nesmetanog odvijanja konverzacije	1	2	3	4	5	6	7
7. Stereotipno mišljenje	1	2	3	4	5	6	7

PODLJESTVICA OPĆE PSIHOPATOLOGIJE (G)

1. Somatske brige	1	2	3	4	5	6	7
2. Anksioznost	1	2	3	4	5	6	7
3. Osjećaj krivnje	1	2	3	4	5	6	7
4. Tenzija/ napetost	1	2	3	4	5	6	7
5. Manirizmi i stav tijela	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresija	1	2	3	4	5	6	7

PRILOG B – nastavak

7. Motorička retardacija	1	2	3	4	5	6	7
8. Nesuradnja	1	2	3	4	5	6	7
9. Neobičan sadržaj misli	1	2	3	4	5	6	7
10. Dezorijentacija	1	2	3	4	5	6	7
11. Slaba pažnja	1	2	3	4	5	6	7
12. Nedostatak procjene i uvida	1	2	3	4	5	6	7
13. Poremećaj volje	1	2	3	4	5	6	7
14. Slaba kontrola impulsa	1	2	3	4	5	6	7
15. Zaokupljenost	1	2	3	4	5	6	7
16. Aktivno socijalno izbjegavanje	1	2	3	4	5	6	7

DOPUNSKE ČESTICE ZA PROFIL RIZIČNE AGESIVNOSTI (S)

1. Bijes/ljutnja	1	2	3	4	5	6	7
2. Teškoće u odgađanju zadovoljenja	1	2	3	4	5	6	7
3. Afektivna labilnost	1	2	3	4	5	6	7

UKUPNI ZBROJ: _____

PRILOG C - Calgary skala za depresivne simptome u shizofreniji (CDS)

The Scale - Croatian

Ispitivač: Postavite prvo pitanje kao što je napisano. Koristite dodatna potpitanja ili opise prema potrebi. Vremensko razdoblje se odnosi na posljednja dva tjedna, osim ako nije drugačije navedeno. **Napomena:** Posljednje pitanje, pitanje br. 9, temelji se na zapažanjima cjelokupnog razgovora.

1. DEPRESIJA: Kako biste opisali svoje raspoloženje u posljednja dva tjedna? Osjećate li se dovoljno veselo ili ste u posljednje vrijeme vrlo potišteni ili tužni? Koliko ste često u posljednja dva tjedna svaki dan (Vašim vlastitim riječima)? Cijeli dan?

0. ne postoji	
1. blaga	Pokazuje manju tugu ili malodušnost kod ispitivanja.
2. umjerena	Jasno vidljivo depresivno raspoloženje u trajanju do polovice vremena u posljednja 2 tjedna: prisutno svakodnevno.
3. jaka	Značajno depresivno raspoloženje svakodnevnog trajanja preko polovice vremena ometajući normalno motoričko i socijalno funkcioniranje.

2. BEZNADNOST: Kako vidite svoju budućnost? Vidite li ikakvu budućnost? – ili Vam se život čini prilično beznadan? Jeste li digli ruke od svega ili još uvijek postoji neki razlog da se i dalje trudite?

0. ne postoji	
1. blaga	Povremeno se osjećao beznadno u posljednja dva tjedna, ali još uvijek gaji određene nade u budućnost.
2. umjerena	Stalan, umjereni osjećaj beznadnosti u posljednja dva tjedna. Može ga se nagovoriti da prizna mogućnost da se stanje može popraviti.
3. jaka	Stalan i uznemirujući osjećaj beznadnosti.

3. SAMOOMALOVAŽAVANJE: Što mislite o sebi u odnosu na druge ljude? Osjećate li se bolje, ne tako dobro, ili skoro isto kao i drugi? Osjećate li se manje vrijedni ili čak bezvrijedni?

0. ne postoji	
1. blago	Malo inferiornosti; ne doseže osjećaj bezvrijednosti.
2. umjereno	Pacijent se osjeća bezvrijedno, ali manje od 50% vremena.
3. jako	Pacijent se osjeća bezvrijedno više od 50% vremena. Može ga se navesti da prizna drugačije.

4. OSJEĆAJ KRIVNJE: Imate li osjećaj da Vas okrivljuju za nešto ili čak da Vas pogrešno optužuju? Za što? (Ne računajte opravdanu krivnju ili optužbe. Ne računajte deluzije o krivnji.)

0. ne postoji	
1. blagi	Pacijent osjeća da ga okrivljuju, ali ne i optužuju, manje od 50% vremena.
2. umjereni	Stalan osjećaj da ga okrivljuju i/ili povremen osjećaj da ga optužuju.
3. jaki	Stalan osjećaj da ga optužuju. Kad ga se navede, priznaje da nije tako.

5. PATOLOŠKA KRIVNJA: Jeste li skloni kriviti sebe za situice koje ste možda napravili u prošlosti? Mislite li da zaslužujete što se toliko brinete o tome?

0. ne postoji	
1. blaga	Pacijent se ponekad osjeća prekomjerno krivim zbog nekih manjih grešaka, ali manje od 50% vremena.
2. umjerena	Pacijent se obično (preko 50% vremena) osjeća krivim zbog svojih postupaka u prošlosti, a njihovo značenje preuveličava.
3. jaka	Pacijent obično osjeća da ga se treba okriviti za sve što je pošlo po zlu, čak i onda kada nije za to kriv.

6. JUTARNJA DEPRESIJA: Kad ste se osjećali potišteno u posljednja 2 tjedna, jeste li primijetili da Vam je potištenost jače izražena u neko određeno doba dana?

0. ne postoji	Nema depresije.
1. blaga	Depresija postoji, ali bez dnevnih varijacija.
2. umjerena	Depresija odmah spomenuta kao jače izražena prijepodne.
3. jaka	Depresija značajno jača prijepodne, uz oštećeno funkcioniranje koje se poboljšava poslijepodne.

7. RANO BUĐENJE: Budite li se ujutro ranije nego što je uobičajeno za Vas? Koliko puta tjedno se to događa?

0. ne postoji	Nema ranog buđenja.
1. blago	Povremeno se budi (do dvaput tjedno) 1 sat ili više prije uobičajenog vremena za buđenje ili budilice.
2. umjereno	Često se rano budi (do 5 puta tjedno) 1 sat ili više prije uobičajenog vremena za buđenje ili budilice.
3. jako	Svakodnevno se budi 1 sat ili više prije uobičajenog vremena.

8. SAMOUBOJSTVO: Osjećate li da život nema smisla? Jeste li ikad poželjeli sve to okončati? Što ste mislili da biste mogli učiniti? Jeste li stvarno i pokušali?

0. ne postoji	
1. blago	Česta razmišljanja da bi bilo bolje da ga nema, odnosno povremene misli o samoubojstvu.
2. umjereno	Temeljito razmišljao i razrađivao plan samoubojstva, ali bez pokušaja samoubojstva.
3. jako	Pokušaj samoubojstva očito zamišljen da završi smrću (tj. slučajno otkriven ili sredstva nisu djelovala).

9. UOČENA DEPRESIJA: Temelji se na zapažanjima ispitivača tijekom cjelokupnog razgovora. Pitanje "Da li Vam se plače?", kad se koristi u određenim trenucima tijekom razgovora, može pružiti informacije korisne za ovo zapažanje.

0. ne postoji	
1. blaga	Pacijent izgleda tužan i žalostan, čak i tijekom nekih dijelova razgovora, uključujući afektivno neutralan razgovor.
2. umjerena	Pacijent izgleda tužan i žalostan tijekom cijelog razgovora, s potištenim i monotonim glasom te je povremeno plačljiv ili na rubu plača.
3. jaka	Pacijent grca kod uznemirujućih tema, često duboko uzdiše i otvoreno plače, ili je stalno u stanju intenzivne potištenosti ako je ispitivač siguran da je to prisutno.

© 2007 Dr. Donald Addington, MBBS, MRC Psych, FRCPC

Translated by: MAPI Research Institute
27 rue de la Villette - 69003 Lyon, France
Tel. +33 (0) 472 13 66 67 Fax +33 (0) 472 13 66 68
E-mail: institut@mapi.fr
Internet: www.mapi-institute.com

PRILOG D - Intersept skala za procjenu suicidalnosti

ZA LIJEČNIKE - InterSePT scale for suicidal thinking (Lindenmayer et al., 2003)

Ocijenite dajući mu najvišu ocjenu u zadnjih 7 dana.

1. Želja da umre 0 – nema 1 – slaba 2 – umjerena do jaka
2. Razlog za življenje nasuprot razogu za umiranje 0 – razlog za življenjem nadmašuje razlog za umiranjem 1 - podjednaki su 2 - razlog za umiranjem nadmašuje razlog za življenjem
3. Žudnja za počinjenjem aktivnog suicidalnog pokušaja 0 – nema 1 – slaba 2 – umjerena do jaka
4. Pasivna suicidalna žudnja 0 – poduzet će mjere predostrožnosti da spasi život 1 – prepustit će život/smrt slučaju 2 – izbjeći će korake nužne da spasi ili nastavi život
5. Učestalost suicidalnog razmišljanja 0 – rijetko ili povremeno 1 – s prekidima 2 – dugotrajno ili kontinuirano
6. Stav spram razmišljanja/želje 0 – odbijanje 1 – ambivalencija ili indiferentnost 2 – prihvaćanje
7. Kontrola nad suicidalnim ponašanjem/acting out/ili deluzijama/halucinacijama o samoozljeđivanju 0 – ima potpunu sposobnost kontrole 1 – nesiguran oko sposobnosti da kontrolira impulse 2 – uopće nema sposobnost da kontrolira impulse
8. Odvraćanje od pokušaja suicida (npr. religijske vrijednosti, obitelj) 0 – neće pokušati zbog toga 1 – donekle razmišlja o tome što ga/ju odvraća 2 – minimalni ili nema toga što ga odvraća
9. Razlog za razmišljanje o samoubojstvu 0 – manipulacija okoline, osveta, dobijanje pozornosti 1 – kombinacija 0 i 2 2 – bijeg, rješavanje problema, psihotični razlozi
10. Metoda: specifičnost/planiranje zamišljenog pokušaja 0 – nije razmišljao/la 1 – razmišlja, ali detalji nije razradio 2 – detalji razrađeni, dobro formuliran plan
11. Očekivanje/anticipacija stvarnog pokušaja 0 – nema 1- nije siguran/a 2 – da
12. Deluzije/halucinacije o samoozljeđivanju (uključuje komandne halucinacije) 0 – nema 1 – povremeno 2 – redovito

PRILOG E - Fagerström samoocjenska skala ovisnosti o nikotinu

Fagerstrom Test ovisnosti o nikotinu *

Da li Vam je pušenje ovisnost ili samo loša navika? Rješite ovaj test.

1. Koliko brzo nakon buđenja zapalite svoju prvu cigaretu?
- Nakon 60 minuta (0)
- Nakon 31-60 minuta (1)
- Nakon 6-30 minuta (2)
- Unutar prvih 5 minuta (3)

2. Da li Vam je teško suzdržati se od pušenja na mjestima gdje je to zabranjeno?
- Ne (0)
- Da (1)

3. Koje Vam se cigarete najteže odreći?
- Prve jutarnje cigarete (1)
- Bilo koje druge (0)

4. Koliko cigareta pušite na dan?
- 10 ili manje (0)
- 11-20 (1)
- 21-30 (2)
- 31 ili više (3)

5. Da li pušite više ujutro nego ostali dio dana?
- Ne (0)
- Da (1)

6. Pušite li čak i ako ste tako jako bolesni da čitav dan ležite u krevetu?
- Ne (0)
- Da (1)

* Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for
Nictoine Dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. British Journal of Addictions 1991;86:1119-27

Zbrojite bodove:

Vaš zbroj bodova je: . Vaša ovisnost o nikotinu je: .

0-2 Vrlo niska 6-7 visoka

3-4 Niska 8-10 Jako visoka

5 Umjerena

PRILOG F - Skala za kliničku procjenu težine bolesti (CGS)

OPĆA KLINIČKA PROCJENA (CGI)

Ime i prezime: .....M.broj:.....
Odjel: .....Datum I..... Datum II.....

Uputa:procijeniti težinu bolesti i promjene stanja bolesnika; unesite znak (X) u odgovarajući kvadrat.

1.Težina bolesti:procijenite prema vašem cjelokupnom iskustvu težinu bolesti	2.Provjerite cjelokupno stanje,usporedite sadašnje boles. stanje sa onakvim kakvo je bilo na početku i prosudite u kojoj se mjeri njegovo stanje promijenilo
Ne može se procijeniti 1	Ne može se procijeniti 1
Bolesnik uopće nije bolestan 2	Stanje je izrazito poboljšano 2
Psihički poremećaj je granično-naznačen 3	Stanje je znatno poboljšano 3
Bolesnik je lakše bolestan 4	Stanje je poboljšano u manjem stupnju 4
Bolesnik je osrednje bolestan 5	Stanje je nepromijenjeno 5
Bolesnik je izrazito bolestan 6	Stanje je nešto pogoršano 6
Bolesnik je teško bolestan 7	Stanje je mnogo gore 7
Najteži stupanj bolesti 8	Stanje je izrazito pogoršano 8