

Neurodegenerativna teorija u etiologiji shizofrenije

Augustinović, Augustin

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:394053>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Augustin Augustinović

NEURODEGENERATIVNA TEORIJA U ETIOLOGIJI SHIZOFRENIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2021

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Augustin Augustinović

NEURODEGENERATIVNA TEORIJA U ETIOLOGIJI SHIZOFRENIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2021

Mentor rada: Prof. dr. sc. Gordana Rubeša

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prim.dr.sc. Daniela Petrić
2. Doc.prim.dr.sc. Marija Vučić Peitl
3. Prof.dr.sc. Ivana Marić,dr. med.

Rad sadrži 33 stranica, 0 slika, 0 tablica, 63 literaturnih
navoda.

ZAHVALA

Ovaj rad pisao sam kao proširen seminarski zadatak u sklopu izbornoga predmeta kod profesorice Rubeše, koja je naknadno pristala biti moja mentorica, pronašla članice povjerenstva i pomogla mi u traženju literature, sastavljanju forme i što mi je vrlo važno – savladavanju administracije u čitavome procesu. Bila mi je potpora cijelim putem, koji se neplanirano odužio, i mnogo sam joj na tome zahvalan!

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA	2
3. NEURODEGENERATIVNA TEORIJA SHIZOFRENIJE	3
3.1 STRUKTURNE PROMJENE MOZGA - NALAZI MRI PRETRAGA	4
3.1.1 BIJELA MOŽDANA TVAR	5
3.1.2 FUNKCIONALNE PROMJENE MOZGA - NALAZI FUNKCIONALNE MAGNETSKE REZONANCIJE (fMRI)	7
3.2 BIOKEMIJSKE PROMJENE I MEDIJATORI NEURODEGENERACIJE.....	8
4. POVEZANOST NEURODEGENERATIVNE TEORIJE S DRUGIM TEORIJAMA	11
4.1 POVEZANOST NEURORAZVOJNE I NEURODEGENERATIVNE TEORIJE SHIZOFRENIJE	14
5. DISKUSIJA	18
6. ZAKLJUČAK	21
7. SAŽETAK	23
SUMMARY	24
8. LITERATURA.....	25
9. ŽIVOTOPIS	33

Popis skraćenica i akronima:

MRI = magnetska rezonancija (eng. magnetic resonance imaging)

fMRI = funkcionalna magnetska rezonancija

FA = frakcionalna anizotropija (difuzije vode)

NMDA = N-metil-D-aspartat

SOD = superoksid dismutaza

GSH = glutation

IL= interleukin

IFN = interferon

TNF = faktor tumorske nekroze

TGF = transformacijski faktor rasta

MGB = os mikrobiom-crijeva-mozak (eng. microbiota-gut-brain-axis)

NGS = sekvenciranje sljedeće generacije (eng. next-generation sequencing)

BDNF = moždani neurotrofni faktor (eng. brain derived neurotrophic factor)

GDNF = glijalni neurotrofni faktor (eng. glial cell-derived neurotrophic factor)

EGF = faktor rasta epitela (eng. epidermal growth factor)

bFGF = bazični faktor rasta fibroblasta (eng. basic fibroblast growth factor)

1. UVOD

Shizofenija je kompleksni psihijatrijski poremećaj kroničnoga tijeka. Bleuler je početkom 20.st. prvi upotrijebio taj naziv („rascijepljen um“), kako bi opisao psihijatrijski poremećaj karakteriziran promjenama u ponašanju, kognitivnim disfunkcijama, pozitivnim i negativnim simptomima, kao i poremećajima govora, misli i raspoloženja. On je u srži ovoga oboljenja opisivao „raspadanje uma“, tvrdeći da pacijenti ne mogu sastaviti i međusobno uklopiti svoje ideje, percepcije i emocije. Njegova ideja je u skladu sa današnjim saznanjima preformulirana kao neuspjeh adekvatne obrade informacija u različitim područjima mozga, a predložen je i fenomen prekida moždane povezanosti u pozadini (1). Zahvaća približno 1% opće populacije, a početak bolesti se uglavnom očekuje u adolescenciji premda nisu rijetkost ni slučajevi znatno kasnijeg nastupa prvih psihotičnih simptoma (iznad 45 godina starosti). (2,3) Mnogo je različitih hipoteza i objašnjenja nastanka i razvoja shizofrenije (4), a ovaj će rad pobliže razmotriti jednu od njih – neurodegenerativnu teoriju koja opisuje ovu bolest prvenstveno se osvrćući na progresivno propadanje moždanoga tkiva.

2. SVRHA RADA

Shizofrenija je multifaktorijalna bolest nedovoljno razjašnjene etiologije. U ovom radu kroz pregled literature i kritički osvrt prikazani su značajni dokazi koji potkrepljuju neurodegenerativnu teoriju etiologije shizofrenije.

3. NEURODEGENERATIVNA TEORIJA SHIZOFRENIJE

Stavka u razvoju objašnjenja etiologije shizofrenije, najvažnija za bližu povijest uz neurorazvojnu teoriju je upravo pojava neurodegenerativne teorije koja se javlja već u prvim desetljećima prošloga stoljeća uslijed rasta interesa i tehnoloških dostignuća za istraživanje genetike i neurobiologije. Isprva su autori poput Kraeplina u svojim istraživanjima i opisima s početka stoljeća shizofreniju poistovjećivali sa demencijom ranijeg nastupa (*dementia praecox*), a da su bili na dobrom tragu potvrđuju mnogo recentniji rezultati istraživanja koji upućuju na to da je progresivan tijek shizofrenije povezan sa neurodegenerativnim procesima u pozadini. Ta znanja danas imamo na osnovu jasnih nalaza koji su postali dostupni zahvaljujući modernim slikovnim metodama dijagnostike mozga. Naime, nekoliko longitudinalnih studija magnetske rezonancije (MRI) potvrdilo je značajno povećanje moždanih komora i odgovarajuće prekomjerno smanjenje okolnog moždanog tkiva, kao i tkiva korteksa, tijekom prvih godina nakon nastupa bolesti. S druge pak strane, pojedina su istraživanja s kraja 20. stoljeća ponudila oprečne dokaze o očuvanju neurokognitivne funkcije najviše izraženome u periodu remisije, pa stoga nisu dala naslutiti da se zaista radi o neurodegeneraciji u pozadini (3,5,6).

Neurodegenerativna teorija u svojoj osnovi opisuje promjene u funkciji sustava određenih neurotransmitera te u biokemijskim kaskadama koje dovode do potencijalnog staničnog propadanja, opadanje moždanih funkcija i posljedične deterioracije u ponašanju. Nadalje, studije koje su se bavile *postmortem* histološkom obradom u pacijenata sa shizofrenijom izvještavaju o značajnom smanjenju stanične gustoće i integriteta oligodendrocita, najviše u asocijativnim putevima prefrontalnog korteksa, prisutne kako u bijeloj, tako i u slojevima sive tvari mozga.

Ipak, ova se teorija etiologije shizofrenije najvećim dijelom oslanja na progresivan klinički tijek i morfološke promjene utvrđene prvenstveno opažanjem MRI rezultata. (3,7–9)

3.1 STRUKTURNE PROMJENE MOZGA - NALAZI MRI PRETRAGA

Najprominentniji od MRI rezultata pokazuju redukciju volumena i debljine sive tvari koja je prisutna od najranijeg doba u životu pacijenta, a pojačava se nakon pojave ranih simptoma, osobito u prvih nekoliko godina, nakon čega usporava u progresiji. Razina gubitaka sive tvari ovisi prvenstveno o težini same bolesti ali i o vanjskim faktorima (poput konzumacije kanabisa i terapije antipsihoticima), a pojedini izvještaji navode nizak kontinuirani tijek gubitka sive tvari i u kasnijim fazama bolesti. (10,11)

Progresivne strukturalne promjene sive tvari se jasno uočavaju u sljedećim regijama kore mozga: superiorni temporalni i lateralni frontalni režanj, insula i anteriorna cingularna vijuga. Literatura nadalje navodi manje uočljive ali nedvojbeno prisutne promjene u području talamusa, prekuneusa, inferiorno parijetalno i konačno u hipokampalnoj regiji. U nekim od navedenih anatomskih lokalizacija moždane kore, opisane promjene su reverzibilne i to uz pomoć nefarmakoloških oblika liječenja kao što su fizičko vježbanje i trening izdržljivosti te neurokognitivna terapija (9,12–16).

Dokazano je istraživanjima da je redukcija u volumenu znatno veća u starijih pacijenata u odnosu na mlađe (17), a da se ne radi o promjenama povezanim isključivo sa starošću, potvrđuju izvještaji koji povezuju najveće gubitke volumena i debljine fronto-temporalnoga korteksa sa ranijim nastupom same bolesti. (18,19) Važno je ipak napomenuti da su svi pacijenti sudionici u navedenim istraživanjima bili izloženi terapiji psihotropnim lijekovima, zbog čega je nemoguće konačno zaključiti da su promatrane razlike u abnormalnosti sive

tvori zaista rezultat patoloških procesa i utjecaja same bolesti ili možda sekundarno nastale uslijed primjene terapije (20).

Neizostavno je u strukturalne promjene u sklopu ove bolesti navesti još i uvećanje ventrikula mozga. Jedan izvor iz 2009. navodi 30 studija koje su u pacijenata sa shizofrenijom ustanovile 26% veće ventrikule u odnosu na zdrave kontrole. (3) Drugi pak izvor iz 2014. govori o povećanju lateralnih ventrikula koje je ustanovljeno u 80% obrađenih studija, kao i o povećanju treće moždane komore što je pak zabilježeno u 73% obrađenih istraživanja. (17) Ove su promjene uočene prilikom prvotnog javljanja psihotičnih simptoma kao i u pacijenata sa ranim nastupom bolesti, iz čega se može zaključiti da degenerativni proces započinje već u najranijim fazama ovoga poremećaja.

Rezultati istraživanja veličine bazalnih ganglija nisu konzistentni, ali iako ima prijavljenih smanjenja volumena tih struktura, nalazi se ipak većinski slažu u tome da se radi o povećanju, to većemu što je raniji nastup bolesti (2,4,20)

3.1.1 BIJELO MOŽDANA TVAR

Dugo vremena se promjene u bijeloj tvari mozga nisu mogle adekvatno detektirati, a nakon što je to postalo moguće, evidentirane promjene je bilo teško interpretirati i donesti konzistentne zaključke. Usprkos tome, pojedini izvori navode da značajne redukcije u regijama poput talamusa, hipokampusu i bazalnih ganglija upućuju na gubitke kako sive, tako i bijele tvari što u suštini pripisuju izmijenjenome procesu mijelinizacije (17,21), a te su redukcije kasnije i definitivno potvrđene daljnjim istraživanjima (8).

Tijekom života bijela tvar je uslijed sazrijevanja i starenja mozga podvrgnuta različitim

karakterističnim promjenama koje se mogu kvantitativno detektirati strukturalnim slikovnim metodama, a do danas su mapirane u tzv. razvojne trajektorije mozga i povezane sa životnom dobi. Te se promjene uobičajeno određuju koristeći princip frakcionalne anizotropije (FA) difuzije vode. Smatra se da do promjene u regionalnim vrijednostima FA dolazi prvenstveno zbog promjena u razinama i gustoći ukupnog mijelina. Ustanovilo se da su izračuni na osnovu ove metode osjetljivi na progresiju degenerativnih poremećaja bijele tvari koji rezultiraju gubitkom aksona i/ili destrukcijom mijelinskih ovojnica. Za daljnje shvaćanje ovih promjena, važno je istaknuti da postoji razlika u dobi sazrijevanja pojedinih živčanih puteva. Pa tako putevi bijele tvari zaslužni za asocijativne kognitivne funkcije na višim razinama prate produžene trajektorije i sazrijevaju u kasnoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi, što je mnogo kasnije od motornih i senzornih puteva koji sazrijevaju u prvim desetljećima života (8,22,23).

Iako postoje nesuglasice oko zahvaćenih regija i veličine ovoga učinka, različiti nalazi smanjenih razina FA u doba nastupa bolesti, kao i tijekom kroničnih stanja, dosljedni su i usklađeni. Ti nalazi navode značajne abnormalnosti prisutne u živčanim putevima bijele tvari koji spajaju prefrontalni i temporalni režanj, uključujući cingularni snop, fasciculus uncinatus i arcuatus. Nadalje, uočava se jasna razlika u ovakvim nalazima pacijenata koji boluju od shizofrenije u usporedbi sa kontrolom: u njih je dvostruko veći razmjor ovakvih promjena u odnosu na životnu dob, što je indikativno da se zaista radi o neurodegeneraciji. Isto tako, ustanovljeno je da ove promjene na bijeloj tvari postoje neovisno i nisu povezane sa promjenama debljine sive tvari u odnosu na starenje. Stoga je zaključeno da biološka osnova ubrzanog propadanja bijele tvari odražava zasebnu neuropatologiju te da se ne radi o promjenama vaskularne prirode. (8,24) Na poslijetku, važno je napomenuti da ovi nalazi služe kao temelj za jednu od kasnije opisanih teorija u etiologiji. (1)

3.1.2 FUNKCIONALNE PROMJENE MOZGA - NALAZI FUNKCIONALNE MAGNETSKE REZONANCIJE (fMRI)

Osim strukturnih promjena, pomoću dijagnostičkoga uređaja na principu magnetske rezonancije možemo detektirati i razinu moždane aktivnosti u pojedinim regijama mozga. Ta se dijagnostička metoda naziva funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI), a razinu moždane aktivnosti mjeri pomoću detekcije promjena u krvotoku, s obzirom da su moždani krvotok i aktivacija neurona neposredno povezani – kada je određena regija aktivna, dotok krvi ondje je povećan. Kako bi se precizno izmjerila promjena u krvotoku u odnosu na energiju utrošenu na funkciju moždanoga tkiva, koristi se kontrast ovisan o razini kisika u krvi. (20)

Ovom metodom ispitivana je aktivnost mozga pacijenata sa shizofrenijom tijekom obavljanja različitih zadataka i u mirovanju. Tijekom zadataka koji ispituju radnu memoriju, uočena je aktivnost istih mreža i puteva u mozgu uspoređujući pacijente sa psihozom i zdrave kontrole, ali sa različitim obrascima aktivacije unutar tih mreža. Osim toga zabilježena je i smanjena aktivnost u ventralnome striatumu prilikom iščekivanja nagrade, a ponuđeno objašnjenje za takav nalaz je disfunkcija strijatalnog dopamina koja se klinički odražava kao anhedonija, što su sve pretpostavke koje bi mogle upućivati da se radi o neurodegeneraciji. (20,25,26)

Rezultati fMRI ispitivanja moždane aktivnosti u mirovanju navode pak smanjenu aktivnost u regijama medijalnoga prefrontalnoga korteksa, lijevog hipokampusu, posteriornoga cingularnog korteksa i prekuneusa te lingvalne vijuge. Uz navedene nalaze, otkrivena je i slabija povezanost talamusa i amigdala – struktura koje nisu dio neokorteksa. Ovom je metodom također moguće izmjeriti globalnu povezanost moždanih struktura odnosno čvrstoću povezanosti na razini mozga u cijelosti, uspoređujući veze pojedine regije sa svakom

drugom. Ta su mjerenja ustanovila slabiju povezanost u pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na zdrave kontrole. (20,27)

Svi navedeni nalazi daju naslutiti da se u pozadini shizofrenije odvija neki oblik neurodegeneracije, no ostaje otvoreno pitanje kada je došlo do pojave takvoga procesa i je li on bio u ulozi okidača za nastup bolesti, što zapravo nije istraživano niti navedeno u ovim izvještajima.

3.2 BIOKEMIJSKE PROMJENE I MEDIJATORI NEURODEGENERACIJE

Generalno možemo reći da postoji više mehanizama koji mogu dovesti do neurodegeneracije. Tako se gubitak kortikalne sive tvari i dubljih struktura poput živčanih puteva bijele tvari može povezati sa: genetski programiranom destrukcijom neurona i/ili sinapsi; prenatalnim izlaganjem štetnim faktorima poput toksina, anoksije, malnutricije, infekcija; ekscesom nekih neurotransmitera (dopamina i glutamata) i poremećajem u funkciji njihovih receptora; disfunkcijom mitohondrijskih ili smanjenom razinom antioksidativnih enzima; različitim drugim mehanizmima oštećenja kisikovim radikalima; i konačno poremećajem u biosintezi dušikova oksida. (4,7)

Osvrnimo se najprije na oštećenja uzrokovana viškom neurotransmitera dopamina i glutamata. Dopamin je neurotransmiter u najvećoj mjeri povezan sa shizofrenijom, antipsihotici su lijekovi čiji je mehanizam djelovanja prvenstveno usmjeren na blokadu receptora dopamina, njegove su razine u pojedinim projekcijskim putevima mjerljivo poremećene u shizofreniji. Tako se na primjer povećane koncentracije dopamina mogu pronaći uglavnom subkortikalno, u mezolimbickom sustavu gdje djelujući na tip 2

dopaminskih receptora (D2), rezultiraju pozitivnim simptomima poput halucinacija i deluzija, dok se pak u kortikalnim sustavima - prefrontalnom i frontalnom pronalazi hipofunkcija dopaminergičnog sustava, što je pak povezano s negativnim kliničkim simptomima poput anhedonije, osjećajne otupjelosti ili osiromašenoga govora. Postoji nalaz pozitivne regulacije D1 receptora u korteksu koji se s obzirom na smanjene koncentracije dopamina prisutne u ovim lokalizacijama u mozgu pacijenata, može interpretirati kao kompenzatorni mehanizam. Radi se dakle o poremećaju ravnoteže u koncentraciji dopamina ovisno o lokalizaciji, a obrasce viška odnosno manjka ovoga neurotransmitera može se opisati kao kaotične. (4,28)

Osim što je pretpostavljen način na koji dolazi do većih skokova i razlika u njegovoj koncentraciji, opisan je i mehanizam kojim povećane razine dopamina utječu na stanično oštećenje. Naime višak ovoga neurotransmitera koji je dokazan u pacijenata sa shizofrenijom, inhibira respiracijski ciklus u mitohondriju smanjujući aktivnost mitohondrijske citokrom-C oksidaze što dovodi do stanične smrti, a isto tako inhibira i mitohondrijski respiracijski kompleks I. Osim toga, katabolizam dopamina povezan je sa stvaranjem kisikova radikala hidrogen peroksidaze koja se veže za slobodno željezo i uzrokuje oksidativno oštećenje tkiva. (4,7,29)

Ekscitotoksičnost glutamata je termin koji označava stanično oštećenje povezano sa pretjeranim ekscitirajućim podražajima neurona uslijed povećanja razine ovoga transmitera. Predloženo je da je i to jedan od načina neurodegeneracije u shizofreniji. Uočeno je da uslijed povišenih razina glutamata dolazi do apoptoze praćene otpuštanjem kalcija i daljnjim oksidativnim oštećenjima. Disfunkcija mitohondrija je isto tako predložena kao prvi događaj u kaskadi koja rezultira pretjeranom ekscitiranošću N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatnih receptora. Činjenica je da snižena dostupnost ATP-a uslijed disfunkcije mitohondrija snižava aktivnost o ATP-u ovisne Na^+/K^+ crpke, koja posljedično neadekvatno održava membranski

potencijal stanice. Produžena faza depolarizacije na poslijetku ima ulogu u održavanju kontinuirane aktivacije NMDA receptora.

U suprotnosti sa ovom hipotezom, postoji teorija etiologije shizofrenije koja u prvi plan stavlja hipofunkciju NMDA receptora, a bazira se na kliničkim ispitivanjima nekih droga poput ketamina, koja bilježe pojavu psihotičnih simptoma tijekom uzimanja. Biokemijski utjecaj ketamina na mozak je antagonizam ovih receptora. Hipofunkcija NMDA receptora osim što je povezana sa staničnom smrću i posljedično neurodegeneracijom, može se dovesti u vezu sa pojačanim lučenjem glutamata, što onda dovodi do daljnjih egzotoksičnih učinaka. NMDA stimulacija je u konačnici usko povezana i s GABA-nergičnim lučenjem koje djeluje supresivno na lučenje dopamina, pa se stoga i ranije spominjani višak dopamina objašnjava zatajenjem funkcije ovih receptora (2,4,7,30).

Oksidativni stres je, osim kao medijator, prepoznat i kao ključan inicijalni faktor u pokretanju bilo kakvog degenerativnog procesa, stoga važan i u podržavanju hipoteze o neurodegenerativnoj etiologiji shizofrenije. Pronađene su snižene razine antioksidativnih enzima poput superoksid dismutaze (SOD), reduciranoga glutationa (GSH) i katalaze, kao i neenzimatskih antioksidansa poput askorbata, albumina i selenija, u pacijenata sa ovim poremećajem. Pozitivni simptomi shizofrenije su povezani sa sniženim razinama SOD, a negativni sa sniženim razinama GSH, dok je terapijska primjena haloperidola dovela do povećanja aktivnosti SOD. (2,31)

Važno je spomenuti gliozu kao najvažniju odliku neurodegeneracije, moždani ekvivalent nekroze u bilo kojem drugom tkivu. U shizofreniji pak gliozu izostaje u potpunosti. Postoji stav da je neurodegeneracija u shizofreniji zapravo rezultat toksičnoga učinka glutamata koji dovodi do postupne apoptoze i da se sukladno tome ne radi o gliozu. Pored tih teorija,

postoje i sumnje u osjetljivost histopatoloških metoda korištenih da bi se uopće utvrdila prisutnost glioze. (2,32)

Gliozna ipak nije jedini način oštećenja i propadanja tkiva. Ranije spomenute povećane razine glutamata smatraju se zaslužnima za nastup apoptoze – genetički programirane stanične smrti. Daljnjim istraživanjem, ustanovljeno je da postoje markeri apoptoze koji su u shizofreniji povišeni. Lančane reakcije proteina poput Bcl2-Bax kaspaza zaslužne su za staničnu smrt putem apoptoze, a visok omjer Bax/Bcl-2 upućuje na veću sklonost apoptozi. U pacijenata sa kroničnom shizofrenijom, dokazano je da je taj omjer 50% veći u odnosu na zdravu populaciju. (10,17,33)

4. POVEZANOST NEURODEGENRATIVNE TEORIJE S DRUGIM TEORIJAMA

Mnoga klinička i etiološka istraživanja opisuju shizofreniju kao oboljenje koje nije diskretno i bez jasnog dominantnog uzroka ili tijeka, nego više kao sindrom sa mnogobrojnim uzročnim čimbenicima u međusobnoj interakciji, na posljetku rezultirajući različitim heterogenim posljedicama.

Postoji dakle mnogo drugih teorija kojima istraživači objašnjavaju etiologiju ove bolesti, a tu se ubrajaju redom teorije koje ističu poremećaj membranskih fosfolipida i citokina; poremećaj centralne sinteze proteina; teorija neurorazvojnoga oboljenja prilikom ranog fetalnog razvoja; disbalansa pojedinih neurotransmitera poput serotonina i acetilkolina; kao i već spomenute teorije prekomjernih količina dopamina i glutamata, povezane s neurodegeneracijom. Posljednje navedene teorije su zajedno s hipofunkcijom NMDA

receptora ranije već spomenute kao medijatori neurodegeneracije. Pored neurodegeneracije, i različiti drugi faktori od genetičkih i epigenetičkih, preko autoimunih i okolišnih, pa sve do psihodinamskih, smatraju se odgovornima za pojavu bolesti.(2,4,34,35)

Promjene imunološkoga sustava također se smatraju važnim čimbenikom u etiopatogenezi shizofrenije. Sukladno tome, autori sve češće opisuju promjene infektivne ili autoimune prirode kao zaslužne za nastup ove bolesti. Najveću težinu u ovome objašnjenju imaju infektivni i upalni procesi, odnosno citokini koji posreduju u međusobnoj komunikaciji između mozga i imunološkog sustava. Postoje različite obitelji citokina u koje se oni grupiraju, a uključuju redom interleukine (IL), interferone (IFN), faktore tumorske nekroze (TNF), transformacijske faktore rasta (TGF) i kemokine. U suštini, citokini predstavljaju različite polipeptidne molekule čija uloga je ključna u posredovanju imunološkog odgovora domaćina na infekciju, što ih čini pouzdanim markerima u svim stanjima infekcije ili upale. S druge strane, ove su molekule, zajedno sa svojim receptorima, fiziološki izražene u stanicama CNS-a. Stoga se disbalans proinflammatoryh citokina poput IL-6, IL-8, IL-10, ali i mnogih drugih, a potvrđenih u shizofreniji, smatraju odgovornim za nastup i daljnji tijek poremećaja u sklopu ovoga oboljenja. (35–39)

U posljednje vrijeme je predloženo još etiopatoloških modela pored upravo opisanog, koji imunopatogenezu stavljaju u središte proučavanja. Predlažu model kroničnih, sa niskim stupnjem upale, imunološki zasnovanih događaja u pozadini shizofrenije. U prvome planu ovdje su naime istaknuta proučavanja duševnoga zdravlja, koja u vezu dovode s jedne strane ljudski mikrobiom, a s druge neuroimunoregulaciju, razvoj mozga, emocija, kognicije i ponašanja. Opisana je os mikrobiom-crijeva-mozak (eng. microbiota-gut-brain-axis = MGB-axis), kao ključna komunikacijska ruta u oba smjera, između imunološkog sustava i mozga, time ujedno posredujući i u regulaciji kognitivne i emocionalne obrade. Pretpostavlja se da bi

neuravnotežen mikrobiom mogao značajno i dugotrajno utjecati na pravilne neuroimune reakcije, kao i na neurorazvoj, pa sukladno tome igrati središnju ulogu u podložnosti i etiologiji psihijatrijskih poremećaja. Autori smatraju da najnoviji pojmovni napredci u imunologiji zahtijevaju ponovnu obradu prijašnjih imunoloških otkrića u shizofreniji, kroz suvremeni pristup. U tu svrhu se predlažu NGS (od eng. next-generation sequencing) genetičke metode za klonotipiziranje repertoara receptora u sklopu stečenog imunološkog sustava, povezanih sa promijenjenom taksonomijom mikrobioma, koja pak može biti u vezi sa upečatljivim simptomatskim fenotipovima i neurokognitivnim obrascima. Takve sofisticirane imuno-bioinformatičke analize mogle bi izmijeniti shvaćanje shizofrenije, prepoznavanjem novih neuroimunoloških puteva, nudeći pri tome klinički pristupačne simptomatske i dijagnostičke biomarkere, važne za personalizirani pristup medicinskim zahtjevima (40–42)

Važno je na posljetku spomenuti još i hipotezu nepovezanih mreža, u čijoj srži stoji generalno smanjenje povezanosti neurona, koje zahvaća mreže rasprostranjene u čitavome mozgu. Drugim riječima, izmjena funkcionalne povezanosti mozga. Predloženo je da bi se stupanj takve povezanosti mogao odraziti sinkronizacijom EEG valova pri visokim frekvencijama (20 – 100 Hz). Ranije spomenuta metoda fMRI je također predložena za procjenu povezanosti. Njome je ustanovljena smanjena hemodinamska aktivnost u nekim regijama, dok je u drugima povećana u odnosu na kontrole. Stoga bi se smanjena funkcionalna povezanost mozga mogla pripisati fenomenu „poremećene povezanosti“, prilikom čega pojedine regije pokazuju smanjenu povezanost, a u drugima je ta povezanost prekomjerna što se pak objašnjava kompenzatornim mehanizmom u pokušaju oporavka sensorimotornih sklopova.

(1)

S obzirom na sve navedeno, može se zaključiti da je u daljnjem istraživanju potreban zajednički trud i suradnja stručnjaka različitih polja. Za sada postoji mnogo hipoteza o razvoju shizofrenije, a ni jedna ipak u potpunosti ne objašnjava sve promjene svojstvene ovome poremećaju. Mnoge teorije ipak nude nove opcije liječenja, a tome bi svakako pridonijela i konačna, nedvojbeno definirana etiologija. (4)

Uza sve navedeno, neurodegeneracija je povezana sa mnogim teorijama etiologije shizofrenije, slično kao i neurorazvojna teorija. Ove dvije pak dijele mjesto najzanimljivijeg kandidata u objašnjenju nastanka i razvoja ovoga poremećaja, o čemu više slijedi u nastavku.

4.1 POVEZANOST NEURORAZVOJNE I NEURODEGENERATIVNE TEORIJE SHIZOFRENIJE

Ukupan tijek shizofrenije je istovremeno oblikovan kao neurorazvojni i neurodegenerativni. Neurorazvojni poremećaj označava da je početak problema od prenatalnoga, pa sve do ranog adolescentnog razvoja, a neurodegenerativni tijek bolesti znači da je karakteriziran progresivnim strukturalnim promjenama mozga nakon nastupa prvih simptoma. Morfološki podaci daju naslutiti da je u podlozi shizofrenije svakako prisutan neki oblik degenerativnoga procesa, a termin „neurorazvojni poremećaj“ upućuje na to da se mozak nije pravilno razvijao od samoga početka, uzrok čega se pretpostavlja da bi mogao biti razdor tkiva posredovan inzultom, koji onda može poprimiti raznovrsne forme, ili pak nepravilna regulacija temeljnih neurorazvojnih procesa, kao što je to slučaj u autizmu ili ADHD-u, koji su oboje klasificirani kao neurorazvojni poremećaji. (2,3,8)

Psihoza u velikoj većini slučajeva nastupa u kasnoj adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi, između 18. i 25. godine života, kada je prefrontalni korteks još uvijek u razvoju. Još uvijek ne

razumijemo sve promjene u razvoju normalnoga korteksa u ovome periodu, prema tome one nisu jasne ni u odnosu na shizofreniju (17). Usprkos tome, sa abnormalnostima u razvojnim promjenama mozga u istom periodu se mogu povezati promjene u imunološkom sustavu i upalnom odgovoru svojstvene shizofreniji, na taj ih način povezujući sa neurorazvojnou hipotezom. (35)

Ranije citirani rad koji istražuje promjene bijele tvari mozga u tijeku ove bolesti, navodi studije provedene na pacijentima tijekom početnoga nastupa psihotičnih simptoma te na populaciji sa povećanim rizikom za razvoj istih. Studije nude dokaze da promjene u bijeloj tvari prethode nastupu bolesti, a potencijalno bi mogle biti korisne i u predviđanju težine simptoma. Isto tako, uočeno je da smanjene razine FA u populaciji sa povećanim rizikom predviđaju kasnije negativne promjene funkcionalnoga i kognitivnoga stanja, što podržava razvojnu prirodu deficita bijele tvari u shizofreniji. (8,43)

Gledamo li pak neurorazvojnu teoriju kao samodostatno objašnjenje u etiologiji, važno je predstaviti sljedeće podatke: vjeruje se da dismorfogeneza mozga može predstavljati uzročni čimbenik u dismorfogenezi lica. S obzirom da anomalija u ranome razvitku mozga postoji u shizofreniji, postavljena je sumnja da se ista može odraziti na dismorfogenezu lica. Razvojem digitalnih tehnologija i trodimenzionalnih laserskih skenera, ta je sumnja i opravdana. U ovih je pacijenata utvrđena nepravilna morfologija lica koja predstavlja vanjski odraz svih promjena tijekom fetalnoga razvoja, koje kasnije rezultiraju shizofrenim procesima, baš kao što su i ranije opisane morfometrijske promjene mozga indikativne za proces neurodegeneracije. (4,44,45)

Daljnji podaci koje treba razmotriti su neuropatološke abnormalnosti koje sugeriraju da se radi o neurorazvojnou defektima. One su redom:

- 1.) **Obstetričke komplikacije:** dvadesetak studija navodi povezanost shizofrenije sa komplikacijama u trudnoći i porodu. Radi se o stanjima poput krvarenja u trudnoći, abrupcije posteljice, hipertenzije, preeklampsije i korištenja diuretika, polihidramniona i majčine infekcije influencom. Ovi nalazi ipak nisu vjerodostojni, jer isti izvor navodi gotovo jednak broj studija koje te nalaze opovrgavaju (2,46)
- 2.) **Minorne fizičke anomalije:** ranije je već bilo spomena o dismorfogenezi lica, a jedna je studija na osnovu 12 varijabli povezanih sa kranijalnom morfologijom, sa 90% uspješnosti klasificirala pacijente sa shizofrenijom od onih koji to nisu. Varijable su uključivale nepce visokog svoda, nisko postavljene uši, neravnomjernu liniju kose i anomalije palpebralne fisure, kao i promijenjene uzorke dermatoglifa. (2,45,47,48)
- 3.) **Neurološki i poremećaji ponašanja prije nastupa bolesti:** u djece koja su kasnije razvila shizofreniju, uočene su određene anomalije u intelektualnim i socijalnim funkcijama kao što su kasniji nastup životnih prekretnica, problemi u govoru, slabe društvene i organizacijske sposobnosti, nizak IQ u dobi od 18 godina. (2)
- 4.) **Slikovne metode u prvoj psihotičnoj epizodi i nastupu shizofrenije u djetinjstvu:** smatra se da studije prve psihotične epizode u većoj mjeri pretpostavljaju neurorazvojni nego neurodegenerativni proces, jer ne odražavaju učinak same bolesti na mozak nakon što je ona nastupila. Mnogo ozbiljnije razvojne anomalije uočene su u nastupu shizofrenije u djetinjstvu u odnosu na nastup u adolescenciji. (2,11)
- 5.) **Postmortem neuropatološki nalazi:** jedna je studija pronašla nalaze koji upućuju na abnormalnosti u migraciji neurona, a to su ektopični kortikalni neuroni i poremećena kortikalna citoarhitektura u prefrontalnome režnju, ali isti nalaz nije uspješno repliciran u drugome istraživanju. (2,49,50)

6.) Geni: svi molekularni signali u neurorazvoju su kontrolirani određenim genima. Neki geni kandidati za shizofreniju su jasno povezani sa neurorazvojnim procesima. To su geni zaslužni za migraciju neurona, organizaciju i plastičnost sinapsi te mijelinizaciju.

(2,51)

7.) Razvojni proteini: u pacijenata su uočene abnormalnosti proteina koje potvrđeno imaju ulogu u razvoju mozga. Utvrđene su smanjene razine relina, proteina uključenoga u staničnu migraciju i plastičnost. Od ostalih proteina, navode se abnormalnosti moždanog neurotrofnog faktora (BDNF), glijalnog neurotrofnog faktora (GDNF), faktor rasta epitela (EGF) i bazični faktor rasta fibroblasta

(bFGF).(2,52–54)

Zaključno se može reći da brojna istraživanja dovode u povezanost neurorazvojnu teoriju s neurodegenerativnom. Pritom se govori o svojevrsnoj međuigri u kojoj abnormalnosti u razvojnem procesu služe kao trigger za kasniju neurodegeneraciju. Obje ove teorije podupiru integraciju prikupljenih znanja i potakle su mnoge konstruktivne rasprave. Ne isključuju se međusobno, čak štoviše, podupiru jedna drugu, a preuzete pojedinačno do ekstrema, mogle bi ograničiti umjesto proširiti znanstveni uvid u etiologiju shizofrenije. (2,17,55)

Konačno, postoje navodi da je još krajem prošloga stoljeća predložen i progresivni razvojni mehanizam, u pokušaju da se ove dvije teorije integriraju. (34,35)

5. DISKUSIJA

Do sada navedene hipoteze i dokazi u ovome radu su mahom u korist neurodegeneracije tijekom shizofrenije. Većina autora se sa tom idejom uglavnom slaže i priznaje njenu eventualnu ulogu u etiologiji shizofrenije, navodeći poremećaje strukture moždanoga tkiva, prisutne u pojedinaца sa povećanim rizikom još prije nastupa prvih simptoma (3), ali mišljenja se razilaze kada je u pitanju shizofrenija kao degenerativni poremećaj u čitavome tijeku svoga trajanja. Što se tiče morfoloških promjena, istaknuta je činjenica da se smanjenje obujma sive tvari događa i u zdravih ljudi, a početak toga događaja se poklapa sa tipičnim nastupom shizofrenije: u dobi od 15-20 godine života. Stoga bi termin „neurodegeneracija“ mogao biti primjenjiv samo na događaje prije nastupa prvih simptoma, što nije uobičajena primjena toga termina.

Uzimajući pak u obzir sve ostale aspekte, najistaknutiji argument protiv mišljenja da je shizofrenija neurodegenerativno oboljenje su brojna istraživanja kognitivnih funkcija, čiji rezultati potvrđuju ne samo izostanak neurokognitivnoga pogoršanja, nego i ranije spomenuto poboljšanje ovih funkcija, sigurno prisutno barem nakon početnoga perioda u remisiji. Poboljšanje kliničkog stanja generalno nije rijetkost u cjelokupnome tijeku trajanja ovoga oboljenja. Štoviše, MRI slikovna proučavanja mozgovu ovih pacijenata ustanovila su poboljšanje općeg kliničkog stanja i simptoma, uočeno upravo tijekom nastupa velikih strukturalnih promjena u mozgu. (3,5,6)

Valja ovdje opet spomenuti i gliozu koja je glavni marker neurodegeneracije, a nikada nije sa sigurnošću potvrđena u pacijenata sa shizofrenijom. Osim glioze, postmortem histološka proučavanja mozgovu ovih pacijenata nikada nisu potvrdila niti druge oblike degeneracije neurona, ni promjene na staničnoj ili molekularnoj razini. (3,56) Postoje doduše navodi na

moguće postojanje mikroglioze i astrocitoze u mozgovima pacijenata sa shizofrenijom, iako su rezultati poprilično nejasni. Poteškoće u interpretaciji javljaju se s obzirom na činjenicu da u starijih pacijenata fiziološki možemo naći slične nalaze, ali te rezultate nikako ne bi trebalo zanemariti nego naprotiv dalje istraživati, a u nova istraživanja uključiti i mlađe pacijente.

(17,57)

Nadalje, uočeno je da je u CNS-u mnogih neurodegenerativnih poremećaja mozga, poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti, povećana razina Bcl-2 proteina. S obzirom na antiapoptotičku i trofičku, dakle neuroprotektivnu funkciju toga proteina, ovi nalazi su objašnjeni povećanjem regulacije kao odgovorom na vanjski poticaj, što bi u slučaju ovih kliničkih stanja bila potvrđena neurodegeneracija. U shizofreniji je pak pronađena smanjena razina Bcl-2, što opovrgava hipotezu da se ona može svrstati u ostale poremećaje neurodegenerativnoga tipa. (58)

Neki autori progresivne morfološke promjene mozga zbog nerazjašnjene prirode samih promjena i nepostojanja jasnih dokaza o toksičnom učinku same psihoze na moždano tkivo, pripisuju učinku terapije antipsihoticima. Taj stav podupiru sve brojnija istraživanja ovih lijekova na životinjama i ljudima. Osim toga, velik broj reverzibilnih faktora poput konzumacije alkohola, kanabisa, duhana, povećanih razina hormona stresa i manjak fizičke aktivnosti, smatra se zaslužnima za smanjenje mase moždanog tkiva odnosno povećanje volumena moždanih komora. (34,59,60)

U skladu s time se razvio i stav da treba prestati shizofreniju smatrati propadanjem mozga odnosno malignim procesom u svojoj osnovi. To je važno prvenstveno za kliničku skrb, jer takav stav razvija pesimizam i njime dolazi do otuđenosti zdravstvenih djelatnika prema pacijentima. Ove bi pacijente stoga trebalo promatrati kao da imaju povećanu sklonost za

razviti psihotičnu reakciju potaknutu različitim biološkim i socijalnim čimbenicima.

Vjerojatnost za razvitak težih simptoma je to veća, što je veće sveukupno opterećenje rizičnim čimbenicima. (34,61,62)

Općeprisutne strukturne promjene mozga u shizofreniji se generalno najčešće pripisuju nekom obliku neurodegeneracije. Tako su ih barem opisivali raniji teoretičari, koristeći izraz „degeneracija“ dok pojedini autori danas zagovaraju korištenje termina „neuroprogresija“ za opisivanje promjena mozga nakon nastupa bolesti, jer je danas sve više jasno da se ne radi niti o progresivnom gubitku neurona, niti o ireverzibilnom kliničkom propadanju karakterističnom za neurodegenerativna oboljenja u pravome smislu. (12,63)

6. ZAKLJUČAK

Usprkos povijesnim temeljima u originalnim Kraepelinovim postavkama shizofrenije, argumenti za neurodegenerativnu patologiju su ograničeni nedostatkom izravnih neuropatoloških i histopatoloških dokaza. Hipoteza neurodegeneracije u shizofreniji trebala bi biti poduprta biokemijskim mehanizmima koji objašnjavaju staničnu smrt u kontekstu ovog poremećaja, što uglavnom nije. Umjesto toga, takvi molekularni mehanizmi služe kao početni događaj u razvoju novih teorija, koje se u konačnici opet dovode u vezu sa nekim oblikom degeneracije. Iako ova bolest ima nekih sličnosti sa klasičnim neurodegenerativnim oboljenjima, u mnogočemu se od njih razlikuje. Prisutnost progresivnoga tijeka kojemu se potencijalno mogu pridružiti morfološke promjene, indirektno podržava ideju neurodegenerativne patofiziologije, kao i dokazi povezani sa trajanjem bolesti i učinkom terapije na njezin tijek. S druge pak strane, izostanak kognitivnih oštećenja u remisiji i u čitavome kliničkome tijeku shizofrenije ne podrazumijeva da je etiologija ove bolesti degenerativna, tim više što kognitivna oštećenja nisu progresivne prirode.

Zapravo nema izravnog dokaza ni da su neurorazvojne lezije podliježeći uzrok shizofrenije ili razvojnih abnormalnosti povezanih s njom. Iako postoje značajni neizravni dokazi, malo je izravnih koji potvrđuju neurodegenerativnu hipotezu (55). Neki od izravnih dokaza su svakako povišene razine dopamina koje potvrđeno uzrokuju smrt neurona, kao i opisane promjene u bijeloj tvari mozga.

Daljnja istraživanja su svakako potrebna da bi se odredilo postoji li aktivan period razvojnih ili degenerativnih promjena prije no što dođe do izražaja i dijagnoze sindroma. U svakom slučaju, važno je za same pacijente, članove obitelji, kliničare i širu javnost da ne shvaćaju pogoršanje koje pacijenti doživljavaju na duge staze, kao neophodan tijek bolesti. (34)

Danas dakle govorimo o mnogobrojnim mogućim teorijama u podlozi etiologije shizofrenije, od kojih su neke u većoj mjeri potvrđene od drugih. Nakon godina istraživanja, iznova se javljaju nove hipoteze koje pokušavaju objasniti određene aspekte razvoja ove bolesti. Brojne teorije se isprepliću i nadopunjavaju jedna drugu, tako da možemo govoriti o integrativnim teorijama. Ipak, većina drugih hipoteza ima neku poveznicu sa neurodegenerativnom teorijom shizofrenije.

7. SAŽETAK

Shizofrenija je psihijatrijski poremećaj nedovoljno razjašnjene etiologije.

Neurodegenerativna teorija temelji se na činjenici da je shizofrenija karakterizirana kroničnim i progresivnim procesima u živčanom sustavu koji su obilježeni biokemijskim promjenama, alteriranim histopatološkim nalazom, opadanjem moždanih funkcija te deterioracijom u ponašanju. Glavni dokaz ove teorije pružaju morfološke analize kojima se može dokazati redukcija volumena korteksa u brojnim regijama, te povećanje volumena ventrikula mozga. Što se tiče bijele tvari, uočena je redukcija u živčanim putevima koji spajaju prefrontalni i temporalni režanj. Mjerenja metodom fMRI ustanovila su slabiju globalnu povezanost moždanih struktura u pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na zdrave kontrole. Neurodegenerativna teorija često se povezuje s povišenim razinama dopamina koje dovode do inhibicije respiratornih enzima u mitohondrijima i time do staničnog oštećenja i smrti. Pored toga, također se povezuje s hipofunkcijom NMDA receptora i posljedičnom povišenom razinom glutamata koji djeluje egzotoksično i tako posreduje daljnjoj neurodegeneraciji. Kao najznačajnija kritika ove teorije uzimaju se rezultati brojnih istraživanja kognitivnih funkcija koji potvrđuju izostanak neurokognitivnoga pogoršanja, pa čak i poboljšanje u fazama remisije. Druga velika kritika je gliozna kao glavni marker neurodegeneracije, a nikada zapravo nije sa sigurnošću potvrđena u pacijenata sa shizofrenijom. U konačnici, neurodegenerativna teorija je povezana sa većinom drugih teorija u etiologiji shizofrenije. Važno je još istaknuti da povezanost neurorazvojne i neurodegenerativna teorije otvaraju novi progresivni razvojni model.

Ključne riječi: shizofrenija; etiologija; neurodegeneracija; neurorazvoj

SUMMARY

Schizophrenia is a psychiatric disorder of insufficiently clarified etiology. Neurodegenerative theory is based on the fact that schizophrenia is characterized by chronic and progressive processes in nervous system which are marked by the biochemical changes, altered histopathologic results, decline in brain functions and behavioral deterioration. Principal evidence of this theory is demonstrated by the morphometric analyses, which can prove volume reduction of cortex in many different brain regions, as well as enlargement of brain ventricles. As for the white matter changes, reduction in trajectories connecting prefrontal and temporal lobes has been observed. Measurements with the fMRI method have identified weaker global connectivity in patients with schizophrenia compared to healthy controls. Neurodegenerative theory is often connected with elevated levels of dopamine which in turn lead to inhibition of respiratory enzymes in mitochondria finally causing cell damage and death. This theory is also linked with hypofunction of NMDA receptors and consequentially raised levels of glutamate, a neurotransmitter which has an exotoxic effect and thus mediates further neurodegeneration. Results of numerous studies of cognitive function are taken as the most prominent critique of this theory. These studies confirm the absence of neurocognitive decline, even improvement in remission phase. Another significant critique is gliosis as the most important indicator of neurodegeneration, which has never been confirmed with certainty in patients with schizophrenia. Finally, neurodegenerative theory is connected with the majority of other theories in etiology of schizophrenia. It is also important to emphasize that connection of neurodevelopmental and neurodegenerative theories opens up a new progressive model.

Keywords: schizophrenia, etiology, neurodegeneration, neurodevelopment

8. LITERATURA

1. Aboitiz F, Cosmelli D. From Attention to Goal-Directed Behavior. Vol. 53, © 2009 Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009. 1689–1699 p.
2. 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.
3. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry*. 2009;63(3):196–201.
4. Rubeša G, Gudelj L, Kubinska N. Etiology of schizophrenia and therapeutic options. *Psychiatria Danubina* 2011;23(3):308–315.
5. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: An update. *Schizophr Res*. 2005;74(1):15–26.
6. Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull*. 1998;24(3):425–35.
7. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Ríos C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res*. 2006;31(10):1279–94.
8. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: White matter at the center stage. *Schizophr Bull*. 2014;40(4):721–8.
9. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. *Biol Psychiatry*. 2008;64(9):774–81.

10. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Miller P, JJ B, et al. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br J Psychiatry*. 2002;181(AUG.):138–43.
11. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49(1–2):1–52.
12. Palaniyappan L. Inefficient neural system stabilization: A theory of spontaneous resolutions and recurrent relapses in psychosis. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(6):367–83.
13. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: An anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1015–23.
14. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):133–43.
15. Malchow B, Keeser D, Keller K, Hasan A, Rauchmann BS, Kimura H, et al. Effects of endurance training on brain structures in chronic schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res [Internet]*. 2016;173(3):182–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.005>
16. Isaac C, Januel D. Neural correlates of cognitive improvements following cognitive remediation in schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Socioaffective Neurosci Psychol*. 2016;6(1):30054.
17. Pino O, Guílera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E.

- Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42(4):185–95.
18. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive brain change in schizophrenia: A prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):672–9.
 19. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Wateraux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: A meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994;151(10):1409–16.
 20. Birur B, Kraguljac NV, Shelton RC, Lahti AC. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder- A systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *npj Schizophr* [Internet]. 2017;3(1):1–14. DOI: 10.1038/s41537-017-0013-9
 21. Bartzokis G, Lu PH, Amar CP, Raven EP, Detore NR, Altshuler LL, et al. Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: Differential impact on white matter myelination trajectory. *Schizophr Res*. 2011;132(1):35–41.
 22. Kochunov P, Williamson DE, Lancaster J, Fox P, Cornell J, Blangero J, et al. Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan. *Neurobiol Aging*. 2012;33(1):9–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.014>
 23. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(21):8174–9.

24. Wright SN, Kochunov P, Chiappelli J, McMahon RP, Muellerklein F, Wijtenburg SA, et al. Accelerated white matter aging in schizophrenia: Role of white matter blood perfusion. *Neurobiol Aging*. 2014;35(10):2411–8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.016
25. Milanovic SM, Thermenos HW, Goldstein JM, Brown A, Gabrieli SW, Makris N, et al. Medial prefrontal cortical activation during working memory differentiates schizophrenia and bipolar psychotic patients: A pilot fMRI study. *Schizophr Res*. 2011;129(2–3):208–10.
26. Hägele C, Schlagenhaut F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, Birmpohl F, et al. Dimensional psychiatry: Reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(2):331–41.
27. Argyelan M, Ikuta T, Derosse P, Braga RJ, Burdick KE, John M, et al. Resting-state fMRI connectivity impairment in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):100–10.
28. Abi-Dargham A. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(SUPPL. 1).
29. Ben-Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P. Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition : implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. 2004;67:1965–74.
30. Olney JW, Farber NB. Glutamate Receptor Dysfunction and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):998–1007.
31. Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. Oxidative stress

- involvement in schizophrenia pathophysiology: A review. *Encephale*. 2006;32(2):244–52.
32. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999;122(4):593–624.
 33. Boyajyan AS, Chavushyan AS, Zakharyan R V., Mkrtchyan GM. Markers of apoptotic dysfunctions in schizophrenia. *Mol Biol*. 2013;47(4):587–91.
 34. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1363–72.
 35. Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell’Osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2013 Apr 5;42:63–70.
 36. 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.
 37. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2014;48:277–86.
 38. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258–70. DOI: /10.1016/S2215-0366(14)00122-9
 39. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):317–28. DOI: 10.1038/s41582-019-

40. Agorastos A, Bozikas VP. Gut microbiome and adaptive immunity in schizophrenia. *Psychiatriki*. 2019;30:189–90.
41. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(4):260–70.
42. Zhao Q, Elson CO. Adaptive Immune Education by Gut Microbiota Antigens. *Immunology*. 2018;May; 154(1):28–37.
43. Karlsgodt KH, Niendam TA, Bearden CE, Cannon TD. White Matter Integrity and Prediction of Social and Role Functioning in Subjects at Ultra-High Risk for Psychosis. *Biol Psychiatry*. 2009;66(6):562–9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.03.013
44. Gharaibeh WS, Rohlf FJ, Slice DE, DeLisi LE. A geometric morphometric assessment of change in midline brain structural shape following a first episode of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48(5):398–405.
45. Lane A, Kinsella A, Murphy P, Byrne M, Keenan J, Colgan K, et al. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med*. 1997;27(5):1155–64.
46. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1080–92.
47. Fearon P, Lane A, Airie M, Scannell J, McGowan A, Byrne M, et al. Is reduced dermatoglyphic a-b ridge count a reliable marker of developmental impairment in schizophrenia? *Schizophr Res*. 2001;50(3):151–7.

48. Scutt LE, Chow EWC, Weksberg R, Honer WG, Bassett AS. Patterns of dysmorphic features in schizophrenia. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 2001;105(8):713–23.
49. Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, et al. Altered Distribution of Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphate—Diaphorase Cells in Frontal Lobe of Schizophrenics Implies Disturbances of Cortical Development. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(3):169–77.
50. Anderson SA, Volk DW, Lewis DA. Increased density of microtubule associated protein 2-immunoreactive neurons in the prefrontal white matter of schizophrenic subjects. *Schizophr Res.* 1996;19(2–3):111–9.
51. Salleh MR. The genetics of schizophrenia. *Malaysian J Med Sci.* 2004;11(2):3–11.
52. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(26):15718–23.
53. Barbeau D, Liang JJ, Robitaille Y, Quirion R, Srivastava LK. Decreased expression of the embryonic form of the neural cell adhesion molecule in schizophrenic brains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(7):2785–9.
54. Vawter MP, Usen N, Thatcher L, Ladenheim B, Zhang P, VanderPutten DM, et al. Characterization of human cleaved N-CAM and association with schizophrenia. *Exp Neurol.* 2001;172(1):29–46.
55. McClure RK, Lieberman JA. Neurodevelopmental and neurodegenerative hypotheses of schizophrenia: A review and critique. *Curr Opin Psychiatry.* 2003;16(SUPPL. 2):15–

- 28.
56. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1661–70.
57. Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for neuropathology: Gliosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;69(2):134–9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.027
58. Jarskog LF, Gilmore JH, Selinger ES, Lieberman JA. Cortical Bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48(7):641–50.
59. Navari S, Dazzan P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med*. 2009;39(11):1763–77.
60. Moncrieff J, Leo J. A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med*. 2010;40(9):1409–22.
61. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: A concept in search of research. *Psychiatr Serv*. 2005;56(6):735–42.
62. Bellack AS. Scientific and consumer models of recovery in schizophrenia: Concordance, contrasts, and implications. *Schizophr Bull*. 2006;32(3):432–42.
63. Andreasen NC, Iowa P. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):409–15.

9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Rijeci, 22. 12. 1993. Djetinjstvo sam proveo na Krku, u Omišlju gdje su moji roditelji doselili prije mog rođenja. Osnovnu sam školu također pohađao u Omišlju, područni odjeljak matične škole "Fran Krsto Frankopan" iz Krka.

U tom sam periodu položio i četiri razreda riječke osnovne glazbene škole Ivana Matetića Ronjgova za klavir. Klavir nikada nakon toga nisam nastavio svirati, ali mi je znanje osnova muzičke teorije poslužilo za veliku ljubav koja se razvila i održala sve do danas, prema drugome instrumentu – gitari.

S obzirom na odličan uspjeh postignut u osnovnoj školi, upisao sam Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci i u posljednjim godinama školovanja počeo ozbiljnije razmišljati o psihološkom usmjerenju svoga budućeg profesionalnog života.

Shvatio sam da je psihijatrija ono što želim i odlučio upisati studij medicine. Prvi put na žalost nisam ostvario uspjeh na maturi dovoljan za upis, pa sam prvu godinu akademskog obrazovanja proveo u Zagrebu, na nastavničkom studiju kemije i biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu. Tamo sam proširio potrebna znanja i iduće godine ponovio maturu sa uspjehom dovoljnim za upis studija medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.

Tijekom studija sam bio više ili manje aktivan u studentskom životu, sudjelujući u projektima koji su se ticali uglavnom mentalnog zdravlja (Tjedan mozga, kampanja protiv stigmatizacije psihijatrijskih bolesnika), ali i drugih tema (kongres o seksualnom zdravlju, kongres hitne medicine, razmjena sa makedonskim studentima).

Tijekom srednjoškolskog obrazovanja, proveo sam 10 mjeseci na razmjeni u Njemačkoj, nakon čega sam stekao solidno poznavanje jezika, a još u prvim razredima osnovne škole sam išao na sate engleskoga, tako da se danas jako dobro njime koristim.

Muzika mi je važan dio života, pa sam osim pohađanja brojnih vokalno-instrumentalnih radionica, već treću godinu zaredom član fakultetskoga zbora Axis.

Vozačku dozvolu imam od 2017.