

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Linda Rossini Gajšak

**ODGOVOR NA PSIHOSOCIJALNI STRES
U BOLESNIKA S PRVOM PSIHOTIČNOM EPIZODOM**

Doktorski rad

2023

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman

U Splitu, 2023.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Linda Rossini Gajšak

**ODGOVOR NA PSIHOSOCIJALNI STRES
U BOLESNIKA S PRVOM PSIHOTIČNOM EPIZODOM**

Doktorski rad

2023

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman

U Splitu, 2023.

Rad je izrađen na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Neuropsihijatrijskoj bolnici „Dr. Ivan Barbot“ u Popovači.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Martini Rojnić Kuzman na podršci, vremenu i angažmanu, te na stručnim i znanstvenim savjetima tijekom provođenja istraživanja i pisanja doktorske disertacije. Hvala svim kolegama i predavačima s poslijediplomskog dokorskog TRIBE studija, posebice prof. dr. sc. Liviji Puljak. Hvala svim kolegama koji su sudjelovali i pridonijeli istraživanju, uz posebne zahvale kolegicama i suradnicama Dini Bošnjak Kuharić, Mariji Bošković, Ani Koričančić Makar, Porinu Makariću, Mireli Čelić Ružić, Vesni Ermakora i Azijadi Srkalović Imširagić. Hvala Rolandu, Bartolu i mojoj obitelji na podršci kao i našem kućnom ljubimcu Messiju na beskrajnoj ljubavi.

SADRŽAJ

1. UVOD	8
1.1. Shizofrenija, javnozdrastveni značaj	8
1.2. Epidemiologija	8
1.3. Etiologija i patogeneza	9
1.3.1. <i>Genetski čimbenici u razvoju shizofrenije</i>	9
1.3.2. <i>Neurotransmitterske hipoteze u razvoju shizofrenije</i>	10
1.3.3. <i>Neurorazvojna i neurodegenerativna hipoteza shizofrenije</i>	12
1.3.4. <i>Psihodinamski koncepti razvoja shizofrenije</i>	13
1.3.5. <i>Teorija stres dijateze</i>	15
1.3.6. <i>Povezanost stresa i shizofrenije</i>	20
1.4. Klinička slika.....	24
1.5. Klinički tijek i faze bolesti	25
1.6. Dijagnoza	28
1.7. Liječenje shizofrenije	31
1.8. Strategija pretraživanja literature	36
1.9. Problematika istraživanja	37
2. CILJEVI I HIPOTEZE	39
2.1. Hipoteze	39
3. METODE I MATERIJALI	40
3.1. Ustroj istraživanja	40
3.2. Etička načela	40
3.3. Ispitanici	41
3.3.1. <i>Ciljana populacija</i>	41
3.3.2. <i>Kontrolna populacija</i>	41
3.3.3. <i>Protokol istraživanja</i>	42
3.3.4. <i>PANSS</i>	42
3.4. Stres paradigma	43
3.4.1. <i>Određivanje koncentracije salivarnog kortizola</i>	44
3.5. Potrebna veličina i vrsta uzorka	44
3.6. Ishodi	45
3.7. Zbunjujuće varijable.....	46
3.8. Ostale varijable.....	46
3.9. Statistička raščlamba	46
4. REZULTATI.....	49
4.1. Uključivanje ispitanika	49
4.2. Opis uzoraka.....	50
4.3. Analiza karakteristika izgubljenih za praćenje.....	53
4.4. Provjera pretpostavki statističkih analiza	57
4.4.1. <i>Testiranje normalnosti raspodjela koncentracija kortizola</i>	57
/ Error! Bookmark not defined.	
4.5. Koncentracije kortizola tijekom psihosocijalnog stresa, pri uključivanju (H1).....	58
4.5.1. <i>Promjene tijekom testa</i>	58
4.5.2. <i>Promjene nakon testa</i>	61
4.6. Koncentracije kortizola tijekom psihosocijalnog stresa, nakon liječenja (H2).....	65
4.6.1. <i>Promjene tijekom testa</i>	65

4.6.2. Promjene nakon testa	69
4.7. Eksplorativni ciljevi	72
4.7.1. Bazalna koncentracija salivarnog kortizola.....	72
4.7.2. Koncentracije kortizola na početku i nakon 18 mjeseci liječenja	75
4.7.3. Bazalna koncentracija kortizola i težina psihotičnih simptoma.....	76
4.7.4. Promjene koncentracije kortizola tijekom stresa i težina psihotičnih simptoma.....	78
5. RASPRAVA	82
5.1. Promjena koncentracije salivarnog kortizola tijekom psihosocijalnog stresa.....	82
5.2. Razlike u promjenama salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu nakon 18 mjeseci standardnog liječenja PPE u odnosu na osobe bez psihotičnog poremećaja.....	83
5.3. Bazalne koncentracije salivarnog kortizola.....	83
5.4. Povezanost bazalne koncentracije salivarnog kortizola s težinom psihotičnih simptoma.....	85
5.5. Povezanost promjena koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu s težinom psihotičnih simptoma.....	86
5.6. Ograničenja istraživanja	87
6. ZAKLJUČAK.....	89
7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU.....	91
8. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU	92
9. POPIS LITERATURE	93
10. ŽIVOTOPIS.....	112

Popis oznaka i kratica

Δm	Razlika medijana u uzorku iz populacije s PPE u odnosu na kontrolnu, psihijatrijski zdravu populaciju
A	Asimetričnost (engl. <i>skewness</i>) raspodjele
ACTH	Adrenokortikotropni hormon
AIC	Akaike informacijski kriterij
BIC	Bayesijanski informacijski kriterij
CFI	Usporedni indeks slaganja (od engl. <i>Comparative fit index</i>)
F	F-omjer u analizi varijance
G	Standardizirana mjera veličine razlike Hedgesov g, odnosno standardizirana srednja razlika (engl. <i>standardized mean difference</i>)
IKR	Interkvartilni raspon
IP	Interval pouzdanosti
K	Kurtičnost (engl. <i>kurtosis</i>) raspodjele
KP	Kontrolna, psihijatrijski zdrava, populacija
LOWESS	Krivulja lokalno otežanog glačanja točkastog dijagrama (od engl. <i>Locally weighted scatterplot smoothing</i>)
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
N	Broj sudionika
P	Statistička značajnost
PANSS	Ljestvica pozitivnog i negativnog sindroma (od engl. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PPE	Prva psihotična epizoda
R	rang-biserijalna korelacija
RMSEA	Korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (od engl. <i>Root mean square error of approximation</i>)
SD	Standardna devijacija
SLO	Stopa lažnih otkrića
SRMR	Standardizirani ostatak korijena srednjeg kvadrata (od engl. <i>Standardized root mean square residual</i>)
ss	Stupnjevi slobode
SSABIS	Za veličinu uzorka prilagođenog BIC (od engl. <i>Sample size adjusted BIC</i>)

T	Statistik Studentova t-testa za neovisne uzorke
TLI	Tuckerov i Lewisov indeks
VS-MPR	Vovk-Sellke najveći p-omjer
\bar{x}	Aritmetička sredina
Z	Statistik Wilcoxonova testa sume rangova
Δ	Apsolutne razlike
$\Delta\%$	Relativne razlike
Δk	Promjena ciljanih kvantila u simultanoj kvantilnoj regresiji
η^2	Standardizirana mjera učinka
P	Spearmanov koeficijent korelacije ranga
X^2	Hi-kvadrat

1. UVOD

1.1. Shizofrenija, javnozdrastveni značaj

Shizofrenija je jedna od najtežih psihijatrijskih bolesti ili skupina bolesti raznolike fenotipske ekspresije, s nizom neuroanatomskih i neurobiokemijskih promjena u mozgu koja izrazito onemogućava bolesnika, a praćena je izrazitom stigmom (1,2). Pogađa otprilike 1% svjetske populacije (3). Patogeneza bolesti je još uvijek većim dijelom nepoznata, a dijagnoza se temelji na relativno heterogenoj kliničkoj slici prema internacionalnim kriterijima Međunarodne klasifikacije bolesti, 10 revizija (4) ili Dijagnostičkog i statističkog priručnika, 5 revizija (5). Shizofrenija je kronična bolest s izmjenama faza akutne psihotične epizode i perioda remisije (6). Prvoj psihotičnoj epizodi prethodi faza prodroma koja može trajati nekoliko godina prije pojave psihotičnih simptoma, i obično se pojavljuje u doba adolescencije. Svaka nova psihotična epizoda dovodi do daljnjeg pogoršanja stanja bolesnika, da bi naposljetku dosegla rezidualnu fazu sa značajnim socijalnim retrahiranjem, smanjenim radnim kapacitetima i otežanim samostalnim funkcioniranjem (7). Povećanoj smrtnosti oboljelih od shizofrenije uz visoku stopu suicida značajno doprinose i različiti rizični faktori poput ovisnosti o konzumaciji nikotina, povećane tjelesne težine, smanjene tjelesne aktivnosti, nekvalitetne prehrane i razvoja somatskih bolesti (8). Dodatni rizični faktori uključujući pretilost, razvoj metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih tegoba, a u jednom su dijelu rizični faktori posljedica psihofarmaka koji se primjenjuju u liječenju shizofrenije (9). Nažalost, uz samu prirodu bolesti, različite opisane nuspojave antipsihotika smanjuju inače otežanu terapijsku suradljivost i pridonose nastanku relapsa bolesti, što liječenje shizofrenije čini vrlo zahtjevnim (10,11).

Iako su osobe oboljele od shizofrenije u znatnoj mjeri smanjenog svakodnevnog funkcioniranja, prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije tek svaka druga osoba oboljela od shizofrenije dobije adekvatnu pomoć (12). Stigma koja prati shizofreniju u značajnoj mjeri prolongira početak pravovremenog tretmana i otežava dobre mjere ishoda liječenja (13).

1.2. Epidemiologija

U svjetskim razmjerima procijenjeni broj oboljelih od shizofrenije je veći od 21 milijun, a broj oboljelih u Hrvatskoj je oko 19 tisuća (12,14). Svjetska stopa prevalencije je uglavnom između 3 i 10 na 1000 stanovnika, a u Hrvatskoj 3,94 na 1000 stanovnika (12,15,16). Svjetska stopa incidencije je u rasponu između 10 do 40 na 100 tisuća ljudi u jednoj godini (17). Istraživanja nisu

unisona po pitanju incidencije kod muškaraca i žena pa je prema nekim istraživanjima incidencija podjednaka, prema drugima veća kod muškaraca (18), prema nekim autorima čak s omjerom rizika 1,7:1 (19). Shizofrenija se javlja između 20. i 39. godine života sa spolno determiniranim razlikama u dobi javljanja, pa se kod muškaraca javlja najčešće u ranim dvadesetim godinama života, a zatim učestalost stabilno pada (20). Specifičnost javljanja shizofrenije kod žena je bimodalna distribucija s prvim vrhom javljanja između 25. do 35. godine života, a drugim javljanjem iza 40. godine života (21). Shizofrenija s kasnim početkom, iza 45. godine života se javlja rijetko, a javljanje bolesti prije 10. i iza 60. godine života je iznimno (21,22). Uvidom u Registar za psihoze Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa iz 2017. godine, psihoze su druga najčešća skupina dijagnoza koja u značajnoj mjeri ili u potpunosti uvjetuje invaliditet osobe (23). Na ljestvici uzroka bolničkih liječenja u Hrvatskoj tijekom 2017. godine mentalni su poremećaji bili na devetom mjestu s udjelom od 5,6%, prema broju dana bolničkog liječenja bili su na prvom mjestu s udjelom od 15,4%, a čak 25,2% od ukupnog broja dana trajanja bolničkog liječenja bilo je radi shizofrenije.

1.3. Etiologija i patogeneza

Uzroci shizofrenije nisu u potpunosti poznati, ali su poznati različiti biološki, psihološki i socijalni čimbenici rizika (24–26) u nastanku i razvoju shizofrenije koja se doživljava neurorazvojnou, neurotoksičnou, poligenetskou, neuropsihoendokrinološkou i imunološkou bolesti ili skupinom bolesti s mogućnošću različite kliničke ekspresije (1,27).

1.3.1. Genetski čimbenici u razvoju shizofrenije

Etiologija genetske podloge razvoja shizofrenije proučavala se velikim dijelom obiteljskim studijama, studijama blizanaca i studijama posvojenja. Rizik oboljevanja od shizofrenije raste s blizinou i brojem srodnika koji imaju shizofreniju pa se rizik oboljevanja za srodnike u trećem koljenu procjenjuje na oko 2%, kod prvih srodnika na 9%, a u slučaju oba oboljela roditelja na više od 45 % (28). Studije posvojenja pokazale su kako posvojena djeca oboljelih od shizofrenije zadržavaju rizik 6 do 10 puta veći od rizika opće populacije (28,29), dok se nije našao povećani rizik kod djece posvojene od zdravih roditelja u obitelji u kojima je jedan od roditelja naknadno obolio od shizofrenije (30). Studije blizanaca potvrdile su ulogu nasljeđivanja u razvoju shizofrenije pa je prema njima rizik oboljevanja kod blizanaca veći kod jednojajčanih (blizu 48%) nego kod dvojajčanih blizanaca (blizu 17%) (29). Nepoznato je i dalje što dovodi do aktivacije genetske predispozicije i razvoja kliničke slike shizofrenije pa novija istraživanja istražuju različite rizične

genotipove pojedinih gena koji u kombinaciji dovode do predispozicije za razvoj shizofrenije, a tijekom bolesti je determiniran interakcijom s okolišnim psihosocijalnim čimbenicima. Vremenom je došlo do promjene u pristupu genetskim istraživanjima razvoja shizofrenije od koncepta studija povezanosti u obiteljima (engl. linkage studies) preko koncepta asocijacijskih studija s istraživanjima gena kandidata i cjelogenomskih studija povezanosti (engl. genome wide association studies, GWAS) do sekvencioniranja cijelog genoma (28). U studijama povezanosti identificirano je nekoliko kromosomskih regija koje imaju predispoziciju za razvoj shizofrenije, primjerice 5q, 5p14.1, 8p, 10p12-14, 13q31-33, 18p11.2, 22q11-13 i 10q26.12 (31–33). Studije udruživanja ili asocijacijske studije su istraživale gene kandidate i pokušavale usporediti učestalost određene varijante gena u skupini oboljelih s učestalošću te iste genske varijante u kontrolnoj skupini bez ekspresije bolesti. Geni kandidati koji su povezani s razvojem shizofrenije su vezani uz dopaminergični sustav (DRD2, COMT), glutamatni sustav (NRG-1, DISC-1, DAOA) i serotoninergički sustav (5HTT, HTR2A), potom geni uključeni u razvoj neurona i njegove funkcije (BDNF, NPTN, MTHFR) i imunološki sustav (IL1B) (28,32). Cjelogenomske studije povezanosti ili GWAS studije pokazale su i druge značajne lokuse (NRGN, MHC, MIR137, ZNF804A) (28,32).

Konzorcij za genetiku shizofrenije (COGS) koristi kvantitativne neurofiziološke i neurokognitivne endofenotipove s dokazanim deficitima u shizofreniji kao platformu s koje se istražuju temeljni neuronski sklopovi i genetska arhitektura (34). U analizama istraživanja povezanih s COGS konzorcijem utvrđene su genomske regije od interesa koje zahtijevaju daljnje istraživanje i validaciju te pokazuju korisnost endofenotipova za rješavanje genetske arhitekture i karakterizaciju temeljnih bioloških disfunkcija (34). Razumijevanje molekularne osnove endofenotipova može pomoći u prepoznavanju novih ciljeva liječenja i postaviti osnove individualnom i preciznom pristupu shizofreniji i drugim psihotičnim poremećajima (34).

1.3.2. Neurotransmitterske hipoteze u razvoju shizofrenije

Svi poznati neurotransmitterski sustavi istraživani su etiologiji shizofrenije, a najznačajniji rezultati su posljedica cjelokupnog djelovanja dva sustava, dopaminskog i glutamatnog, na čijem je tragu dugi niz godina prevladavajuća teorija o nastanku shizofrenije, dopaminska hipoteza prema kojoj je podloga nastanka shizofrenije prekomjerno oslobađanje dopamina (35).

Dopamin se proizvodi u neuronima smještenima u specifičnim dijelovima mozga, substantia nigra ili ventralno tegmentalno područje odakle kreće pet dopaminskih puteva: tuberoinfundibularni, mezolimbčki, mezikortikalni, nigrostrijatalni i talamički. Inicijalna dopaminska hipoteza je bila poduprta dokazima kako bi dopaminski agonisti i stimulansi mogli

dovesti do pogoršanja psihotičnih simptoma kod oboljelih od shizofrenije, inducirati simptome psihoze kod prethodno zdravih (36–38), a antipsihotički klinički učinak se mogao povezati s afinitetom i blokadom dopaminskih receptora (38–40). Međutim, tijekom godina ta je hipoteza revidirana. Prema revidiranoj dopaminskoj hipotezi postoji nesrazmjer u dopaminskoj aktivnosti između mezolimbickog i mezokortikalnog dopaminskog puta, te pozitivni simptomi shizofrenije (halucinacije i sumanute misli) nastaju kao posljedica hiperaktivnosti dopaminskog mezolimbickog puta, a negativni i kognitivni simptomi posljedica su smanjene aktivnosti u mezokortikalnom dopaminskom putu (36,41). Niz drugih istraživanja povezanih s utjecajem dopamina u razvoju shizofrenije pokazala su i disregulaciju dopaminskih receptora, hiperreaktivnost dopaminskog sustava u hipokampusu, pojačanu sintezu dopamina u strijatumu, pojačano oslobađanje dopamina tijekom stresa, ali i učinke različitih gena i rizičnih čimbenika okoliša na disregulaciju dopaminskog sustava. Takvi okolišni čimbenici uključuju komplikacije tijekom porođaja (hipoksija, virusne infekcije), rane traume, i socijalnu izolaciju (36,38,41). Unatoč značaju dopaminske hipoteze u razvoju shizofrenije, neupitna je važnost i drugih neurotransmitterskih sustava (42).

Serotonin može biti regulator otpuštanja dopamina što je dokazano antipsihotičnim učinkom novijih antipsihotika kroz njihov antagonistički učinak na serotoniniski sustav (35). Serotonin (5-hidroksitriptamin) je monoaminski neurotransmiter sa značajnim djelovanjem u središnjem živčanom i gastrointestinalnom sustavu. Serotoninske jezgre mozga iz tegmetuma moždanog debla, nuclei raphes, povezane su s dopaminskim, glutamatnim, GABA i noradrenergičkim neurotransmitterskim sustavom (35). Agonisti serotoniniskih 5HT_{2A} receptora poput dietilaamida lizergične kiseline (LSD) mogu izazvati pojavu pozitivnih psihotičnih simptoma (43–45), dok sam serotonin ima neuromodularnu ulogu na dopaminski sustav preko svojih specifičnih receptora (35). U farmakološkom liječenju shizofrenije koristi se mehanizam djelovanja novijih „atipičnih“ antipsihotika preko serotoniniskih 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆ i 5HT₇ receptora (46,47). Većina atipičnih antipsihotika ima veći afinitet vezivanja za 5HT_{2A} receptore nego na D₂ receptore što je dovelo do razvoja hipoteze o promijenjenoj ravnoteži između serotonina i dopamina u shizofreniji (35).

Novija neurotransmitterska hipoteza o razvoju shizofrenije je glutamatna hipoteza prema kojoj je primarni neurokemijski poremećaj u shizofreniji glutamatni, što posljedično dovodi do disregulacije dopaminskog sustava (35,48). Prema glutamatnoj hipotezi u razvoju shizofrenije ključnu ulogu imaju NMDA (N-metil-D-aspartat) receptori kroz koje glutamat, glavni ekscitatorni neurotransmiter središnjeg živčanog sustava (49), izravno ili neizravno preko GABA interneurona djeluje na dopaminski sustav i uvjetuje razvoj psihotičnih simptoma (48,50). Spojevi halucinogenog djelovanja poput fenciklidina i ketamina kroz antagonizam NMDA receptora mogu izazvati

pozitivne, negativne i kognitivne simptome shizofrenije, dok se spojevi koji su modulatori NMDA receptora poput serina i glicina istražuju kao novi psihofarmaci za liječenje shizofrenije (50–54).

Razina dokaza o izravnom utjecaju ostalih neurotransmitterskih sustava u razvoju shizofrenije je niža u odnosu na ranije spomenute neurotransmitore (17).

1.3.3. Neurorazvojna i neurodegenerativna hipoteza shizofrenije

Prema neurorazvojnoj hipotezi shizofrenije do promjena u strukturi i funkciji mozga koje rezultiraju razvojem shizofrenije dolazi radi interakcije nepovoljnih genetskih i okolišnih čimbenika bilo tijekom prenatalnog i perinatalnog razvoja bilo tijekom djetinjstva i adolescencije (55–58). Post-mortem istraživanja mozga bolesnika oboljelih od shizofrenije pronašla su poremećaj u ekspresiji relina, proteina sa značajnom ulogom u neuralnoj migraciji, sinaptogenezi interneurona i stvaranju inhibitornih moždanih krugova (59), ali i poremećaj različitih neurotransmitera, uključujući serotonin, GABA, glutamat i dopamin, čija pojačana aktivnost uslijed sinaptičke eliminacije može pridonijeti razvoju psihoze (60). Dostupnost i mogućnosti neuroslikovnih metoda omogućila su detaljnije analiziranje strukture mozga i istraživanja koja su pokazala smanjen volumen korteksa, izmjene u procesu girifikacije korteksa te povećanje ventrikula prije razvoja psihoze kod osoba s povećanim rizikom za razvoj psihoze (58,61). U neurorazvojnom procesu shizofrenije značajnu ulogu imaju geni povezani s razvojem shizofrenije, primjerice NRG-1 ima ulogu u neuralnoj migraciji i mijelinizaciji, a DISC-1 u neuralnoj migraciji i sinaptičkoj organizaciji (62). U neurorazvojnoj hipotezi nastanka shizofrenije spominju se i intrauterine infekcije (63,64), hipoksija mozga (65), pothranjenost majke i niža porođajna težina novorođenčeta (66), stres, rana traumatska iskustva, zanemarivanje i zlostavljanje djece (67–71), te zlouporaba marihuane u adolescentnom periodu (72). Neurorazvojna hipoteza nije uspjela dati odgovor na kasniji progresivniji razvoj shizofrenije, kao ni učinak antipsihotika i latenciju u javljanju psihotičnih simptoma. Koncept „hipoteze dvostrukog udara“ opisuje longitudinalno patogenezu shizofrenije i predmnijeva osjetljivost gena koji sudjeluju u neuralnom razvoju i utječu na stvaranje disfunkcionalnih neuralnih veza, tzv. „prvi udar“ (73,74). U daljnjem razvojnom tijeku nepovoljni okolišni čimbenici mogu dovesti do razvoja prvih simptoma, tzv. „drugi udar“ (74,75). Prema hipotezi „dvostrukog udara“ prva akutna epizoda shizofrenije nije početak shizofrenije već kasnija faza bolesti, a sama se latencija bolesti od početka do javljanja u adolescentnom periodu tumači nedostatnom kompenzacijom dotadašnjih obrambenih mehanizama uslijed pojačanih stresora i zahtjeva okoline (73,76).

Neurodegenerativna hipoteza razvoja shizofrenije potječe od Kraepelinove definicije shizofrenije kao „dementie praecox“ uz progredirajući tijek i neizbježnu deterioraciju psihičkog zdravlja osobe (77). Prema neurodegenerativnoj hipotezi u etiološkoj podlozi shizofrenije je neurodegenerativni proces s posljedičnim gubitkom neurona i njihove funkcije, smanjenje sive tvari i proširenje ventrikula, što se povezuje s povećanom glutamatnom ekscitotoksičnošću (60). U prilogu toj hipotezi govore istraživanja koja ukazuju na povezanost duljeg perioda neliječene psihoze s lošijom prognozom i većim rizikom od relapsa, kao i istraživanja koja ukazuju na sve veću rezistenciju na farmakološko liječenje, te sve manju mogućnost postizanja oporavka sa svakom novom psihotičnom epizodom (60,78). S druge strane, rano psihofarmakološko liječenje antipsihoticima povezano je s boljim terapijskom odgovorom i manjim rizikom relapsa (60,79). Iako svi oboljeli od shizofrenije nemaju identičan tijek bolesti, istraživanja su detektirala skupinu s kroničnim tijekom i učestalim relapsima (60,80). Iako bi prema neurodegenerativnoj hipotezi oboljeli od shizofrenije do 60. godine života imali vrlo malo moždanog tkiva (77,81), post-mortem studije mozga oboljelih od shizofrenije nisu potvrdile takve pretpostavke (82). Obje hipoteze shizofrenije, i neurorazvojna i neurodegenerativna, objašnjavaju samo dio kliničkih karakteristika u shizofreniji pa je danas uvriježena teorija o shizofreniji kao kombiniranom neurorazvojnog progresivnog poremećaju (60,83).

1.3.4. Psihodinamski koncepti razvoja shizofrenije

Razvojne fiksacije ranog djetinjstva su osnova teorije nastanka shizofrenije po Sigmund Freudu. Simptomi shizofrenije su po Freudu pogreške u razvoju ega prouzročene fiksacijama ranog djetinjstva (21). Freud je smatrao kako dezintegracija ega u shizofreniji ima osnovu u povratku u rani razvojni period. Zaštitna funkcija ega nad kontrolom nagona poput seksa i agresije je prema Freudu oštećena u oboljelih od shizofrenije koju Freud doživljava posljedicom gubitka ili nesposobnosti razvoja objektnih odnosa te je prema toj teoriji donio zaključak kako psihotični bolesnici ne mogu ostvariti transfer (84). Po Sullivanu, psihoza je rezultat narušenih ranih interpersonalnih odnosa posebice između djeteta i roditelja, i prema njemu svaki oboljeli od shizofrenije ima mogućnost razvoja transfera (85).

Freudova sljedbenica, Margaret Mahler, također je smatrala kako je kod shizofrenih bolesnika u dojenačkoj dobi bio značajno narušen odnos s majkom, te da će se kod neadekvatne reakcije majke na djetetove potrebe razviti ovisno i nedovoljno separirano dijete koje neće postaviti granicu prema vanjskom svijetu te shizofreniju doživljava simbiotskim poremećajem (86). Bolesnici sa shizofrenijom, prema Mahler, nikada nisu izašli iz oralne faze koju karakterizira

kompletna ovisnost o majci stoga oni nikada nisu razvili siguran identitet. Prema Melanie Klein i njenim sljedbenicima, shizofrenija je posljedica oštećenja psihodinamskog razvoja ličnosti unutar prvih 6 mjeseci života kada je dijete u shizo-paranoidnoj poziciji (87–89). Shizo-paranoidna pozicija je karakterizirana visokom razinom anksioznosti od koje se dijete brani projekcijama, shizoidnim obranama i splittingom te je rana konstelacija unutrašnjih i vanjskih objektnih odnosa. Prevladavanje shizo-paranoidne pozicije i prijelaz u depresivnu poziciju po Melanie Klein ovisi i o samoj konstituciji djeteta i unutrašnjem balansu njegovih instikata kao i o vanjskim čimbenicima, prvenstveno same majke, a prevladavanje shizo-paranoidne pozicije karakterizira internalizaciju dobrog objekta. U slučajevima zadržavanja primitivnih mehanizama obrane, splittinga i fragmentacije ega te izostanka prijelaza djeteta u depresivnu poziciju, stvara se pozicija za razvoj shizofrenije.

Prema Paul Federnu, intenzivna hostilnost i agresija do koje je doveo defekt u funkcijama ega, dovodi do posljedične moguće osobne dezorganizacije i osjetljivosti na stres (21). Niz simptoma javlja se tijekom perioda adolescencije, kada adolescenti trebaju snažan ego za potrebe neovisnog funkcioniranja i separacije od roditelja, bolje kontrole unutrašnjih impulsa i primjerenijeg odgovora na snažne vanjske stimuluse.

Prema Batesonu, shizofrenija nastaje kao rezultat pogrešne komunikacije unutar obitelji. Kada djeca unutar obitelji zaprimaju dvostruke roditeljske poruke vezane uz njihovo ponašanje, stavove i osjećaje (odnosno double-bind poruke po Batesonovom konceptu), kod djece se javlja povlačenje u psihotično stanje kako bi izbjegli neriješenu zbunjenost oko double binda (op. hrv. dvostrukih poruka) (21). Double-bind komunikacija podrazumijeva da 1) su verbalna i neverbalna poruka suprotne jedna drugoj; 2) dijete razumije jasno neverbalnu poruku; 3) da ne smije poslušati verbalnu već neverbalnu jer će, ako izrazi da roditelj iznosi oprečne poruke, roditelj isto zaniijekati i kazniti dijete. Stoga dijete ostaje bez mogućnosti dobrog odgovora na roditeljevu poruku – odnosno stalno bira između dvije pogrešne mogućnosti. Frieda Fromm-Reichmann uvela je koncept shizofrenogene majke, kao odbacujuće i previše zaštitničke (kontrolirajuće) čime doprinose stvaranju osjećaja opasnog i toksičnog kućnog okruženja (90). Međutim, takav je koncept izgubio značenje sredinom 70-tih godina 20. stoljeća, obzirom da nije utvrđena veća pojavnost shizofrenije kod djece čije su majke imale takve karakteristike. Teorija žrtvenog jarca razvila se iz evolucijske hipoteze i mimetičke teorije Rene Girarda po kojoj ljudi evoluiraju iz želje da se prilagode željama i ponašanjima jedni drugima (91). Teorija žrtvenog jarca u shizofreniji mogla bi biti funkcionalna adaptacija da se zaštiti poredak i samouništenje grupe. Obitelj, kako bi očuvala homeostazu, sve svoje disfunkcionalnosti prenosi na jednog člana koji postaje „bolestan“ član obitelji (91). Vaughn i Leff razvili su teoriju indeksa emocionalne ekspresije koji mjeri učinak obiteljskog okruženja, a

procjenjuje se prema načinu komuniciranja članova obitelji (92). Putem upitnika naziva Camberwell Family Interview analizira se je li kod članova obitelji visoki indeks emocionalne ekspresije i prema njemu komunikacija s pretjeranim kritiziranjem, hostilnošću i pretjeranom emocionalnom angažiranosti (92). Neka su istraživanja povezala visoki indeks emocionalne ekspresije s visokom stopom relapsa shizofrenije (93,94), ali nedostatno je istraženo doprinosi li visoki indeks emocionalne ekspresije samom javljanju ili pogoršanju bolesti.

1.3.5. Teorija stres dijateze

Stres je nespecifična reakcija organizma na različite vanjske podražaje koji ozbiljno prijete ravnoteži organizma, a za koje se koristi termin stresni odgovor. Hans Seyle je prvi znanstvenik koji je sustavno koristio koncept stresa i koji je podražaje koji uzrokuju stresni odgovor nazvao stresorima. U istraživanju iz 1956. godine Hansa Seyla je zanimalo kako se životinje odupiru različitim prijetnjama tjelesnoj ravnoteži, primijetio je kako se pri djelovanju bilo kakvog stresnog podražaja uvijek javljaju određene reakcije poput povećanja kore nadbubrežne žlijezde i drugih reakcija te utvrdio kako jednak stresni odgovor može biti izazvan različitim stresnim podražajima jer bilo koji stresni događaj zahtijeva od organizma neodgodivu reakciju obrane (95). Sklop reakcija odgovora organizma na prijetnju nazvao je općim adaptacijskim sindromom s opisane tri faze (96), a prva je faza reakcija alarma u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana pri čemu se mobiliziraju tjelesni resursi i povećava aktivnost nadbubrežne žlijezde, kardiovaskularne i respiratorne funkcije, s povećanom razinom kortikosteroida u krvotoku i prilagodbom organizma na stres korištenjem svih rezervi za prilagodbu. U slučaju kontinuiranog izlaganja organizma bilo kojem stresnom podražaju prema Seylu slijedi druga faza, faza otpora (96), tijekom koje je otpornost na stresni događaj relativno konstantna, ali se smanjuje otpornost na druge podražaje. Ukoliko je izlaganje stresnim podražajima dugotrajno, postupno dolazi do treće faze, faze iscrpljenja sa sniženjem postignute adaptacije, a koja traje dokle god su intenzivni zahtjevi za organizam (96). U trećoj fazi neuroendokrini sustav ima smanjeni kapacitet za izlučivanje obrambenih hormona te imunološki sustav funkcionira sa smanjenom učinkovitošću. Izvjesna razina stresa tijekom razvoja nužna je za razvoj i napredak pojedinca i usvajanje novih obrazaca učenja pa tako u sedamdesetim godinama 20. stoljeća Seyle uvodi koncept negativnog stresa, distresa, i pozitivnog koncepta, eustresa (97–99). Prema njegovom konceptu distres uključuje prolongiranu i intenzivnu prisutnost stresora tijekom razvoja, predmnijeva kako će pojedinci doživjeti negativne osjećaje i fiziološki mjerljive povratne reakcije na fiziološkom nivou, poput većine psihosomatskih fenomena, smanjuje obrambene mehanizme pojedinca što dovodi do oslabljenog odgovora na stresor i povećane

vulnerabilnosti tijekom života. Interakcijom kumulativnih trauma (razine distresa) i genetičkih čimbenika oblikovati će se vulnerabilnost za psihički poremećaj (100). S druge strane odgovor na eustres dovodi do fiziološkog odgovora na stresor, usvajanja uspješnog obrasca nošenja sa stresorom i otpornosti na iste stresore tijekom života. Po drugim autorima definicija eustresa je šira pa je tako prema Milsumu eustres kompletan sustav koji uključuje psihosocijalne dimenzije i doživljava ga više kao stanje nego kao proces, suprotno od originalnog Seyleovog koncepta eustresa, dok Edwards i Cooper eustres definiraju kao pozitivnu diskrepancu između percepcije i očekivanja što je visoko individualno osjetljivo (101,102). Kod većine ljudi značajni je distres povezan s velikim stresorima poput smrti u obitelji, ozbiljnog oboljenja, razvoda, značajnog gubitka (103) dok kod osoba sklonih psihozi čak i mali stresori mogu dovesti do značajnog distresa (104).

Neurobiološke i psihološke posljedice procesa reakcije na stres prema nekim autorima izazvane su kontroliranim ili nekontroliranim okidačima stresa (105) pa tako kontrolirani stres pokreće stabilizaciju i olakšavanje neuronskih veza uključenih u stvaranje određenih obrazaca procjene i suočavanja, dok nekontrolirani stres pogoduje izumiranju neprikladnih obrazaca i reorganizaciji neuronskih veza na kojima se temelje određena neprikladna ponašanja. I kontrolirani i nekontrolirani procesi reakcije na stres su inkohherentni izazovi razvoju i bitni preduvjeti prilagodbe ponašanja pojedinca zahtjevima vanjskog svijeta koji se stalno mijenja. Prekomjerna količina ali i nedostatak reakcija na stres mogu dovesti do različitih psihorazvojnih neuspjeha i psihijatrijskih poremećaja (105).

Stresnim poremećajem aktiviraju se tri fiziološke osi, neuronska, neuroendokrina i endokrina os. Neuronska os se prva aktivira stresnim podražajem, a podijeljena je na simpatički i parasimpatički živčani sustav. U odgovoru na stres hipotalamus luči kortikotropin oslobađajući hormon i arginin vazopresin (106). Iz paraventricularne jezgre hipotalamusa neuroni koji sadrže kortikotropin oslobađajući hormon spuštaju se u noradrenergičke centre u moždanom deblu i leđnoj moždini. Locus coeruleus povećava simpatičku aktivnost aktivacijom alfa-1-adrenergičkih receptora na preganglijskim simpatičkim neuronima i smanjuje parasimpatičku aktivnost aktivacijom alfa-2-adrenergičkih receptora na preganglijskim parasimpatičkim neuronima. Aktiviranjem simpatičkog živčanog sustava stimulira se otpuštanje kortikotropin oslobađajućeg hormona i time stvara pozitivna dvosmjerna povratna sprega. Glavni neurotransmiteri autonomnog živčanog sustava su norepinefrin, epinefrin i acetilkolin. Simpatički sustav kontrolira biosintezu i izlučivanje kateholamina iz srži nadbubrežne žlijezde koja je inervirana preganglijskim simpatičkim vlaknima splahničkog živca. Medularne stanice prilično brzo u krv otpuštaju uglavnom epinefrin, a u manjoj mjeri norepinefrin, kada ih stimulira simpatički živčani sustav kao odgovor na stresore. Parasimpatički živčani sustav uglavnom koristi acetilkolin kao svoj neurotransmiter i u normalnim

se okolnostima aktivira u ublažavanju stresne situacije jer su simpatikus i parasimpatikus odgovorni za održavanje fiziološke homeostaze. U okolnostima perzistiranja stresnih situacija simpatički živčani sustav se nastavlja aktivirati bez protudjelovanja parasimpatičkog živčanog sustava što dovodi do povećanja perifernih razina kateholamina a smanjenja razina acetilkolina u kronično stresnim situacijama. Aktivacija simpatičkog živčanog sustava aktivira signalne puteve koji dovode do promjena na krvnim žilama, žlijezdama, visceralnim organima i glatkim mišićima (107), dok parasimpatička komponenta autonomnog živčanog sustava regulira djelovanje i trajanje autonomnih odgovora generirajući tzv. „vagalni tonus“ kardiovaskularnog i respiratornog sustava (107–110).

Odgovor na stres neuroendokrine osi varira ovisno o obliku, trajanju i težini stresa koji ga je inducirao. Ključno mjesto neuroendokrine osi zauzimaju amigdale (111), a živčani impulsi se spuštaju do hipotalamusa, nastavljaju kroz grudnu kralježničnu moždinu te zaključno inerviraju moždinu nadbubrežne žlijezde. Različiti obrasci odgovora mogu se razvijati longitudinalno ako je stres dugotrajan (112). Akutni emocionalni i fizički stres može dovesti do trenutnog otpuštanja kateholamina (hormona adrenalina i noradrenalina), produkata locus coeruleusa i simpatičkog živčanog sustava. Otpuštanje noradrenalina je brzo i zbiva se unutar prvih nekoliko minuta (113) nakon akutnog stresa tijekom čega se primarno aktivira sinaptički odgovor na kardiovaskularnom sustavu kroz porast frekvencije rada srca, porast krvnog tlaka, vazokonstrikciju, na respiratornom sustavu kroz hiperventilaciju, na mišićnom i neurološkom sustavu kroz dilataciju pupila i mišićnu napetost, a na gastrointestinalnom sustavu kroz spazam i konstipaciju. Opisana faza traje kratko i svrha joj je priprema za reakciju „borbe ili bijega“ (113), odgovora na stres neuroendokrine osi kojim se organizam priprema na intenzivnu mišićnu aktivnost kako bi se ili borio ili pobjegao u slučaju predviđene opasnosti.

Treća fiziološka os, endokrina os, uključuje os kore nadbubrežne žlijezde, somatotropnu os, os štitne žlijezde i os neurohipofize (114). Vanjski i unutrašnji stresori dovode do njene aktivacije poput različitih infekcija, deprivacije spavanja i duševne boli (115). Os kore nadbubrežne žlijezde karakterizira mehanizam koji kreće od septo-kampalne regije otkuda neuralni impulsi iza stimulacije vode do hipotalamusa inicirajući stvaranje i otpuštanje kortikotropin oslobađajućeg hormona u portalni sustav smješten između hipotalamusa i hipofize. Vezivanjem posebnih receptora za kortikotropin oslobađajući faktor dolazi do lučenja adrenokortikotropnog hormona u sistemski krvotok. Adrenokortikotropni hormon djeluje kod ljudi na koru nadbubrežne žlijezde tako što potiče zonu glomerulosu na otpuštanje mineralkortikoida deoksikortikosterona i aldosterona; a zonu fasciculatu i zonu reticularis na otpuštanje glukokortikoida kortikosterona i kortizola. Po sekreciji glukokortikoida dolazi do elevacije razine glukoze u krvi što omogućava dodatnu energiju za uvećane metaboličke procese u stresnoj situaciji.

U fiziološkim mehanizmima odgovora na stres somatotropne osi, hormon koji oslobađa hormon rasta potiče adenohipofizu na otpuštanje hormona rasta koji u stanjima metaboličkog stresa inducira fiziološku adaptaciju, a mehanizmom negativne povratne sprege regulira daljnje lučenje iz hipofize. U okolnostima kroničnog stresa dolazi do smanjenja nivoa hormona rasta u hipokampusu i nastavno kompromitiranja funkcija hipokampusu poput učenja i pamćenja (116).

Fiziološki mehanizam odgovora na stres tiroidne osi je oslobađanje hormona otpuštanja tireotropina iz hipotalamusa do adenohipofize gdje se otpušta tiroidno stimulirajući hormon preko sistemskog krvotoka do štitne žlijezde koja se stimulira na lučenje hormona trijodtironina (T3) i tiroksina (T4) (114). Mehanizmom negativne povratne sprege hormoni T3 i T4 suprimiraju svoje lučenje.

Hormoni štitnjače imaju brojne fiziološke učinke uključujući pozitivne kronotropne i inotropne učinke na srce, potom učinke na simpatički živčani sustav povećavanjem aktivnosti kateholamina na postreceptorima, na respiratorni sustav, na kardiovaskularni sustav (op. ubrzanjem frekvencije i kontraktilnosti srca), hematopoetske učinke, učinke na gastrointestinalni i koštani sustav, neuromuskularne učinke, učinke na metabolizme lipida i ugljikohidrata te endokrine učinke. Hormoni štitnjače utječu na produkciju brojnih hormona, primjerice hormona rasta, gonadotropin oslobađajućeg hormona, prolaktina, kao i na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kroz kortizol s prigušenim odgovorom na stres te usporenje klirensa kortizola kod hipotiroidizma. U stresnim se situacijama povećava aktivnost štitnjače (117).

Stimulacija osi neurohipofize neuronskim impulsima iz hipotalamusa dovodi do otpuštanja antidiuretskog hormona i oksitocina te njihovim otpuštanjem u sistemski krvotok (114,118). Fiziološki odgovor oksitocina na stres je smanjenje aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda sa sniženjem razine kortizola, povećanjem otpornosti na stres i antiinflamatornim učinkom (118). Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (119) važan je kompleks kojeg čine hipotalamus, hipofiza i nadubrežna žlijezda i važna je za održavanje fiziološke homeostaze s posebno značajnim ulogama kod stresa. Uloga hipotalamusa je kontrola autonomnih i bihevioralnih funkcija preko autonomnih živaca te učinak na hipofizu koja upravlja radom ostalih endokrinih žlijezda.

Odgovor osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) na vanjski ili unutrašnji stresor ide preko hipotalamusa koji u paraventricularnim jezgrama izlučuje hormon koji otpušta kortikotropin (CRH), što stimulira sekreciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz prednjeg dijela adenohipofize.

ACTH potom stimulira otpuštanje kortizola iz nadbubrežne žlijezde, što uzrokuje kaskadni učinak nekoliko tjelesnih sustava (imunološki, neuroendokrini, upalni odgovor organizma itd)

(120), a u središnjem živčanom sustavu otpušta se noradrenalin. ACTH se veže na posebne receptore kore nadbubrežne žlijezde stimulirajući produkciju glukokortikoida, posebice kortizola. Kod izloženosti akutnom stresu dolazi do pojačane produkcije kortizola i aktiviranja HHN osi mehanizmom negativne povratne sprege što suprimira lučenje i CRH i ACTH (121), dovodi do umirenja organizma i povrata u prethodno stanje prije izloženosti stresoru. U situacijama ponavljajućih stresnih situacija, odnosno kroničnog stresa, HHN os više ne može nadomjestiti stres jer joj je funkcija narušena (122). Drugi, prethodno opisani centralni mehanizmi koji se aktiviraju otpuštanjem hormona hipofize, a periferno otpuštanjem kortikosteroida, utječu na imunološki i endokrini sustav koji imaju višestruke učinke na više organskih sustava s predispozicijom razvoja psihosomatskih bolesti: respiratorni, gastrointestinalni, kardiovaskularni, mišićno-koštani i neurološki te dermatološki sustav, koji su uključeni i u akutni i u kronični odgovor na stres (113).

Kortizol se godinama opsežno proučava u etiologiji brojnih fizičkih i psihičkih poremećaja (119), regulira brojne funkcije organa u tijelu, a nazvan je „hormonom stresa“ jer pojačava reakciju na alarm. Sinteza kortizola započinje 17 alfa hidroksilacijom pregnenolona putem CYP17, a steroid se kasnije pretvara u 17 alfa-hidroksiprogesteron iza konverzije njegovih dvostrukih 5,6 i 4,5 veza (114). Sljedeći korak uključuje 21-hidroksilaciju putem CYP21A do formiranja 11-deoksikortizola, a navedena se komponenta nastavno hidroksilira unutar mitohondrija 11 beta-hidroksilacijom za formiranje kortizola. U bazalnim tj. nestresnim okolnostima, sekrecija kortizola se kreće u rasponu od 8-25 mg/dan (22-68 mikromola/dan), s prosjekom od 9,2 mg/dan (25 mikromola/dan) (114).

Kortizol ima jasan cirkadijalni ritam reguliran u suprahijazmatičnoj jezgri. Razina kortizola je na najnižoj razini oko ponoći, počinje se smanjivati između 2 i 3 sata ujutro, u trećem i petom satu spavanja podiže se razina sekrecije te dostiže vrhunac od otprilike 30 do 45 minuta ujutro iza buđenja s trendom opadanja lučenja iza tog vremena (123). Skoro se polovica dnevnog kortizola izlučuje tijekom ovog perioda uz zabilježene epizode pojačanog izlučivanja kao odgovor na hranu i vježbanje (114). Narušavanje cirkadijalnog ritma kortizola može rezultirati promjenama u obrascima spavanja, izloženosti svjetlu i tami, vremenu uzimanja obroka, fizičkim stresorima (teže oboljenje, trauma, operativni zahvati, gladovanje), psihološkim stresorima (intenzivna anksioznost, endogena depresija, manična epizoda bipolarnog afektivnog poremećaja), bolestima središnjeg živčanog sustava, Cushingovim sindromom, bolestima jetre i drugim stanjima koja zahvaćaju metabolizam kortizola, kronično bubrežno zatajenje i alkoholizam (114). Nedostatan cirkadijalni ritam kortizola zabilježen je kod insuficijencije nadbubrežne žlijezde (119).

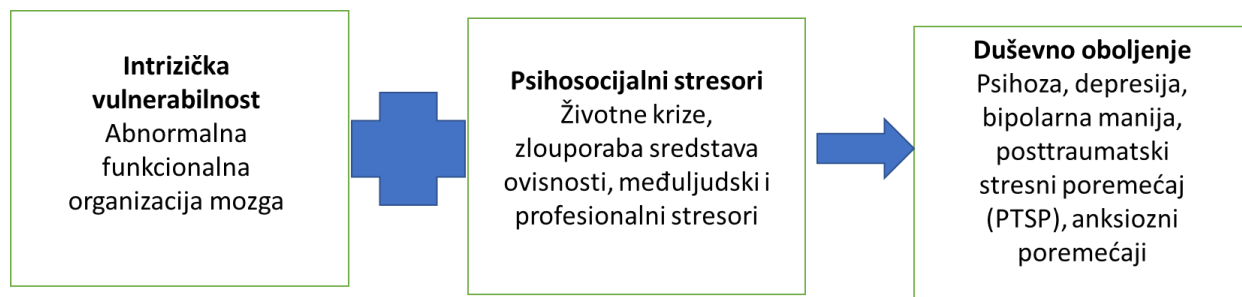
U istraživanju bioloških markera kod osoba s rizikom za razvoj psihoze i bolesnika s prvom psihotičnom epizodom (124), osim kortizola u krvi, uzorkovali su se i odgovor na buđenje kortizola (engl. cortisol awakening response – CAR), dnevni uspon kortizola (engl. cortisol diurnal slope), i

omjer supresije kortizola deksametazonskim supresijskim testom (engl. dexamethasone suppression test – DST). Salivarni kortizol je česti biomarker psihološkog stresa (120), no različite strukture koje kontroliraju reaktivnost HHN osi (hipokampus, hipotalamus, hipofiza, nadbubrežne žlijezde i njihovi modulatori, receptori ili vezni proteini) mogu utjecati na vrijednosti salivarnog kortizola te njihov linearni odnos s vrijednostima ACTH u plazmi, kao i s vrijednostima kortizola u krvi ili urinu ne mora nužno postojati. I dok uzorci sline i krvi omogućuju mjerenje akutnih promjena u izlučivanju kortizola, uzorci kose pružaju valjanu retrospektivnu mjeru kroničnog izlučivanja kortizola tijekom duljeg vremenskog razdoblja (125). Mozak percipira stres i izaziva neuroendokrine odgovore na brz ili dugotrajan način pa tako endotelna disfunkcija i upala mogu biti uključeni u modulaciju povišenja krvnog tlaka povezanu sa stresom, a kao jedan od najpoznatijih primjera je hipertenzija bijele kute (126). S druge strane, maskirana hipertenzija, visoki krvni tlak izvan ureda, a normalan u uredu, je od značajnog interesa u istraživanju stresa jer implicira uključenost kroničnog psihološkog stresa, povezanog s iskrivljenim načinom života, mentalnim distresom i dugotrajnim alostatskim opterećenjem (126). Uzimajući u obzir psihosocijalni stres u patogenezi hipertenzije, monitoring vrijednosti krvnog tlaka u periodu kroz 24 sata smatra se izrazito korisnim (126).

1.3.6. Povezanost stresa i shizofrenije

Model stres-dijateze uvodi Nuechterlein 1984. godine (127). Prema modelu stres-dijateze, jedan od mogućih modulatora u razvoju shizofrenije bila bi individualna ranjivost ili otpornost na stres (Slika 1.1) (6). Nuechterleinovo istraživanje nastavilo se na već postavljeni model Zubina i Springa gdje razlikuje osobe koje na minimalne stresore razvijaju psihotične simptome i naziva ih osobama visoke vulnerabilnosti za razvoj shizofrenije, dok druge osobe koje razvijaju psihotičnu simptomatiku tek na velike stresore, naziva osobama niske vulnerabilnosti (128).

Zubinov model vulnerabilnosti proširio je Nuechterlein i razdijelio vulnerabilnost na tri osnovna markera, deficit kognitivnog procesuiranja, hiperreaktivnost autonomnog živčanog sustava i deficit socijalnih vještina (127). Prema Zubinovom modelu opisani markeri u kombinaciji s vanjskim stresorima, kako socijalnim tako i obiteljskim prilikama, zajednički dovode do stanja koje prethodi psihozi (127). Takvo stanje karakteriziraju inducirani autonomni živčani sustav, oštećenja u procesuiranju socijalnih okidača i preveliko opterećenje kapaciteta procesuiranja (127).



Model vulnerabilnosti na stres (Zubin 1997) i dalje je koristan za prepoznavanje i liječenje recidiva raznih duševnih oboljenja. Sugerira kako ljudska osoba nasljeđuje genetsku predispoziciju za duševna oboljenja. Ta „ranjivost“ sama po sebi nije dovoljna da manifestira poremećaj i zahtijeva interakciju s bio-psihosocijalnim

Slika 1.1. Model vulnerabilnosti na stres. Preuzeto i prevedeno s dozvolom autora (129)

Modeli vulnerabilnosti se koriste kako bi identificirali čimbenike koji su uzročno povezani s razvojem simptoma, opisuju odnos između stresa i razvoja psihopatologije, te predlažu povezanost između latentnih endogenih čimbenika ranjivosti koji stupaju u interakciju sa stresom kako bi se povećao negativan utjecaj stresnih stanja, između okolišnih čimbenika koji utječu na početak i tijek psihopatologije, te između zaštitnih čimbenika koji se protive ili ublažavaju učinak stresa na patološke odgovore (130).

Prema modelu stres-dijateze u nastanku shizofrenije, uzajamno djelovanje gena i okolinskih čimbenika dovodi do ranjivosti za shizofreniju (6,131,132). Shizofrenija se pojavljuje kada “dovoljno” stresa pogodi ranjivu osobu (74), a to se obično događa u adolescentnom razdoblju kroz razvoj prodroma do razvoja prve psihotične epizode (131). Ta je hipoteza potaknula istraživanja osoba pod rizikom za razvoj shizofrenije (133). Unatoč relativno niskoj stopi konverzije prodromalne faze u akutnu psihozu čak i u osoba pod rizikom (od 8% do 40%) (134), u više istraživanja je ipak potvrđen niz odstupanja od normalnih vrijednosti u toj populaciji, od aberantnih razina kortizola i diurnalnih varijacija kortizola (133) do nalaza proširenih ventrikula frontalnog režnja na nuklearnoj magnetskoj rezonanciji (NMR), dijelom sličnih onima u shizofreniji (135). Međutim, nejasno je koji su “zaštitni” odnosno “rizični” čimbenici koji moduliraju konverziju prodromalne faze u akutnu psihozu (136).

Doista, veliki broj saznanja o bolesnicima oboljelim od shizofrenije, kao i bolesnicima s prvom psihotičnom epizodom (PPE), teorijski se može povezati s odgovorom na stres (133,137–143). Na sličan zaključak ukazuju i studije na životinjama koje su izložene stresorima nakon čega pokazuju niz promjena povezanih sa kroničnim stresom (144), počevši od promijenjene funkcije osi

hipotalamus – hipofiza - nadbubrežna žlijezda (145), povišene razine prolaktina u krvi (146), promjena u imunološkom sustavu (147), smanjenje neurokognitivne funkcije – nesnalaženje u prostoru (148), odbačenost od strane drugih članova i povećanu osjetljivosti na psihosocijalni stres (139), redukcije hipokampalnog volumena (149), te aktivacije mikroglije u mozgu (131).

U nastanku psihotične epizode, povišene razine kortizola mogu dovesti do senzitivizacije dopaminergičkog odgovora na stres, što može dovesti do ekscesivnog otpuštanja dopamina i psihotičnih simptoma (104). Različiti pokazatelji promijenjenog odgovora na stres pronađeni su kod osoba pod rizikom za razvoj psihoze u odnosu na zdravu populaciju (142,150). Također, u kliničkoj praksi različiti stresori mogu prethoditi pojavi psihoze, prve ili nove epizode, primjerice različite nokse (infekcije, COVID-19, gripa) kao i niz psihosocijalnih stresora (npr. utjecaja pojačanog indeksa emocionalne ekspresije na pogoršanje simptoma bolesti kod oboljelog člana obitelji) (92). Iako je sugerirano kako oboljeli od shizofrenije pokazuju prigušeni odgovor kortizola nakon eksperimentalno izazvanog psihosocijalnog stresa (151,152), ove nalaze treba dodatno razjasniti s obzirom na heterogene rezultate istraživanja. Neka od ovih odstupanja proizlaze iz heterogenosti uzoraka i različitih zbunjujućih čimbenika, ali i iz različitog odgovora na stres prema fazama i tipovima oboljenja (153). Prema nekim istraživanjima osobe s PPE pokazuju veće vrijednosti bazalnog kortizola od zdrave populacije, što vjerojatno ukazuje na njihovu bazičnu hiperaktivnost HHN osi i pridonosi većoj osjetljivosti na stresore (142,154,155). Očekuje se kako bi hiperaktivnost HHN osi naznačena povišenim bazalnim kortizolom u osoba oboljelih od psihoze trebala rezultirati većim akutnim povišenjem koncentracije kortizola u odgovoru na akutnu stresnu reakciju (152). Bazalni kortizol se nije pokazao pouzdanim biološkim biljekom, pa prema jednom istraživanju nije kod svih osoba osoba s klinički visokim rizikom za psihozu pronađena povećana hiperaktivnost HHN osi i osjetljivost na psihosocijalni stres, već je ista determinirana genetskim čimbenicima i čimbenicima vulnerabilnosti (133). Povećana sekrecija prolaktina, polipeptidnog hormona čija je sinteza i sekrecija regulirana većim dijelom dopaminergičkim neuronima prednjeg režnja hipofize (156), zabilježena je u situacijama psihosocijalnog stresa kod zdravih muškaraca i žena (157,158). U istraživanju Labada i suradnika iz 2021. godine u kojem je u sustavni pregled i meta analizu uključeno 14 studija, analizirane su vrijednosti prolaktina i jutarnjeg kortizola u krvi bolesnika s PPE koji nisu prethodno bili na terapiji antipsihoticima, uz procjenu varijabilnosti koncentracija između grupa u usporedbi s zdravim ispitanicima kontrolne skupine (159). Kod takvih je bolesnika pronađeno značajno povećanje vrijednosti prolaktina u krvi ali ne i jutarnjeg kortizola, kao i veća varijabilnost koncentracija između grupa u usporedbi sa zdravim kontrolama što sugerira fiziopatološki poremećaj prolaktina u barem nekom dijelu ove skupine, izvan učinka antipsihotika (159). Značajno je navesti kako su oboljeli od posttraumatskog stresnog sindroma (160) i osobe s

visokim obilježjima anksioznosti (161) pokazali viši bazalni salivarni kortizol, ali i otupjeli odgovor na psihosocijalni stres u usporedbi sa zdravim kontrolama što moguće ukazuje na manjkav akutni neuroendokrini stresni odgovor.

Novija su istraživanja, uključujući genetske studije, pokazala kako je shizofrenija rezultat interakcije gena i okoline (ili epigenetskih učinaka na genom) (6). Stoga su ranije teorije koje nastanak shizofrenije vide u psihičkom konfliktu i toksičnom roditeljstvu zamijenjene formulacijama kao što je “složena interakcije gena i okoliša” i revitalizirale model stres-dijateze u etiologiji shizofrenije (162). Nekoliko je okolišnih čimbenika jasno povezano s razvojem shizofrenije poput upotrebe kanabisa s visokim udjelom tetrahidrokanabinola (THC) (163).

U brojnim istraživanjima, od 2004. godine nadalje, pozornost je usmjerena na pokušaj razumijevanja moguće povezanosti traume u djetinjstvu s nastankom specifičnih iskustava koja se označavaju psihotičnim odnosno shizofrenim kasnije tijekom života (164,165). Po njima, nije svako traumatsko iskustvo niti zlostavljanje u djetinjstvu usko povezano s nastankom psihoze, već je nužno integrirati psihološke i biološke paradigme. Po drugim je autorima viša razina traume u djetinjstvu u korelaciji s višim razinama atenuiranih pozitivnih simptoma, općih simptoma i depresivnih simptoma, niže razine globalnog funkcioniranja i lošijih kognitivnih funkcija (166).

Razvijene su brojne teorije pa je tako prema psihološkoj razini analize fokus bio na kognitivnim i atribucijskim procesima, disocijaciji, i u manjoj mjeri na teoriji vezanosti (engl. attachment theory) (167,168). Kognitivne i bihevioralne posljedice nerazriješene traume primjerice kognitivne distorzije u smislu negativnog uvjerenja o sebi, primjerice emocionalno povlačenje i izbjegavanje, mogu povećati vulnerabilnost na stres i time utjecati i na razvoj psihoze. Prema objavljenim istraživanjima, negativna uvjerenja o sebi, svijetu i drugima zaista mogu biti povezana s razvojem psihoze (169–172). S druge strane primijećeno kako primjena metoda koje su specifične za traume, primjerice desenzibilizacija i reprocesiranje pokretima očiju (engl. Eye Movement Desensitisation and Reprocessing, EMDR), dovodi do smanjenja psihotične psihopatologije kod osoba pod rizikom za razvoj psihoze (173), ali i smanjenja sumanutosti i negativnih simptoma, kad se psihoza razvije (174). Poznato je kako ljudi oboljeli od autoimunih bolesti kao što su sistemski eritematozni lupus i multipla skleroza češće oboljevaju od raznih psihijatrijskih bolesti uključujući i psihoze i vice versa (175). U autoimunim bolestima se razvija upala ali i protutijela koja reagiraju na mozak što aditivno djeluje na razvoj psihoze (175). Infekcije mogu uzrokovati autoimunu bolest te također povećavaju hipereaktivnost imunološkog sustava te posljedično povećavaju rizik razvoja psihoze (175). S druge strane prije pojave PPE postoji povezanost psihosomatskih bolesti s raznim fizičkim simptomima uz najčešće zabilježenu mišićno-koštanu bol (176).

1.4. Klinička slika

Klinička slika shizofrenije je vrlo heterogena, sa skupom znakova i simptoma. Ti simptomi i znakovi čine kliničku sliku shizofrenije kao skup simptoma u specifičnoj zajedničkoj konstelaciji. Pet je glavnih grupa simptoma shizofrenije: pozitivni, negativni, afektivni, psihomotorni i kognitivni (17,21,35,73).

Pozitivni simptomi shizofrenije uključuju obmane osjetila (halucinacije), sumanute ideje (deluzije), dezorganizirani govor, mišljenje i ponašanje (17,21,35). Sumanute ideje su sadržajni poremećaji mišljenja nastali na bolesnoj osnovi te su u potpunosti nedostupne korekciji ili razuvjeravanju, a za bolesnika predstavljaju realitet. Sumanute ideje mogu biti organizirane u sumanuti sustav ali i izgledati ludo, bizarno i zastrašujuće. Najčešće sumanute ideje su persekutorne sumanutosti ili ideje proganjanja (bolesnik je uvjeren da ga prate, truju, snimaju), ideje veličine (uvjereni da su osobe s posebnim poslanjem), ideje odnosa (uvjerenja da su događaji iz okoline povezani s njima), hipohondrijske (zaokupiranost neizlječivom ili nerazjašnjenom bolesti) i religiozne (iskrivljene interpretacije religioznih uvjerenja). Mogu se javiti i erotomanske sumanutosti (uvjerenja kako su u njih zaljubljene poznate osobe), mesijanske, somatske i nihilističke sumanute ideje. Sa sumanutim idejama su povezani fenomeni depersonalizacije i derealizacije. U fenomenu depersonalizacije bolesnik iskrivljeno doživljava vlastiti integritet uz nejasne granice između tijela i okoline, a u derealizaciji iskrivljeno doživljava realitet. Obmane osjetila (halucinacije) spadaju u kvalitativne poremećaje opažanja kod kojih se bolesnici ponašaju kao da podražaj postoji, iako u realitetu ne postoji, a mogu biti vidne, slušne, cenestetske, taktilne i njušne. Najčešće obmane osjetila u shizofreniji su slušne koje bolesnik može doživjeti kao elementarne u obliku šumova, jeke, buke, glazbe ili složene, u vidu jednog ili više glasova koji bolesnika komentiraju, razgovaraju između sebe ili mu naređuju (imperativne), značajne i s forenzičkog aspekta. Cenestetske (tjelesne) obmane osjetila vezane su uz bizarna iskrivljenja tjelesnih osjeta primjerice premještanja organa i čupanja mozga. Vidne i njušne obmane osjetila se rjeđe javljaju u shizofreniji i često su povezane s jasnim organskim uzrocima u sklopu akutnog moždanog sindroma i tumora mozga (17,21,35). Disocirano mišljenje u shizofreniji je formalni poremećaj mišljenja kod kojeg je normalni proces asocijacija narušen sumanutim idejama što rezultira nepovezanim načinom mišljenja. Stupnjevi disocijacije mogu biti prisutni od blaže rasplnutog mišljenja do težeg stupnja disocijacije kada bolesnik izgovara riječ za riječju, a one nemaju vezu jedna s drugom, što se opisuje kao „salata od riječi“. Posebno su zanimljivi fenomeni verbigeracije (ponavljanja riječi ili rečenica bez smisla), kreiranja neologizama, ali i fenomena blokova, zapora i ozvučenja misli.

Negativni simptomi shizofrenije su afektivna disharmonija (smanjen raspon doživljavanja i izražavanja osjećaja), alogija (osiromašeni govor), anhedonija (oslabljeno doživljavanje zadovoljstva), avolicija (gubitak volje za započinjanjem i završetkom ciljanih aktivnosti) i socijalna retrakcija (gubitak socijalnih interakcija i aktivnosti). Negativni simptomi značajni su prediktivni čimbenik funkcioniranja bolesnika i ishoda bolesti, posebice u kontekstu slabijeg učinka antipsihotika u liječenju negativnih simptoma shizofrenije (177).

Afektivni simptomi uključuju simptome iz spektra poremećaja raspoloženja, anksioznosti, osjećaja krivnje i iritabilnosti u širokom rasponu od blaže sniženog (17,21,73) subdepresivnog raspoloženja do prave depresivne epizode koja se odvija paralelno sa shizofrenijom. Afektivni simptomi mogu se preklapati s negativnim i kognitivnim simptomima, a važno je praćenje u kontekstu njihovog značaja s rizikom za suicid. Mogu biti posljedica liječenja antipsihoticima ali i posljedica javljanja boljeg uvida u bolest.

Psihomotorni simptomi uključuju sniženu i povišenu psihomotoriku, verbalnu i brahijalnu heteroagresiju, agitaciju, uznemirenost, različita autoagresivna i divergentna ponašanja, od neobičnog do dezorganiziranog i bizarnog, te poremećene kontrole impulsa (17,21).

Često se javljaju stereotipije (ponavljanje stereotipnih pokreta), manirizmi (teatralne radnje) te fenomeni automatske poslušnosti, katalepsije, katatone uzbuđenosti, fenomena zračnog jastuka, stupora, negativizma i voštane savitljivosti (lat. *flexibilitas cerea*) (17,21). Psihomotorni su simptomi česti direktni razlog bolničkih liječenja i otežavaju suradljivost bolesnika.

Kognitivni simptomi mogu biti raznoliki, od poteškoća pamćenja, pažnje, učenja, oštećenja izvršnih funkcija i rješavanja problema do oslabljene verbalne fluentnosti i emocionalnog prepoznavanja. U blažem su obliku kognitivni simptomi prisutni premorbidno, tijekom prodroma (178,179). U fazi prve psihotične epizode značajnije opada opće kognitivno funkcioniranje (180,181). Kognitivni i negativni simptomi shizofrenije najotporniji su kako na psihofarmakološko liječenje (182–184), tako i na socioterapijske i psihoterapijske metode liječenja (185), uz značajan utjecaj na prognozu shizofrenije (186–191), te su povezani sa smanjenom kvalitetom života, smanjenim uvidom u bolest, oštećenjima u funkcioniranju i s nedostatnom motivacijom.

1.5. Klinički tijek i faze bolesti

Pojavi specifičnih simptoma shizofrenije prethode rane faze bolesti, asimptomatska ili premorbidna faza i prodromalna faza. Asimptomatska ili premorbidna faza označava period od rođenja do razdoblja prije adolescencije, uz očuvanu normalnu razinu funkcioniranja. Međutim, iako se sagledava retrogradno, nakon pojave dijagnostički jasnih simptoma bolesti, smatra se kako u

toj fazi već postoji pojačana osjetljivost za kasniju psihotičnu dekompenzaciju. Neka su istraživanja pokazala nespecifične razvojne abnormalnosti uključujući hipoaktivnost i hipotoniju u neonatalnom periodu, neobičnu i usporenu uspostavu emocionalnog vezanja (engl. „attachment“), „meke“ neurološke znakove u ranom djetinjstvu posebice lošu motoričku koordinaciju, deficit pažnje i procesuiranja informacija u kasnom djetinjstvu te nedruštvenost, nesigurnost, anksioznost, sramežljivost, preosjetljivost i submisivnost (17,192–195).

Rezultati istraživanja danske kohorte (196) u koju su uključena djeca u dobi od sedam godina s obiteljskim rizikom za shizofreniju i bipolarni poremećaj su, u usporedbi s ispitanicima kontrolne skupine, pokazali povećani rizik od doživljavanja ozbiljnijih psihotičnih iskustava. U ukupnoj su kohorti psihotična iskustva bila povezana s bilo kojim mentalnim poremećajem, poremećajem nedostatka pažnje / hiperaktivnosti, anksioznim poremećajima i nižom razinom funkcioniranja (196). Nalazi većeg udjela visokorizične djece koja prijavljuju psihotična iskustva mogu predstavljati ranu manifestaciju kasnije teže psihopatologije ili jednostavno nespecifičan prolazni simptom (196).

Fazni (staging) model shizofrenije i poremećaja iz spektra shizofrenije, predložen je kao najrafiniraniji oblik dijagnosticiranja koji definira stupanj premorbidne, prodromalne, psihotične i faze oporavka uz definiranje pojedine faze, adekvatan angažman okoline i preporuke posebnih intervencija (197). Opisani model promiče rane intervencije psihotičnih poremećaja i organiziranje niza nalaza bioloških istraživanja u psihijatriji organiziranjem podataka u koherentan kliničko patološki okvir (197). Prodromalna faza bolesti javlja se u adolescenciji i ranim dvadesetim godinama života, a karakterizirana je izrazitom varijabilnošću nespecifičnih simptoma („prodroma“) i promjenama dotadašnjeg ponašanja bolesnika koje se najčešće očituju socijalnim povlačenjem, otežanim socijalnim funkcioniranjem, sumnjičavošću, nezainteresiranošću, bezvoljnosti, anksioznosti, precijenjenim mislima, redukcijom motivacije, promjenama koncentracije i pažnje, promjenama raspoloženjima te početnim kognitivnim deficitima (197). Prodromalna faza može trajati i do nekoliko godina, a potvrditi se može samo s nedvojbenim javljanjem psihotičnih simptoma (197). Za prodromalnu fazu često se koristi pojam i „visokorizičnih stanja za razvoj psihoze“ (engl. clinical high-risk state for psychosis – CHR), „rizičnih psihičkih stanja“ (engl. at-risk mental state – ARMS) i „stanja vrlo visokog rizika za razvoj psihoze“ (engl. ultra-high-risk – UHR). Kriteriji UHR uključuju prisutnost jednog ili više kriterija, atenuirani psihotični sindrom (engl. attenuated psychotic syndrome), kratki intermitentni psihotični poremećaj (engl. brief limited intermittent psychotic episode – BLIP), kriterij genetskog rizika za pojavljivanje psihoze i značajan pad psihosocijalnog funkcioniranja (engl. genetic risk and deterioration syndrome – GRD i unspecified prodromal symptoms – UPS) (197–203). U

prodromalnoj fazi bolesti moguća su oštećenja kognitivnih funkcija iako slabijeg intenziteta nego u razvijenoj bolesti (178,179,204).

U do sada najvećoj studiji abnormalnosti mozga kroz neuroslikovne prikaze kod pojedinaca s klinički visokim rizikom za razvoj psihoze (engl. clinical high risk – CHR), pronađeni su čvrsti dokazi o odstupanjima povezanim s dobi (ranom adolescencijom) u regijama osjetljivim na razvoj psihoze (205).

Iza prodromalne faze slijedi akutna faza shizofrenije u vidu prve psihotične epizode (PPE) i često nastupa naglo, od nekoliko dana do nekoliko tjedana uz javljanje anksioznosti, nesanice i strahova (197). Akutnu fazu karakterizira dominantno pozitivna psihotična produkcija u vidu najčešće slušnih obmana osjetila, sumanutih ideja i dezorganiziranog ponašanja. Promjene mozga vidljive su i u fazi prve psihotične epizode što je dokazano istraživanjima koja su koristila slikovne metode, pri čemu je pronađeno kako je volumen bijele tvari podjednako smanjen kod bolesnika s PPE i onih u kroničnoj fazi bolesti (206,207). Prve tri do pet godina od početka bolesti su period najizrazitije kliničke progresije i deterioracije (208), te su od iznimne važnosti intervencije u ovoj fazi bolesti radi prevencije relapsa (209). Simptomatsku remisiju u PPE uz primjenu antipsihotične terapije postiže oko 75% bolesnika (210), uz slabije postizanje funkcionalne remisije (211,212), no ipak bolje nego iza više psihotičnih epizoda, u kasnijoj fazi bolesti (213,214). Duljina trajanja neliječene psihoze povezana je s funkcionalnim oporavkom, uz dulji vremenski period neliječene psihoze, slabije su mogućnosti oporavka (215–217). Psihosocijalne terapijske metode primjenjivije su i učinkovitije u oboljelih s PPE nego u oboljelih s više psihotičnih epizoda (218,219), pa su za bolju funkcionalnu remisiju iza PPE potrebne terapijske opcije specifičnih ranih intervencija (220–222). Unutar prvih pet godina od početka bolesti kod značajnog dijela oboljelih dolazi do relapsa usprkos relativnoj uspješnosti postizanja simptomatske remisije u PPE (209), a obrazac bolesti unutar prvih pet godina od dijagnosticiranja predviđa tijek bolesti (21). Nepovoljni prognostički rizični čimbenici su disfunkcionalni obiteljski odnosi, muški spol, slabo premorbidno funkcioniranje, loši životni uvjeti, dulje trajanje neliječene bolesti, negativni i kognitivni simptomi, zlouporaba nedozvoljenih psihoaktivnih tvari i nesuradljivost. Iako osnovno neurokognitivno i opće funkcioniranje utječu na dugoročno funkcioniranje, jednako važni prediktivni čimbenici za podizanje razine funkcioniranja iza prve psihotične epizode su prema jednom istraživanju (191), multimodalni grupni psihosocijalni tretman i odgovarajući lijekovi. Prema tom je istraživanju na bolji rezultat na ljestvici procjene općeg funkcioniranja, GAF (engl. Global Assessment of Functioning Scale) nakon 18-mjeseci liječenja nakon prve psihotične epizode značajno utjecao ženski spol, bolje osnovno verbalno pamćenje, bolje početno opće funkcioniranje te vrsta primijenjenog liječenja. Grupno multimodalno psihosocijalno liječenje putem dnevne bolnice,

primjena antipsihotičke polifarmakološke (vs. monoterapije) i neliječenje sedativima na početku liječenja, predvidjeli su bolje rezultate GAF-a nakon 18-mjesečnog praćenja (191).

Javljanje nove psihotične epizode dovodi do gubitka sive tvari i pogoršanja bolesti (223). Većina bolesnika će tijekom bolesti imati barem tri akutne psihotične epizode s parcijalnom simptomatskom remisijom, često i bez povratka na premorbidnu razinu funkcioniranja (224), što je glavna razlika između shizofrenije i poremećaja raspoloženja (21). Pozitivni simptomi shizofrenije imaju tendenciju reduciranja kroz vrijeme, dok se negativni i kognitivni simptomi mogu intenzivirati (21). Rezidualna ili kronična faza shizofrenije uobičajeno se javlja u četrdesetim godinama života, rjeđe ranije, i obilježena je kognitivnim i negativnim simptomima uz značajan pad funkcionalnosti što kod čak jedne trećine svih oboljelih od shizofrenije dovodi do nepovoljne socijalne egzistencije, karakterizirane s poteškoćama samostalne brige i funkcioniranja, besciljnošću, učestalim hospitalizacijama, siromaštvom i beskućništvom (21,186,225,226).

1.6. Dijagnoza

Dijagnoza shizofrenije uključuje skup različitih znakova i simptoma povezanih s oštećenjem radnog i socijalnog funkcioniranja, postavlja se na osnovi kliničkih simptoma prema važećim dijagnostičkim kriterijima pri čemu je važno isključiti organski poremećaj koji može imati slične simptome (227), a u dijagnostici se koriste i ocjenske skale, laboratorijski testovi i neuroslikovni prikazi. Službena klasifikacija koja se koristi u Republici Hrvatskoj su kriteriji 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) (4), ali je zbog istraživačkog rada važno poznavati i kriterije 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne bolesti (DSM-5) (5).

Prema dijagnostičkim smjernicama MKB-10 klasifikacije (4), za postavljanje dijagnoze shizofrenije potreban je minimalno jedan vrlo jasan simptom od a) do d) ili jasno izraženi simptomi iz najmanje dviju skupina navedenih pod e) do h) u trajanju od mjesec dana ili dulje:

- a) jeka misli, nametanje ili oduzimanje misli i širenje misli
- b) sumanute ideje upravljanja, utjecaja ili pasivnosti koje se jasno odnose na tijelo ili kretanje udova ili na specifične misli, postupke ili osjećaje i sumanuto percipiranje
- c) halucinirani glasovi koji komentiraju bolesnikovo ponašanje ili komentiraju o njemu ili pak druge vrste haluciniranih glasova koji potječu iz nekog dijela tijela
- d) trajne sumanute ideje druge vrste, kulturno neprimjerene i sasvim nemoguće kao npr. o vjerskom ili političkom identitetu, o nadljudskoj moći i sposobnostima (kao npr. sposobnost upravljanja meteorološkim pojavama ili komuniciranje s izvanzemaljskim bićima)

- e) trajne halucinacije bilo kojeg modaliteta praćene prolaznim ili poluobličnim sumanutim idejama bez jasnog afektivnog sadržaja, precijenjenim idejama ili uz uporno javljanje svakodnevno tjednima ili mjesecima
- f) prekid misli ili umetanje u tok misli, što ima kao posljedicu nepovezan ili irelevantan govor ili neologizme
- g) katatono ponašanje kao npr. uzbuđenje, zauzimanje neprirodnog položaja, voštana savitljivost, negativizam, mutizam i stupor
- h) „negativni“ simptomi kao što su izrazita apatija, oskudan govor, tupost ili nesklad emocija, što obično uzrokuje socijalno povlačenje i pad socijalne efikasnosti. Mora biti jasno kako nije riječ o posljedicu depresije ili neuroleptične terapije.
- i) dosljedna promjena ukupne kvalitete nekih aspekata osobnog ponašanja koje se izražava kao bitan gubitak interesa, besciljnost, pasivnost, zaokupljenost sobom i povlačenje iz društva.

Stanja koja odgovaraju ovim zahtjevima u pogledu simptoma, a uz trajanje kraće od mjesec dana (bez obzira jesu li liječeni ili nisu) treba dijagnosticirati kao akutni psihotični poremećaj sličan shizofreniji (F23.2), a potom klasificirati i kao shizofreniju ako simptomi traju dulje (4).

Podtipovi shizofrenije prema MKB-10 klasifikaciji su: paranoidna shizofrenija, hebefrena shizofrenija, katatona shizofrenija, nediferencirana shizofrenija, postshizofrena depresija, rezidualna shizofrenija, shizofrenija simplex, druga shizofrenija i nespecificirana shizofrenija (4). U DSM-5 klasifikaciji se više ne nalaze podtipovi shizofrenije, prednost se daje dimenzionalnom pristupu tumačenja psihičkih poremećaja u odnosu na kategorijalni, a publikacije povezane s DSM-5 shizofreniju više ne tumače kao jedan entitet, već kao konglomerat različitih bolesti (228).

Dijagnostički kriteriji prema DSM-V klasifikaciji (5):

- A. Karakteristični simptomi: najmanje dva od sljedećih simptoma (od čega barem jedan od prva tri moraju biti prisutni značajan dio vremena tijekom razdoblja od mjesec dana (ili manje, ako su uspješno liječeni):
 - 1. Sumanutosti
 - 2. Halucinacije
 - 3. Disocirani govor
 - 4. Jako dezorganizirano ili katatono ponašanje
 - 5. Negativni simptomi (smanjena emocionalna ekspresija ili avolucija)
- B. Socijalne/radne smetnje: jedno ili više važnih područja djelovanja kao što su rad, međuljudski odnosi ili briga o samome sebi, tijekom značajnog dijela vremena od početka poremećaja, upadljivo su ispod razine postignute prije početka bolesti (ili ako je poremećaj

započeo u djetinjstvu ili adolescenciji, nemogućnost postizanja očekivane razine međuljudskih, školskih ili radnih dostignuća).

- C. Trajanje: znakovi poremećaja javljaju se barem tijekom 6 mjeseci. To šestomjesečno razdoblje mora uključivati najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječeni) simptome koji zadovoljavaju kriterij A (tj. simptome aktivnog stadija) i može uključivati razdoblja prodromalnih ili rezidualnih simptoma. Tijekom ovih prodromalnih ili rezidualnih stadija, znakovi poremećaja mogu se očitovati samo negativnim simptomima ili s dva ili više simptoma navedenih u A kriteriju, ali u slabijem obliku (primjerice čudna uvjerenja, neobična opažajna iskustva).
- D. Isključenje shizoafektivnog poremećaja i poremećaja raspoloženja: jer se epizoda velike depresije ili manije nije javila istodobno sa simptomima aktivne faze ili ako su se tijekom aktivne faze javile epizode vezane uz raspoloženje, bile prisutne kraće vrijeme u odnosu na cjelokupno trajanje aktivnih i rezidualnih stadija bolesti.
- E. Isključenje psihoaktivnih tvari/općeg zdravstvenog stanja: poremećaj nije nastao zbog neposrednog djelovanja psihoaktivne tvari niti drugog zdravstvenog stanja.
- F. Isključenje poremećaja iz autističnog spektra i komunikacijskih poremećaja: ako postoji anamneza za neki od navedenih poremećaja, dijagnoza shizofrenije se postavlja samo ako su sumanutosti i halucinacije (uz ostale simptome shizofrenije) bile prisutne najmanje mjesec dana (ili kraće ako su uspješno liječene).

Nova, 11. revizija klasifikacija, koja još nije u službenoj upotrebi u Republici Hrvatskoj, naglasak će staviti na dimenzionalni pristup i ukidanje podtipova shizofrenije, dok će kriteriji shizofrenije ostati slični (229). Po MKB-11 klasifikaciji, simptomi shizofrenije se javljaju s dovoljnom učestalošću i intenzitetom da odstupe od očekivanih kulturnih ili subkulturnih normi i ne nastaju kao obilježje drugog mentalnog i bihevioralnog poremećaja (npr. poremećaj raspoloženja, delirij ili poremećaj zbog upotrebe tvari) (230). Kategorije u ovoj skupini ne bi se trebale koristiti za klasificiranje izražavanja ideja, uvjerenja ili ponašanja koja su kulturno sankcionirana.

Shizofrenija ili drugi primarni psihotični poremećaji uvršteni su u poglavlju 6, Mentalni, bihevioralni ili neurorazvojni poremećaji MKB-11 klasifikacije i uključuju (230):

6A21 - shizoafektivni poremećaj

6A22 - shizotipni poremećaj

6A23 - akutni i prolazni psihotični poremećaj

6A24 - sumanutu poremećaj

6A2Y - drugi specificirani primarni psihotični sindrom.

Unutar 6A20 klase shizofrenija posebno se označava radi li se o prvoj ili ponovljenim epizodama shizofrenije, kontinuiranoj shizofreniji, nespecificiranoj ili drugoj specificiranoj epizodi shizofrenije (230), a ukoliko se radi o ponovljenoj epizodi je li ponovljena epizoda simptomatska, u djelomičnoj remisiji, punoj remisiji ili nespecificirana.

MKB-11 kasifikacija uključuje i mogućnost pružanja specifikacije razine ozbiljnosti za šest simptoma domena za poremećaje uključene u shizofreniju ili druge primarne psihotične poremećaje (230):

- 6A25.0 Pozitivni simptomi
- 6A25.1 Negativni simptomi
- 6A25.2 Depresivni simptomi raspoloženja
- 6A25.3 Manični simptomi raspoloženja
- 6A25.4 Psihomotorni simptomi
- 6A25.5 Kognitivni simptomi.

Doprinos svake od ovih domena simptoma može se zabilježiti u obliku specifikacije, koja se može ocijeniti kao neprisutni, blagi, umjereni ili teški, koristeći smjernice, a na temelju ozbiljnosti simptoma koji odgovaraju toj domeni tijekom prethodnog tjedna.

Svaku domenu koja značajno doprinosi pojedinačnoj kliničkoj prezentaciji treba ocijeniti i primijeniti onoliko specifikatora simptoma koliko je potrebno za točno opisivanje trenutne kliničke prezentacije (230).

1.7. Liječenje shizofrenije

U suvremenim je metodama liječenja značajan bio-psiho-socijalni pristup u liječenju shizofrenije, iako liječenje psihofarmacima i dalje predstavlja temelj liječenja.

Primjena prvog antipsihotika klorpromazina u 50-tim godinama 20. stoljeća označila je početak istraživanja i primjene brojnih antipsihotika koji su doveli do značajnih kliničkih poboljšanja, postizanja remisije, bolje kvalitete života oboljelih i njihove bolje socijalne integracije (231).

Postoji više podjela antipsihotika ovisno o kemijskoj strukturi, vremenskom periodu sinteze, učincima, nuspojavama i farmakološkom profilu djelovanja (232), a tijekom godina pojavili su se i specifični oblici antipsihotika poput dugodjelujućih depo medikacija i formulacija s produljenim otpuštanjem.

S obzirom na nuspojave i efekte liječenja, antipsihotici se dijele na „tipične“ i „atipične“, s obzirom na kronološke i farmakodinamske kriterije na antipsihotike I., II. i III. generacije, pri čemu

je uvriježeno da su terminološki „tipični“ antipsihotici I. generacije (haloperidol, flufenazin, promazin, levomepromazin, zuklopentiksol), „atipični“ antipsihotici II. generacije (sulpirid, klopazin), „atipični“ antipsihotici III. generacije (risperidon, paliperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, amilsulpirid, aripiprazol, lurasidon, kariprazin, breksiprazol) (35,228). Mehanizam djelovanja antipsihotika I. generacije je blokada dopaminskih D2 receptora čime se reduciraju pozitivni psihotični simptomi, ali i izazivaju ekstrapiramidne nuspojave nuspojave kroz blokadu D2 receptora u nigrostrijatalnom dopaminskom putu, u tuberoinfundibularnom putu dolazi do hiperprolaktinemije i nastavno do galaktoreje, amenoreje, seksualnih disfunkcija i demineralizacije kostiju, a u mezokortikalnom dopaminskom putu može dovesti do progresije negativnih i kognitivnih simptoma (35).

Blokada histaminskih H1 receptora može dovesti do porasta tjelesne mase, blokada muskarinskih M1 receptora dovodi do zamagljivanja vida, suhoće kostiju, konstipacije, umora i kognitivne tuposti, a blokada alfa 1 adrenergičkih receptora može dovesti do ortostatske hipertenzije.

Antipsihotici 1. generacije se bitno ne razlikuju po terapijskom učinku no razlikuju se po profilu nuspojava, pa primjerice haloperidol ima slabo antikolinergično i anihistaminsko djelovanje u odnosu na klorpromazin koji je snažni antihistaminik i antikolinergik (35). Antipsihotici 2. i 3. generacije danas imaju prednost u odnosu na antipsihotike 1. generacije, a naziv su dobili po atipičnim kliničkim svojstvima u odnosu na antipsihotike 1. generacije u smislu manje ekstrapiramidnih simptoma i manje izražene hiperprolaktinemije i negativnih simptoma, s jednakim antipsihotičnim djelovanjem na pozitivne simptome, sa zajedničkim antagonizmom na dopaminske D2 i serotoninske 5HT2A receptore uz dodatna farmakološka svojstva djelovanja na druge receptore (35). Rizik razvoja kardiovaskularnih nuspojava i metaboličkog sindroma kod uzimanja atipičnih antipsihotika povezan je s njihovim učincima na histaminske, muskarinske, adrenergične i 5HTC receptore te je nužno praćenje metaboličkih parametara i općeg somatskog stanja kao dio kliničke rutine već od rane faze uzimanja lijeka i dalje na redovnoj bazi tijekom liječenja. Prema mehanizmu djelovanja antipsihotici 2. i 3. generacije dijele se na sljedeće skupine MARTA (multi acting receptor targeted agents – lijekovi koji ciljaju više receptora), SDA (serotonin-dopamin antagonists – antagonisti serotonina i dopamina) – risperidon, ziprasidon, sertindol, selektivni D2/D3 antagonisti – sulpirid, amilsulpirid te parcijalni dopaminski antagonisti – aripiprazol, breksiprazol (za opširniji opis mehanizma djelovanja vidi Tablicu 1.1.) (35,232).

Tablica 1.1. Afinitet antipsihotika za različite receptore, prikazan kao konstanta inhibicije (Ki) u nM (Tablica preuzeta uz dozvolu autora) (232)

Antipsihotik	D2	5HT1A	5HT2A	5HT2C	5HT3	5HT6	5HT7	M1	H1	α 1	α 2
Amisulprid	+++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Aripiprazol	++++	+++	+++	++	+	+	++	Ø	++	++	Ø
Asenapin	+++	+++	++++	++++	Ø	++++	++++	Ø	+++	+++	+++
Breksiprazol	++++	++++	+++	++	N	++	+++	Ø	++	+++	++++
Flufenazin	++++	+	++	+	Ø	++	+++	Ø	++	+++	Ø
Haloperidol	+++	Ø	++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	++	+
Iloperidon	+++	++	+++	++	Ø	++	++	Ø	+	++++	++
Kariprazin	++++	+++	++	+	Ø	Ø	+	Ø	++	+	Ø
Klorpromazin	+++	+	+++	++	+	++	++	++	+++	++++	+
Klozapin	+	+	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Kvetiapin	+	Ø	+	+	+	Ø	+	+	++	+++	++
Lurasidon	+++	+++	++++	+	Ø	NP	++++	Ø	Ø	++	++
Olanzapin	++	Ø	+++	++	++	+++	++	+++	+++	++	+
Paliperidon	+++	+	++++	++	NP	Ø	+++	Ø	+++	+++	+++
Promazin	+	Ø	+++	++	NP	NP	NP	+	++++	+++	+++
Risperidon	+++	+	++++	++	Ø	Ø	++++	Ø	+	+++	+++
Sertindol	++	+++	++++	+++	NP	++++	++	Ø	+	+++	+
Sulpirid	+++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Ziprasidon	+++	+++	++++	++++	Ø	++	+++	Ø	++	++	+

Što je Ki niža, afinitet je veći: Vrlo visok afinitet (++++), $K_i < 1$, Visok afinitet: $K_i = 1-10(++++)$; Umjereni afinitet: $K_i=10-100(++)$; Slab afinitet: $>100-1000(+)$; Vrlo slab: $K_i>1000(\text{Ø})$, NP: Nema podataka u literaturi. Tamnosivom bojom označen je najveći afinitet pojedinog antipsihotika za neki receptor.

Prilikom izbora antipsihotika nužna je individualna procjena kliničke slike, potencijalnih nuspojava, procjena suradljivosti, procjena somatskog statusa i komorbiditeta, procjena uzimanja drugih lijekova, prilagodba doze i eventualno proširenje kliničkih parametara praćenja prilagođeno mogućim komorbiditetima.

Antipsihotik izbora u liječenju terapijske rezistencije – izostanka terapijskog odgovora na najmanje dvije različite vrste antipsihotika u adekvatnoj dozi i trajanju liječenja bez značajnijeg kliničkog pomaka, je klozapin (233,234). U liječenju shizofrenije koriste se i kombinacije više

antipsihotika koje mogu smanjiti rizik rehospitalizacije u odnosu na monoterapiju, iako postoji rizik nuspojava (235–238). Prema jednom istraživanju usporedbom kombinacije antipsihotika s klozapinom u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije nađene su određene specifičnosti (239). Kombinacija klozapina s aripiprazolom pokazala se uspješnijom u usporedbi s kombinacijom klozapina s haloperidolom u smislu manje nuspojava, a jednako učinkovitom u kliničkom odgovoru, kombinacija klozapina s amilsulpiridom uspješnijom od kombinacije klozapina s kvetiapiinom, kao i kombinacija klozapina s ziprasidonom u odnosu na kombinaciju klozapina s kvetiapiinom, a bez razlika su se pokazale kombinacije klozapina s risperidonom u odnosu na kombinaciju klozapina sa ziprasidonom (239). Dugodjelujući antipsihotici pokazali su bolju učinkovitost u odnosu na peroralne antipsihotike u smanjenju rizika relapsa i rehospitalizacija (240–243) primarno zbog povećane suradljivosti u uzimanju lijekova u odnosu na peroralne lijekove.

Duljina farmakološkog liječenja nakon prve psihotične epizode predmet je brojnih istraživanja. U istraživanju u kojem su bolesnici praćeni sedam godina iza PPE, najbolji funkcionalni oporavak postignut je u skupini bolesnika kod kojih je kroz zadnje dvije godine praćenja psihofarmakološka terapija postupno smanjivana, a potom u potpunosti ukinuta (244). U slučaju prekida terapije antipsihoticima unutar jedne godine od javljanja prve psihotične epizode stopa relapsa iznosi 80%, a unutar dvije godine čak 98% (245). Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja preporučuje se održavati terapiju antipsihotikom najmanje tri godine nakon prve psihotične epizode (preporuka se odnosi na liječenje psihotičnih poremećaja iz spektra shizofrenije), a doze lijekova se mogu smanjiti nakon postizanja stabilne remisije na doze održavanja (najčešće nakon šest mjeseci liječenja). Nakon prekida farmakoterapije potrebno je pratiti bolesnika još najmanje dvije godine, a prevencija relapsa provodi se i psihosocijalnim intervencijama u sklopu integralnog pristupa liječenja psihoze (246). Prevencija svake nove antipsihotične epizode je od važnosti jer porastom broja novih psihotičnih epizoda opada učinak antipsihotika (247,248).

Osim antipsihotika, i druge skupine psihofarmaka koriste se u liječenju shizofrenije prema prezentiranim simptomima uključujući stabilizatore raspoloženja, anksiolitike i antidepresive (249). Elektrostimulacijska terapija (EST) i transkranijska magnetna stimulacija (TMS) spadaju u ostale biološke metode liječenje shizofrenije pa se tako EST primjenjuje u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije, katatonije i nuspojava na psihofarmake, dok je TMS novija biološka metoda liječenja od koje se očekuje učinkovitost u liječenju i pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (250,251).

Antipsihotici su osnovni lijek izbora za liječenje psihotičnih simptoma shizofrenije, ali u kliničkoj se praksi u liječenju negativnih i afektivnih simptoma dodaju antidepresivi ili stabilizatori raspoloženja, a za agitaciju ili nesanicu u prvim danima liječenja i benzodiazepini (252).

Benzodiazepini su učinkoviti lijekovi za uznemirenost, anksioznost i nesanicu, i nužni za kontrolu simptoma u akutnoj fazi pogoršanja simptoma ili teškog psihotičnog recidiva u bolesnika sa shizofrenijom (253). Međutim, liječenje benzodiazepinom nakon akutne faze nije opravdano zbog nepovoljnog profila nuspojava, uključujući kognitivno oštećenje (oslabljena koncentracija, pamćenje i pažnja), rizik od padova (osobito kod starijih osoba) i razvoj tolerancije i ovisnosti (254), kao i smanjenog funkcioniranja bolesnika (191).

Zbog kliničkih sličnosti i poteškoća u razlikovanju negativnih simptoma shizofrenije i depresije, antidepresivi se čine (s kliničkog stajališta) racionalnim izborom za liječenje trajnih negativnih simptoma koji ne reagiraju na antipsihotičko liječenje. Nedavne meta-analize pokazuju da postoje neki dokazi o malom do umjerenom učinku kombiniranja antidepresiva s antipsihoticima za ukupno smanjenje simptoma (255), a prema jednoj je meta-analizi pronađen mali terapijski učinak selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) na negativne simptome shizofrenije, veći učinak serotonergičkih i noradrenergičkih inhibitora ponovne pohrane (SNRI) te bez učinka mirtazapina (256).

Augmentacija antipsihotika dodavanjem stabilizatora raspoloženja proizlazi iz kliničke prakse gdje se to smatra opcijom u podskupini bolesnika s ciljem smanjenja agresije ili stabilizacije raspoloženja izvan indikacije bipolarnog afektivnog poremećaja (256). Postoji nekoliko objavljenih manjih kliničkih istraživanja čiji su rezultati objavljeni u jednoj meta-analizi prema kojoj lamotrigin može biti povezan s terapijskim učinkom u odnosu na ukupni rezultat psihopatologije, dok karbamazepin nije imao učinka (256). Prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove povećan rizik od samoubojstva povezan je sa svim stabilizatorima raspoloženja, iako je statistička značajnost pronađena samo za topiramatom i lamotriginom od jedanaest proučavanih antiepileptika (257). Primijećeno je da su druga dva stabilizatora raspoloženja, valproična kiselina i karbamazepin, povezani s malim zaštitnim učinkom protiv suicidalnosti te je uključivanje triju dodatnih studija rezultiralo gubitkom statističke značajnosti za povećani rizik od samoubojstva s lamotriginom.

Osnova i temelj liječenja shizofrenije je primjena antipsihotika, no integrirani biopsihosocijalni pristup s inkorporiranjem psihosocijalnog pristupa u biološke metode liječenja, kroz bolničke i vanbolničke programe, različite psihoterapijske i socioterapijske intervencije, od individualne, grupne i obiteljske psihoterapije, metakognitivnih treninga, kognitivne remedijacije, treninga socijalnih vještina, rekreacijskih aktivnosti, različitih programa socijalne psihijatrije poput mobilnih timova, donosi bolje ishode i uspješnije liječenje (258,259).

Psihosocijalne intervencije posebno su važne tijekom PPE u kombinaciji s antipsihoticima kao i tehnikama stimulacije mozga (260), ali i kod osoba s visokim rizikom za razvoj psihoze pri čemu značajnu ulogu igraju multidisciplinarni timovi za rane intervencije (261).

1.8. Strategija pretraživanja literature

Posljednje pretraživanje literature učinjeno je 1. svibnja 2023. godine. Literatura je pretraživana sljedeći PRESS 2015 smjernice. U prvom koraku oblikovano je istraživačko pitanje prema PICO strategiji. Za glavni cilj, odnosno testiranje prve hipoteze, originalno istraživačko pitanje glasillo je: „Postoji li razlika u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom psihosocijalnog stresa između bolesnika s prvom psihotičnom epizodom dobi 18 do 45 godina koji prije trenutne epizode nisu bili liječeni antipsihoticima i osoba bez psihotičnog poremećaja?“ Nakon što je inicijalno pretraživanje literature na temelju tog istraživačkog pitanja rezultiralo nedovoljnom osjetljivošću (16 članaka na Medline), postavljen je i prošireni oblik istraživačkog pitanja u sljedećem obliku: „Postoji li razlika u promjenama koncentracije kortizola tijekom stresa između bolesnika s prvom psihotičnom epizodom i osoba bez psihotičnog poremećaja?“ dakle, uzimajući u obzir bilo kakvo mjerenje kortizola, stres bilo kakve naravi, bolesnike bilo koje dobi i neovisno o liječenju antipsihoticima. Za sporedni cilj, odnosno testiranje druge hipoteze, istraživačko pitanje glasillo je: „Dolazi li nakon 18. mjeseci standardnog liječenja prve psihotične epizode do razlika u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom psihosocijalnog stresa u odnosu na promjene koncentracija u vrijeme početka liječenja?“ Pretraživane su sljedeće baze podataka: Medline pomoću PubMed, PsycInfo, Scopus i Cochrane Database of Systematic Reviews. Uz to je kao izvor sive literature pretražen i ProQuest. Pretraživanje je ograničeno na istraživanja koja su se bavila ljudima i isključena su istraživanja provedena samo na životinjama. Pretraživani su članci objavljeni od 2000. do 2023. godine. Nije ograničavan jezik kojim je članak napisan niti vrsta članka ili vrsta istraživanja, osim kod pretraživanja Cochrane Database of Systematic Reviews gdje su iz pretraživanja ispušteni protokoli sustavnih pregleda, i kod pretraživanja sive literature koja je ograničena na preliminarne i radne verzije članaka te izvještaje. U pretraživanju za širi oblik prvog istraživačkog pitanja pretraživani su sljedeći slobodni i Mesh pojmovi, odnosno korijeni i fraze ili složenice: korijen „*stress*“ i pojam „*cortisol*“ u naslovu, sažetku ili ključnim riječima i korijen „*psycho*“ samo u naslovu ili korijen „*schizo*“ samo u naslovu i „*high risk*“ ili „*first episode*“ ili „*first*“ uz korijen „*psycho*“ ili „*FEP*“ (što je skraćena od engl. *First episode psychosis*) bilo gdje u tekstu u pretraživanju Medline, a samo u naslovu, sažetku ili ključnim riječima u pretraživanju Scopus te u pretraživanju Cochrane Database of Systematic Reviews samo

„cortisol“ i „psychosis“ bilo gdje u tekstu. Takvo pretraživanje rezultiralo je sljedećim brojem rezultata: Medline 80, PsycINFO 81, Scopus 130, Cochrane Database of Systematic Reviews 30 sustavnih pregleda. Niti jedan sustavni pregled pronađen u Cochrane Database of Systematic Reviews nije bio relevantan za temu disertacije. U pretraživanju sive literature pronađena je samo jedna doktorska disertacija iz 2007. godine s naslovom „*Nociceptive, psychosocial and physical stress in early onset schizophrenia and autism*“ Oliviera Bonnota, obranjena na Universite Pierre et Marie Curie u Parizu. Međutim, veličina uzorka bolesnika sa shizofrenijom bila je u tom istraživanju samo n=16, pa je ispuštena radi nedovoljne pouzdanosti rezultata. U dodatnom pretraživanju literature za sporedni cilj istraživanja, odnosno sporedno istraživačko pitanje i testiranje druge hipoteze pretraživani su sljedeći pojmovi: korijen „stress“ u naslovu ili sažetku, „cortisol“ u naslovu ili sažetku i korijen „antipsychotic“ bilo gdje u tekstu. Racionala izbora ovog ključnog pojma bila je kako je zanemariv broj članaka koji će se baviti ishodima terapije psihoze bez da bilo gdje u tekstu spomenu pojmove kojima je korijen „antipsihot“. Specifičnost takvog istraživanja nije bila dobra, ali je ukupni broj jedinstvenih referencija bio dovoljno malen za daljnji probir na temelju naslova i sažetaka. Takvo pretraživanje rezultiralo je sljedećim brojem rezultata: Medline 106, PsycInfo 52, Scopus 343 pa sam pretraživanje pojma „antipsychotic“ u Scopusu ograničila na naslov, sažetak i ključne riječi što je rezultiralo s 82 članka, Cochrane Database of Systematic Reviews 12 sustavnih pregleda. Ni u ovom istraživanju niti jedan sustavni pregled pronađen u Cochrane Database of Systematic Reviews nije bio relevantan za temu disertacije. Pretraga je ukupno rezultirala s 574 članaka. Nakon uklanjanja dvostrukih referencija ostalo je 248 članaka. Na temelju naslova i sažetaka isključeno je 105 članaka iz sljedećih razloga: 87 zato jer se ne odnose na moje istraživačko pitanje odnosno predloženu temu disertacije, 14 radi nedovoljne statističke snage istraživanja o kojima izvještavaju te 4 zbog neprimjerene metodologije (studija slučaja). Nakon toga analizirano je 106 cijelih članaka, pa njih 28 odabrano za glavnu kvalitativnu analizu odnosno kao glavnu, a njih 78 kao sporednu literaturu za izradu disertacije.

1.9. Problematika istraživanja

S obzirom na i dalje nekonzistentne rezultate u dosadašnjim istraživanjima i dalje ostaje otvoreno pitanje odgovora na stres mjenog salivarnim kortizolom kod osoba s prvim psihotičnim poremećajem, i to uključujući bazalnu koncentraciju ali i promjenu koncentracije tijekom stresne situacije. Prema našem očekivanju, postoji specifičan obrazac hiperaktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda koji je kod osoba s prvom epizodom psihoze povezan s povišenim vrijednostima bazalnog kortizola, te promijenjena krivulja odgovora na stres tijekom stresne

situacije u odnosu na zdrave kontrole. Glavno istraživačko pitanje bilo je: Postoji li razlika u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom situacije povišenog psihosocijalnog stresa između bolesnika s prvom psihotičnom epizodom u dobi od 18 do 45 godina koji prije trenutne epizode nisu bili liječeni antipsihoticima i osoba bez psihotičnog poremećaja, zdravih kontrola, uparenih po dobi i spolu?

Kako bismo odgovorili na pitanje, nužno je doskočiti ograničenjima prethodnih istraživanja radi čega imamo nehomogene rezultate na način da se:

- 1) u istraživanje uključi homogena skupinu bolesnika s obzirom na dob, duljinu trajanja bolesti, te kliničku dijagnozu;
- 2) kontrolira učinak drugih čimbenika s potencijalnim učinkom na odgovor na stres, uključujući psihoaktivne tvari;
- 3) kao pokazatelj stresa uvede pouzdaniji pokazatelj (salivatorni);
- 4) uvede standardizirani stresor (psihosocijalni stres), koji dokazano uvjetuje porast razine kortizola, kao jasnog pokazatelja odgovora;
- 5) provede longitudinalno istraživanje.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj istraživanja bio je ispitati razlike između osoba u akutnoj fazi PPE i osoba bez psihotičnog poremećaja u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu.

Sporedni cilj bio je ispitati razlike između osoba s PPE i osoba bez psihotičnog poremećaja u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu, nakon 18 mjeseci standardnog liječenja PPE.

Eksplorativni sporedni ciljevi bili su:

- 1) Ispitati razlike u bazalnoj koncentraciji salivarnog kortizola između osoba s PPE i osoba bez psihotičnog poremećaja,
- 2) Ispitati povezanost bazalne koncentracije salivarnog kortizola s težinom psihotičnih simptoma u osoba s PPE,
- 3) Ispitati povezanost promjena koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu s težinom psihotičnih simptoma u osoba s PPE.
- 4) Ispitati povezanost razlike u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu s razlikama u težini psihotičnih simptoma nakon 18 mjeseci standardnog liječenja u osoba s PPE.

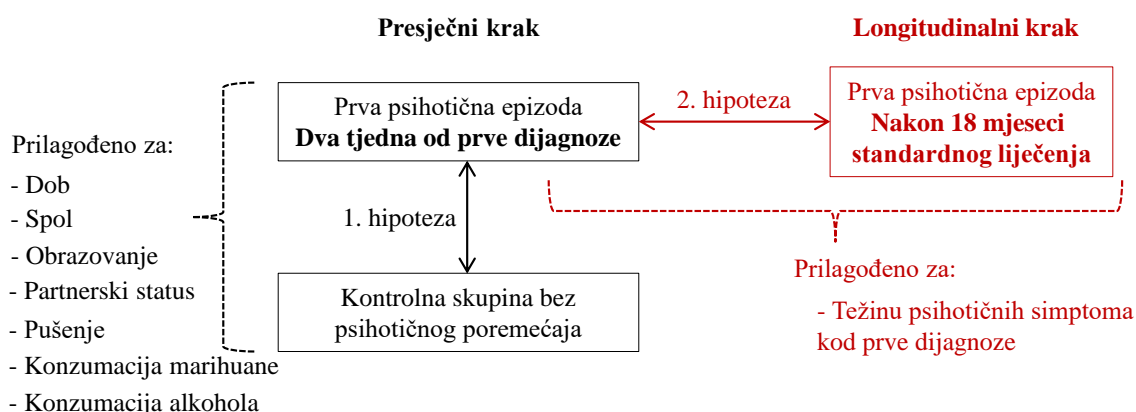
2.1. Hipoteze

- 1) Kod osoba u akutnoj fazi PPE tijekom psihosocijalnog stresa dolazi do drukčijih promjena koncentracije salivarnog kortizola nego kod osoba bez psihotičnog poremećaja,
- 2) Nakon 18 mjeseci standardnog liječenja PPE, između osoba s PPE i osoba bez psihotičnog poremećaja smanjuju se razlike u promjenama salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu.

3. METODE I MATERIJALI

3.1. Ustroj istraživanja

Provedeno je primarno, opservacijsko istraživanje s dva kraka (Slika 3.1). Prvi krak činilo je presječno istraživanje provedeno od 1.3.2015. do 31.12.2017. godine. Drugi krak činilo je prospektivno, longitudinalno istraživanje s praćenjem trajanja 18 mjeseci od trenutka uključivanja u prvi krak istraživanja tijekom kojeg vremena su osobe s PPE bile standardno liječene. Istraživanje je provedeno na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Neuropsihijatrijskoj bolnici „Dr. Ivan Barbot“ u Popovači.



Slika 3.1. Konceptualni dijagram istraživanja

Istraživanje je dio znanstveno-istraživačkog projekta „Biomarkeri u shizofreniji - integracija komplementarnih pristupa u praćenju osoba s prvom psihotičnom epizodom“ kojeg financira Hrvatska zaklada za znanost (UIP-09-2014). Voditeljica projekta je izv. prof. dr. sc. Martina Rojnić Kuzman.

3.2. Etička načela

Plan istraživanja uključujući i procjenu potrebne veličine uzorka dobili su suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Neuropsihijatrijske bolnice „Dr. Ivan Barbot“. Svi ispitanici potpisom dokumenta informiranog pristanka potvrdili su dragovoljno sudjelovanje uz razumijevanje svrhe i načina provođenja istraživanja te načina upotrebe rezultata. U svim slučajevima informiranu suglasnost za sudjelovanje dali su ispitanici osobno. Anonimnost ispitanika zaštićena je tako što su im pri uključivanju bile dodijeljene numeričke šifre pomoću kojih

su povezivani podatci iz dvije različite faze longitudinalnog kraka istraživanja bez narušavanja anonimnosti. Potpisani obrasci informiranog pristanka - koji sadrže osobne podatke – čuvaju se odvojeno od anonimiziranih prikupljenih podataka. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije prema redakciji iz 2013. godine (262).

3.3. Ispitanici

3.3.1. Ciljana populacija

Ciljanu populaciju činili su bolnički liječeni bolesnici oba spola, dobi od 18 do 45 godina, s dijagnosticiranom PPE, odnosno zadovoljenim kriterijima za psihotičnu epizodu (MKB-10: F20, F23 i F29) prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti - 10. revizija i visokom vjerojatnošću razvoja shizofrenije (shizofreniformni poremećaj) prema DSM-5, koji prije aktualne hospitalizacije nisu bili liječeni antipsihoticima. Svi su bolesnici primljeni na bolničko ili ambulantno liječenje u ustanove uključene u istraživanje radi akutne psihotične epizode konsekutivno u razdoblju od 1. ožujka 2015 do 31. prosinca 2017 godine. Dodatni kriteriji uključivanja bilo je postizanje inicijalne suradljivosti. Kriteriji isključivanja bili su dob manja od 18 godina, mentalni poremećaji u djetinjstvu koji su se mogli prezentirati psihozom (npr. autizam), organska stanja koja se mogu prezentirati psihozom, neurološki poremećaji, mentalna retardacija, alkoholizam ili ovisnost o psihoaktivnim tvarima u komorbiditetu, trudnoća ili dojenje, postojanje akutne bolesti na dan testiranja, korištenje antiglukokortikoidnih i drugih lijekova koji mijenjaju učinke kortizola, oduzeta poslovna sposobnost, korištenje lijekova koji mogu izazvati psihotične reakcije te prisilna hospitalizacija.

3.3.2. Kontrolna populacija

Kontrolnu populaciju činile su osobe oba spola, dobi 18 do 45 godina i bez psihotičnih simptoma, psihijatrijskog herediteta ili mentalnih poremećaja i psihijatrijskog liječenja. Dostupnu populaciju iz koje je uzorkovanje učinjeno činili su studenti i doktori medicine, studenti i inženjeri farmaceutsko biokemijskog fakulteta te studenti i diplomanti viših, visokih i srednjih medicinskih škola. Kroz prikupljene anamnestičke i sociodemografske podatke, osigurano je poštivanje uključnih i isključnih kriterija, a ispitanicima kontrolne populacije se testirala stres paradigma samo jednom (263,264). Kriteriji isključivanja za kontrolnu populaciju bili su pozitivan hereditet za psihijatrijske bolesti, konzumacija psihoaktivnih tvari, povijest ranijeg psihijatrijskog tretmana,

organska stanja koja se mogu prezentirati psihozom, postojanje akutne bolesti na dan uzimanja uzorka i korištenje antiglukokortikoidnih i drugih lijekova koji mijenjaju učinke kortizola.

3.3.3. Protokol istraživanja

Po dobivanju odobrenja etičkih povjerenstva ustanova, doktorandica je upoznala voditelje i liječnike Zavoda/odjela na kojima se liječe bolesnici s prvih psihotičnim epizodama, te su oni obavijestili doktorandicu kada je potencijalni ispitanik primljen na liječenje. Iza potpisivanja informiranog pristanka, ispitanik je uključen u istraživanje. Nakon inicijalnog utvrđivanja zadovoljava li potencijalni kandidat uključne i nema isključnih kriterija što je provedeno uzimanjem anamnestičkih i sociodemografskih podataka, doktorandica je pristupila postupku uključivanja ispitanika u istraživanje. Klinička procjena simptoma i postavljanje dijagnoze učinjena je uz pomoć detaljnog kliničkog psihijatrijskog intervjua i PANSS ocjenske psihijatrijske ljestvice (265) kojima je procijenjena psihopatologija, a učinjeni su unutar prva tri tjedna od prijema.

Testiranje stres paradigme učinjeno je kod ispitanika pokusne skupine po postizanju dostatne stabilizacije psihičkog stanja, krajem trećeg tjedna nakon prijema na liječenje, a druga točka testiranja procjene psihopatologije i stres paradigme učinjeni su nakon 18 mjeseci od početka liječenja (Tablica 3.1).

Tablica 3.1. Redoslijed prikupljanja podataka

Postupci	Pri uključivanju 18. mjesec		
	PPE	ZKP	PPE
Sociodemografski podatci	+	+	
PANSS	+		+
Stres Paradigma (TSST)	+	+	+

3.3.4. PANSS

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (265) je široko prihvaćena ocjenska psihijatrijska ljestvica za procjenu psihotičnih simptoma i u čestoj je uporabi u različitim istraživanjima koja uključuju ispitanike sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima. Sastoji se od ukupno 30 čestica koje su podijeljene u tri domene: pozitivnu (7 čestica), negativnu (7 čestica) i domenu opće psihopatologije (16 čestica). Svaka čestica se mjeri na skali od 1 („odsutno“)

do 7 („ekstremno“), s maksimalnim rezultatom od 210 i minimalnim od 30 bodova. Psihopatologija je teža uz veći broj bodova.

3.4. Stres paradigma

Razvijeno je nekoliko validiranih stres paradigmi koje se koriste u laboratorijskom okruženju, a za potrebe ovog istraživanja korišten je Trierov test psihosocijalnog stresa (263,264). Kombinacija govora pred auditorijem i rješavanja kognitivnih zadataka proizvodi velike količine kortizola (263), a oba su stanja povezana s procjenjivanjem od strane drugih i nemogućnošću kontrole, što su važne značajke psihosocijalnih stresora za induciranje snažnih odgovora kortizola (266).

Uzorci sline prikupljeni su u kontroliranim (bolničkim) uvjetima za obje skupine ispitanika koji su prije davanja sline dobili jasne usmene upute za ispravno uzimanje sline za laboratorijsku analizu. Prema dobivenim uputama u periodu unutar 24 sata prije uzimanja uzorka sline nisu smjeli koristiti nikakve kreme niti losione koji sadržavaju kortikosteroide niti koristiti steroidne inhalatore, a u periodu od 30 minuta prije uzimanja uzorka sline nisu smjeli pušiti, jesti, piti, niti četkati zube kako ne bi došlo do krvarenja sluznice. Ispiranje usne šupljine vodom prije uzimanja uzorka sline je provedeno. Uzorci sline uzimani su prije i tijekom testiranja, ukupno kroz 5 mjerenja (početno, bazalno, 1. mjerenje u 0. minuti, 2. mjerenje, u 3. minuti nakon zadavanja zadatka, simulacija razgovora za posao, 3. mjerenje u 8. minuti, nakon završetka prvog eksperimenta, govorenja pred auditorijem, 5 minuta od početka eksperimenta, 4. mjerenje, nakon završetka 2. eksperimenta, rješavanja kognitivnih zadataka odnosno mentalne aritmetike, 5 minuta od početka eksperimenta i završno, 5. mjerenje, u 43. minuti, 30 minuta nakon 4. mjerenja). Svi su ispitanici sukladno dobivenim uputama jednako dugo (op. 2 minute) u ustima mali „spužvicu“ koja je sakupljala slinu izvađenu iz pojedinačne salivete te je ista po završetku žvakanja vraćena u salivetu označena serijskim brojem ispitanika, datumom uzimanja uzorka i brojem mjerenja. Količina uzorka nije bila ista kod svakog ispitanika, te iako je standardizirani volumen bio 1 ml, nisu se bilježili pojedinačni volumeni. Iza prva dva mjerenja ispitanici su se u dva navrata vraćali u prostoriju TSST testiranja gdje su testirani pred komisijom od tri nepristrana stručnjaka mentalnog zdravlja oba spola (specijalisti psihijatri/specijalizanti psihijatrije/medicinske sestre ili tehničari), koji nisu sudjelovali u procesu liječenja ako je ispitanik bio bolesnik, kojima nije bilo dozvoljeno izražavanje bilo kakve emocionalne reakcije na odgovore ispitanika niti nošenje službene uniforme (op. bijelih kuta ili uniformi medicinskih sestara/tehničara). Govor pred auditorijem, u prvom eksperimentu između 3. i 8. minute sastojao se u simuliranom razgovoru za posao, dok su se kognitivni zadatci, odnosno

zadaci mentalne aritmetike provedeni u eksperimentu od 8. do 13. minute sastojali u oduzimanju dvoznamenkastog broja od četveroznamenkastog unatrag (od brojke 1000 na niže) i nabranjanju riječi prema pet različitih početnih suglasnika u nazivu.

3.4.1. Određivanje koncentracije salivarnog kortizola

Kako bi se smanjio utjecaj diurnalnog ritma kortizola, svi su ispitanici testirani između 13 i 16 sati, prethodno informirani o nekonsumiranju duhanskih proizvoda, alkohola, kofeina i gaziranih pića, isključeno je kroz anamnestičke podatke korištenje antiglukokortikoidnih i drugih lijekova koji mijenjaju učinke kortizola u vremenskom periodu od najmanje 3 mjeseca prije testiranja, postojanje akutne bolesti na dan testiranja kao i prisustvo lezija u usnoj šupljini ili tragova krvi u slini te informirani o prirodi zadatka nakon uzimanja dva bazična uzorka sline. Kortizol u slini određivao se u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, na potpuno automatiziranom imunokemijskom analizatoru tvrtke Roche cobas c6000 koji koristi tehnologiju elektrokemiluminiscencije (267). Test koji je korišten u istraživanju namijenjen je za kvantitativno određivanje kortizola u ljudskom serumu, plazmi, urinu i slini. Slina se sakupljala u prvoj remisiji i nakon 18 mjeseci pomoću saliveta (Sarstedt, Nümbrecht, Germany), prema ranije utvrđenom protokolu (268). Planirano vrijeme prikupljanja podataka bilo je 36 mjeseci.

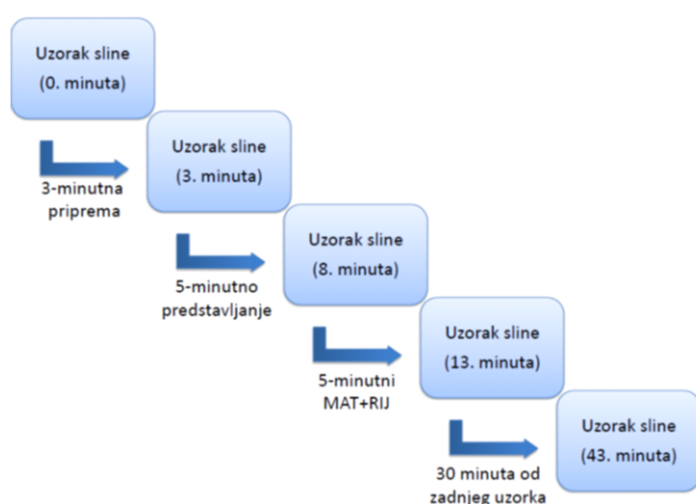
3.5. Potrebna veličina i vrsta uzorka

Podatci nužni za izračun potrebne veličine uzorka dobiveni su pilot istraživanjem na 14 bolesnika s PPE liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb tijekom 2015. godine i na 17 osoba bez psihotičnih simptoma. Ti sudionici pilot istraživanja nisu bili uključeni u glavno istraživanje. Potrebna veličina uzorka izračunata je za provjeru prve hipoteze zato jer je za provjeru te hipoteze potreban veći uzorak. Veličina uzorka izračunata je za interakciju vremena mjerenja tijekom izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa i ispitivane skupine mješovitom analizom kovarijance između i unutar skupina, uz planiranu statističku snagu od 0,80, razinu statističke značajnosti $p < 0,05$, dva ponovljena mjerenja, minimalnu očekivanu korelaciju između ponovljenih mjerenja od $r \geq 0,60$ te najmanju veličinu učinka koju smatramo klinički relevantnom i koju želimo biti u stanju statistički značajno utvrditi: parcijalni $\eta^2 = 0,03$, što odgovara Cohenovoj „maloj“ standardiziranoj veličini učinka od $f = 0,18$. Pod tim uvjetima završno nam je potrebno $n = 54$ ispitanika u svakoj skupini. Potrebna veličina uzorka izračunata je u programu G*Power, inačica

3.1.9.2. Iz populacije bolesnika s PPE birao se susljedni (eng. *consecutive*) uzorak prema redoslijedu prijema u bolnicu. Iz kontrolne populacije birao se prigodni uzorak.

3.6. Ishodi

Glavni ishod bila je razlika u promjeni koncentracije salivarnog kortizola (nmol/l; omjerna ljestvica) tijekom Trierovog testa psihosocijalnog stresa (263,264). Specifična mjera glavnog ishoda bila je aritmetička sredina razlika između drugog mjerenja nakon trominutne pripreme ispitanika kada je očekivana razina stresa najniža i četvrtog mjerenja neposredno po završetku testa kada je očekivana razina stresa najviša. Tijekom izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa salivatorni kortizol je mjereno pet puta (Slika 3.2).



Slika 3.2. Plan mjerenja salivarnog kortizola tijekom izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa

Prvi sporedni ishod bila je bazalna koncentracija salivarnog kortizola (nmol/l). Drugi sporedni ishod bila je povezanost bazalne koncentracije salivarnog kortizola s težinom psihotičnih simptoma mjerenih ukupnim rezultatom Ljestvice Pozitivnog i negativnog sindroma (engl. *The positive and negative syndrome scale (PANSS)*) (265), a treći sporedni ishod povezanost promjene koncentracije salivarnog kortizola tijekom Trierovog testa s težinom psihotičnih simptoma PANSS. PANSS ljestvica ispunjena je tijekom detaljnog polu-strukturiranog kliničkog, psihijatrijskog intervjua.

3.7. Zbunjujuće varijable

Varijable čiji je potencijalni zbunjujući učinak kontroliran multivarijabilnom statističkom analizom bile su u presječnom kraku: dob (originalna omjerna varijabla), spol (binarna varijabla), obrazovanje (binarizirana ordinalna varijabla: osnovna ili srednja škola; viša ili visoka škola), stabilan partnerski odnos (binarna nominalna varijabla: sami, u vezi), pušenje (binarna nominalna varijabla), konzumacija marihuane (binarna nominalna varijabla), konzumacija alkohola (binarna nominalna varijabla). U longitudinalnom kraku: težina psihotičnih simptoma mjerenja ukupnim rezultatom Ljestvice pozitivnog i negativnog sindroma (engl. *Positive and negative syndrome scale*; PANSS).

3.8. Ostale varijable

Ostale varijable korištene samo za opis uzorka bile su:

- Liječenje pri uključivanju i u 18. mjesecu praćenja:
 - monoterapijom ili kombinacijom antipsihotika (binarna varijabla),
 - oralni način primjene ili dugodjelujući oblici s parenteralnim načinom primjene (binarna varijabla),
 - benzodiazepinima (binarna varijabla),
 - antidepresivima (binarna varijabla),
 - antikolinergicima (binarna varijabla),
 - hipnoticima (binarna varijabla).

3.9. Statistička raščlamba

Prva i druga hipoteza testirana je izračunom statističke značajnosti interakcije vremena mjerenja tijekom izvođenja Trierovog testa i ispitivane skupine (PPE ili osobe bez psihotičnog poremećaja), mješovitom analizom varijance u bivarijabilnoj te kovarijance u multivarijabilnoj analizi koncentracija salivarnog kortizola između i unutar skupina u mjerenju nakon pripreme u trećoj minuti i mjerenju neposredno nakon testa u 13. minuti te u mjerenju u 13. minuti i 30. minuta nakon testa. Testiranja hipoteza ponovljena su kvantilnom regresijom, U „bivarijabilnoj“ neparametrijskoj analizi kvantilnom regresijom, razlika u ciljanom ishodu prilagođena je za inicijalnu vrijednost tog ishoda. U multivarijabilnim analizama statistike su prilagođene za moguće

zbunjujuće učinke spola, dobi, obrazovanja, partnerskog odnosa, pušenja i konzumacije droga i alkohola. Homogenosti varijanci kortizola u uzorku iz populacije s PPE i u uzorku iz psihijatrijski zdrave kontrolne populacije provjerene su Levenovim testom. Normalnost raspodjela testirana je vizualnom inspekcijom Q-Q dijagrama (koji nisu prikazani u disertaciji) i histograma, Shapiro-Wilkovim testom i testiranjem statističke značajnosti odstupanja asimetričnosti i kurtičnosti od očekivanih kod normalne raspodjele. Postojanje rezultata koji blago ili izrazito odstupaju provjerene su pomoću Tukeyeva kriterija. Kao standardizirane mjere veličina razlika izračunatu su parcijalni kvadrirani Eta koeficijent (η^2) u parametrijskoj analizi (ko)varijance. Radi čitljivosti dodatno je izračunata i standardizirana srednja razlika (engl. *standardized mean difference*), odnosno Hedgesov g. U neparametrijskim analizama prikazane su razlike između dvije populacije u medijanima apsolutnih i relativnih promjena (Δ_m). U svim slučajevima su ciljani ishodi opisani apsolutnim (Δ) i relativnim ($\Delta^{\%}$) razlikama s njihovim 95%-tnim intervalima pouzdanosti. Za prvi eksplorativni sporedni cilj, statističke značajnosti razlika u bazalnoj koncentraciji salivarnog kortizola između osoba s PPE i osoba bez psihotičnog poremećaja analiza je prvo provedena bivarijabilnim Studentovim t-testom za neovisne uzorke s Welchovom korekcijom radi statistički značajno heterogenih varijanci te Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova, a zatim multivarijabilnom linearnom regresijskom analizom s robusnim procjenama standardnih pogrešaka u parametrijskoj, a kvantilnom regresijom u neparametrijskoj inačici, uz prilagodbu za spol, dob, obrazovanje, radni status, partnerski odnos, pušenje, konzumaciju alkohola i droga. Uz već spomenute standardizirane mjere veličine učinaka, uz Wilcoxonov test ekvivalentnih parova izračunat je rang-biserijalni koeficijent korelacije.

Prije analiza koje su uključivale PANSS provjerena je usklađenost trofaktorskog modela s empirijskim podacima konfirmatornom faktorskom analizom te metrijsku invarijantnost između mjerenja pri uključivanju u istraživanje i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja. U svim tim analizama model je smatran dobro usklađenim s empirijskim podacima ako je usporedni indeks slaganja (engl. *Comparative fit index*) $CFI \geq 0,90$, Tuckerov i Lewisov indeks $TLI > 0,90$, korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (engl. *Root mean square error of approximation*) $RMSEA \leq 0,08$ i standardizirani ostatak korijena srednjeg kvadrata (engl. *Standardized root mean square residual*) $SRMR \leq 0,08$ te na temelju nižih vrijednosti Akaike informacijskog kriterija (AIC), Bayesijanskog informacijskog kriterija (BIC) i za veličinu uzorka prilagođenog BIC (SSABIC, od engl. *Sample size adjusted BIC*). Analiza povezanosti težine psihotičnih simptoma mjerenih PANSS ljestvicom s bazalnom koncentracijom salivarnog kortizola provedena je pomoću bivarijabilnih i prilagođenih Spearmanovih korelacija ranga, a prikazana je točkastim dijagramima s krivuljama

lokalno otežanog glačanja točkastog dijagrama (engl. *Locally weighted scatterplot smoothing*; LOWESS) s 80% podataka upotrijebljenih u glačanju svake točke.

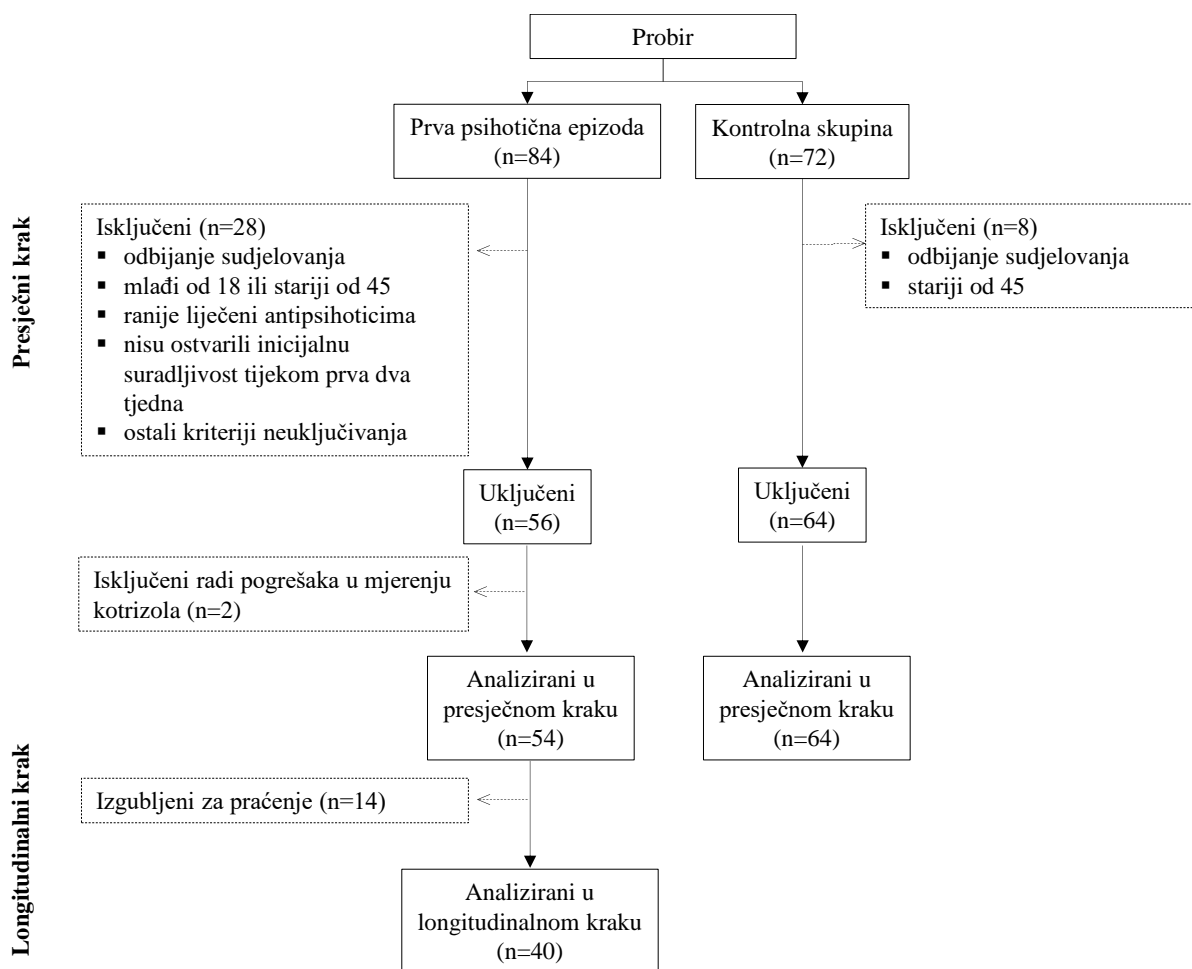
Četvrti sporedni cilj, analiza razlike u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom izvođenja Trierova testa psihosocijalnog stresa s razlikama u težini psihotičnih simptoma nakon 18 mjeseci standardnog liječenja u osoba s PPE provedena je serijom kvantilnih regresijskih analiza.

Razina statističke značajnosti, uvijek dvosmjernih testova, određena je na $p < 0,05$, a sve IP na 95%. Statističke značajnosti testiranja prve i druge hipoteze odnosno analize za glavni i sporedni cilj korigirane su za inflaciju pogreške tipa I zbog višestrukih testiranja Benjamini-Hochbergovom metodom uz prihvatljivu stopu lažnih otkrića (SLO) unaprijed određenu na $SLO < 5\%$. Statističke značajnosti u analizama za eksplorativne, sporedne ciljeve izračunate su i prikazane samo u deskriptivne svrhe i za potrebe kreiranja hipoteza za buduća istraživanja, pa nisu korigirane za inflaciju lažno pozitivnih nalaza. Analiza podataka provedena je u statističkom programu StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.

4. REZULTATI

4.1. Uključivanje ispitanika

U probiru su kontaktirana 84 bolesnika s PPE i 72 osobe iz kontrolne populacije, pa nakon provjere kriterija uključivanja i neuključivanja, uključeno je 56 ispitanika iz populacije s PPE i 64 iz kontrolne populacije. Kod dva sudionika s PPE kasnije su uočene pogreške u mjerenju kortizola pa je završni uzorak iz populacije s PPE bio 54 sudionika čiji su podaci analizirani u presječnom kraku. Nakon 18 mjeseci standardnog liječenja za praćenje je izgubljeno 14 sudionika, pa je u završnoj analizi u longitudinalnom kraku zadržano njih 40.



Slika 4.1. Tijek istraživanja

4.2. Opis uzoraka

Uzorci iz ciljane i kontrolne populacije bili su dobno različiti te različite spolne strukture (Tablica 4.1). U uzorku iz populacije s PPE terapija je bila različita pri uključivanju i u mjerenju nakon 18 mjeseci standardnog liječenja (Tablica 4.2).

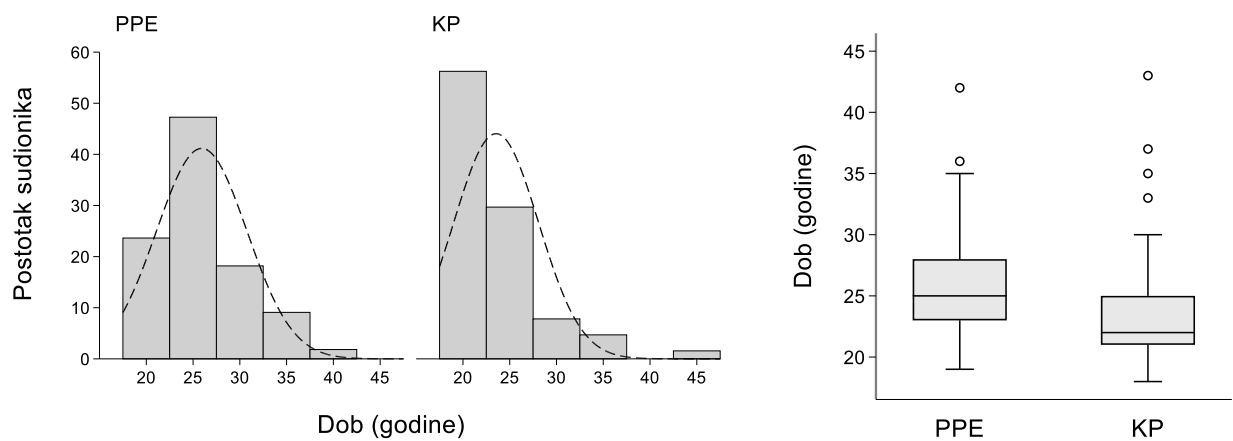
Tablica 4.1. Karakteristike sudionika pri uključivanju

	PPE (n=54)	KP (n=64)
Dob (godine), medijan (IKR)	25 (23-28)	22 (21-25)
Spol		
muški	32 (59)	30 (47)
ženski	22 (41)	34 (53)
Obrazovanje		
osnovna ili srednja škola	44 (81)	45 (70)
viša ili visoka škola	10 (19)	19 (30)
U stabilnom partnerstvu ili braku	7 (13)	6 (9)
Radni status		
nezaposleni	40 (74)	44 (69)
zaposleni	14 (26)	20 (31)
Imaju djecu	5 (9)	4 (6)
Komplikacije kod majke tijekom ili nakon poroda	10 (19)	5 (8)
Teže bolesti u dječjoj dobi	8 (15)	4 (6)
Trauma glave u anamnezi	16 (30)	8 (13)
Uspjeh u školovanju		
ispodprosječan	7 (13)	0 (0)
prosječan	28 (52)	18 (28)
iznadprosječan	19 (35)	46 (72)
Ponavljanje razreda	6 (11)	1 (2)
Promjena mjesta boravka	27 (50)	27 (42)
Razvod roditelja	8 (15)	7 (11)
Više ili visoko obrazovanje oca	15 (28)	30 (47)
Više ili visoko obrazovanje majke	17 (31)	34 (53)
Braća ili sestre	47 (87)	56 (88)
Poteškoće sa zakonom u obitelji	10 (19)	12 (19)
Zloraba droga	21 (39)	7 (11)
Svakodnevna konzumacija alkohola	9 (17)	4 (6)
Pušenje	23 (43)	12 (19)
Psihijatrijski hereditet	30 (56)	13 (20)
Somatski hereditet†	40 (74)	52 (81)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika ako nije drukčije označeno

Kratice: PPE, prva epizoda psihoze; KP, kontrolna, psihijatrijski zdrava, populacija; IKR, interkvartilni raspon

† Somatski hereditet odnosio se na šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, cerebrovaskularni inzult, rak i bolesti srca



Slika 4.2. Histogram raspodjele dobi (u godinama), isprekidana krivulja predstavlja normalnu raspodjelu; dijagram pravokutnika raspodjele dobi (u godinama), crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; u uzorcima iz populacija s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64)

Tablica 4.2. Terapija i psihopatološke karakteristike sudionika s PPE pri uključivanju u istraživanje i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja

	Pri uključivanju (n=54)	Nakon 18 mjeseci liječenja (n=40)
Terapija		
Broj antipsihotika		
monoterapija	33 (61)	29 (73)
kombinirana terapija	21 (39)	11 (28)
Generacija antipsihotika		
1. generacije	16 (30)	5 (13)
2. i 3. generacije	49 (91)	30 (75)
Način primjene		
oralno	50 (93)	28 (70)
parenteralno	8 (15)	12 (30)
Način primjene i generacija		
oralno 1. generacija	16 (30)	3 (8)
parenteralno 1. generacija	0 (0)	2 (5)
oralno 2. i 3. generacija	45 (83)	22 (55)
parenteralno 2. i 3. generacija	8 (15)	10 (25)
Benzodiazepini	23 (43)	2 (5)
Stabilizatori raspoloženja	12 (22)	6 (15)
Antidepresivi	9 (17)	10 (25)
Hipnotici	1 (2)	0 (0)
Antikolinergici	9 (18)	2 (5)
Ukupan broj lijekova, medijan (IKR)	2 (1-3)	1 (1-2)
Broj lijekova		
1	17 (31)	21 (53)
2	13 (24)	10 (25)
3	11 (20)	7 (18)
4	9 (17)	2 (5)
5	4 (7)	0 (0)
Psihopatološke karakteristike		
PANSS (izvorna ljestvica), \bar{x} (SD)		
ukupni rezultat	97 (22,0)	41 (11,2)
pozitivni simptomi	24 (8,3)	8 (2,4)
negativni simptomi	23 (6,7)	11 (4,1)
generalni simptomi	50 (10,0)	22 (6,2)
PANSS (reskalirana ljestvica†), \bar{x} (SD)		
ukupni rezultat	67 (22,0)	11 (11,2)
pozitivni simptomi	17 (8,3)	1 (2,4)
negativni simptomi	16 (6,7)	4 (4,1)
generalni simptomi	34 (10,0)	6 (6,2)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika ako nije drukčije označeno

Kratice: SD, standardna devijacija

† Sve čestice PANSS su reskalirane iz originalne ljestvice s rasponom 1-7 u ljestvicu s rasponom 0-6

4.3. Analiza karakteristika izgubljenih za praćenje

Ukupno je 14/54 (26%) sudionika iz uzorka iz populacije s PPE bilo izgubljeno za praćenje nakon 18 mjeseci standardnog liječenja. Pri uključivanju je uočeno nekoliko razlika u sociodemografskim i psihografskim karakteristikama sudionika koji su ostali u analizi i nakon 18 mjeseci i onih koji su bili izgubljeni za praćenje (Tablica 4.3).

Sudionici s PPE izgubljeni za praćenje nakon 18 mjeseci standardnog liječenja usporedivo su često na početku bili liječeni kombiniranom terapijom kao i sudionici koji su ostali u analizi nakon 18 mjeseci, ali su češće bili liječeni antipsihoticima prve, a rjeđe antipsihoticima druge generacije i češće antikolinergicima. Rezultati ljestvica za mjerenje težine psihotičnih simptoma bili su viši u tom uzorku, odnosno, čini se kako je uzorak sudionika koji će kasnije biti izgubljeni za praćenje, inicijalno imao teže psihotične simptome, no ta je razlika bila razmjerno malena (Tablica 4.4).

Sudionici koji će kasnije biti izgubljeni za praćenje imali su pri uključivanju više koncentracije bazalnog kortizola te izrazito više koncentracije salivarnog kortizola neposredno nakon testa u 13. minuti, odnosno veću promjenu od neposredno prije testa, odnosno nakon pripreme u trećoj minuti do neposredno nakon testa u 13. minuti (Tablica 4.5).

Najveće razlike između sudionika koji će kasnije biti izgubljeni za praćenje te onih koji će ostati u analizi i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja uočene su kod korelacija bazalnog kortizola i promjena koncentracija salivarnog kortizola tijekom Trierova testa psihosocijalnog stresa s rezultatima PASS pri uključivanju u istraživanje (Tablica 4.6). Štoviše, korelacije promjena tijekom testa s težinom psihotičnih simptoma bile su u te dvije skupine suprotnog smjera.

Razlike u koncentracijama i promjenama salivarnog kortizola te pogotovo razlike u korelacijama koncentracija salivarnog kortizola s težinom psihotičnih simptoma, mogle su djelovati u smjeru druge null hipoteze ovog istraživanja te smanjiti učinke u četvrtom eksplorativnom, sporednom cilju.

Tablica 4.3. Karakteristike sudionika s PPE pri uključivanju u istraživanje u sudionika koji su ostali u analizi te koji su izgubljeni za praćenje nakon 18 mjeseci standardnog liječenja

	Ostali u analizi (n=40)	Izgubljeni za praćenje (n=14)
Dob (godine), medijan (IKR)	26 (23-28)	25 (23-31)
Spol		
muški	24 (60)	8 (57)
ženski	16 (40)	6 (43)
Obrazovanje		
osnovna ili srednja škola	32 (80)	12 (86)
viša ili visoka škola	8 (20)	2 (14)
U stabilnom partnerstvu ili braku	6 (15)	1 (7)
Radni status		
nezaposleni	31 (78)	9 (64)
zaposleni	9 (23)	5 (36)
Imaju djecu	3 (8)	2 (14)
Komplikacije kod majke tijekom ili nakon poroda	6 (15)	4 (29)
Teže bolesti u dječjoj dobi	6 (15)	2 (14)
Trauma glave u anamnezi	11 (28)	5 (36)
Uspjeh u školovanju		
ispodprosječan	5 (13)	2 (14)
prosječan	21 (53)	7 (50)
iznadprosječan	14 (35)	5 (36)
Ponavljanje razreda	4 (10)	2 (14)
Promjena mjesta boravka	19 (48)	8 (57)
Razvod roditelja	5 (13)	3 (23)
Više ili visoko obrazovanje oca	10 (25)	5 (36)
Više ili visoko obrazovanje majke	12 (30)	5 (36)
Braća ili sestre	36 (90)	11 (79)
Poteškoće sa zakonom u obitelji	6 (15)	4 (29)
Zloporaba droga	14 (35)	7 (50)
Svakodnevna konzumacija alkohola	6 (15)	3 (21)
Pušenje	16 (40)	7 (50)
Psihijatrijski hereditet	24 (60)	6 (43)
Somatski hereditet†	31 (78)	9 (64)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika ako nije drukčije označeno

Kratice: IKR, interkvartilni raspon

† Somatski hereditet odnosio se na šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, cerebrovaskularni inzult, rak i bolesti srca

Tablica 4.4. Terapija i psihopatološke karakteristike sudionika s PPE pri uključivanju u istraživanje u sudionika koji su ostali u analizi te koji su izgubljeni za praćenje nakon 18 mjeseci standardnog liječenja

	Ostali u analizi (n=40)	Izgubljeni za praćenje (n=14)
Terapija		
Broj antipsihotika		
monoterapija	25 (62)	8 (57)
kombinirana terapija	15 (38)	6 (43)
Generacija antipsihotika		
1. generacije	11 (28)	5 (36)
2. generacije	37 (93)	12 (86)
Način primjene		
oralno	37 (93)	13 (93)
parenteralno	7 (18)	1 (7)
Način primjene i generacija		
oralno 1. generacija	11 (28)	5 (36)
parenteralno 1. generacija	0 (0)	0 (0)
oralno 2. i 3. generacija	34 (85)	11 (79)
parenteralno 2. i 3. generacija	7 (18)	1 (7)
Benzodiazepini	17 (43)	6 (43)
Stabilizatori raspoloženja	9 (23)	3 (21)
Antidepresivi	7 (18)	2 (14)
Hipnotici	0 (0)	1 (8)
Antikolinergici	5 (14)	4 (31)
Ukupan broj lijekova, medijan (IKR)	2 (1-3)	3 (1-4)
Broj lijekova		
1	13 (33)	4 (29)
2	10 (25)	3 (21)
3	8 (20)	3 (21)
4	6 (15)	3 (21)
5	3 (8)	1 (7)
Psihopatološke karakteristike		
PANSS (izvorna ljestvica), \bar{x} (SD)		
ukupni rezultat	95 (22,4)	101 (21,3)
pozitivni simptomi	23 (8,5)	24 (7,8)
negativni simptomi	23 (6,7)	25 (6,8)
generalni simptomi	49 (10,1)	52 (9,7)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika ako nije drukčije označeno

Kratice: SD, standardna devijacija

† Sve čestice PANSS su reskalirane iz originalne ljestvice s rasponom 1-7 u ljestvicu s rasponom 0-6

Tablica 4.5. Koncentracije kortizola i promjene koncentracija kortizola tijekom izvođenja Trierova testa psihosocijalnog stresa pri uključivanju u istraživanje u uzorku iz populacije s PPE u sudionika koji su ostali u analizi te koji su izgubljeni za praćenje nakon 18 mjeseci standardnog liječenja

	Ostali u analizi (n=40)	Izgubljeni za praćenje (n=14)
Bazalni kortizol	12 (8-17)	14 (10-17)
Mjerenja tijekom testa		
Nakon pripreme (3. min.)	11 (8-14)	11 (9-14)
Nakon prvog dijela testa (8. min)	12 (9-17)	13 (11-17)
Neposredno nakon testa (13. min.)	11 (9-16)	16 (13-17)
30 min. nakon testa	12 (8-15)	13 (10-17)
Promjene tijekom testa		
Od bazalne koncentracije (0. min.) do nakon pripreme (3. min.)	-2 (-3- -0)	-2 (-3- -1)
Od nakon pripreme (3. min.) do nakon prvog dijela testa (8. min.)	1 (-0-2)	1 (1-3)
Od kraja prvog (8. min.) do kraja drugog dijela testa (13.min.)	-0 (-1-1)	1 (-0-3)
Od nakon pripreme (3. min.) do kraja testa (13. min.)	1 (-1-3)	3 (2-5)
Od neposredno nakon testa (13. min.) do 30 min. nakon testa	-1 (-4-1)	-1 (-3-0)
Suma svih apsolutnih promjena	3 (1-6)	3 (2-5)

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije označeno

Tablica 4.6. Spearmanove korelacije ranga bazalne koncentracije salivarnog kortizola i promjena koncentracije salivarnog kortizola tijekom testa, odnosno od nakon pripreme u trećoj minuti do neposredno nakon testa u 13. minuti, s težinom psihotičnih simptoma u uzorku iz populacije s PPE u sudionika koji su ostali u analizi te koji su izgubljeni za praćenje nakon 18 mjeseci standardnog liječenja

	Bazalni kortizol		Promjena tijekom testa	
	Ostali u analizi (n=40)	Izgubljeni za praćenje (n=14)	Ostali u analizi (n=40)	Izgubljeni za praćenje (n=14)
ukupni rezultat	0,21	0,63	-0,20	0,36
pozitivni simptomi	0,23	0,64	-0,24	0,37
negativni simptomi	0,15	0,60	-0,19	0,24
generalni simptomi	0,17	0,53	-0,18	0,38

4.4. Provjera pretpostavki statističkih analiza

4.4.1. Testiranje normalnosti raspodjela koncentracija kortizola

Tablica 4.7. Testiranja normalnosti raspodjela koncentracija kortizola Shapiro-Wilk testom i testiranje postojanja rezultata koji izrazito odstupaju; uzorak iz populacija s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54/n=40) i iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64)

	n	\bar{x}	Normalnost raspodjele					$\geq 1,5$ IKR od medijana		≥ 3 IKR od medijana	
			medijan	A	K	z	p	ispod	iznad	ispod	iznad
Pri uključivanju											
PPE (n=54)											
prije početka testa	54	14	12	1,46*	5,81*	3,65	<0,001	0	2 (4%)	0	1 (2%)
nakon pripreme	54	12	11	1,50*	6,42*	3,67	<0,001	0	3 (6%)	0	1 (2%)
nakon prvog dijela	54	14	12	1,49*	6,23*	3,70	<0,001	0	1 (2%)	0	1 (2%)
nakon drugog dijela	54	14	13	1,54*	6,39*	3,75	<0,001	0	2 (4%)	0	1 (2%)
30 min nakon testa	54	13	13	2,03	10,3*	4,36	<0,001	0	2 (4%)	0	1 (2%)
KP (n=64)											
prije početka testa	64	10	10	0,77*	4,40*	1,65	0,050	0	1 (2%)	0	0
nakon pripreme	64	10	9	0,75*	3,90	1,58	0,057	0	1 (2%)	0	0
nakon prvog dijela	64	12	10	1,32*	5,32*	5,64	<0,001	0	2 (3%)	0	0
nakon drugog dijela	64	13	12	1,27*	4,71*	5,78	<0,001	0	2 (3%)	0	0
30 min nakon testa	64	13	12	0,93*	3,56	3,76	0,002	0	2 (3%)	0	0
Nakon 18 mj. Liječenja											
PPE (n=40)											
prije početka testa	40	13	11	0,79*	3,15	2,37	0,009	0	1 (3%)	0	0
nakon pripreme	40	13	12	1,63*	6,49*	3,68	<0,001	0	2 (5%)	0	0
nakon prvog dijela	40	14	14	0,82*	3,58	1,94	0,027	0	1 (3%)	0	0
nakon drugog dijela	40	14	13	0,70	2,75	1,58	0,057	0	0	0	0
30 min nakon testa	37	12	11	1,18*	4,42	2,78	0,003	0	3 (8%)	0	0

Kratice: n, broj ispitanika; \bar{x} , aritmetička sredina; z, z-vrijednost V statistika (nije prikazan) Shapiro-Wilk testa, p, statistička značajnost odstupanja empirijske raspodjele od normalne raspodjele; IKR, interkvartilni raspon

* Asimetričnost i kurtičnost statistički značajno ($p < 0,05$) različiti od očekivanih u normalne raspodjele

4.5. Koncentracije kortizola tijekom psihosocijalnog stresa, pri uključivanju (H1)

4.5.1. Promjene tijekom testa

Levenov test nije ukazao na statistički značajno različite varijance koncentracije kortizola između dvije ispitivane skupine niti u jednom mjerenju. U mjerenju nakon pripreme u trećoj minuti $F(1,116)=1,68$; $p=0,197$, a u mjerenju nakon testa, u 13. minuti, $F(1,116)=0,62$; $p=0,434$). Kako je ranije prikazano, raspodjele koncentracija kortizola nakon pripreme u trećoj minuti i nakon testa u 13. minuti statistički su značajno odstupale od teorijskih normalnih raspodjela u uzorcima iz obje populacije (Tablica 4.7). Sve su te raspodjele bile pozitivno asimetrične i leptokurtične (statistički značajno više špičaste od normalne raspodjele). U uzorcima iz obje populacije u oba mjerenja postojali su rezultati koji su izrazito odstupali (Tablica 4.7, Slika 4.5). Iz tih razloga, rezultate parametrijske analize treba interpretirati oprezno.

U parametrijskoj analizi promjene u koncentracijama salivarnog kortizola, tijekom Trierova testa psihosocijalnog stresa, bile su statistički značajno različite između uzorka iz populacije s PPE i uzorka iz KP i u bivarijabilnoj analizi (mješovita analiza varijance između i unutar skupina; $F(1,116)=5,48$; $p=0,021$; $\eta^2=0,05$; Hedgesov $g=-0,42$; SLO < 5%) i nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, stabilno partnerstvo ili brak, konzumaciju droge, svakodnevnu konzumaciju alkohola i pušenje duhana (mješovita analiza varijance između i unutar skupina; $F(1,109)=4,21$; $p=0,043$; $\eta^2=0,04$; Hedgesov $g=-0,35$; SLO < 5%) (Tablica 4.8, Slika 4.3). Vovk-Sellke najveći p-omjer za statističku značajnost razlika dobivenu multivarijabilnom analizom, iznosio je VS-MPR=2,73, što znači da su izgledi za ovu p-vrijednost ($p=0,043$) 2,73 puta veći ako između populacije s PPE i KP opisana razlika postoji nego ako ne postoji, što - pod uvjetom da su null i alternativna hipoteza prije početka istraživanja bile jednako vjerojatne, čini minimalnu vjerojatnost od 29% da ne postoji opisana razlika između populacije s PPE i KP.

U neparametrijskoj analizi te razlike nisu bile statistički značajne (Tablica 4.8, Slika 4.4, Slika 4.5).

Tablica 4.8. Promjena koncentracije salivarnog kortizola (nmol/l) od prije do nakon izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa u uzorku iz populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i uzorka iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64) pri uključivanju u istraživanje

	Nakon pripreme (3min.)	Nakon testa (13min.)	Unutar svake populacije		Između dvije Populacije	
			Δ (95% IP)	$\Delta\%$ (95% IP)	η^2 g/ Δm	P
Parametrijska analiza						
Bivarijabilno						
PPE	12,3 (6,51)	14,3 (7,91)	2,0 (1,1; 3,0)	20 (12; 28)	0,05	0,021*
KP	9,5 (4,59)	13,2 (6,49)	3,7 (2,7; 4,7)	55 (33; 76)	-0,42	
Multivarijabilno†						
PPE	11,4 (10,0; 12,8)	13,4 (11,5; 15,3)	2,0 (0,9; 3,1)	22 (3; 42)	0,04	0,043*
KP	10,3 (9,0; 11,6)	14,0 (12,3; 15,8)	3,7 (2,7; 4,8)	53 (35; 70)	-0,35	
Neparametrijska analiza‡						
„Bivarijabilno“						
PPE	11,3 (8,9-14,1)	12,8 (9,4-17,0)	1,7 (-0,4-4,4)	20 (-3-39)	-1,1	0,271
KP	9,2 (6,1-11,7)	11,5 (9,2-16,7)	2,5 (0,9-6,1)	32 (13-77)	-15	
Multivarijabilno†						
PPE	10,2 (7,9; 12,6)	12,1 (9,5; 14,7)	2,1 (0,2; 4,1)	21 (2; 40)	-0,6	0,626
KP	9,3 (7,1; 11,5)	12,6 (10,2; 14,9)	2,8 (0,9; 4,6)	34 (17; 52)	-13	

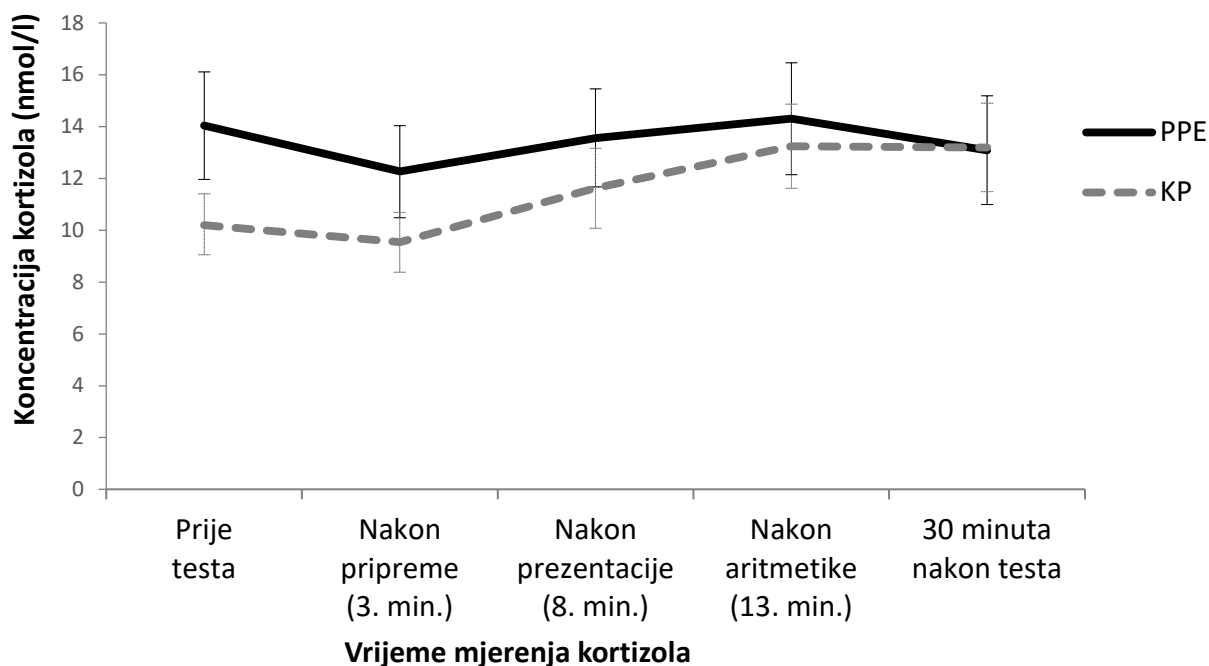
Podatci su prikazani kao aritmetičke sredine (standardne devijacije) u bivarijabilnoj parametrijskoj i medijan (interkvartilni raspon) u neparametrijskoj te kao aritmetičke sredine (95% intervali pouzdanosti) u multivarijabilnoj parametrijskoj analizi odnosno kao medijan (95% intervali pouzdanosti) u neparametrijskoj analizi

Kratice: PPE, prva psihotična epizoda; KP, kontrolna, psihijatrijski zdrava populacija; Δ , aritmetička sredina apsolutnih promjena; IP, interval pouzdanost; $\Delta\%$, aritmetička sredina postotka promjene; η^2 , kvadrirana parcijalna Eta standardizirana mjera veličine učinka; g, standardizirana srednja razlika (Hedgesov g); Δm , razlika između dvije populacije; p, statistička značajnost

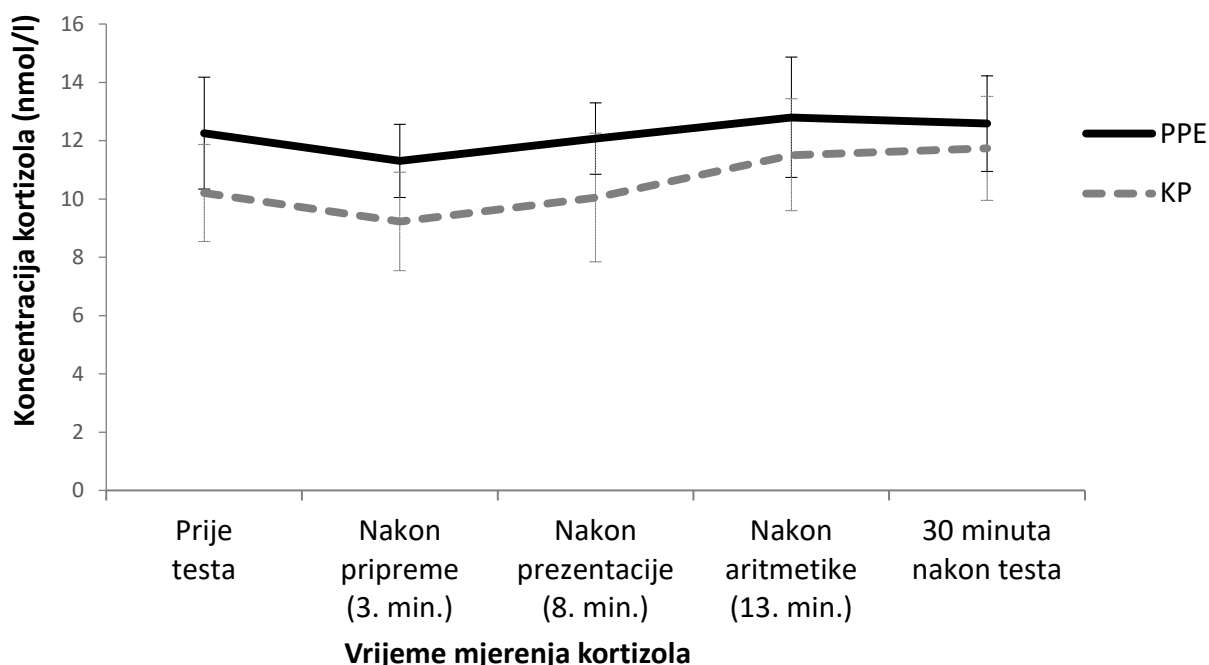
* SLO < 5%

† U multivarijabilnoj analizi kontroliran je učinak dobi, spola, obrazovanja, stabilnog partnerstva ili braka, konzumacije droga, svakodnevnog konzumacije alkohola i pušenje duhana

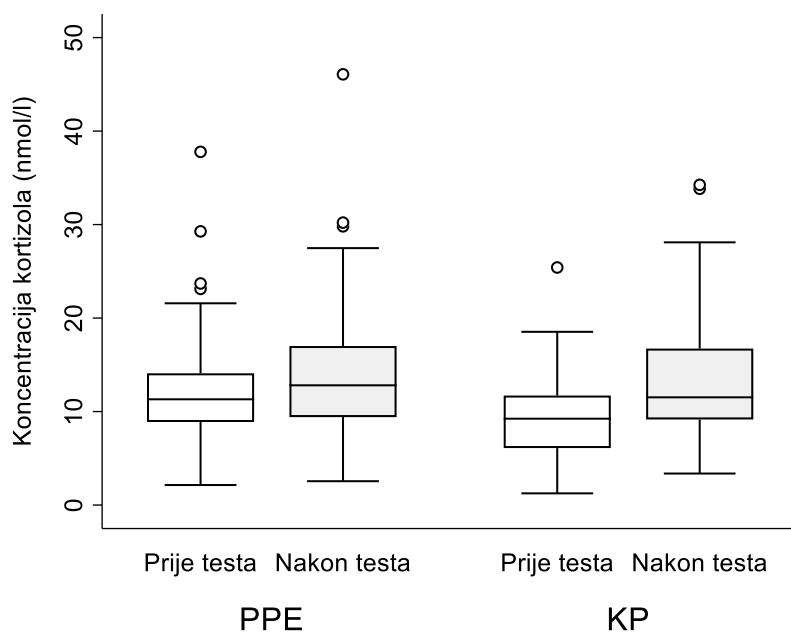
‡ Neparametrijska „bivarijabilna“ analiza provedena je kvantilnom regresijom mjerenja nakon testa u 13. minuti na ispitivanu skupinu, uz prilagodbu za koncentraciju kortizola nakon pripreme u trećoj minuti



Slika 4.3. Aritmetičke sredine koncentracija kortizola (nmol/l) prije, tijekom i nakon Trierova testa psihosocijalnog stresa u uzorku iz populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i uzorku iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64); crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti



Slika 4.4. Medijani koncentracija kortizola (nmol/l) prije, tijekom i nakon Trierova testa psihosocijalnog stresa u uzorku iz populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i uzorku iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64); crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti



Slika 4.5. Dijagram pravokutnika koncentracije kortizola u slini prije testa, nakon pripreme u trećoj minuti i nakon testa u 13. minuti, crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; u uzorcima iz populacija s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64)

4.5.2. Promjene nakon testa

U mjerenju 30. minuta nakon testa varijance koncentracije salivarnog kortizola nisu bile statistički značajno različite između dva uzorka (Levenov test: $F(1,116)=0,06$; $p=0,812$). U oba uzorka raspodjele koncentracija kortizola 30 minuta nakon testa statistički su značajno odstupale od normalne raspodjele (Tablica 4.7). U uzorku iz populacije s PPE asimetričnost raspodjele koncentracije kortizola 30 minuta nakon testa nije bila statistički značajno različita od asimetričnosti teorijske normalne raspodjele, a kurtičnost jest. U uzorku iz KP vrijedilo je obrnuto. Kurtičnost raspodjele bila je usporediva s kurtičnošću normalne raspodjele, ali je raspodjela bila statistički značajno zakrivljena u desno. U uzorcima iz obje populacije uočena su dva rezultata koji su od trećeg kvartila bili viši za $>1,5$ IKR, a u uzorku iz populacije s PPE jedan koji je od trećeg kvartila bio viši za >3 IKR. S obzirom da se radilo o istom sudioniku te da je njegov rezultat približno jednako odstupao do medijana i u mjerenju neposredno nakon testa u 13. minuti i u mjerenju 30 minuta nakon testa, to nije moglo utjecati na smjer zaključivanja na temelju parametrijskih testova.

U bivarijabilnoj analizi promjene koncentracija salivarnog kortizola od neposredno nakon testa u 13. minuti do 30 minuta kasnije, nisu bile statistički značajno različite između dva uzorka

niti kada je ta razlika izračunata parametrijskom mješovitom analizom varijance unutar i između skupina, niti kada je izračunata kvantilnom regresijom rezultata mjerenja u 30. minuti nakon testa uz prilagodbu za rezultat neposredno nakon testa u 13. minuti (Tablica 4.9, Slika 4.6). Relativna promjena koncentracije kortizola iznosila je -6% (95% IP -14%; 1%) u uzorku iz populacije s PPE te 3% (95% IP -6%; 11%) u uzorku iz KP. Multivarijabilnom parametrijskom analizom dobivena je nominalno na razini $p < 0,05$ statistički značajna interakcija ispitivane skupine i vremena mjerenja te veličina učinka na granici male i umjerene, ali ta statistička značajnost imala je SLO $> 5\%$. Taj rezultat nije potvrđen neparametrijskom analizom multivarijabilnom kvantilnom regresijom. Vovk-Sellkeov najveći p-omjer nominalno statistički značajnog rezultata multivarijabilne parametrijske analize iznosio je svega 2,59:1, što, pod uvjetom da su prije testa vjerojatnosti null i alternativne hipoteze bile jednake, znači vjerojatnost od 71% da je takva p-vrijednost ($p=0,046$) dobivena ako je alternativna hipoteza točna, odnosno čak 28% ako je točna null hipoteza. Radi se o vrlo niskoj razini dokaza te o riziku od lažno pozitivnog nalaza iznad razine koja je u planu istraživanja i prijavi disertacije unaprijed određena kao gornja dopustiva granica.

Tablica 4.9. Promjena koncentracije salivarnog kortizola (nmol/l) od neposredno nakon izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti do 30 minuta nakon testa u uzorku iz populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i uzorka iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64) pri uključivanju u istraživanje

	Neposredno nakon testa (13min.)	30 min. nakon testa	Unutar svake populacije		Između dvije Populacije	
			Δ (95% IP)	$\Delta\%$ (95% IP)	η^2 g/ Δ m	P
Parametrijska Analiza						
Bivarijabilno						
PPE	14,3 (7,91)	13,1 (7,68)	-1,2 (-2,2; -0,2)	-6 (-14; 1)	0,03	0,089
KP	13,2 (6,49)	13,2 (6,85)	-0,5 (-1,1; 1,0)	3 (-6; 11)	-0,29	
Multivarijabilno†						
PPE	13,4 (11,5; 15,3)	12,2 (10,2; 14,2)	-1,2 (-2,3; -0,0)	-8 (-17; 1)	0,04	0,046
KP	14,0 (12,3; 15,8)	13,9 (12,1; 15,8)	-0,1 (-1,1; 1,0)	4 (-4; 12)	-0,23	
Neparametrijska analiza‡						
„Bivarijabilno“						
PPE	12,8 (9,4-17,0)	12,6 (8,8-15,9)	-0,6 (-1,8; 0,6)	-6 (-20; 7)	-0,7	0,347
KP	11,5 (9,2-16,7)	11,7 (8,7-17,0)	-0,2 (-1,0; 0,7)	-1 (-10; 8)	-6	
Multivarijabilno†						
PPE	12,1 (9,5; 14,7)	11,2 (8,7; 13,8)	-0,9 (-2,1; 0,3)	-13 (-22; -4)	-1,5	0,125
KP	12,6 (10,2; 14,9)	12,7 (10,3; 15,0)	0,1 (-1,0; 1,2)	6 (-0; 14)	-15	

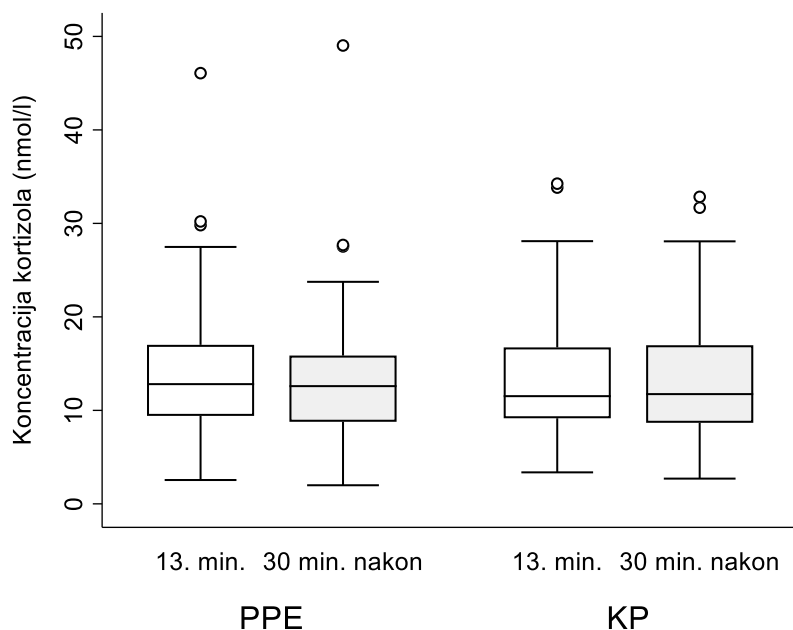
Podatci su prikazani kao aritmetičke sredine (standardne devijacije) u bivarijabilnoj parametrijskoj i medijan (interkvartilni raspon) u neparametrijskoj te kao aritmetičke sredine (95% intervali pouzdanosti) u multivarijabilnoj parametrijskoj analizi odnosno kao medijan (95% intervali pouzdanosti) u neparametrijskoj analizi

Kratice: PPE, prva psihotična epizoda, KP, kontrolna, psihijatrijski zdrava populacija; Δ , aritmetička sredina apsolutnih promjena; IP, interval pouzdanosti; $\Delta\%$, aritmetička sredina postotka promjene; η^2 , kvadrirana parcijalna Eta standardizirana mjera veličine učinka; g, standardizirana srednja razlika (Hedgesov g); Δ m, razlika između dvije populacije; p, statistička značajnost

* SLO < 5%

† U multivarijabilnoj analizi kontroliran je učinak dobi, spola, obrazovanja, stabilnog partnerstva ili braka, konzumacije droga, svakodnevnice konzumacije alkohola i pušenja duhana

‡ Neparametrijska „bivarijabilna“ analiza provedena je kvantilnom regresijom mjerenja 30 minuta nakon testa na ispitivanu skupinu, uz prilagodbu za koncentraciju kortizola neposredno nakon testa u 13. minuti



Slika 4.6. Dijagram pravokutnika koncentracije kortizola u slini od neposredno nakon izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti do 30 minuta nakon testa, crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; u uzorcima iz populacija s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64)

4.6. Koncentracije kortizola tijekom psihosocijalnog stresa, nakon liječenja (H2)

4.6.1. Promjene tijekom testa

Levenov test je ukazao na statistički značajno različite varijance koncentracije kortizola mjerenoga nakon pripreme, u trećoj minuti, između dvije ispitivane skupine $F(1,102)=5,30$; $p=0,023$). U mjerenju nakon testa, u 13. minuti, varijance koncentracije kortizola nisu bile statistički značajno različite između dvije skupine $F(1,102)=0,55$; $p=0,461$). I nakon 18 mjeseci standardnog liječenja, kako je ranije pokazano, raspodjele koncentracija kortizola statistički su značajno odstupale od normalnih u uzorku iz populacije s PPE (Tablica 4.7), ali više nije bilo rezultata koji bi izrazito odstupali (Tablica 4.7, Slika 4.9).

Nakon 18 mjeseci standardnog liječenja promjene koncentracije kortizola tijekom Trierova testa psihosocijalnog stresa bile su statistički značajno različite sa SLO < 5% između uzoraka iz populacije s PPE i KP u bivarijabilnoj parametrijskoj analizi (mješovita analiza varijance između i unutar skupina; $F(1,102)=6,02$; $p=0,016$; $\eta^2=0,06$; Hedgesov $g=-0,49$; SLO < 5%), ali ne i u neparametrijskoj analizi (kvantilna regresija; $\Delta m=-1,8$; 95% IP -3,5; -0,01; $p=0,048$; SLO > 5%) (Tablica 4.10). Nakon prilagodbe za spomenute potencijalno zbunjujuće varijable, taj je učinak ostao vrlo sličnim i statistički značajnim u parametrijskoj analizi (mješovita analiza varijance između i unutar skupina; $F(1,95)=5,12$; $p=0,026$; $\eta^2=0,05$; SLO < 5%), ali ne i statistički značajnim u neparametrijskoj analizi (kvantilna regresija; $\Delta m=-2,2$; 95% IP -4,5; 0,01; $p=0,061$; SLO > 5%) (Tablica 4.10). VS-MPR je za p-vrijednost u multivarijabilnoj parametrijskoj analizi iznosio 2,73, što odgovara vjerojatnosti od 27% nakon testiranja da između dviju populacija nema razlika u promjenama koncentracije kortizola, pod uvjetom da su vjerojatnosti null i alternativne hipoteze prije testa bile jednake.

Promjene koncentracije kortizola tijekom testa psihosocijalnog stresa nisu u uzorku iz populacije s PPE bile statistički značajno različite pri uključivanju u istraživanje i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja ($F(1,39)<0,00$; $p=0,954$; $\eta^2<0,00$; SLO > 5%). Štoviše, bile su gotovo jednake (Slika 4.7, Slika 4.8). Razlike u promjenama koncentracija kortizola tijekom Trierova testa između uzorka iz populacije s PPE nakon 18 mjeseci standardnog liječenja i uzorka iz populacije KP mjerenog pri uključivanju, 18 mjeseci ranije, bile su nešto, statistički ne-značajno, veće nego razlike između ta dva uzorka pri uključivanju, dakle nakon samo dva do tri tjedna liječenja sudionika s PPE (Tablica 4.8, Tablica 4.10). Slično je vrijedilo i za promjene nakon testiranja (Tablica 4.9, Tablica 4.11).

Tablica 4.10. Promjena koncentracije salivarnog kortizola (nmol/l) od prije do nakon izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa u uzorku iz populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=40) nakon 18 mjeseci standardnog liječenja i uzorka iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64)

	Nakon pripreme (3min.)	Nakon testa (13min.)	Unutar svake populacije				Između dvije populacije	
			Δ	(95% IP)	$\Delta\%$	(95% IP)	η^2 g/ Δ m	P
Parametrijska Analiza								
Bivarijabilno								
PPE	12,6 (7,57)	14,1 (7,07)	1,5 (-0,9; 3,1)	24	(7; 40)	0,06	0,016*	
KP	9,5 (4,59)	13,2 (6,49)	3,7 (2,7; 4,7)	55	(33; 76)	-0,49		
Multivarijabilno†								
PPE	12,5 (10,7; 14,4)	14,0 (11,7; 16,2)	1,4 (-0,0; 2,9)	23	(-0; 47)	0,05	0,026*	
KP	10,3 (9,0; 11,6)	14,0 (12,3; 15,8)	3,7 (2,7; 4,8)	53	(35; 70)	-0,33		
Neparametrijska analiza‡								
Bivarijabilno								
PPE	11,7 (7,6-15,9)	12,6 (8,6-18,8)	0,4 (-0,5-3,6)	4	(-5-29)	-1,8	0,048	
KP	9,2 (6,1-11,7)	11,5 (9,2-16,7)	2,5 (0,9-6,1)	32	(13-77)	-30		
Multivarijabilno†								
PPE	11,8 (8,1; 15,4)	12,8 (7,8; 17,9)	0,4 (-1,6; 2,4)	6	(-1; 21)	-2,2	0,061	
KP	9,3 (7,1; 11,5)	12,6 (10,2; 14,9)	2,8 (0,9; 4,6)	34	(17; 52)	-23		

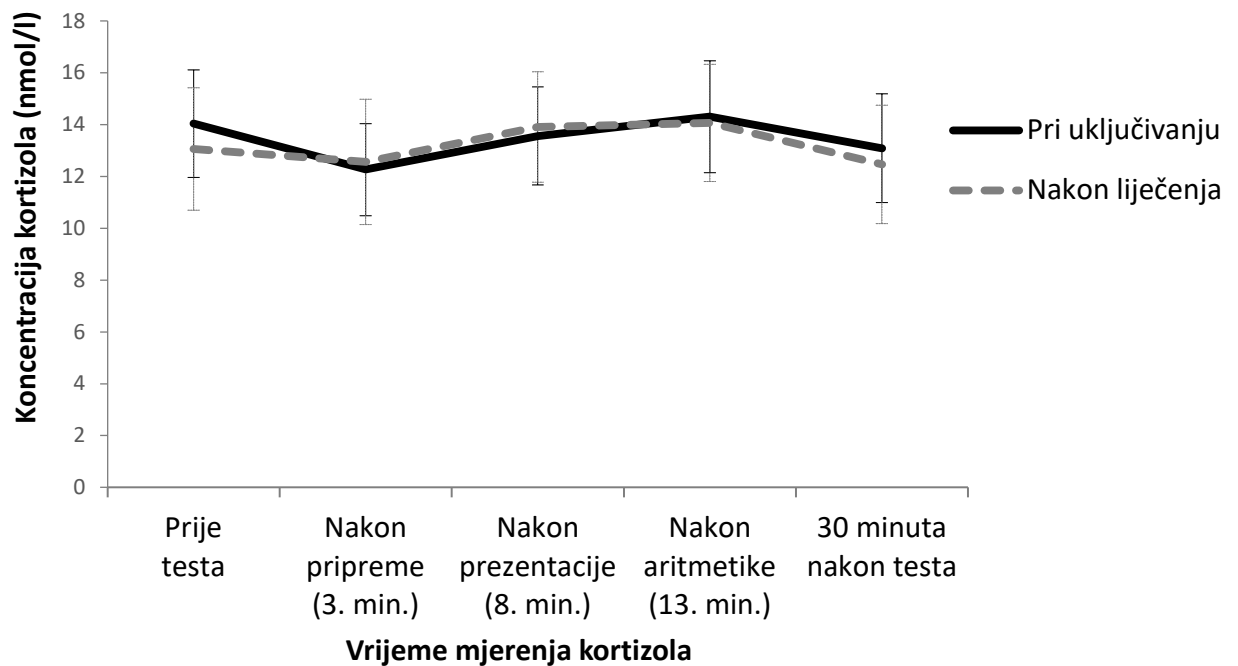
Podatci su prikazani kao aritmetičke sredine (standardne devijacije) u bivarijabilnoj parametrijskoj i medijan (interkvartilni raspon) u neparametrijskoj te kao aritmetičke sredine (95% intervali pouzdanosti) u multivarijabilnoj parametrijskoj analizi odnosno kao medijan (95% intervali pouzdanosti) u neparametrijskoj analizi

Kratice: PPE, prva psihotična epizoda, KP, kontrolna, psihijatrijski zdrava populacija; Δ , aritmetička sredina apsolutnih promjena; IP, interval pouzdanosti; $\Delta\%$, aritmetička sredina postotka promjene; η^2 , kvadrirana parcijalna Eta standardizirana mjera veličine učinka; g, standardizirana srednja razlika (Hedgesov g); Δ m, razlika između dvije populacije; p, statistička značajnost

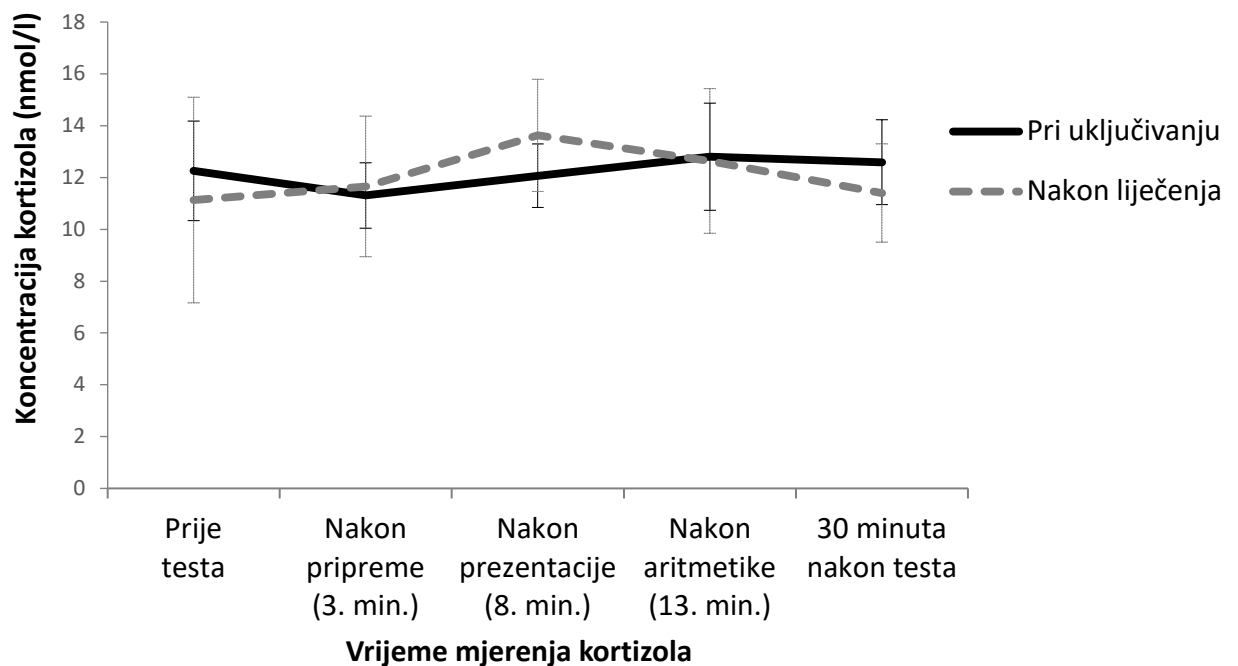
* SLO < 5%

† U multivarijabilnoj analizi kontroliran je učinak dobi, spola, obrazovanja, stabilnog partnerstva ili braka, konzumacije droga, svakodnevnog konzumacije alkohola i pušenja duhana

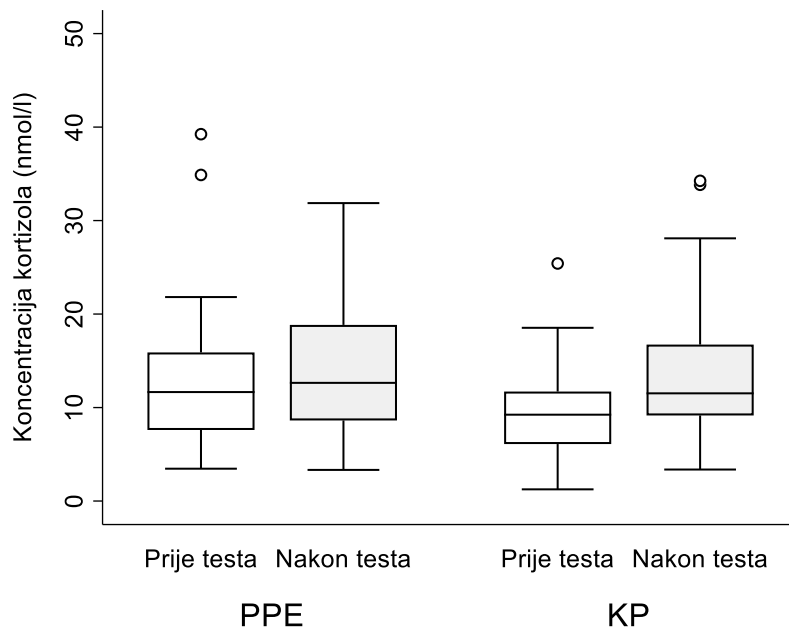
‡ Neparametrijska „bivarijabilna“ analiza provedena je kvantilnom regresijom mjerenja 30 minuta nakon testa na ispitanu skupinu, uz prilagodbu za koncentraciju kortizola neposredno nakon testa u 13. minuti



Slika 4.7. Aritmetičke sredine koncentracija kortizola (nmol/l) prije, tijekom i nakon Trierova testa psihosocijalnog stresa u uzorku iz populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=40) pri uključivanju te nakon 18 mjeseci standardnog liječenja; crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti



Slika 4.8. Medijani koncentracija kortizola (nmol/l) prije, tijekom i nakon Trierova testa psihosocijalnog stresa u uzorku iz populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=40) pri uključivanju te nakon 18 mjeseci standardnog liječenja; crte pogreške predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti



Slika 4.9. Dijagram pravokutnika koncentracije kortizola u slini prije testa, nakon pripreme u trećoj minuti i nakon testa u 13. minuti, crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; u uzorcima iz populacija s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=40) nakon 18 mjeseci standardnog liječenja i iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64) u trenutku uključivanja u istraživanje

4.6.2. *Promjene nakon testa*

Levenov test nije ukazivao na statistički značajno različite varijance koncentracije salivarnog kortizola ni u mjerenju 30 minuta nakon testa između uzorka iz populacije s PPE nakon 18 mjeseci standardnog liječenja i uzorka iz KP u vrijeme uključivanja u istraživanje ($F(1,99)=0,21$; $p=0,645$). U uzorku iz populacije s PPE raspodjela koncentracija salivarnog kortizola izmjerena neposredno nakon završetka testiranja u 13. minuti nije statistički značajno odstupala od normalne raspodjele, a jest u mjerenju 30 minuta nakon završetka testiranja (Tablica 4.7).

Nakon 18 mjeseci standardnog liječenja sudionika iz uzorka iz populacije s PPE, promjene koncentracije salivarnog kortizola od neposredno nakon Trierova testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti do 30 minuta nakon završetka testiranja, nisu u tom uzorku bile statistički značajno različite od promjena u uzorku iz KP izmjerenih u vrijeme uključivanja u istraživanje (Tablica 4.11, Slika 4.7, Slika 4.8, Slika 4.10).

Tablica 4.11. Promjena koncentracije salivarnog kortizola (nmol/l) od neposredno nakon izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti do 30 minuta nakon testa u uzorku iz populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) nakon 18 mjeseci standardnog liječenja (n=40) i uzorka iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64) pri uključivanju u istraživanje

13	Neposredno nakon testa (13min.)	30 min. nakon testa	Unutar svake populacije		Između dvije Populacije	
			Δ (95% IP)	$\Delta\%$ (95% IP)	$\eta^2_{g/\Delta m}$	P
Parametrijska Analiza						
Bivarijabilno						
PPE	14,1 (7,07)	12,5 (6,86)	-1,0 (-2,4; 0,4)	-4 (-16; 7)	0,01	0,234
KP	13,2 (6,49)	13,2 (6,85)	-0,5 (-1,1; 1,0)	3 (-6; 11)	-0,22	
Multivarijabilno†						
PPE	14,0 (11,7; 16,2)	12,0 (9,7; 14,3)	-1,3 (-2,7; 0,2)	-7 (-18; 5)	0,00	0,620
KP	14,0 (12,3; 15,8)	13,9 (12,1; 15,8)	-0,1 (-1,1; 1,0)	4 (-4; 12)	-0,28	
Neparametrijska analiza‡						
„Bivarijabilno“						
PPE	12,6 (8,6-18,8)	11,4 (8,7-14,5)	-1,1 (-2,5; 0,3)	-9 (-24; 7)	-1,1	0,324
KP	11,5 (9,2-16,7)	11,7 (8,7-17,0)	-0,2 (-1,0; 0,7)	-1 (-10; 8)	-9	
Multivarijabilno†						
PPE	12,8 (7,8; 17,9)	11,3 (7,7; 14,9)	-1,9 (-3,2; -0,6)	-13 (-29; 0)	-1,3	0,157
KP	12,6 (10,2; 14,9)	12,7 (10,3; 15,0)	0,1 (-1,0; 1,2)	6 (-0; 14)	-23	

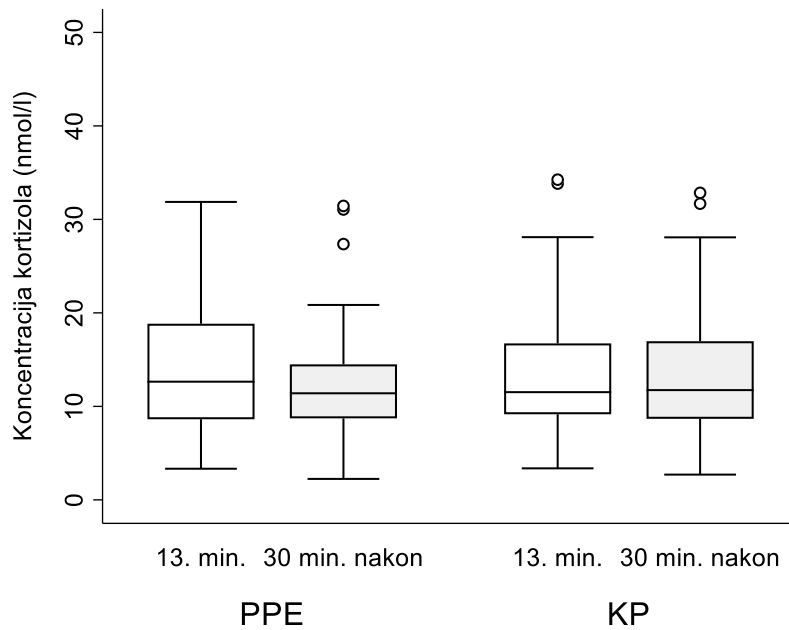
Podatci su prikazani kao aritmetičke sredine (standardne devijacije) u bivarijabilnoj parametrijskoj i medijan (interkvartilni raspon) u neparametrijskoj te kao aritmetičke sredine (95% intervali pouzdanosti) u multivarijabilnoj parametrijskoj analizi odnosno kao medijan (95% intervali pouzdanosti) u neparametrijskoj analizi

Kratice: PPE, prva psihotična epizoda, KP, kontrolna, psihijatrijski zdrava populacija; Δ , aritmetička sredina apsolutnih promjena; IP, interval pouzdanosti; $\Delta\%$, aritmetička sredina postotka promjene; η^2 , kvadrirana parcijalna Eta standardizirana mjera veličine učinka; g, standardizirana srednja razlika (Hedgesov g); Δm , razlika između dvije populacije; p, statistička značajnost

* SLO < 5%

† U multivarijabilnoj analizi kontroliran je učinak dobi, spola, obrazovanja, stabilnog partnerstva ili braka, konzumacije droga, svakodnevnog konzumacije alkohola i pušenja duhana

‡ Neparametrijska „bivarijabilna“ analiza provedena je kvantilnom regresijom mjerenja 30 minuta nakon testa na ispitanu skupinu, uz prilagodbu za koncentraciju kortizola neposredno nakon testa u 13. minuti



Slika 4.10. Dijagram pravokutnika koncentracije kortizola u slini od neposredno nakon izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti do 30 minuta nakon testa, crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; u uzorcima iz populacija s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=40) nakon 18 mjeseci standardnog liječenja i iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64)

4.7. Eksplorativni ciljevi

4.7.1. Bazalna koncentracija salivarnog kortizola

Levenovim robusnim testom utvrđena je statistički značajna heterogenost varijanci bazalne koncentracije kortizola između uzoraka iz dvije populacije (formula s aritmetičkom sredinom: $W(1,116)=6,34$; $p=0,013$; formula s medijanom: $W(1,116)=4,61$; $p=0,034$). Ranije je već prikazano da su raspodjele bazalnog kortizola u oba uzorka statistički značajno odstupale od normalne raspodjele (Tablica 4.7) te da su u obje postojali rezultati koji su izrazito odstupali. Zato oprezno treba interpretirati rezultate parametrijskih analiza iako smo u bivarijabilnoj analizi upotrijebili Welchovu korekciju, a u multivarijabilnoj robusnu procjenu standardnih pogrešaka.

U bivarijabilnoj analizi parametrijskim Studentovim t-testom s Welchovom korekcijom radi heterogenih varijanci, koncentracija bazalnog kortizola bila je statistički značajno različita između uzorka iz populacije s PPE i KP (Studentov t-test za neovisne uzroke s Welchovom korekcijom; $t(86,7)=3,20$; $p=0,002$; $\eta^2=0,09$; Hedgesov $g=0,60$) (Tablica 4.12). Razlika u bazalnom kortizolu bila je statistički značajna i u prvoj bivarijabilnoj neparametrijskoj analizi učinjenoj Wilcoxonovim testom sume rangova (Mann-Whitney U testom) ($z=2,83$; $p=0,004$; $r=0,30$), ali ne i u bivarijabilnoj analizi učinjenoj kvantilnom regresijom. Nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, stabilno partnerstvo ili brak, konzumaciju droga, svakodnevnu konzumaciju alkohola i pušenja duhana, koncentracija bazalnog kortizola nije bila statistički značajno različita između dva uzorka ni kada je analiza provedena parametrijskim niti kada je provedena neparametrijskim testovima (Tablica 4.12, Slika 4.11).

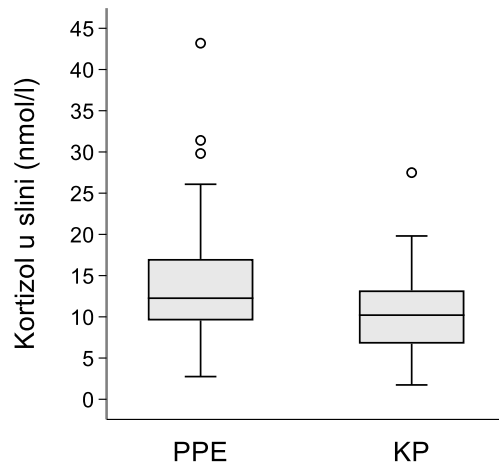
Tablica 4.12. Razlike u bazalnoj koncentraciji salivarnog kortizola (nmol/l) između populacije s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64)

	\bar{x} (SD) medijan (IKR)	Δ (95% IP)	$\Delta\%$ (95% IP)	t/F/z	ss	η^2/g r/ Δm	P
Parametrijska							
Analiza							
Bivarijabilno							
PPE	14,0 (7,60)	3,8 (1,4; 6,2)	37 (14-61)	3,20	86,7	0,09	0,002
KP	10,2 (4,72)					0,60	
Multivarijabilno†							
PPE	13,0 (11,4; 14,6)	1,9 (-0,4; 4,3)	17 (-4; 39)	1,63	1/109	0,02	0,106
KP	11,1 (9,6; 12,5)					0,00	
Neparametrijska							
Analiza							
Bivarijabilno 1							
PPE	12,3 (9,6-17,0)	2,1 (-0,1; 4,6)	21 (-1; 45)	2,83	-	0,30	0,004
KP	10,2 (6,8-13,2)						
Bivarijabilno 2							
PPE	12,3 (9,6-17,0)	2,1 (-0,1; 4,6)	21 (-1; 45)	0,05	-	2,1	0,052
KP	10,2 (6,8-13,2)						
Multivarijabilno†							
PPE	12,2 (11,1; 13,3)	1,6 (-0,9; 4,2)	15 (-8; 40)	1,26	-	1,6	0,211
KP	10,6 (9,6; 11,6)						

Podatci su prikazani kao aritmetičke sredine (standardne devijacije) u bivarijabilnoj parametrijskoj i medijan (interkvartilni raspon) u neparametrijskoj te kao aritmetičke sredine (95% intervali pouzdanosti) u multivarijabilnoj parametrijskoj analizi odnosno kao medijan (95% intervali pouzdanosti) u neparametrijskoj analizi

Kratice: PPE, prva psihotična epizoda; KP, kontrolna, psihijatrijski zdrava, populacija; \bar{x} , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon; Δ , apsolutna razlika; IP, interval pouzdanosti; $\Delta\%$, postotak razlike; t, statistik Studentova t-testa i kvantilne regresije, F, F omjer analize varijance; z, z statistik Wilcoxonova testa sume rangova; η^2 , kvadrirana parcijalna Eta standardizirana mjera veličine učinka; g, standardizirana srednja razlika (Hedgesov g); r, rang-biserijalna korelacija analizi; Δm , razlika medijana; p, statistička značajnost

† U multivarijabilnoj analizi kontroliran je učinak dobi, spola, obrazovanja, stabilnog partnerstva ili braka, konzumacije droga, svakodnevnog konzumacije alkohola i pušenja duhana



Slika 4.11. Dijagram pravokutnika bazalne koncentracije kortizola u slini, crta u sredini pravokutnika predstavlja medijan, granice pravokutnika predstavljaju interkvartilni raspon, krajnje crte predstavljaju 1,5 interkvartilnog raspona ispod prvog te iznad trećeg kvartila; kružići predstavljaju rezultate pojedinih ispitanika ispod i iznad tih vrijednosti; u uzorcima iz populacija s prvom psihotičnom epizodom (PPE) (n=54) i iz kontrolne, psihijatrijski zdrave populacije (KP) (n=64)

4.7.2. Koncentracije kortizola na početku i nakon 18 mjeseci liječenja

Tijekom 18 mjeseci standardnog liječenja koncentracija bazalnog kortizola nije relevantno promijenjena u uzorku iz populacije s PPE (Tablica 4.13). Ta je promjena iznosila svega 2% od koncentracije bazalnog kortizola pri uključivanju u istraživanje 18 mjeseci ranije. Ni vrijednosti niti varijacije koncentracija kortizola između pojedinih mjerenja tijekom izvođenja Trierova testa psihosocijalnog stresa nisu relevantno promijenjene nakon 18 mjeseci standardnog liječenja.

Tablica 4.13. Koncentracije bazalnog kortizola, koncentracije i promjene koncentracija kortizola tijekom izvođenja Trierova testa psihosocijalnog stresa pri uključivanju u istraživanje i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja; u uzorku iz populacije s PPE (n=40)

	Pri uključivanju (n=40)	Nakon 18 mjeseci liječenja (n=40)	Δ (95% IP)	$\Delta\%$ (95% IP)
Bazalni kortizol	12 (10-17)	11 (7-17)	0 (-3; 3)	2 (-0; 0)
Mjerenja tijekom testa				
Nakon pripreme (3. min.)	11 (9-14)	12 (8-16)	0 (-2; 3)	7 (-20; 33)
Nakon prvog dijela testa (8. min.)	12 (9-17)	14 (9-17)	2 (-0; 4)	16 (-4; 36)
Neposredno nakon testa (13. min.)	13 (9-17)	13 (9-19)	2 (-1; 4)	11 (-14; 36)
30 min. nakon testa	13 (9-16)	11 (9-15)	0 (-1; 2)	2 (-11; 16)
Promjene tijekom testa				
Od bazalne koncentracije (0. min.) do nakon pripreme (3. min.)	-1 (-2; -0)	-1 (-1; 0)	0 (-)	0 (-)
Od nakon pripreme (3. min.) do nakon prvog dijela testa (8. min.)	1 (0-3)	1 (0-2)	0 (-)	0 (-)
Od kraja prvog (8. min.) do kraja drugog dijela testa (13. min.)	1 (-0-3)	0 (-0-2)	0 (-)	0 (-)
Od nakon pripreme (3. min.) do kraja testa (13. min.)	2 (0-5)	2 (0-5)	0 (-)	0 (-)
Od neposredno nakon testa (13. min.) do 30 min. nakon testa	-0 (-3-1)	-0 (-3-2)	0 (-)	0 (-)
Suma svih promjena	3 (2-6)	3 (1-6)	0 (-)	0 (-)

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije označeno

Kratice: |promjena|; suma svih apsolutnih promjena; Δ , medijan apsolutnih razlika između mjerenja pri uključivanju i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja; IP, interval pouzdanosti; $\Delta\%$, medijan relativnih razlika između mjerenja pri uključivanju i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja u odnosu na mjerenje pri uključivanju; -, statistiku nije bilo moguće izračunati

4.7.3. Bazalna koncentracija kortizola i težina psihotičnih simptoma

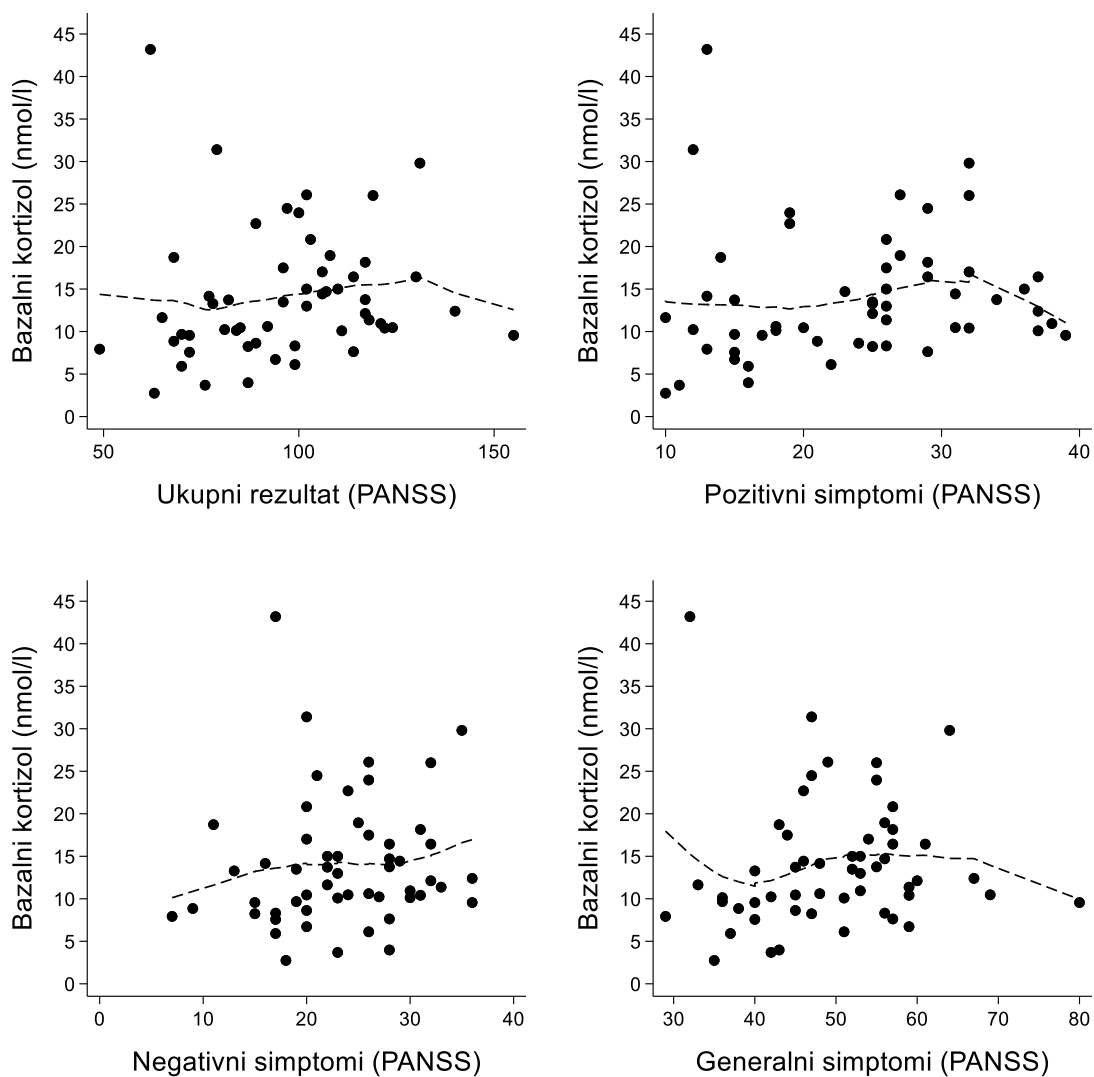
U uzorku iz populacije s PPE dobivene su nominalno statistički značajne, vrlo niske pozitivne korelacije između bazalne koncentracije salivarnog kortizola i ukupnog rezultata PANSS ljestvice i podljestvice pozitivnih simptoma (Tablica 4.14, Slika 4.12). Nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, stabilno partnerstvo ili brak, konzumaciju droga, svakodnevnu konzumaciju alkohola i pušenja duhana, korelacija rezultata podljestvice PANSS generalnih psihotičnih simptoma povećana je do $\rho=0,30$ i postala je statistički značajna. Korelacije ukupnog rezultata i podljestvice PANSS pozitivnih simptoma nisu nakon prilagodbe za spomenute kovarijate više bile statistički značajno povezane s bazalnom koncentracijom salivarnog kortizola.

Eksplorativno, bez unaprijed određenog takvog plana, analizirane su i povezanosti pojedinih čestica PANSS ljestvice s bazalnim koncentracijama salivarnog kortizola. U tim analizama statističke značajnosti izračunate su samo u deskriptivne svrhe i ti rezultati nisu generalizirani na populaciju niti prikazani, već su upotrijebljeni samo za potrebe mogućeg oblikovanja hipoteza za buduća istraživanja. Te korelacije nisu uzete u obzir pri prilagodbi statističkih značajnosti Benjamini-Hochbergovom procedurom. S bazalnom koncentracijom salivarnog kortizola bili su $\rho \geq 0,30$ korelirane samo dvije čestice, jedna indikator pozitivnih (p5. grandioznost) i jedna indikator negativnih psihotičnih simptoma (n1. zaravnjeni afekt). Nakon prilagodbe za spomenute kovarijate korelacija čestice p5. grandioznost se smanjila, a povećale su se korelacije n1. zaravnjeni efekt i g5. manirizmi.

Tablica 4.14. Korelacije bazalne koncentracije salivarnog kortizola s težinom psihotičnih simptoma, u uzorku iz populacije s PPE (n=54)

	Bivarijabilno		Multivarijabilno†	
	ρ	p	ρ	p
PANSS				
ukupni rezultat	0,29	0,034	0,27	0,065
pozitivni simptomi	0,29	0,036	0,24	0,108
negativni simptomi	0,21	0,129	0,21	0,167
generalni simptomi	0,26	0,056	0,30	0,043

† U multivarijabilnoj analizi koeficijenti korelacija su prilagođeni za dob, spol, obrazovanje, stabilno partnerstvo ili brak, konzumaciju droga, svakodnevnu konzumaciju alkohola i pušenja duhana



Slika 4.12. Točkasti dijagrami korelacije bazalne koncentracije salivarnog kortizola i rezultata PANSS s krivuljama lokalno otežanog glačanja točkastog dijagrama (engl. *Locally weighted scatterplot smoothing*; LOWESS) s 80% podataka upotrijebljenih u glačanju svake točke u uzorku iz populacije s PPE (n=54) pri uključivanju u istraživanje

4.7.4. Promjene koncentracije kortizola tijekom stresa i težina psihotičnih simptoma

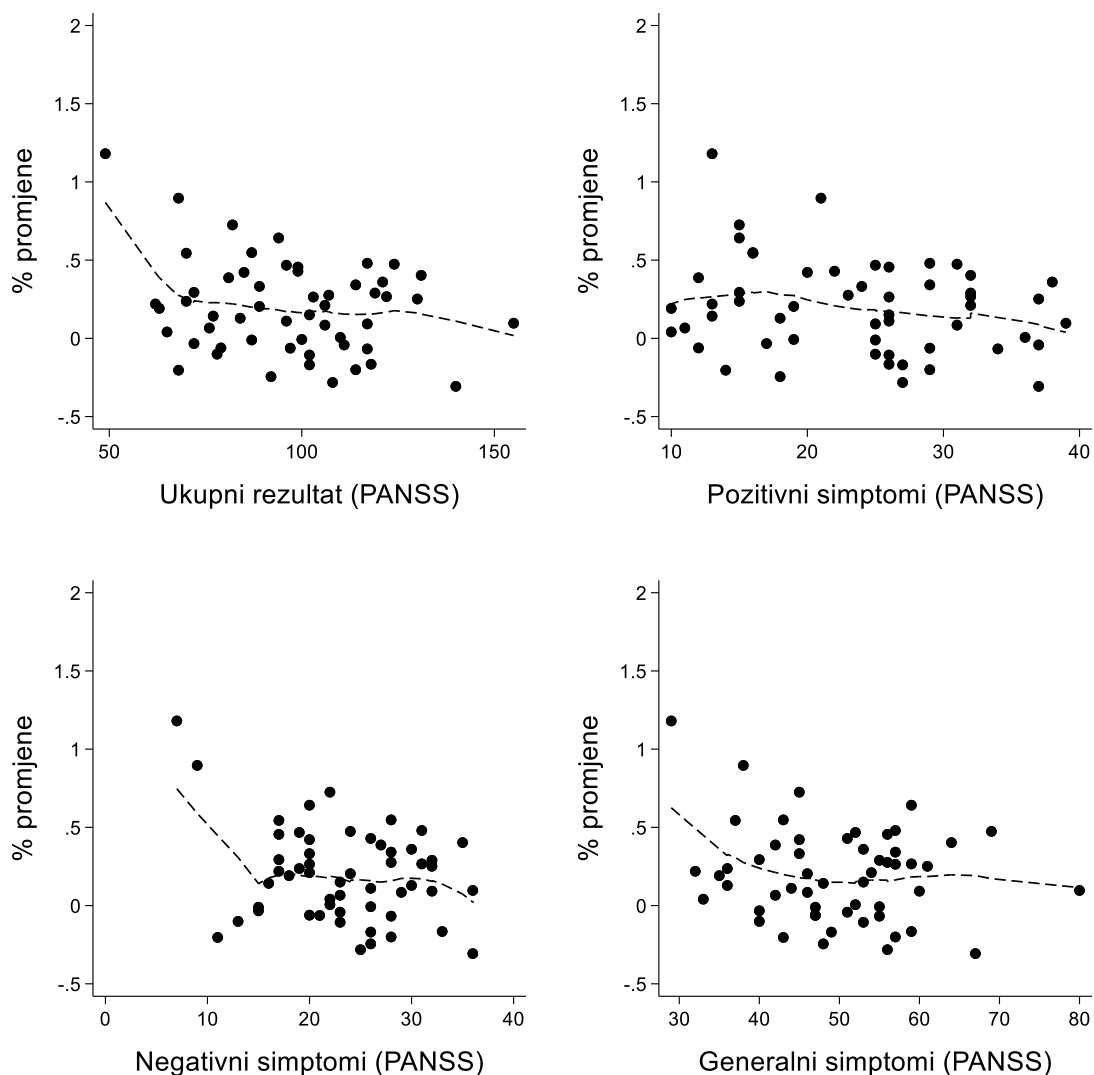
Promjene koncentracije salivarnog kortizola od pripreme u trećoj minuti do neposredno nakon završetka Trierova testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti, relativno u odnosu na koncentraciju u trećoj minuti, nisu bile relevantno povezane s rezultatima PANSS nakon dva do tri tjedna liječenja (Tablica 4.15, Slika 4.13). Međutim, nakon 18 mjeseci standardnog liječenja uočene su statistički značajne i ne-trivijalne inverzne korelacije promjena koncentracija salivarnog kortizola s ukupnim rezultatom PANSS te s rezultatima podljestvica negativnih i generalnih simptoma (Tablica 4.15, Slika 4.14).

Eksplorativnom analizom utvrđeno je da niti jedna čestica PANSS samostalno nije bila relevantno povezana s relativnim promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti Trierovom testu psihosocijalnog stresa ni bivarijabilno niti nakon prilagodbe za planirane kovarijate.

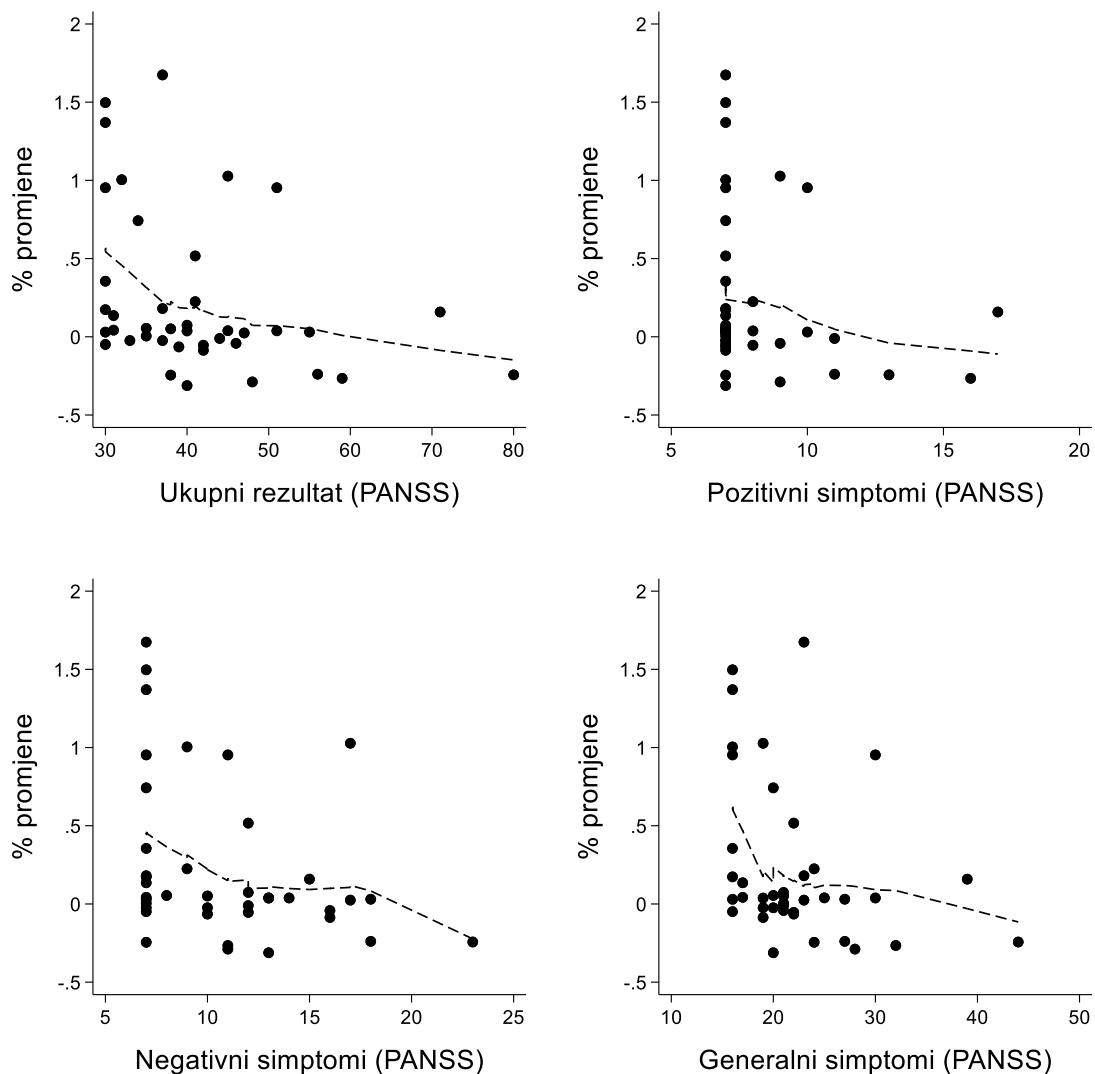
Tablica 4.15. Korelacije promjene koncentracije salivarnog kortizola od nakon pripreme u trećoj minuti do neposredno nakon završetka Trierova testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti relativno u odnosu na koncentraciju u trećoj minuti s težinom psihotičnih simptoma, u uzorku iz populacije s PPE (n=54/n=40)

	Bivarijabilno		Multivarijabilno†	
	ρ	p	ρ	p
Pri uključivanju				
PANSS				
ukupni rezultat	-0,13	0,352	-0,17	0,241
pozitivni simptomi	-0,16	0,238	-0,19	0,191
negativni simptomi	-0,13	0,354	-0,12	0,407
generalni simptomi	-0,08	0,575	-0,16	0,272
Nakon 18 mj. liječenja				
PANSS				
ukupni rezultat	-0,41	0,009	-0,29	0,103
pozitivni simptomi	-0,26	0,110	-0,128	0,479
negativni simptomi	-0,37	0,020	-0,262	0,141
generalni simptomi	-0,34	0,031	-0,24	0,183

† U multivarijabilnoj analizi koeficijenti korelacija su prilagođeni za dob, spol, obrazovanje, stabilno partnerstvo ili brak, konzumaciju droga, svakodnevnu konzumaciju alkohola i pušenja duhana



Slika 4.13. Točkasti dijagrami korelacije promjene koncentracije salivarnog kortizola od nakon pripreme u trećoj minuti do neposredno nakon završetka Trierova testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti relativno u odnosu na koncentraciju u trećoj minuti i rezultata PANSS s krivuljama lokalno otežanog glačanja točkastog dijagrama (engl. *Locally weighted scatterplot smoothing*; LOWESS) s 80% podataka upotrijebljenih u glačanju svake točke u uzorku iz populacije s PPE (n=54) pri uključivanju u istraživanje



Slika 4.14. Točkasti dijagrami korelacije promjene koncentracije salivarnog kortizola od nakon pripreme u trećoj minuti do neposredno nakon završetka Trierova testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti relativno u odnosu na koncentraciju u trećoj minuti i rezultata PANSS s krivuljama lokalno otežanog glačanja točkastog dijagrama (engl. *Locally weighted scatterplot smoothing*; LOWESS) s 80% podataka upotrijebljenih u glačanju svake točke u uzorku iz populacije s PPE (n=40) nakon 18 mjeseci standardnog liječenja

Na točkastim dijagramima korelacija relativnih promjena koncentracija kortizola tijekom Trierova testa čini se kako u sva tri slučaja rezultata PANSS u kojem su uočene statistički značajne korelacije, postoji nelinearnost tih povezanosti. Čini se kao da su korelacije više kod najnižih vrijednosti ljestvica težine psihotičnih simptoma te da se one smanjuju kod prosječnih rezultata PANSS. Je li taj dojam točan provjereno je serijom neplaniranih, eksplorativnih, post-hoc simultanih kvantilnih regresija s predikcijom prvog, drugog (medijan) i trećeg kvartila relativne promjene koncentracije salivarnog kortizola. Statističke značajnosti u ovoj eksplorativnoj, neplaniranoj analizi izračunate su i prikazane samo za deskriptivne svrhe. Ovi rezultati nisu generalizirani na populaciju, niti su uračunati u Benjamini-Hochbergovu proceduru kontrole inflacije lažno pozitivnih nalaza.

Predikcija 25. centila relativne promjene koncentracije salivarnog kortizola tijekom Trierova testa bila je statistički značajna kod ukupnog rezultata PANSS i kod rezultata podljestvice PANSS generalnih simptoma. Kod negativnih simptoma nisu uočene razlike pa se može zaključiti kako je ranije prikazana statistički značajna korelacija s relativnom promjenom koncentracije kortizola linearna.

Tablica 4.16. Simultane kvantilne regresije promjene koncentracije salivarnog kortizola od nakon pripreme u trećoj minuti do neposredno nakon završetka Trierova testa psihosocijalnog stresa u 13. minuti relativno u odnosu na koncentraciju u trećoj minuti na rezultate PANSS, u uzorku iz populacije s PPE (n=40) nakon 18 mjeseci standardnog liječenja

	25. centil		50. centil (medijan)		75. centil	
	Δk	p	Δk	P	Δk	p
PANSS						
ukupni rezultat	-0,01	0,020	-0,01	0,366	-0,02	0,282
pozitivni simptomi	-0,04	0,053	-0,02	0,630	-0,02	0,838
negativni simptomi	-0,02	0,223	-0,02	0,288	-0,06	0,224
generalni simptomi	-0,02	0,001	-0,01	0,449	-0,03	0,315

Kratice: Δm , promjena ciljanog centila; p, statistička značajnost predikcije ciljanog centila izračunata simultanom kvantilnom regresijom

5. RASPRAVA

5.1. Promjena koncentracije salivarnog kortizola tijekom psihosocijalnog stresa

Potvrđena je prva hipoteza kako kod osoba u akutnoj fazi PPE tijekom psihosocijalnog stresa dolazi do promjena koncentracije salivarnog kortizola drukčijih nego kod osoba bez psihotičnog poremećaja (Tablica 4.8, Slika 4.5). Iako je razlika relativnih promjena koncentracija kortizola između mjerenja nakon pripreme u 3. minuti i nakon završetka testa u 13. minuti na razini ovog uzorka razmjerno velika, velike su i varijabilnosti tih razlika što smanjuje njihovu uvjerljivost, a razina statističke značajnosti na samoj je granici $p < 0,05$ iako sa SLO $< 5\%$, odnosno, pod uvjetom da su prije početka ovog istraživanja izgledi za postojanje i nepostojanje opisane razlike bili jednaki, vjerojatnost pogrešnog zaključka nakon ovog istraživanja je 27%. Sve rečeno još u većoj mjeri vrijedi za promjene od neposredno nakon testa u 13. minuti do 30 minuta nakon testa i očekivanog povratka koncentracije salivarnog kortizola na bazalne vrijednosti (Tablica 4.9, Slika 4.6). Dodatno, veličina tih promjena puno je manja od promjena tijekom testiranja. Manje istraživanje sa svega jedanaest bolesnika s PPE, koji prethodno nisu uzimali lijekove, pokazalo je oslabljeni odgovor kortizola na psihosocijalni stres (269). Nadalje, Pruessner i suradnici u svojem su istraživanju našli značajno manji nivo kortizola tijekom izvođenja Trierovog testa psihosocijalnog stresa osoba s visokim rizikom za razvoj psihoze (eng. *ultra-high-risk* - UHR) u usporedbi s kontrolama te su autori sugerirali kako kod ovih ispitanika oslabljeni odgovor na stres odražava osjetljivost na stresore (270). Istraživanje Vaessena i suradnika iz 2018. godine pokazalo je kako nije bilo razlike u bazalnim vrijednostima kortizola između bolesnika s PPE i kontrolne skupine kao i u našem istraživanju, ali je pronađen zaravnjeni (engl. *blunted*) odgovor kortizola na psihosocijalni stres kod bolesnika s PPE, kako bez lijekova tako i onih na lijekovima, u usporedbi s kontrolnom skupinom (271). Prema rezultatima istraživanja PPE Seitza i suradnika iz 2019. godine, pronađene su niže vrijednosti bazalnog salivarnog kortizola, ali bez razlike u odgovoru kortizola tijekom zadanog psihosocijalnog stresa u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika (272). Kao i u prethodnim istraživanjima i naše je istraživanje potvrdilo kako psihoza doprinosi zaravnjenom (engl. *blunted*) odgovoru na stres, tj. kod osoba s psihozom je minimalna razlika koncentracije salivarnog kortizola na početku i na kraju testa za razliku od zdrave populacije gdje se koncentracija salivarnog kortizola povećava na kraju testa.

5.2. Razlike u promjenama salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu nakon 18 mjeseci standardnog liječenja PPE u odnosu na osobe bez psihotičnog poremećaja

Druga hipoteza nije potvrđena, štoviše, na razini ovog konkretnog uzorka promjene koncentracije kortizola tijekom Trierova testa psihosocijalnog stresa bile su uzorku iz populacije s PPE gotovo jednake u mjerenju pri uključivanju u istraživanje i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja (Tablica 4.10, Slika 4.9). Razlike u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom Trierova testa između uzorka iz populacije s PPE i KP čak su se nešto i povećale, ali je to povećanje bilo toliko malo da na temelju ovoga istraživanja nije moguće minimalno zadovoljavajuće pouzdano tvrditi kako doista postoji u populaciji. Na temelju ovog istraživanja ne može se zaključiti da nakon 18 mjeseci standardnog liječenja u prosjeku cijele populacije s PPE dolazi do promjena varijabilnosti koncentracija salivarnog kortizola tijekom izloženosti Trierovom testu psihosocijalnog stresa niti da se razlike između populacije s PPE i psihijatrijski zdrave populacije razlike smanjuju. Ovdje treba imati na umu da je gubitak 26% sudionika do mjerenja nakon 18 mjeseci standardnog liječenja vjerojatno djelovao u smjeru null hipoteze o nesmanjivanju razlika u odnosu na psihijatrijski zdravu KP, pa ove nalaze valjalo provjeriti istraživanjem s kraćim trajanjem praćenja što bi za posljedicu trebalo imati manji gubitak sudionika. U jednom je manjem istraživanju pokazano kako je srednja koncentracija salivarnog kortizola u bolesnika sa shizofrenijom u remisiji, prethodno podvrgnutih liječenju, bila znatno niža u usporedbi sa zdravim osobama, što može biti odraz popuštanja psihotičnih simptoma, kao i izravnog učinka atipičnih antipsihotika na aktivnost HHN osi (273). Druga je studija pokazala kako su bolesnici liječeni manje od 14 dana imali višu razinu kortizola od onih liječenih dulje od dva tjedna te potvrdila učinak antipsihotika na izlučivanje cirkadijalnog kortizola, ali bez utjecaja na odgovor na buđenje kortizola (274). Istraživanja o promjenama u izlučivanju kortizola tijekom terapije risperidonom ili haloperidolom u bolesnika sa shizofrenijom potvrdila su kako su više razine kortizola u korelaciji s negativnim simptomima u slučaju shizofrenije, dok je normalizacija izlučivanja kortizola i ublažavanje simptoma bolesti uočena nakon 12 tjedana liječenja risperidonom i haloperidolom, pri čemu je atipični antipsihotik pridonio jačem smanjenju kortizola (275).

5.3. Bazalne koncentracije salivarnog kortizola

Prvi sporedni cilj bio je ispitati razlike u bazalnoj koncentraciji salivarnog kortizola između osoba s PPE i osoba bez psihotičnog poremećaja. U bivarijabilnim analizama te su razlike

potvrđene s vjerojatno dobrom reproducibilnošću (Tablica 4.12, Slika 4.11). Međutim, nakon prilagodbe za dob, spol, obrazovanje, stabilno partnerstvo ili brak, konzumaciju alkohola i pušenja duhana, koncentracija bazalnog kortizola nije bila statistički značajno različita između dva uzorka, no međutim ograničenje ovog istraživanja je preveliki broj uključenih varijabli u multivarijabilnu analizu te je isto moglo utjecati na rezultat (Tablica 4.12). U članku objavljenom iz ovog istraživanja i u multivarijabilnoj analizi, razlika u bazalnoj koncentraciji kortizola bila je statistički značajna, ali u toj je analizi prilagodba učinjena za manji broj varijabli (dob, spol, obrazovanje i radni status) (276). Čini se, dakle, kako je za nezanemariv dio tih razlika između populacije s PPE i KP odgovorno konzumiranje droga i/ili alkohola i/ili pušenje duhana, radi čega je ta razlika opisana u disertaciji višekratno manja i statistički ne-značajna. Budućim istraživanjima trebalo bi ciljano provjeriti učinke ta tri zdravstveno rizična ponašanja. Njihova prevalencija bila je u ovom istraživanju izrazito veća u uzorku iz populacije s PPE nego u uzorku iz KP. U budućim istraživanjima trebalo bi kao kontrolnu populaciju odrediti populaciju sličniju prema tim parametrima populaciji s PPE jer je mogućnost valjane statističke kontrole tako velikih razlika između razmjerno nevaljano, nepouzđano i neprecizno mjenjenih ponašanja, ograničena. Iako prevalencija spomenuta tri zdravstveno rizična ponašanja jest veća u općoj populaciji s PPE nego u općoj populaciji bez PPE usporedive dobi i spola (277), određenje kontrolne populacije s posebno malom prevalencijom tih ponašanja otežava zaključivanje na neposredne ili neposrednije učinke psihoze. S obzirom na, čini se, veliku važnost ta tri ponašanja u budućim bi ih istraživanjima trebalo mjeriti ljestvicama boljih i validiranih metrijskih karakteristika koje bi mogle valjano i pouzdano odrediti i učestalosti i obrasce konzumacije, vrste droga, alkohola i duhana, ukupnu prosječno konzumiranu količinu, trajanje konzumacije u godinama, prethodnu dugotrajnu konzumaciju kod osoba koje su s tim ponašanjima uspješno prestale, itd. Na temelju analiza učinjenih za disertaciju može se zaključiti kako se bazalne koncentracije kortizola razlikuju između pacijenata s PPE i KP, a ne može se prihvatljivo pouzdano tvrditi kako postoji razlika u koncentracijama bazalnog kortizola između pacijenata s PPE i zdravih ispitanika KP kada su one usporedive prema spomenutim kovarijatima. Slično je pokazala i meta-analiza prema kojoj su razine bazalnog kortizola povećane u osoba s visokim rizikom za razvoj psihoze (eng. *ultra-high-risk* - UHR) u usporedbi s kontrolama, ali se razine kod PPE nisu razlikovale prema toj kao ni prema razinama u kontrolnoj skupini (155). Mnogi zbunjujući čimbenici mogli bi smanjiti veličinu učinka razine bazalnog kortizola u PPE, posebno unos lijekova. S druge strane, povišene uočene razine bazalnog kortizola kod zdravih ispitanika mogu biti djelomično neovisne o psihosocijalnoj izloženosti stresu i umjesto toga odražavaju čimbenike na pojedinačnoj razini kao što je genetska predispozicija za hiperaktivnost osi HHN (278–280) ili metaboličke abnormalnosti (npr. metabolizam glukoze, koji je reguliran osi

HHN), a češće su među pojedincima s kliničkim visokim rizikom (engl. *clinical high risk* - CHR) za psihozu (281) i predstavljaju značajke konzistentne s prodromalnom fazom bolesti. U longitudinalnom istraživanju NAPLS 2 kohort (engl. North American Prodrome Longitudinal Study 2) pokazano je da iako su sve podskupine CHR pokazale povećanu izloženost psihosocijalnom stresu i stres u odnosu na kontrole, samo su oni kod kojih se kasnije razvila psihoza su imali značajno povišene razine bazalnog kortizola (133). Štoviše, samo su oni kod kojih se CHR razvio u psihozu pokazali veću veličinu konkordancije stresora i kortizola u usporedbi s kontrolama, iako su se intervali pouzdanosti znatno preklapali između te dvije skupine. Ovi nalazi ne podržavaju ideju da sve osobe koje su u skupini vulnerabilnih za psihozu (CHR) pokazuju hiperresponzivnost HHN osi na psihosocijalne stresore. Umjesto toga, pojedine osobe iz skupine CHR se razlikuju u svom odgovoru na izloženost stresoru / stresu, možda vođeni genetskim ili drugim čimbenicima ranjivosti.

Potrebne su daljnje studije kako bi se razjasnila točna uloga osi HHN u razvoju psihotične epizode kao i uloga razine bazalnog kortizola kao pouzdanog biomarkera za ranu psihozu.

5.4. Povezanost bazalne koncentracije salivarnog kortizola s težinom psihotičnih simptoma

U uzorku iz populacije s PPE dobivene su statistički značajne, vrlo niske pozitivne korelacije između bazalne koncentracije salivarnog kortizola i ukupnog rezultata PANSS ljestvice i podljestvice pozitivnih simptoma (Tablica 4.12, Slika 4.12). Ovo je kompatibilno sa studijom u kojoj je ozbiljnost psihotičnih simptoma bila u korelaciji s hiperaktivnošću HHN osi (282). Povećane razine kortizola mogu dovesti do senzibilizacije dopaminergičkog odgovora na stres, što može uzrokovati pretjerano oslobađanje dopamina i psihotične simptome, dok visoke razine dopamina proizvode psihotično iskustvo, stvarajući začaran krug (104). Nakon prilagodbe za planirane kovarijate u našem su se istraživanju vrlo niske pozitivne korelacije između bazalne koncentracije salivarnog kortizola i ukupnog rezultata PANSS ljestvice i podljestvice pozitivnih simptoma smanjile i više nisu bile statistički značajne. Statistički značajnom, iako i dalje minimalne veličine, postala je korelacija bazalnog salivarnog kortizola i rezultata podljestvice PANSS generalnih simptoma. Objašnjenje navedene korelacije mogla bi biti veća povezanost generalnih simptoma s doživljajem stresa, dok pozitivni simptomi mogu i smanjiti stres jer i nastaju, psihodinamski gledano, kao obrana osobe od realiteta, te time i smanjuju intenzitet unutrašnje tjeskobe.

Budućim istraživanjima trebalo bi provjeriti eventualnu povezanost zaravnjenog (engl. blunted) afekta, smanjenog emocionalnog odgovora s redukcijom facijalnih ekspresija,

modulacijom osjećaja i gesti jer je ta čestica (n1) podljestvice PANSS negativnih simptoma jedina bila umjereno, a ne nisko ili zanemarivo korelirana s bazalnom koncentracijom salivarnog kortizola. U tim budućim istraživanjima trebalo bi koristiti instrument za mjerenje zaravnjenog afekta boljih metrijskih karakteristika no što ga ima sama ta jedna čestica PANSS.

5.5. Povezanost promjena koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu s težinom psihotičnih simptoma

Ovim istraživanjem nisu dobiveni uvjerljivi dokazi povezanosti promjena koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti Trierovom testu psihosocijalnog stresa s težinom psihotičnih simptoma kako je mjerena pomoću PANSS ljestvice u prvoj točki mjerenja (Tablica 4.15). Međutim, nakon 18 mjeseci standardnog liječenja, relativne promjene koncentracija kortizola bile su to veće što su psihotični simptomi bili blaži i obrnuto, relativne promjene koncentracije kortizola bile su to manje što su ukupni te negativni i generalni psihotični simptomi bili teži. Drugim riječima bolesnici s blažim psihotičnim simptomima imali su veće relativne promjene koncentracije kortizola te je njihov odgovor na psihosocijalni stres bio sličan odgovoru zdrave populacije. Vaessen i suradnici su u istraživanju iz 2018. godine isto pronašli kako su simptomi psihoze utjecali na „zaravnjeni“ odgovor na psihosocijalni stres, tj nije bilo razlike u bazalnom kortizolu u onih sa simptomima psihoze i zdrave populacije, ali se kod onih sa simptomima PPE koncentracija kortizola nije podigla nakon psihosocijalnog stresa (271). Slično je nađeno u istraživanju PPE Seitza i suradnika iz 2019. godine (272).

Međutim, treba imati na umu da su u skupini 14 sudionika iz populacije s PPE koji su kasnije izgubljeni za praćenje, u mjerenju pri uključivanju u istraživanje korelacije promjena koncentracija kortizola tijekom Trierova testa s rezultatima psihopatoloških ljestvica bile drukčijeg smjera nego u sudionika koji su ostali u analizi i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja. Jedno od mogućih objašnjenja je da su ukupni rezultati PANSS i rezultati podljestvice generalnih simptoma nelinearno povezani s relativnim promjenama koncentracije salivarnog kortizola nakon 18 mjeseci standardnog liječenja. Tu bi hipotezu trebalo provjeriti u budućim istraživanjima koja bi trebala uključiti i dodatno mjerenje nakon šest mjeseci kako bi se smanjio udio izgubljenih za buduće praćenje.

5.6. Ograničenja istraživanja

Ograničenje ovog istraživanja je u nepostojanju dodatnog mjerenja u nekom kraćem razdoblju od početka liječenja, primjerice nakon šest mjeseci, s obzirom na veći rizik djelovanja nemjerenih, o vremenu ovisnih, zbunjujućih čimbenika od kojih su možda najvažnije promjene antipsihotične terapije. Tijekom 18 mjeseci standardnog liječenja takvih je promjena doza, lijekova, načina primjene i suradljivosti bolesnika moglo biti više. Te su promjene sigurno bile povezane s težinom psihotičnih simptoma, pa onda možda i s promjenama prosječnih koncentracija salivarnog kortizola i s promjenama tih koncentracija za doživljavanje psihosocijalnog stresa nakon 18 mjeseci liječenja. S obzirom da je bez prikupljanja tih podataka nemoguće valjano pretpostaviti udjele bolesnika kojima je antipsihotična terapija ublažena ili pojačana i kojima se suradljivost mijenjala, nemoguće je valjano pretpostaviti vjerojatni smjer djelovanja time eventualno izazvanih sustavnih pogrešaka niti njihov intenzitet. Druga slabost uzrokovana samo dugim trajanjem praćenja je veći broj izgubljenih za praćenje, a čiji gubitak nije nasumičan. Takvu nasumičnost gubitka za praćenje i bez podataka nije opravdano pretpostaviti, a u ovom slučaju pokazano je više važnih razlika pri uključivanju između sudionika koji će kasnije biti izgubljeni za praćenje i onih koji će ostati u analizi i nakon 18 mjeseci standardnog liječenja. Na temelju analize promjena koncentracija kortizola tijekom Trierova testa pri uključivanju u istraživanje te analize korelacija tih promjena kao i apsolutnih razina kortizola tijekom testa pri uključivanju, čini se da je ova slabost djelovala u smjeru null hipoteze pa njen učinak ne povećava rizik od lažno pozitivnih rezultata i može se smatrati konzervativnim.

Slabost povezana s vanjskom valjanošću, odnosno generabilnošću ovog istraživanja uzrokovana je time što su dostupnu populaciju iz koje je uzorkovano činili samo bolesnici liječeni u dvije specijalizirane psihijatrijske ustanove.

U ispitivanju nisu provedena biometrijska/antropometrijska mjerenja (mjerenje visine, težine, opsega strukova i bokova) kao ni kardiovaskularna mjerenja (mjerenje krvnog tlaka, broja otkucaja srca i EKG snimanje srca).

Sljedeća slabost koja je mogla ugroziti i unutarnju valjanost istraživanja bila je izbor prigodnog uzorka iz kontrolne populacije. Raspoloživa populacija iz opće kontrolne populacije kao i izbor prigodnog uzorka iz te populacije mogli su u relevantnoj mjeri ugroziti unutarnju valjanost ovog istraživanja. Dostupnu populaciju iz koje je biran uzorak iz psihijatrijski zdrave kontrolne populacije činili su studenti i doktori medicine, studenti i inženjeri farmaceutsko biokemijskog fakulteta te studenti i diplomanti viših, visokih i srednjih medicinskih škola i ne predstavlja nužno opću populaciju.

Slabost svih analiza koje su uključivale PANSS ljestvicu pri uključivanju u istraživanje jest dokazano slabo slaganje njenog trofaktorskog modela s ovim podacima, a svih koja su uključivala mjerenje PANSS nakon 18 mjeseci standardnog liječenja i promjenu težine psihotičnih simptoma u nedokazanoj mjernoj invarijantnosti. Najbolje metrijske karakteristike imala je podljestvica pozitivnih simptoma pri uključivanju u istraživanje i analize te ljestvice vjerojatno imaju najbolju reproducibilnost.

6. ZAKLJUČAK

Provedeno je longitudinalno istraživanje bolesnika s prvom psihotičnom epizodom (PPE) s ciljem ispitivanja razlika između osoba u akutnoj fazi PPE i osoba bez psihotičnog poremećaja u promjenama koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu te kao sporednim ciljem ispitivanja razlika između ove dvije skupine ispitanika nakon 18 mjeseci standardnog liječenja PPE. U sporednim eksplorativnim ciljevima ispitane su razlike u bazalnoj koncentraciji salivarnog kortizola između osoba s PPE i osoba bez psihotičnog poremećaja, kao i povezanost bazalne koncentracije salivarnog kortizola s težinom psihotičnih simptoma u PPE. Drugi sporedni eksplorativni ciljevi bili su ispitivanje povezanosti promjena koncentracije salivarnog kortizola tijekom izloženosti psihosocijalnom stresu s razlikama u težini psihotičnih simptoma nakon 18 mjeseci standardnog liječenja u osoba s PPE.

U istraživanju su potvrđene hipoteze kako kod bolesnika u akutnoj fazi PPE tijekom psihosocijalnog stresa dolazi do promjena koncentracije salivarnog kortizola statistički značajno drukčijih nego u populaciji bez psihotičnog poremećaja ($\eta^2 = 0,04$; $p = 0,043$), međutim nije nađena povezanost rezultata salivarnog kortizola s težinom psihotičnih simptoma mjerenih PANSS ljestvicom u prvoj točki ispitivanja dok je nakon 18 mjeseci standardnog liječenja nađena statistički značajna inverzna povezanost ($\rho = -0,41$; $p = 0,009$). S druge strane, nisu potvrđene hipoteze kako nakon 18 mjeseci standardnog liječenja u prosjeku bolesnika s PPE dolazi do statistički značajnih promjena varijabilnosti koncentracija salivarnog kortizola tijekom izloženosti Trierovom testu psihosocijalnog stresa niti statistički značajnog smanjenja razlika između bolesnika s PPE i kontrolne skupine.

Djelomično je potvrđena hipoteza kako se bazalne koncentracije kortizola statistički značajno razlikuju između bolesnika s PPE i kontrolne skupine bez psihotičnog poremećaja, te kako u populaciji bolesnika postoje statistički značajne korelacije između bazalne koncentracije salivarnog kortizola i ukupnog rezultata PANSS ljestvice. Međutim, obzirom kako se ne može prihvatljivo pouzdano tvrditi kako postoji razlika u koncentracijama bazalnog kortizola između bolesnika s PPE i kontrolne skupine kada su usporedive prema kovarijatima konzumiranja droga i/ili alkohola, hipoteza se ne može smatrati potvrđenom.

S obzirom na snagu i ograničenja istraživanja, te dobivene rezultate, nužno je u budućim istraživanjima uvesti dodatna mjerenja u kraćem razdoblju od početka liječenja kako bi se smanjio rizik djelovanja o vremenu ovisnih čimbenika poput promjene antipsihotične terapije. Isto tako, valjalo bi procijeniti eventualno skraćenje vremena praćenja zbog limitiranja gubitka ispitanika u praćenju, proširenje ispitanika pokusne skupine s uzorkom većim od uzorka ispitanika iz samo dvije bolničke ustanove, uključivanje raznolikijeg uzorka ispitanika kontrolne skupine koji bi

vjerodostojnije predstavljali kontrolni uzorak opće populacije, korištenje instrumenta za praćenje zaravnjenog afekta boljih metrijskih karakteristika te provođenje biometrijskih/antropometrijskih i kardiovaskularnih mjerenja. U konačnici, rezultat koji pokazuje da je nakon 18-mjesečnog praćenja kod bolesnika odgovor na psihosocijalni stres i dalje isti kao i na početku bolesti i različit od zdravih kontrola može ukazivati ili da je promijenjen odgovor kortizola „trait“ marker psihotičnog poremećaja ili je potrebno duže vrijeme u kojem bi bolesnici postigli oporavak bez smanjenja njihove vulnerabilnosti na stres. Stoga bi buduća istraživanja o povezanosti vulnerabilnosti na psihosocijalni stres kod osoba s PPE trebala biti provedena kroz dulje longitudinalno praćenje, uz praćenje povezanosti vulnerabilnosti na psihosocijalni stres i postignute funkcionalne remisije kod bolesnika.

Prema dostupnoj literaturi, ovo istraživanje je prvo istraživanje s bolesnicima s PPE koje osim istraživanja utjecaja psihosocijalnog stresa u akutnoj fazi bolesti i u usporedbi s kontrolnom populacijom, istražuje i promjenu vulnerabilnosti na psihosocijalni stres tijekom liječenja PPE. Stoga, očekivani znanstveni doprinos ovog istraživanja uključuje povećanje međunarodnog znanja u području utjecaja stresa na razvoj psihotičnih poremećaja kroz istraživanje dosad neistraženog aspekta promjena kortizola tijekom psihosocijalnog stresa u različitim fazama bolesti kod bolesnika. Za buduća istraživanja, ostaje otvoreno pitanje je li rezultat da je nakon 18-mjesečnog praćenja kod bolesnika odgovor na stres i dalje isti kao i na početku bolesti i različit od zdravih kontrola znak da je odgovor kortizola „trait“ marker psihotičnog poremećaja, neovisan o psihopatologiji, ili se liječenjem može postići stanje povećane otpornosti na stres u slučaju postizanja potpune funkcionalne remisije kroz dulje vrijeme od 18 mjeseci. Stoga, ovo istraživanje može imati i praktičan klinički doprinos. Prvo, kako naši rezultati potvrđuju važnost vulnerabilnosti na psihosocijalni stres za nastanak PPE kod bolesnika, naši rezultati potvrđuju i nužnost da se u dijagnostici PPE uključi i utjecaj psihosocijalnog stresa i da liječenje osoba s PPE obuhvaća integrirani biopsihosocijalni pristup s inkorporiranim psihosocijalnim metodama kojima je cilj povećanje sveopće rezilijencije na psihosocijalni stres. Drugo, ukoliko se budućim istraživanjima dokaže da se promjenama kortizola tijekom psihosocijalnog testa može utvrditi specifični biološki biljeg koji prethodi razvoju psihotičnog poremećaja, ili na relaps bolesti, ili pak ukazuje na funkcionalnu remisiju, moguće ga je koristiti u svrhu rane/ranije intervencije kod osoba koje su u riziku od razvoja psihotične epizode, kao i u svrhu procjene duljine primjene farmakoterapije i psihosocijalnog liječenja.

7. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Rezultati istraživanja odgovora na psihosocijalni stres u bolesnika s prvom psihotičnom epizodom (PPE) su vrlo raznoliki. Cilj ovog rada je bio istražiti razlike u odgovoru na stres između bolesnika s PPE i kontrolne populacije (KP) te utvrditi promjene u odgovoru na psihosocijalni stres između prve akutne epizode i nakon 18 mjeseci liječenja. Dodatni ciljevi bili su istražiti povezanost odgovora na psihosocijalni stres s psihopatologijom u skupini bolesnika.

Rad je proveden na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Neuropsihijatrijskoj bolnici „Dr. Ivan Barbot“ Popovača u razdoblju od 1.3.2015 do 31.12.2017 godine. Naše je istraživanje podijeljeno u dva dijela: presječno istraživanje s ciljem utvrđivanja razlika u odgovoru na psihosocijalni stres između 54 bolesnika s PPE i 64 osobe iz kontrolne populacije (KP) i prospektivno praćenje 40 bolesnika tijekom 18 mjeseci.

Našim rezultatima je potvrđeno da kod osoba u akutnoj fazi PPE tijekom psihosocijalnog stresa dolazi do promjena koncentracije salivarnog kortizola statistički značajno drukčijih nego kod osoba bez psihotičnog poremećaja ($\eta^2 = 0,04$; $p = 0,043$), no nije potvrđeno da se nakon 18 mjeseci standardnog liječenja smanjuju razlike između populacije s PPE i KP. Uočena je statistički značajna povezanost između bazalne koncentracije salivarnog kortizola i ukupnog rezultata PANSS ljestvice ($\rho = 0,29$; $p = 0,034$) i podljestvice pozitivnih simptoma. Zaključno, naši rezultati potvrđuju važnost vulnerabilnosti na psihosocijalni stres za nastanak PPE kod bolesnika. Također, rezultati potvrđuju da je vulnerabilnost na stres prisutna i nakon dugoročnog liječenja bolesnika s PPE, neovisno o akutnoj psihopatologiji. Stoga je nužno da se u dijagnostici PPE uključi i utjecaj psihosocijalnog stresa na razvoj i progresiju bolesti. Također, nužno je da liječenje osoba s PPE obuhvaća integrirani biopsihosocijalni pristup s inkorporiranim psihosocijalnim metodama kojima je cilj povećanje sveopće rezilijencije na psihosocijalni stres.

8. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

The results of research on responses to psychosocial stress in patients with first episode psychosis (FEP) are very diverse. The aim of this study was to investigate differences in the response to stress between patients with FEP and the control population (CP) and to determine changes in the response to psychosocial stress between the first acute episode and after 18 months of treatment. Additional goals were to investigate the association between responses to psychosocial stress and psychopathology in patients with FEP. The research was performed at the Psychiatry Clinic of the Clinical Hospital Center Zagreb and the Neuropsychiatric Hospital „Dr. Ivan Barbot“ Popovača in the period from March 1, 2015 to December 31, 2017. Our study was divided into two parts: a cross-sectional study to determine differences in response to psychosocial stress between 54 patients with PPE and 64 people from the control population (CP), and a prospective follow-up of 40 patients to determine changes in response to psychosocial stress between the first acute episodes during the period of 18 months. Our results confirmed that in persons in the acute phase of the FEP during psychosocial stress there are statistically different changes in salivary cortisol concentrations from person without a psychotic disorder ($\eta^2 = 0,04$; $p = 0,043$), but it was not confirmed that after 18 months of standard treatment differences between the population with FEP and CP are reduced. A statistically significant correlation was observed between the basal concentration of salivary cortisol and the total score of the PANSS scale ($\rho = 0,29$; $p = 0,034$) and the subscale of positive symptoms.

In conclusion, our results confirm the importance of vulnerability to psychosocial stress for the development of FEP in patients. Also, the results confirm that vulnerability to stress is present even after long-term treatment of FEP patients, regardless of acute psychopathology. Therefore, it is necessary to include the influence of psychosocial stress on the development and progression of the disease in the FEP diagnostics. Also, it is necessary that the treatment of FEP patients includes an integrative biopsychosocial approach with incorporated psychosocial methods in order to increase overall resilience to psychosocial stress.

9. POPIS LITERATURE

1. Nasrallah H, Tandon R, Keshavan M. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2011.;20(4):317–27.
2. Carpenter WT. Clinical High Risk Controversies and Challenge for the Experts. *Schizophr Bull.* 2018.;44(2):223–5.
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, i sur. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018.;44(6):1195–203.
4. Svjetska zdravstvena organizacija. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, MKB 10 - deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition Text revision (DSM-5-TR). Washington: American Psychiatric Association; 2022.
6. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2020.;77(2):201.
7. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry.* 2005.;162(3):441–9.
8. Hjorthoj C, Sturup A, McGrath JJJ, Nordentoft M, Hjorthøj C, Stürup AE, i sur. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Psychiatry.* 2017.;4(4):295–301.
9. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012.;25:83–8.
10. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res.* 2004.;66(1):51–7.
11. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, i sur. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005.;353(12):1209–23.
12. Piccinelli M, Gomez Homen F, for Mental Health Initiative WHON, of Mental Health WHOD, of Substance Abuse P. Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia / Marco Piccinelli and Francesca Gomez Homen; with a foreword by M. Tansella. World Health Organization; 1997. str. WHO/MSA/NAM/97.1.
13. Silva RDDC, Albuquerque SGC, Muniz AD V., Filho PPR, Ribeiro S, Pinheiro PR, i sur. Reducing the Schizophrenia Stigma: A New Approach Based on Augmented Reality. *Comput Intell Neurosci.* 2017.;
14. Folnegović Z, Folnegović-Smalc V. Schizophrenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. *J Epidemiol Community Health.* 1992.;46(3):248–55.

15. Folnegović Z, Folnegović-Smalc V, Kulcar Z. The incidence of schizophrenia in Croatia. *Br J Psychiatry*. 1990.;156:363–5.
16. Hrvatske R za psihoze. Silobrčić-Radić, M Hrabak-Žerljavić, V. *Hrvat časopis za javno Zdr*. 2006.;2(8).
17. D.Begic, Begić D, D.Begic. *Psihopatologija*. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. 244–261 str.
18. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008.;30:67–76.
19. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet Psychiatry*. 2022.;9(2):137–50.
20. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022.;399(10323):473–86.
21. Sadock BJ, Sadock VAA, Ruiz P. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 12th izd. Boland R, Verduin ML, Ruiz P, urednici. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2021. 1470 str.
22. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinics of North America*. 2007.
23. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016.godinu. Regist za psihoze Hrvat zavod za javno Zdr. 2017.;
24. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, i sur. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014.;511(7510):421–7.
25. Lecomte T, Potvin S, Samson C, Francoeur A, Hache-Labelle C, Gagné S, i sur. Predicting and preventing symptom onset and relapse in schizophrenia-A metareview of current empirical evidence. *J Abnorm Psychol*. 2019.;128(8):840–54.
26. Hasan A, Falkai P, Lehmann I, Gaebel W. Schizophrenia. *Dtsch Arztebl Int*. 2020.;117(24):412–9.
27. DeLisi LE. Commentary on whether progressive brain change underlies the pathology of schizophrenia: Should this even be debated? *Schizophr Res*. 2022.;244:18–20.
28. Giegling I, Hosak L, Mössner R, Serretti A, Bellivier F, Claes S, i sur. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. Sv. 18, *World Journal of Biological Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd; 2017. str. 492–505.
29. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry*. 2004.
30. Wender PH, Rosenthal D, Kety SS, Schulsinger F, Welner J. Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1974.;30(1):121–8.

31. Ng MYM, Levinson DF, Faraone S V, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, i sur. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009.;14(8):774–85.
32. Vieland VJ, Walters KA, Lehner T, Azaro M, Tobin K, Huang Y, i sur. Revisiting schizophrenia linkage data in the NIMH Repository: reanalysis of regularized data across multiple studies. *Am J Psychiatry*. 2014.;171(3):350–9.
33. Harrison PJ. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol*. 2015.;29(2):85–96.
34. Greenwood TA, Lazzeroni LC, Maihofer AX, Swerdlow NR, Calkins ME, Freedman R, i sur. Genome-wide Association of Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study. *JAMA psychiatry*. 2019.;76(12):1274–84.
35. Stahl SMSM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. 4. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. 624 str.
36. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Biela H, Bernstein H-GG, Steiner J, i sur. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front psychiatry*. 2014.;5:47.
37. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987.;91(4):415–33.
38. Howes ODO, McCutcheon R, Owen MMJ, Murray RRM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017.;81(1):9–20.
39. Baumeister AA. The chlorpromazine enigma. *J Hist Neurosci*. 2013.;22(1):14–29.
40. Matthysse S. Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? *Fed Proc*. 1973.;32(2):200–5.
41. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophr Bull*. 2009.;35(3):549–62.
42. Lau C-I, Wang H-C, Hsu J-L, Liu M-E. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Rev Neurosci*. 2013.;24(4):389–400.
43. Lin S-HH, Lee L-TT, Yang YK. Serotonin and mental disorders: a concise review on molecular neuroimaging evidence. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014.;12(3):196–202.
44. Iqbal N, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995.;5 Suppl:11–23.
45. De Gregorio D, Comai S, Posa L, Gobbi G. d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *Int J Mol Sci*. 2016.;17(11).
46. Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 2011.;11(1):59–67.
47. Bleich A, Brown SL, Kahn R, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1988.;14(2):297–315.

48. Coyle JT. Glutamate and Schizophrenia: Beyond the Dopamine Hypothesis. *Cell Mol Neurobiol.* 2006.;26(4–6):363–82.
49. McCullumsmith RE, Hammond J, Funk A, Meador-Woodruff JH. Recent advances in targeting the ionotropic glutamate receptors in treating schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012.;13(8):1535–42.
50. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. Sv. 29, *Journal of Psychopharmacology.* SAGE Publications Ltd; 2015. str. 97–115.
51. Egerton A, Stone JM. The glutamate hypothesis of schizophrenia: neuroimaging and drug development. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012.;13(8):1500–12.
52. Stone JM. Glutamatergic antipsychotic drugs: a new dawn in the treatment of schizophrenia? *Ther Adv Psychopharmacol.* 2011.;1(1):5–18.
53. Weiser M, Heresco-Levy U, Davidson M, Javitt DC, Werbeloff N, Gershon AA, i sur. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2012.;73(6):e728-34.
54. Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, i sur. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res.* 2014.;153(1–3):169–76.
55. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 2002.;25(1):409–32.
56. Murray RM, O’Callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A Neurodevelopmental Approach to the Classification of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1992.;18(2):319–32.
57. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry.* 2012.;17(12):1228–38.
58. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull.* 2014.;40(4):721–8.
59. Akil M, Lewis DA. Cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1997.;154(7):1010–2.
60. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry.* 2010.;52(1):21–7.
61. Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res.* 1995.;16(2):87–110.
62. Ishizuka K, Paek M, Kamiya A, Sawa A. A review of Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1): neurodevelopment, cognition, and mental conditions. *Biol Psychiatry.* 2006.;59(12):1189–97.
63. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014.;68(1):21–36.

64. Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002.;8(1):51–7.
65. Rehn AE, Van Den Buuse M, Copolov D, Briscoe T, Lambert G, Rees S. An animal model of chronic placental insufficiency: relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia. *Neuroscience.* 2004.;129(2):381–91.
66. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry.* 1992.;49(12):983–8.
67. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2011.;93(1):23–58.
68. Cutajar MC, Mullen PE, Ogloff JRP, Thomas SD, Wells DL, Spataro J. Psychopathology in a large cohort of sexually abused children followed up to 43 years. *Child Abuse Negl.* 2010.;34(11):813–22.
69. Holtzman CW, Trotman HD, Goulding SM, Ryan AT, Macdonald AN, Shapiro DI, i sur. Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience.* 2013.;249:172–91.
70. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, i sur. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012.;38(4):661–71.
71. Thompson AD, Nelson B, Yuen HP, Lin A, Amminger GP, McGorry PD, i sur. Sexual trauma increases the risk of developing psychosis in an ultra high-risk „prodromal“ population. *Schizophr Bull.* 2014.;40(3):697–706.
72. De Hert M, Wampers M, Jendricko T, Franic T, Vidovic D, De Vriendt N, i sur. Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2011.;126(1–3):270–6.
73. Jovanović N. Neurobiološke promjene tijekom psihotične dekompenzacije. U: Jovanović N, Medved V, urednici. *Suvremeno razumijevanje i liječenje psihotičnih poremećaja.* Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 9–17.
74. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural development, cell-cell signaling, and the „two-hit“ hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2001.;27(3):457–76.
75. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2014.
76. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 2008.;9(12):947–57.
77. Andreasen NC. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010.;12(3):409–15.
78. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res.* 1999.;33(6):513–21.

79. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005.;162(10):1785–804.
80. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991.;17(2):325–51.
81. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: What is happening in the schizophrenic brain? *Archives of General Psychiatry*. 2002.
82. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999.;122 (Pt 4):593–624.
83. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry*. 1998.;155(12):1661–70.
84. Freud S. On narcissism: an introduction. U: Strechey J, urednik. The standard edition of the complete psychological work of Sigmund Freud, vol 14. London: Hogarth Press; 1963. str. 67–102.
85. Sullivan H. Schizophrenia as human process. New York: WW Norton; 1962.
86. Mahler M. On child psychosis and schizophrenia. *Psychoanal Study Child*. 1952.;7(1):286–305.
87. Fleming MP, Martin CR. From classical psychodynamics to evidence synthesis: the motif of repression and a contemporary understanding of a key mediatory mechanism in psychosis. *Curr Psychiatry Rep*. 2012.;14(3):252–8.
88. Mitrani JL. Some technical implications of Klein's concept of „premature ego development“. *Int J Psychoanal*. 2007.;88(Pt 4):825–42.
89. Kavaler-Adler S. The conflict and process theory of Melanie Klein. *Am J Psychoanal*. 1993.;53(3):187–204.
90. Johnston J. The ghost of the schizophrenogenic mother. *Virtual Mentor*. 2013.;15(9):801–5.
91. Riordan DV. Mimetic Theory and the evolutionary paradox of schizophrenia: The archetypal scapegoat hypothesis. *Med Hypotheses*. 2017.;108:101–7.
92. Vaughn C, Leff J. The measurement of expressed emotion in the families of psychiatric patients. *Br J Soc Clin Psychol*. 1976.;15(2):157–65.
93. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998.;55(6):547–52.
94. Brown GW, Birley JL, Wing JK. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *Br J Psychiatry*. 1972.;121(562):241–58.
95. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*. 1936.;138(3479):32–32.
96. Seyle H. Tre stress of life. New York: McGraw-Hill LLC; 1956.

97. Selye H. *The tress of my life: a scientist's memoirs*. Toronto: McClelland and Stewart; 1977.
98. Selye H. *Stress without distress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1974.
99. Selye. *Stress in health and disease*. Boston: Butterworths; 1976.
100. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1946.;6(2):117–230.
101. Milsum JH. A model of the eustress system for health/illness. *Behav Sci*. 1985.;30(4):179–86.
102. Edwards JR, Cooper CL. The impacts of positive psychological states on physical health: a review and theoretical framework. *Soc Sci Med*. 1988.;27(12):1447–59.
103. Isuru A, Hewage SN, Bandumithra P, Williams SS. Unconfirmed death as a predictor of psychological morbidity in family members of disappeared persons. *Psychol Med*. 2018.;1–8.
104. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, i sur. Increased Stress-Induced Dopamine Release in Psychosis. *Biol Psychiatry*. 2012.;71(6):561–7.
105. Huether G, Doering S, Rürger U, Rürther E, Schüssler G. The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. *Psychiatry Res*. 1999.;87(1):83–95.
106. Won E, Kim Y-K. Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016.;14(7):665–73.
107. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci*. 2018.;12.
108. Iversen L. Neurotransmitter transporters: fruitful targets for CNS drug discovery. *Mol Psychiatry*. 2000.;5(4):357–62.
109. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007.;87(3):873–904.
110. Davidson RJ, McEwen BS. Social influences on neuroplasticity: stress and interventions to promote well-being. *Nat Neurosci*. 2012.;15(5):689–95.
111. Canbolat M, Erbay MF, Şenol D, Uçar C, Yıldız S. Is amygdala size correlated with stress? *Folia Morphol (Warsz)*. 2021.;80(3):514–9.
112. Beisel W. *Endocrine and immune system responses to stress*. U: Marriott B, urednik. *Food components to enhance performance*. Washington (DC): National Academies Press; 1994. str. 1–30.
113. Begić D, Begovac I, Braš M, Filipčić I, Gregurek R, Henigsberg N, i sur. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. 454 str.
114. Gardner D, Shoback D. *Greenspaan's Basic and Clinical Endocrinology*. 10. izd. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2022.

115. Foley P, Kirschbaum C. Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010.;35(1):91–6.
116. Wasinski F, Frazão R, Donato J. Effects of growth hormone in the central nervous system. *Arch Endocrinol Metab.* 2019.;63(6):549–56.
117. Chatzitomaris A, Hoermann R, Midgley JE, Hering S, Urban A, Dietrich B, i sur. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017.;8:163.
118. Takayanagi Y, Onaka T. Roles of Oxytocin in Stress Responses, Allostasis and Resilience. *Int J Mol Sci.* 2021.;23(1).
119. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021.;11(2):e01960.
120. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009.;34(2):163–71.
121. Shields GS, Sazma MA, Yonelinas AP. The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016.;68:651–68.
122. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep.* 2015.;48(4):209–16.
123. Milas G, Šupe-Domić D, Drmić-Hofman I, Rumora L, Klarić IM. Weather conditions: a neglected factor in human salivary cortisol research? *Int J Biometeorol.* 2018.;62(2):165–75.
124. Labad J, Armario A, Nadal R, Solé M, Gutiérrez-Zotes A, Montalvo I, i sur. Clinical correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures in individuals at risk for psychosis and with first-episode psychosis. *Psychiatry Res.* 2018.;265:284–91.
125. Ouellet-Morin I, Laurin M, Robitaille M-P, Brendgen M, Lupien SJ, Boivin M, i sur. Validation of an adapted procedure to collect hair for cortisol determination in adolescents. *Psychoneuroendocrinology.* 2016.;70:58–62.
126. Munakata M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings. *Hypertens Res.* 2018.;41(8):553–69.
127. Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull.* 1984.;10(2):300–12.
128. Zubin J, Spring B. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 1977.;
129. Goh C, Agius M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? *Psychiatr Danub.* 2010.;22(2):198–202.
130. Quaedflieg CWEM, Smeets T. Stress Vulnerability Models. U: *Encyclopedia of Behavioral Medicine.* New York, NY: Springer New York; 2019. str. 1–4.
131. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl Psychiatry.* 2017.;7(2):e1024–e1024.

132. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* (London, England). 2009.;374(9690):635–45.
133. Cullen AE, Addington J, Bearden CECECE, Stone WSWS, Seidman LJJ, Cadenhead KSKS, i sur. Stressor-Cortisol Concordance Among Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis: Novel Findings from the NAPLS Cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2020.;115:104649.
134. Raballo A, Poletti M, Preti A, McGorry P. Clinical high risk for psychosis in children and adolescents: A meta-analysis of transition prevalences. *Schizophr Res*. 2020.;
135. Ellis JK, Walker EF, Goldsmith DR. Selective Review of Neuroimaging Findings in Youth at Clinical High Risk for Psychosis: On the Path to Biomarkers for Conversion. *Front Psychiatry*. 2020.;11.
136. Addington J, Farris M, Stowkowy J, Santesteban-Echarri O, Metzack P, Kalathil MS. Predictors of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk. *Curr Psychiatry Rep*. 2019.;21(6):39.
137. Hoffman KW, Lee JJ, Corcoran CM, Kimhy D, Kranz TM, Malaspina D. Considering the Microbiome in Stress-Related and Neurodevelopmental Trajectories to Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2020.;11.
138. DeRosse P, Barber AD. Overlapping Neurobiological Substrates for Early-Life Stress and Resilience to Psychosis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020.;
139. Lange C, Deutschenbaur L, Borgwardt S, Lang UEUE, Walter M, Huber CGCG. Experimentally induced psychosocial stress in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Schizophr Res*. 2017.;182:4–12.
140. Reed ACACAC, Lee J, Green MFMFMF, Hamilton HKHK, Miller GAGAGA, Subotnik KLKL, i sur. Associations between physiological responses to social-evaluative stress and daily functioning in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2020.;218:233–9.
141. Cullen AE, Rai S, Vaghani MSMSMS, Mondelli V, McGuire P. Cortisol Responses to Naturally Occurring Psychosocial Stressors Across the Psychosis Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2020.;11:1–18.
142. Rossini Gajsak L, Gelemanovic A, Kuzman MMR, Puljak L. Impact of stress response in development of first-episode psychosis in schizophrenia: An overview of systematic reviews. *Psychiatr Danub*. 2017.;29(1):14–23.
143. Taylor SF, Grove TB, Ellingrod VL, Tso IF. The Fragile Brain: Stress Vulnerability, Negative Affect and GABAergic Neurocircuits in Psychosis. *Schizophr Bull*. 2019.;45(6):1170–83.
144. Gomes F V., Grace AA. Adolescent Stress as a Driving Factor for Schizophrenia Development—A Basic Science Perspective. *Schizophr Bull*. 2017.;43(3):486–9.
145. Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2013.;38(5):603–11.
146. González-Blanco L, Greenhalgh AMD, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller BJ,

- Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016.;174(1–3):156–60.
147. Radhakrishnan R, Kaser M, Guloksuz S. The Link Between the Immune System, Environment, and Psychosis. *Schizophr Bull.* 2017.;43(4):693–7.
 148. Zheng W, Zhang Q-EE, Cai D-B Bin, Ng CH, Ungvari GS, Ning Y-PP, i sur. Neurocognitive dysfunction in subjects at clinical high risk for psychosis: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018.;103:38–45.
 149. Provenzano FA, Guo J, Wall MM, Feng X, Sigmon HC, Brucato G, i sur. Hippocampal Pathology in Clinical High-Risk Patients and the Onset of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2020.;87(3):234–42.
 150. Labad J. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2019.;102:24–36.
 151. Dauvermann MRR, Donohoe G. Cortisol stress response in psychosis from the high-risk to the chronic stage: a systematic review. *Ir J Psychol Med.* 2019.;36(4):305–15.
 152. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis in the Developmental Course of Schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008.;4(1):189–216.
 153. Coulon N, Brailly-Tabard S, Walter M, Tordjman S. Altered circadian patterns of salivary cortisol in individuals with schizophrenia: A critical literature review. *J Physiol Paris.* 2016.;110(4 Pt B):439–47.
 154. Pruessner M, Becharad-Evans L, Pira S, Joober R, Collins DLL, Pruessner JCC, i sur. Interplay of hippocampal volume and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function as markers of stress vulnerability in men at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med.* 2017.;47(3):471–83.
 155. Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C, Morvan Y, Bourgin J, Godsil BPBP, i sur. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016.;63:262–70.
 156. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 2000.;80(4):1523–631.
 157. Lennartsson A-K, Jonsdottir IH. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011.;36(10):1530–9.
 158. Sonino N, Navarrini C, Ruini C, Fallo F, Boscaro M, Fava G. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2004.;61–5.
 159. Aymerich C, Pedruzo B, Pacho M, Laborda M, Herrero J, Pillinger T, i sur. Prolactin and morning cortisol concentrations in antipsychotic naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2023.;150:106049.
 160. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Adil J, Khan S, Nazeer A, i sur. Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology.* 2003.;28(6):733–50.

161. Kolassa I-T, Eckart C, Ruf M, Neuner F, de Quervain DJ, Elbert T. Lack of cortisol response in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD) undergoing a diagnostic interview. *BMC Psychiatry*. 2007.;7:54.
162. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev*. 1997.;104(4):667–85.
163. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, i sur. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The lancet Psychiatry*. 2019.;6(5):427–36.
164. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019.;21(10):100.
165. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand*. 2005.;112(5):330–50.
166. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, i sur. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *Front Neurosci*. 2019.;13:274.
167. Morrison AP, Frame L, Larkin W. Relationships between trauma and psychosis: a review and integration. *Br J Clin Psychol*. 2003.;42(Pt 4):331–53.
168. Pilton M, Bucci S, McManus J, Hayward M, Emsley R, Berry K. Does insecure attachment mediate the relationship between trauma and voice-hearing in psychosis? *Psychiatry Res*. 2016.;246:776–82.
169. Morrison AP, Baker CA. Intrusive thoughts and auditory hallucinations: a comparative study of intrusions in psychosis. *Behav Res Ther*. 2000.;38(11):1097–106.
170. Bentall RP, Corcoran R, Howard R, Blackwood N, Kinderman P. Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev*. 2001.;21(8):1143–92.
171. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med*. 2001.;31(2):189–95.
172. Kilcommons AM, Morrison AP. Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand*. 2005.;112(5):351–9.
173. Strelchuk D, Wiles N, Turner KM, Derrick C, Zammit S. Feasibility study of eye movement desensitisation and reprocessing (EMDR) in people with an at-risk mental state (ARMS) for psychosis: study protocol. *BMJ Open*. 2020.;10(10):e038620.
174. Adams R, Ohlsen S, Wood E. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) for the treatment of psychosis: a systematic review. *Eur J Psychotraumatol*. 2020.;11(1):1711349.
175. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014.;75(4):300–6.
176. Chen Y, Farooq S, Edwards J, Chew-Graham CA, Shiers D, Frisher M, i sur. Patterns of

symptoms before a diagnosis of first episode psychosis: A latent class analysis of UK primary care electronic health records. *BMC Med.* 2019.;

177. Remington G, Foussias G, Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Lee J, i sur. Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. *Curr Treat options psychiatry.* 2016.;3:133–50.
178. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, i sur. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2012.;69(6):562–71.
179. Giuliano AJ, Li H, Mesholam-Gately RI, Sorenson SM, Woodberry KA, Seidman LJ. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Curr Pharm Des.* 2012.;18(4):399–415.
180. Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychol Med.* 2018.;48(3):392–403.
181. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S V., Seidman LJ. Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology.* 2009.;23(3):315–36.
182. Ahmed AO, Bhat IA. Psychopharmacological treatment of neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a review of old and new targets. *CNS Drugs.* 2014.;28(4):301–18.
183. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Tellés G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand.* 2015.;131(3):185–96.
184. Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ, Frazier TW, Vemulapalli MS, Pareek P, i sur. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014.;159(2–3):385–94.
185. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* 2011.;168(5):472–85.
186. Chong HY, Chaiyakunapruk N, D B C W, K K C L, Chiou CF. Global Economic Burden of Schizophrenia: A Systematic Review. *Value Health.* 2014.;17(7):A767.
187. Fett A-KJ, Viechtbauer W, Dominguez M-G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011.;35(3):573–88.
188. Kurtz MM, Tolman A. Neurocognition, insight into illness and subjective quality-of-life in schizophrenia: what is their relationship? *Schizophr Res.* 2011.;127(1–3):157–62.
189. Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2014.;59(1):5–12.
190. Moritz S, Klein JP, Desler T, Lill H, Gallinat J, Schneider BC. Neurocognitive deficits in schizophrenia. Are we making mountains out of molehills? *Psychol Med.* 2017.;47(15):2602–12.

191. Rojnic Kuzman M, Makaric P, Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Madzarac Z, Koricancic Makar A, i sur. General Functioning in Patients With First-Episode Psychosis After the First 18 Months of Treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2020.;40(4):366–72.
192. Bucci P, Galderisi S, Mucci A, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, i sur. Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. *Acta Psychiatr Scand*. 2018.;138(3):253–66.
193. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Stanley JA, Pettegrew JW. Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh High Risk Study. *World Psychiatry*. 2004.;3(3):163–8.
194. McNeil TF, Harty B, Blennow G, Cantor-Graae E. Neuromotor deviation in offspring of psychotic mothers: a selective developmental deficiency in two groups of children at heightened psychiatric risk? *J Psychiatr Res*. 1993.;27(1):39–54.
195. Ostojić D. Prva epizoda shizofrenije - važnost ranog otkrivanja bolesti. Što o tome trebaju znati socijalni radnici? *Ljeop Soc rada*. 2012.;19(1):53–72.
196. Ellersgaard D, Gregersen M, Spang KS, Christiani C, Burton BK, Hemager N, i sur. Psychotic experiences in seven-year-old children with familial high risk of schizophrenia or bipolar disorder in: The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7; A population-based cohort study. *Schizophr Res*. 2021.;228:510–8.
197. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006.;40(8):616–22.
198. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*. 2004.;67(2–3):131–42.
199. Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophr Res*. 2002.;54(1–2):177–86.
200. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, i sur. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull*. 2003.;29(4):703–15.
201. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell’Olio M, i sur. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005.;39(11–12):964–71.
202. Broome MR, Woolley JB, Johns LC, Valmaggia LR, Tabraham P, Gafoor R, i sur. Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur Psychiatry*. 2005.;20(5–6):372–8.
203. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, i sur. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: A multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*. 2008.;
204. Corigliano V, De Carolis A, Trovini G, Dehning J, Di Pietro S, Curto M, i sur. Neurocognition in schizophrenia: from prodrome to multi-episode illness. *Psychiatry Res*.

2014.;220(1–2):129–34.

205. ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group, Jalbrzikowski M, Hayes RA, Wood SJ, Nordholm D, Zhou JH, i sur. Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis: An ENIGMA Working Group Mega-analysis. *JAMA psychiatry*. 2021.;78(7):753–66.
206. Haijma S V, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PCMP, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013.;39(5):1129–38.
207. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015.;20(1):84–97.
208. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998.;172(33):53–9.
209. Álvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF. Preventing the second episode: A systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2011.
210. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R, Schmitz N, Malla A. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull*. 2010.;36(5):1001–8.
211. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, i sur. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993.;50(5):369–76.
212. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A, Gleeson JF, Bendall S, Gonzalez-Blanch C, i sur. Beyond Clinical Remission in First Episode Psychosis: Thoughts on Antipsychotic Maintenance vs. Guided Discontinuation in the Functional Recovery Era. *CNS Drugs*. 2016.;30(5):357–68.
213. Freudenreich O, Holt DJ, Cather C, Goff DC. The evaluation and management of patients with first-episode schizophrenia: a selective, clinical review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Harv Rev Psychiatry*. 2007.;15(5):189–211.
214. Weiden PJ, Buckley PF, Grody M. Understanding and treating „first-episode“ schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007.;30(3):481–510.
215. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, i sur. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*. 2001.;178:506–17.
216. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, i sur. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev*. 2017.;58:59–75.
217. Suvisaari J, Mantere O, Keinänen J, Mäntylä T, Rikandi E, Lindgren M, i sur. Is It Possible to Predict the Future in First-Episode Psychosis? *Front psychiatry*. 2018.;9:580.

218. Breitborde NJ, Moreno FA, Mai-Dixon N, Peterson R, Durst L, Bernstein B, i sur. Multifamily group psychoeducation and cognitive remediation for first-episode psychosis: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2011.;11:9.
219. Goldstein MJ. Psycho-education and family treatment related to the phase of a psychotic disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996.;11 Suppl 2:77–83.
220. Breitborde NJ, Moe AM, Ered A, Ellman LM, Bell EK. Optimizing psychosocial interventions in first-episode psychosis: current perspectives and future directions. *Psychol Res Behav Manag*. 2017.;10:119–28.
221. Puntis S, Minichino A, De Crescenzo F, Cipriani A, Lennox B, Harrison R. Specialised early intervention teams for recent-onset psychosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2020.;11(11):CD013288.
222. Albert N, Weibell MA. The outcome of early intervention in first episode psychosis. *Int Rev Psychiatry*. 2019.;31(5–6):413–24.
223. Ho B-C, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003.;60(6):585–94.
224. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*. 1998.;24(1):75–85.
225. Klages D, Usher K, Jackson D. „Canaries in the mine“. Parents of adult children with schizophrenia: An integrative review of the literature. *Int J Ment Health Nurs*. 2017.;26(1):5–19.
226. Caqueo-Urizar A, Alessandrini M, Urzúa A, Zendjidjian X, Boyer L, Williams DR. Caregiver's quality of life and its positive impact on symptomatology and quality of life of patients with schizophrenia. *Health Qual Life Outcomes*. 2017.;15(1):76.
227. Ostojić D, i sur. *Suvremeni pristup prvim psihotičnim poremećajima*. Zagreb: Medicinska naklada, Klinika za psihijatriju Vrapče; 2015.
228. Karlović D, Peitl V, Silić A. *Shizofrenije*. Zagreb: Naklada Slap; 2019.
229. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, i sur. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*. 2019.;18(1):3–19.
230. World Health Organization. Schizophrenia and other primary psychotic disorders. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. 2022 [citirano 10. travanj 2023.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F405565289>
231. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999.;40(6):407–14.
232. Šagud M, Mihaljević-Peješ A. *Mehanizam djelovanja antipsihotika*. U: Mihaljević-Peješ A, Šagud M, Živković M, urednici. *Antipsihotici u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.

233. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, i sur. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006.;163(4):600–10.
234. Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, i sur. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006.;32(4):715–23.
235. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009.;360(3):225–35.
236. Hashimoto Y, Uno J, Miwa T, Kurihara M, Tanifuji H, Tensho M. Effects of antipsychotic polypharmacy on side-effects and concurrent use of medications in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012.;66(5):405–10.
237. Jordanova V, Maric NP, Alikaj V, Bajcs M, Cavic T, Iosub D, i sur. Prescribing practices in psychiatric hospitals in Eastern Europe. *Eur Psychiatry*. 2011.;26(7):414–8.
238. Bergendal A, Schiöler H, Wettermark B, Björkstén KS. Concomitant use of two or more antipsychotic drugs is common in Sweden. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015.;5(4):224–31.
239. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. 2017.;3(3):CD006324.
240. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *The Lancet Psychiatry*. 2021.;8(5):387–404.
241. Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2016.;10(5):365–77.
242. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011.;127(1–3):83–92.
243. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, i sur. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2012.;379(9831):2063–71.
244. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2013.;70(9):913–20.
245. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, i sur. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001.;158(11):1835–42.
246. Ostojić D, Silić A, Šagud M, Savić A, Karlović D, Rojnić Kuzman M, i sur. Hrvatske smjernice za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja. 2019.

247. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, i sur. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* (London, England). 2008.;371(9618):1085–97.
248. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, i sur. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 1999.;156(4):544–9.
249. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 14. izd. London: Wiley; 2021.
250. Cole JC, Green Bernacki C, Helmer A, Pinninti N, O'reardon JP. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A Review of the Literature to Date. *Innov Clin Neurosci*. 2015.;12(7–8):12–9.
251. Marzouk T, Winkelbeiner S, Azizi H, Malhotra AK, Homan P. Transcranial Magnetic Stimulation for Positive Symptoms in Schizophrenia: A Systematic Review. *Neuropsychobiology*. 2020.;79(6):384–96.
252. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020.;126(3):183–92.
253. Huang CL-C, Hwang T-J, Chen Y-H, Huang G-H, Hsieh MH, Chen H-H, i sur. Intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus lorazepam for the treatment of acute schizophrenia with agitation: An open-label, randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2015.;114(5):438–45.
254. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med*. 2017.;376(12):1147–57.
255. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, i sur. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017.;16(1):77–89.
256. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA psychiatry*. 2017.;74(7):675–84.
257. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013.;54(1):199–203.
258. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, i sur. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*. 2017.;43(3):546–56.
259. Suenderhauf C, Walter A, Lenz C, Lang UE, Borgwardt S. Counter striking psychosis: Commercial video games as potential treatment in schizophrenia? A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016.;68:20–36.
260. Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Arrondo G, i sur. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in

- children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry*. 2021.;20(2):244–75.
261. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J, Rojnic Kuzman M, Puljak L. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2019.;2019(11).
 262. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013.;310(20):2191–4.
 263. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*. 1993.;28(1–2):76–81.
 264. Dressendörfer RA, Kirschbaum C, Rohde W, Stahl F, Strasburger CJ. Synthesis of a cortisol-biotin conjugate and evaluation as a tracer in an immunoassay for salivary cortisol measurement. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992.;43(7):683–92.
 265. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987.;13(2):261–76.
 266. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*. 2004.;130(3):355–91.
 267. Chiu SK, Collier CP, Clark AF, Wynn-Edwards KE. Salivary cortisol on ROCHE Elecsys immunoassay system: pilot biological variation studies. *Clin Biochem*. 2003.;36(3):211–4.
 268. Hanrahan K, McCarthy AM, Kleiber C, Lutgendorf S, Tsalikian E. Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Appl Nurs Res*. 2006.;19(2):95–101.
 269. van Venrooij JAEMJAEM, Fluitman SBAHASBAHA, Lijmer JGJG, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HGMHGM, i sur. Impaired Neuroendocrine and Immune Response to Acute Stress in Medication-Naive Patients With a First Episode of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2012.;38(2):272–9.
 270. Pruessner M, Bécharde-Evans L, Boekestyn L, Iyer SNSN, Pruessner JCJC, Malla AKAK. Attenuated cortisol response to acute psychosocial stress in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2013.;146(1–3):79–86.
 271. Vaessen T, Kasanova Z, Hernaus D, Lataster J, Collip D, van Nierop M, i sur. Overall cortisol, diurnal slope, and stress reactivity in psychosis: An experience sampling approach. *Psychoneuroendocrinology*. 2018.;96:61–8.
 272. Seitz R, Vracotas N, Becharde-Evans L, King S, Abadi S, Joobor R, i sur. The Trier Social Stress Test in first episode psychosis patients: Impact of perceived stress, protective factors and childhood trauma. *Psychoneuroendocrinology*. 2019.;105:155–63.
 273. Tobolska D, Wilczyński KM, Lorek M, Mazgaj E, Krysta K, Gawlik A, i sur. Evaluation of the cortisol concentrations in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2016.;28(Suppl-1):162–4.
 274. Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, Di Forti M, Aas M, D'Albenzio A, i sur. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: The

role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* 2010.;116(2–3):234–42.

275. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology.* 2005.;30(8):1532–8.
276. Rossini Gajšak L, Vogrinc Ž, Čelić Ružić M, Bošnjak Kuharić D, Bošković M, Koričančić Makar A, i sur. Salivary cortisol response to psychosocial stress in patients with first-episode psychosis. *Croat Med J.* 2021.;62(1):80–9.
277. Oluwoye O, Monroe-DeVita M, Burduli E, Chwastiak L, McPherson S, McClellan JM, i sur. Impact of tobacco, alcohol and cannabis use on treatment outcomes among patients experiencing first episode psychosis: Data from the national RAISE-ETP study. *Early Interv Psychiatry.* 2019.;13(1):142–6.
278. Hartling C, Fan Y, Weigand A, Trilla I, Gärtner M, Bajbouj M, i sur. Interaction of HPA axis genetics and early life stress shapes emotion recognition in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology.* 2019.;99:28–37.
279. Pagliaccio D, Luby JL, Bogdan R, Agrawal A, Gaffrey MS, Belden AC, i sur. HPA axis genetic variation, pubertal status, and sex interact to predict amygdala and hippocampus responses to negative emotional faces in school-age children. *Neuroimage.* 2015.;109:1–11.
280. Starr LR, Dienes K, Li YI, Shaw ZA. Chronic stress exposure, diurnal cortisol slope, and implications for mood and fatigue: Moderation by multilocus HPA-Axis genetic variation. *Psychoneuroendocrinology.* 2019.;100:156–63.
281. Cadenhead KS, Minichino A, Kelsven S, Addington J, Bearden C, Cannon TD, i sur. Metabolic abnormalities and low dietary Omega 3 are associated with symptom severity and worse functioning prior to the onset of psychosis: Findings from the North American Prodrome Longitudinal Studies Consortium. *Schizophr Res.* 2019.;204:96–103.
282. Fond G, D’Albis M-AM-AM-A, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WWW, i sur. The Promise of Biological Markers for Treatment Response in First-Episode Psychosis: A Systematic Review. *Schizophr Bull.* 2015.;41(3):559–73.

10. ŽIVOTOPIS

Linda Rossini Gajšak rođena je 8. srpnja 1972. godine u Šibeniku. Po završetku osnovne i srednje škole, upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem je diplomirala 1999. godine. Nakon diplomiranja i odrađenog pripravničkog staža, radila je u timu hitne medicinske pomoći na humanitarnom razminiranju te na poslovima stručnog suradnika u farmaceutici. Specijalizaciju iz psihijatrije započela je 2012. godine za Neuropsihijatrijsku bolnicu “Dr. Ivan Barbot” u Popovači. U ožujku 2018. godine položila je specijalistički ispit u Klinici za psihijatriju Vrapče te je od tada radila kao specijalist psihijatrije na Odjelu za biologijsku psihijatriju u Neuropsihijatrijskoj bolnici “Dr. Ivan Barbot” u Popovači. Poslijediplomski doktorski studij “Translational research in Biomedicine” (TRIBE) upisala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu 2015. godine. Uz završeni Uvodnik iz grupe analize i pohađanje stručnog poslijediplomskog studija Psihijatrija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, trenutno je na edukaciji iz kognitivno-bihevioralne terapije (3. stupanj). U svibnju 2021. godine položila je ispit iz uže specijalizacije iz biologijske psihijatrije u Klinici za psihijatriju Vrapče te od tada radi kao specijalist psihijatar, subspecijalist biologijske psihijatrije na Odjelu za biologijsku psihijatriju u Neuropsihijatrijskoj bolnici “Dr. Ivan Barbot” u Popovači. Od 2015. godine aktivna je u Hrvatskoj liječničkoj komori kao članica Povjerenstva za međunarodnu suradnju. U sklopu Povjerenstva je uključena u rad grupe European Network of Competent Authorities (ENMCA) i European Council of Medical Affairs (CEOM). Sudjelovala je na brojnim inozemnim i hrvatskim psihijatrijskim kongresima s posterima i prezentacijama i objavila više znanstvenih publikacija. Članica je više stručnih udruženja, između ostalih i Udruge Hrvatski Cochrane, Hrvatskog psihijatrijskog društva, Hrvatskog liječničkog sindikata i Hrvatskog društva za farmakogenomiku i personaliziranu terapiju. Članica je Etičkog povjerenstva Hrvatskog psihijatrijskog društva. Sudjelovala je u radu organizacijskog odbora Međunarodne konferencije o zaštiti mentalnog zdravlja u zajednici „Klijent u središtu” i projektu „Biomarkeri u shizofreniji - integracija komplementarnih metoda u longitudinalnom praćenju pacijenata s prvom epizodom psihoze“, u sklopu kojeg je provedeno istraživanje doktorske disertacije.