

# Neurobiologija shizofrenije

## *Neurobiology of Schizophrenia*

ALEKSANDAR SAVIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za dijagnostiku i intenzivno liječenje, Odjel za prve psihotične poremećaje, Zagreb; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** \_\_\_\_ Složena priroda poremećaja iz spektra shizofrenije nije dopustila nastanak jednostavnih objedinjenih bioloških modela koji bi objasnili točan mehanizam nastanka. Unatoč tome, od samih početaka konceptualizacije tih poremećaja identificirane su jasne strukturne promjene mozga oboljelih s općenitim gubitkom volumena i proširenjem moždanih komora, koje su pokazivale i longitudinalnu dinamiku te imale određenu prediktivnu vrijednost. Neke od navedenih promjena volumena sive tvari povezuju se i sa specifičnim domenama simptoma. Iako postoji više neurokemijskih teorija psihotičnih poremećaja, teorija dopaminske disfunkcije (hiperdopaminergije) u mezolimbickom putu i dalje se smatra dominantnom i objašnjava nastanak pozitivnih simptoma psihoze te terapijski učinak lijekova koji blokiraju dopaminske D2 receptore. Glutamatna teorija koja se zasniva na mogućoj disfunkciji glutamatnih NMDA receptora te upalna teorija shizofrenije objašnjavaju određene mehanizme koji mogu prethoditi dopaminskoj disfunkciji kao „konačnome zajedničkom putu“ u psihozu. Ništa ne pokazuje složenost prirode poremećaja koliko podaci o genskim lokusima povezanim s rizikom za nastanak shizofrenije. Istraživanja su, u skladu s općeprihvaćenim poligenskim modelom poremećaja, identificirala više od 100 lokusa povezanih s rizikom, među kojima i one koji kodiraju bitne komponente dopaminske i glutamatne neurotransmisije. Zanimljivo je da snažnu povezanost pokazuju lokusi na 6. kromosomu vezani uz sustav uključen u imuni odgovor, potvrđujući na taj način i značajno mjesto upalne teorije shizofrenije. Upalna teorija promatra intrauterine infekcije, ali i kasnije infekcije, kao udarce koji na podlozi postojeće vulnerabilnosti sustava dovode do njegove disfunkcije i nastanka poremećaja. Prema većini prihvaćenih modela, osnova za nastanak poremećaja postoji prenatalno te s naknadnim „udarcima“ tijekom života dovodi do javljanja poremećaja.

**KLJUČNE RIJEČI:** shizofrenija, psihoza, neuroanatomija, dopamin, glutamat, upalna teorija

**SUMMARY** \_\_\_\_ The complexity of disorders in the schizophrenia spectrum thwarted the emergence of simple unified biological models that would explain the concrete mechanism of their occurrence. However, from the inception of the disorders, distinct structural changes have been identified in patients' brains. We see an overall loss of volume and enlargement of the cerebral ventricles, which also showed a longitudinal dynamic with certain predictive value. Some volume changes in the gray matter are also associated with specific symptoms. Although several neurochemical theories of psychotic disorders exist, the theory of dopamine dysfunction (hyperdopaminergia) in the mesolimbic pathway still dominates and explains the emergence of positive symptoms of psychosis and the therapeutic effect of dopamine D2 receptor blockers. The glutamate theory based on the possible dysfunction of glutamate NMDA receptors, and the inflammatory theory explain certain mechanisms that may precede dopamine dysfunction as the “final common path” to psychosis. Nothing displays the complexity of the disorder as much as data on gene loci as a risk for developing schizophrenia. Research, in accordance with the generally accepted polygenic model of the disorder, has identified more than 100 risk-related loci, including those encoding essential components of dopamine and glutamate neurotransmission. It is interesting that loci on the 6th chromosome associated with immune response confirm the inflammation model. It sees ITUs and other infections as blows to the already vulnerable system that leads to dysfunction and the emergence of disorders. According to accepted models, disorders exist prenatally and circumstances in life bring about its emergence.

**KEY WORDS:** schizophrenia, psychosis, neuroanatomy, dopamine, glutamate, inflammatory theory



Shizofrenija kao složen psihijatrijski poremećaj, ili kao što to i prve konceptualizacije tvrde spektar poremećaja, dobar je primjer kauzalne i kliničke heterogenosti koju nerijetko susrećemo u psihijatriji. Upravo takva heterogenost koja omogućava da broj barem donekle različitih bioloških procesa ima jedan zajednički klinički ishod, razlog je zašto su brojna pitanja o neurobiologiji shizofrenije ostala neodgovorena ili samo djelomično odgovorena. Nakon početnog zanosa biološkim teorijama ta nemogućnost formiranja jasnih i definitivnih modela bolesti, koji bi rezultirali objektiviziranim dijagnostičkim instrumentima, dovela je do zamora biološke psihijatrije i skepticizma prema mo-

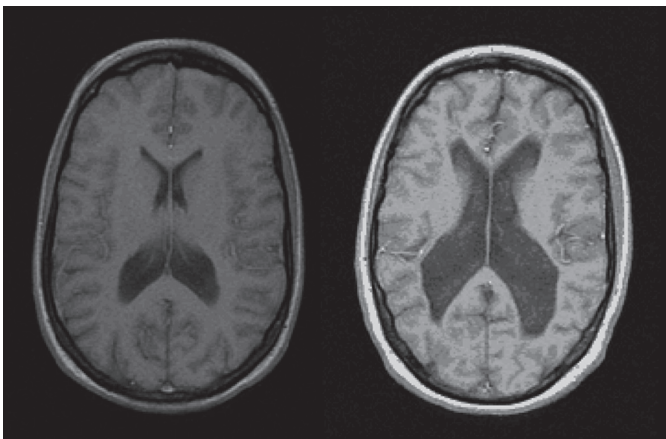
gućnosti da nam biološki pristup da upotrebljive konačne odgovore na pitanja o etiologiji i mehanizmima poremećaja iz spektra shizofrenije. Skepticizam je produbio i neuspjeh kod pokušaja prevođenja teorijski relativno robustnih modela poremećaja, poput glutamatne teorije, u učinkovite kliničke intervencije. Ostali smo tako još uvijek unatoč svom napretku u istraživanju bioloških procesa i bez objektivnih bioloških biljega koji bi bili primjenjivi u kliničkoj praksi, bilo za dijagnosticiranje poremećaja ili predviđanje njezina tijeka i ishoda. U novije se doba taj zamor biološke psihijatrije u istraživanju ipak postupno nadilazi zahvaljujući metodološkom napretku i nastanku složenih prediktivnih

modela koji poštuju multifaktorijalnu prirodu poremećaja iz spektra shizofrenije.

## Neuroanatomija shizofrenije

U razdoblju prvih modernih konceptualizacija poremećaja koji će postati poznat pod imenom shizofrenije, uočena deterioracija kognicije dovela je do uporabe naziva *dementia praecox*, ali slijedom toga i do očekivanja da će se naći konkretan i jednostavan biološki supstrat toga pretpostavljeno neurodegenerativnog procesa. Međutim, isto se nije ostvarilo pa je shizofrenija postala povezana s velikim brojem uočenih difuznih neuroanatomskih promjena koje su ukazivale i na vjerojatnu neurorazvojnu prirodu poremećaja (1). Iako nedostaju robustni modeli koji bi u potpunosti opisali mehanizme toga neurorazvojnog poremećaja, učestalo su dokazane neuropatološke promjene vidljive u prefrontalnom režnju, talamusu, hipokampusu, bazalnim ganglijima i dijelovima temporalnog režnja, ali i malom mozgu, prednjemu cingularnom korteksu i stražnjemu parijetalnom korteksu (2 – 4), čime bi se mogla objasniti i složena klinička prezentacija poremećaja. *Post mortem* i strukturna neuroslikovna istraživanja mozga onih s dijagnozom shizofrenije pokazala su općeniti gubitak volumena s proširenjem moždanih komora (2, 5). Slika 1. pokazuje usporedbu monozigotnih blizanaca od kojih je jednome dijagnosticirana shizofrenija. Štoviše, uočena je i dinamika proširenja lateralnih i treće komore odmicanjem bolesti (6), dopuštajući tako mogućnost da se unatoč jasnome neurorazvojnom karakteru poremećaja ne može isključiti niti neurodegenerativni model nakon prve epizode psihoze. Neke od navedenih promjena volumena sive tvari povezuju se i sa specifičnim domenama simptoma, kao što je slučaj s gubitkom volumena talamusa, gornjega i srednjega temporalnog režnja s negativnim simptomima,

**SLIKA 1.** Povećanje moždanih komora kod diskordantnih monozigotnih blizanaca na T2 snimci



Desno je prikazan blizanac s dijagnozom shizofrenije. Uporabu slike odobrio je dr. Marco Picchioni.

te strukturnim abnormalnostima talamusa, malog mozga, hipokampusa, striatuma prednjega cingularnoga korteksa i nekih drugih regija s izvršnim funkcijama (7). U shizofreniji nisu nađene patognomonične promjene poput specifičnih fibrila u određenim neurodegenerativnim stanjima, ali opisana je niska neuronalna gustoća, kao i promjene piramidalnih neurona koje mogu ukazivati na promjene sinapsi (2, 8). Iako rjeđe spominjane u kontekstu shizofrenije, promjene hipokampusa jedne su od najčešće repliciranih te se nalazi smanjen volumen, redukcija broja stanica, ali i redukcija njihove veličine, te poremećaj rasporeda piramidalnih stanica u hipokampusu (8, 9).

Osim promjena u sivoj tvari, globalnu narav promjena u shizofreniji potvrđuju i uočene promjene u bijeloj tvari, iako konzistentno u manjem stupnju nego je to slučaj sa sivom (7). Promjene u bijeloj tvari postaju izraženije u kasnijim stadijima bolesti, a opisana je redukcija u frakcijskoj anizotropiji, kao mjeri koherentnosti mijeliniziranih putova, u većini značajnih mijeliniziranih putova, kao što su gornji i donji longitudinalni fascikulus, uncinatni fascikulus, te cingularnog snopa (7). Kao i u slučaju promjena u sivoj tvari, i promjene u mijeliniziranim putovima mogu ukazivati na složenu kliničku sliku i zahvaćenost brojnih funkcija u poremećajima iz spektra shizofrenije.

Ako promatramo longitudinalni razvoj opisanih neuroanatomskih promjena, promjene volumena mozga uočene su i prije javljanja prvih simptoma psihoze, a nastavljaju se razvijati u značajnijoj mjeri u periodu prve epizode psihoze i nakon nje (7, 10). Čini se da se značajnije promjene javljaju ipak nakon početka psihoze, a postoji i veza s nekim antipsihoticima, no i s brojem kasnijih relapsa poremećaja (7, 11). Najznačajnije promjene sive tvari u prvoj epizodi psihoze opisane su u frontalnom i temporalnom režnju, uključujući već spomenuti prednji cingularni korteks, gornju temporalnu vijugu, ali i inzulu, a osim promjena u sivoj tvari, opisane su i promjene bijele tvari koje ukazuju na moguće aksonalno oštećenje u uncinatnom i arkuatnom fascikulu (7). Osim njihove promjene kroz vrijeme, opisana je i veza neuropatoloških promjena sa specifičnim ishodima poput psihosocijalnog funkcioniranja, a istraživanje pokazuje da volumen desne komore te lijevoga hipokampusa i temporalnog režnja objašnjavaju 27 % ishoda poremećaja. Stoga ne čudi da su neko vrijeme zaboravljene neuropatološke promjene ipak našle svoje mjesto u novim složenijim prediktivnim modelima.

## Neurotransmitterske teorije shizofrenije

### Dopamin

Prva neurotransmitterska, ali i danas dominantna biološka teorija shizofrenije, svakako je dopaminska teorija, velikim dijelom i zato što sve danas dostupne farmakološke intervencije primarno djeluju putem regulacije dopaminske

neurotransmisije. Razumijevanje uloge dopaminskog sustava i njegove disfunkcije u shizofreniji prošlo je kroz nekoliko faza, a začetak prve teorije možemo smjestiti u opservaciju da su prvi antipsihotici mijenjali dopaminsku neurotransmisiju, kao i to da su amfetamini povećavali dostupnost monoamina te mogli uzrokovati psihotične simptome (12). Kristaliziranje prve dopaminske teorije shizofrenije u konačnici je ipak povezano s otkrićem da je učinkovitost antipsihotika izravno vezana uz njihovu sposobnost blokiranja dopaminskih receptora (12, 13). Slijedom navedenog, prva je teorija psihozu zamislila kao poremećaj karakteriziran pojačanom dopaminskom neurotransmisijom na dopaminskim receptorima koju bi se moglo regulirati njihovim blokiranjem. Rezultati istraživanja su, međutim, uskoro doveli u pitanje prvu teoriju jer su ukazivali na to da hiperdopaminergija nije redovito prisutna, a potvrdili su i iznimnu kliničku učinkovitost klopazina koji ima mali afinitet za dopaminske D2 receptore. Uzevši sve te nedosljednosti u obzir, naknadne verzije dopaminske teorije postulirale su regionalno specifične promjene dopaminske neurotransmisije sa subkortikalnom hiperdopaminergijom (striatum, mezolimbčki put) koja bi uzrokovala pozitivne simptome (deluzije, halucinacije), ali i prefrontalnom hipodopaminergijom koja bi bila u podlozi negativnih simptoma te bi mogla i utjecati na subkortikalnu dopaminergičku neurotransmisiju (12 – 15).

Iako i dalje dominantna, dopaminska je teorija doživjela i naknadne modifikacije kako bi bolje objasnila složenu prirodu poremećaja, ali i složeni klinički izražaj i koncept spektra psihoze koji nadilazi shizofreniju. Nove verzije dopaminske teorije i dalje navode promjene dopaminergičke neurotransmisije u mezolimbickom putu, ali predlažu brojne različite mehanizme koji bi mogli dovesti do takve hiperdopaminergije kao konačnoga zajedničkog puta u psihozu (12). Osim toga, nove verzije predlažu i pomicanje fokusa s dopaminskih receptora na presinaptičku kontrolu dopaminske neurotransmisije, pri čemu dolazi do pojačanog nakupljanja dopamina u presinaptičkim završecima i veće sklonosti njegovu otpuštanju, čak i nakon slabijih signala (12). Postaje jasna i specifična uloga drugih dopaminskih receptora kao što je D1 u prefrontalnom korteksu, ali i D3 receptora čija je uloga potvrđena u različitim kognitivnim i socijalnim funkcijama, čime se otključavaju i nove mete za psihofarmakološke intervencije (15).

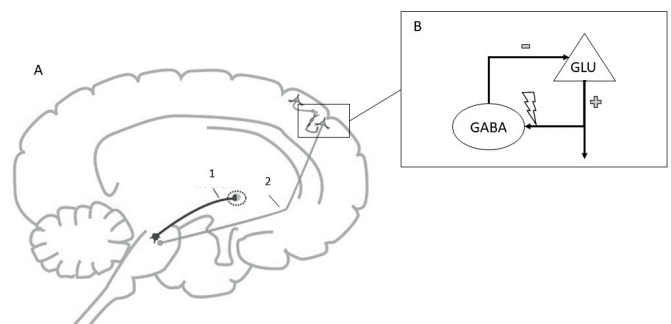
### Glutamat

Već u samom početku formiranja dopaminskog modela objašnjavanja poremećaja iz spektra shizofrenije uočeni su nedostaci koje se nije moglo korigirati malim modifikacijama spomenutog modela. Spojevi koji su djelovali kao antagonisti glutamatnih N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, kao što su ketamin i fenciklidin, izazivali su pozitivne simp-

tome psihoze, a promjene glutamatergičkih krugova u mozgu osoba kojima je dijagnosticirana shizofrenija identificirane su *post mortem* (16). Redukcija u veličini dendrita, aksona i tijela piramidalnih glutamatergičkih neurona nađena je u korteksu oboljelih, a istraživanja su ukazala i na promjene razine glasnike RNK i proteina za podjedinice NMDA receptora u prefrontalnom korteksu, identificirajući disfunkciju NMDA receptora kao osnovu glutamatnog modela shizofrenije (16). Istraživanja blokade tih receptora pokazala su porast razine glutamata, ali i dopamina, a spektroskopska istraživanja oboljele populacije potvrđuju porast razine glutamata u različitim regijama među kojima je i striatum, omogućavajući povezivanje te teorije s dominantnom dopaminskom teorijom (slika 2.).

Jedna od teorija koja bi uspjela objasniti do sada navedeno jest teorija o specifičnoj disfunkciji NMDA receptora na inhibitornim GABA interneuronima u prefrontalnom korteksu, što bi dovelo do pojačane glutamatergičke neurotransmisije koja bi mogla objasniti uočene promjene u frekvenciji oscilacija u shizofreniji te promjene kognitivnih funkcija, ali zbog projekcija k nižim centrima i do konačne hiperdopaminergije u mezolimbickom putu (17). Zanimljivo je da je disfunkcija NMDA receptora pretpostavljena i u hipokampusu s posljedičnim hiperglutamatergičkim stanjem te također mogućim posljedičnim porastom dopaminergičke mezolimbčke neurotransmisije. Promjene glutamatergičkih putova, specifično u prefrontalnom korteksu, ali i drugdje kako vidimo iz modela koji uključuju hipokampus, mogle bi objasniti uočene patoanomske

**SLIKA 2.** Mezolimbčki dopaminergički put i lokalni ekscitatorno-inhibitorni neuralni krug



Panel A pokazuje mezolimbčki dopaminergički put (1) čija se hiperaktivnost pretpostavlja kao osnova nastanka pozitivnih simptoma shizofrenije i koji je glavni cilj antipsihotika koji reguliraju aktivnost na D2 receptorima, uz glutamatergičku projekciju piramidnih neurona iz korteksa (2) koja ekscitacijskim djelovanjem može potaknuti mezolimbčki dopaminergički put.

Panel B prikazuje model lokalnoga ekscitatorno-inhibitornog neuralnog kruga (piramidalna glutamatna živčana stanica i inhibitorni GABA interneuron) čija bi disfunkcija mogla dovesti do pojačane glutamatergičke neurotransmisije distalno. Pretpostavljena disfunkcija glutamatnih NMDA receptora na inhibitornom interneuronu smanjuje inhibitorni signal i dovodi do pojačane glutamatergičke aktivnosti koja se može projicirati prema dopaminskim neuronima. Prilagođeno prema ref. 17.

promjene tih regija kod osoba s dijagnozom shizofrenije.

### **Serotonin**

Iako se za gotovo sve neurotransmitterske sustave može pretpostaviti disfunkcija koja bi dovela do psihoze, vrijedi svakako spomenuti još i moguće promjene serotonergičke neurotransmisije jer većina novijih antipsihotika utječe i na serotoninske receptore. Moguću ulogu serotonergičke neurotransmisije u nastanku određenih simptoma psihoze potvrđuje i učinak halucinogena, a selektivna blokada serotoninskih 2A (5HT<sub>2A</sub>) receptora pri aplikaciji LSD-a uklanja neke učinke te psihoaktivne tvari (18). Povećana aktivnost na 5HT<sub>2A</sub> receptorima može dovesti do pojačane glutamatergičke neurotransmisije, pa tako posredno i do povišene dopaminergičke mezolimbike neurotransmisije. U skladu s navedenim, pokazalo se da blokada spomenutih 5HT<sub>2A</sub> receptora može biti učinkovita u liječenju psihotičnih simptoma u Parkinsonovoj bolesti i demencijama (19).

### **Upalna teorija shizofrenije**

Infekcije kod majke tijekom trudnoće (virusne, bakterijske ili paraziti poput *Toxoplasma gondii*) prepoznate su kao rizični čimbenik za kasniji nastanak shizofrenije kod ploda (20), pa je moguća uloga upalnog odgovora na infekciju već dugo ugrađena u takozvani upalni model shizofrenije. Kod određene skupine osoba sa shizofrenijom dokazana je anamneza upala te specifični indikatori upale u krvi, likvoru i središnjemu živčanom sustavu, kao što su citokini, upalne stanice i protutijela (21). Analize prisutnosti citokina u perifernoj krvi i likvoru našle su povećanu koncentraciju proinflatornih citokina kod osoba s prvom epizodom psihoze i tijekom relapsa (22). Sukladno tome, ispitivanja moguće terapijske uloge protuupalnih lijekova u shizofreniji pokazala su obećavajuće rezultate u redukciji psihopatoloških fenomena, osobito kod onih kod kojih su bili inicijalno prisutni biljezi upale. Povišena razina upalnih interleukina, kao što su IL-6 i IL-1 $\beta$ , uočena je prema istraživanjima ne samo u akutnoj psihozi nego i kod nekih osoba sa stanjem povišenoga kliničkog rizika za razvoj psihoze te korelira s određenim psihopatološkim domenama i rizikom za nastanak psihoze.

Unatoč ne uvijek identičnim rezultatima istraživanja te specifičnim metodološkim problemima, upalni model vulnerabilnost-stres stekao je značajnu podršku (vulnerabilnost-stres-upala) (23). Taj je model već prihvaćen model primarne vulnerabilnosti i stresa, koji može služiti kao okidač psihotičnog procesa, uključio i upalu kao dodatni čimbenik. Na podlozi određenoga genetskog rizika, koji može uključivati i polimorfizme gena za citokine (npr. IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) koji su u metaanalizama povezani s povišenim rizikom za nastanak shizofrenije, prenatalne maternalne infekcije mogle bi predstavljati „prvi udarac“

koji utječe na migraciju neurona. Naknadni „udarci“ poput stresa mogu dovesti do porasta upalnih parametara te posljedično i do porasta kinureninske kiseline koja utječe na NMDA receptore, pa i na hiperdopaminergiju kao „konačni zajednički put“ u psihozu.

Upalni model nastanka shizofrenije mogao bi biti i način da se poveže gastrointestinalni sustav sa zbivanjima u središnjemu živčanom sustavu. Poznato je da postoji složena komunikacija probavnog sustava sa središnjim živčanim sustavom koja se odvija i putem imunog sustava. Većina čimbenika rizika za nastanak shizofrenije utječe i na mikrobiotu pa je teško reći radi li se o slučajnome istodobnom učinku ili medijatorskoj ulozi. Istraživanja su u svakom slučaju pokazala specifične promjene probavnog mikrobioma u shizofreniji, ali i mogućnost utjecaja na određene mentalne funkcije transplantacijom istog u životinjske modele (24). Probavni mikrobiom utječe na funkcioniranje krvno-moždane barijere, ali njegove promjene mogu utjecati i na mitohondrije i gliju u mozgu, utječući tako potencijalno putem više različitih mehanizama na imuni odgovor u mozgu.

### **Genetika shizofrenije**

Već u razgovoru o upalnoj teoriji nastanka shizofrenije spomenulo se polimorfizme više gena za citokine kao čimbenike rizika za nastanak shizofrenije. Štoviše, polimorfizam glavnog sustava tkivne podudarnosti (MHC) na kromosomu 6 izrazito je povezan s povišenim rizikom za razvoj shizofrenije. Ta informacija o povezanosti većeg broja različitih genskih lokusa s rizikom za razvoj shizofrenije ukazuje odmah na početku rasprave o toj temi na to da su rane ideje o mogućoj monogenskoj ili oligoklonskoj podlozi poremećaja morale biti brzo odbačene. Danas je prihvaćen složeni poligeniski model shizofrenije koji ipak ne mijenja činjenicu da se radi o poremećaju sa značajnom nasljednom komponentom.

Veći udio slučajeva sa shizofrenijom u određenim obiteljima te porast prevalencije od 1 % u općoj populaciji do skoro 50 % u paru monozigotnih blizanaca, od kojih jedan ima shizofreniju, ukazivalo je na nasljednost poremećaja, a metaanaliza blizanačkih studija pokazala je genetski utjecaj od 81 % u shizofreniji (25). Rizik za razvoj shizofrenije zadržavao se čak i ako bi djeca s genetskim opterećenjem za shizofreniju bila usvojena u obitelji u kojima nije bilo poremećaja iz tog spektra niti značajnijih traumatskih događaja tijekom razvoja. Pokušaji definiranja dijelova DNK koji nose rizik za nastanak shizofrenije nisu rezultirali ranim uspjesima niti rezultatima koje bi bilo lako replicirati, a pristup koji je istraživao gene kandidate doveo je do identificiranja nekih u literaturi prilično poznatih gena bitnih za regulaciju neurotransmisije, ali i drugih procesa, kao što su neuregulin 1 (NRG1) i DISC1, iako su nastavljeni prijevori o točnim mehanizmima kojim bi

produkti tih gena mogli utjecati na nastanak poremećaja. Za razliku od starijih pristupa, asocijacijske studije koje su potpuno empirijski promatrane genom (engl. *genom-wide association studies* – GWAS) u potrazi za vezom između uobičajenih genomskih varijanti i poremećaja ukazale su na rezultate koje se konačno uspjelo replicirati (25). Te su studije identificirale veliki broj lokusa osjetljivosti na razvoj shizofrenije (jedna od studija identificirala je 108 takvih lokusa) s malim pojedinačnim učinkom (26). Neki od tih nalaza potvrdili su značaj dopaminske i glutamatne neurotransmisije jer se povezanost našla i za dopaminski D2 receptor, kao i za nekoliko gena bitnih za glutamatnu neurotransmisiju i sinaptičku plastičnost, ali kao što je i navedeno, jedan od najjačih signala dobiven je za glavni sustav tkivne podudarnosti (MHC) na 6. kromosomu. Naknadna istraživanja pokazala su da je povezanost MHC lokusa i shizofrenije velikim dijelom bazirana na alelima komponente 4 sustava komplementa (C4) te da ti aleli utječu na izražaj C4A i C4B u mozgu, kao i da povezanost sa shizofrenijom ovisi o izražaju C4A (25). Bitno je napomenuti i da dio lokusa nije pozicioniran u samim genima, odnosno dijelovima koji se prepisuju, nego vrlo vjerojatno u regulatornim regijama.

Uzevši sve do sada poznate rezultate o povezanosti specifičnih promjena genoma i nastanka shizofrenije, jasno je da se radi o poligenomskom poremećaju čiji rizik čini sumacija brojnih uobičajenih genetičkih varijanti s malim pojedinačnim doprinosom te neuobičajenih penetrantnijih genetskih varijanti sa značajnijim doprinosom. U skladu s tim, značaj pojedinih od tih varijanti u predikciji mogućeg nastanka poremećaja je zanemariv, ali rezultat poligenog rizika (engl. *polygenic risk score* – PRS) kao ukupnost svih varijanti prisutnih kod jedne individue nudi nešto više informacija, iako još uvijek ne na razini koja bi opravdala uporabu u kliničkoj praksi.

## Noviji modeli istraživanja neurobiologije shizofrenije i prediktivni modeli

Iako nije moguće u ovako kratkom pregledu pokriti sve aspekte neurobiologije shizofrenije, kao ni metode i modele njezinog istraživanja, bitno je spomenuti kako je unaprjeđenje funkcijskih neuroslikovnih metoda pomoglo potvrditi određene starije teorijske modele, ali također i otvoriti nove prozore u svijet mehanizama psihoze i shizofrenije. Osobito su neinvazivne metode poput funkcijske magnetske rezonancije (engl. *functional magnetic resonance imaging* – fMRI) s mogućnošću istraživanja funkcijske povezanosti svakog vokselu u mozgu doprinijele stvaranju novih uvida. Jedan od učestalo potvrđenih obrazaca promjene funkcijske povezanosti u shizofreniji i spektru psihoze jest pojačana funkcijska povezanost talamusa sa senzoričkom korom te istodobno smanjena povezanost s frontalnim re-

gijama, ali i malim mozgom i određenim subkortikalnim jezgrama (27). Načelno je pokazano i da je u shizofreniji manja sklonost pojačanim funkcijskim vezama unutar integriranih funkcijskih moždanih mreža (npr. *default mode mreža*), odnosno manja sklonost stvaranju čvrstih funkcijskih veza unutar takve mreže, što je fenomen koji korelira i s određenim psihometrijskim varijablama (28). Kao i strukturne promjene, i promjene funkcijske povezanosti pokazale su prediktivnu vrijednost u stanjima povećanog rizika za nastanak psihoze.

Istraživanja neuralnih mehanizama koji bi se mogli nalaziti u podlozi takvih promjena u funkcijskim vezama olakšana su i nastankom *in silico* modela izmijenjenog ekscitacijsko-inhibicijskog balansa u lokalnoj mreži čije se posljedice mogu računalno modelirati do zapanjujuće razine točnosti te i previdjeti, odnosno objasniti fenomene koje vidimo u funkcijskim neuroslikovnim istraživanjima. Obogaćeni i farmakološkim intervencijama koje izazivaju specifične promjene neurotransmisije (npr. aplikacija ketamina koji utječe na glutamatnu neurotransmisiju), takvi složeni modeli istraživanja nude dodatne mogućnosti u otkrivanju svih elemenata složenoga patofiziološkog mehanizma u podlozi psihoze (29).

Neovisno o svim spomenutim sofisticiranim metodama istraživanja, neki od zadnjih predloženih modela za predikciju tranzicije iz stanja povišenog rizika za psihozu u pravi psihotični poremećaj, odnosno identificiranje onih s povišenim rizikom koji će razviti psihozu, koristili su ne funkcijske, nego strukturne promjene mozga te rezultat poligenog rizika. Sekvencijska integracija tih podataka s kliničkim varijablama pokazala je točnost od 85,9 %, pokazujući ponovno značaj bioloških varijabli u objašnjavanju poremećaja iz spektra shizofrenije, ali i za predikcije ishoda tih stanja (30).

## Zaključak

Poremećaji iz spektra shizofrenije dugo su predmet istraživanja čiji je cilj bio naći biološki supstrat poremećaja te upotrebljive biljege. Iako su otkrivene brojne strukturne promjene mozga oboljelih koje su pokazivale i sklonost longitudinalnim promjenama te predviđale i specifične ishode, nije nađena patognomonična promjena ili skup takvih promjena koje bi imale konkretnu upotrebljivu dijagnostičku vrijednost. Uz još uvijek dominantnu dopaminsku teoriju psihoze, koja kroz hiperdopaminergiju u mezolimbickom putu objašnjava nastanak pozitivnih simptoma, a koja je i u podlozi svih sada dostupnih učinkovitih farmakoloških intervencija, razvile su se i druge teorije poput one glutamatne ili upalne, koje omogućavaju objašnjavanje nekih mehanizama koji bi mogli prethoditi nastanku hiperdopaminergije ili objasniti fenomene koje poremećaj dopamina ne objašnjava. Napredak istraživanja

u području genetike pomogao je i u identifikaciji brojnih genetskih lokusa koji su povezani s rizikom od nastanka shizofrenije, uključujući i snažnu povezanost sustava ključnog za imuni odgovor, potvrđujući tako poligenSKU prirodu poremećaja te spektar shizofrenije kao skup stanja visoke kauzalne heterogenosti. Konačno, unatoč složenosti poremećaja iz spektra shizofrenije, noviji prediktivni modeli

uspjevaju integrirati određene biološke varijable poput strukturnih promjena potvrđujući tako ponovno značaj biologije u objašnjavanju tih poremećaja, ali i ukazujući na sigurnu buduću ulogu bioloških varijabli u predikciji nastanka psihoze te njezina ishoda.

## LITERATURA

1. Woolley J, McGuire P. Neuroimaging in schizophrenia: what does it tell the clinician? *Adv Psychiatr Treat*. 2005 May;11(3):195–202. doi:10.1192/apt.11.3.195 Dostupno na: <https://www.cambridge.org/core/journals/advances-in-psychiatric-treatment/article/neuroimaging-in-schizophrenia-what-does-it-tell-the-clinician/B58F-2DC2B35B69067F223D2924E89A33>. Datum pristupa: 23. 6. 2023.
2. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):139–53. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.015.
3. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*. 2004 Oct 1;70(2-3):117–45. doi: 10.1016/j.schres.2003.12.002.
4. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*. 2005 Dec;162(12):2233–45. doi: 10.1176/appi.ajp.162.12.2233.
5. Turner JA, Smyth P, Macciardi F i sur. Imaging phenotypes and genotypes in schizophrenia. *Neuroinformatics*. 2006 Winter;4(1):21–49. doi: 10.1385/NF:4:1:21.
6. 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*. 2017 Apr 3;3:15. doi: 10.1038/s41537-017-0013-9.
7. Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL i sur. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022 Apr 8;14(4):e23959. doi: 10.7759/cureus.23959. PMID: 35541299; PMCID: PMC9080788.
8. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*. 2000 Nov;28(2):325–34. doi: 10.1016/s0896-6273(00)00111-2.
9. Wegrzyn D, Juckel G, Faissner A. Structural and Functional Deviations of the Hippocampus in Schizophrenia and Schizophrenia Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2022 May 13;23(10):5482. doi: 10.3390/ijms23105482.
10. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W i sur. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013 Sep;39(5):1129–38. doi: 10.1093/schbul/sbs118.
11. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015 Feb;20(1):84–97. doi: 10.1038/mp.2014.66.
12. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):549–62. doi: 10.1093/schbul/sbp006.
13. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976 Apr 30;192(4238):481–3. doi: 10.1126/science.3854.
14. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991 Nov;148(11):1474–86. doi: 10.1176/ajp.148.11.1474.
15. Brisch R, Saniotis A, Wolf R i sur. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old

- fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry*. 2014 May 19;5:47. doi: 10.3389/fpsy.2014.00047. Erratum in: *Front Psychiatry*. 2014;5:110.
16. Kruse AO, Bustillo JR. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022 Dec 3;12(1):500. doi: 10.1038/s41398-022-02253-w.
  17. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application. 4. izd. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2013.
  18. Preller KH, Herdener M, Pokorny T i sur. The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Curr Biol*. 2017 Feb 6;27(3):451-457. doi: 10.1016/j.cub.2016.12.030.
  19. Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T i sur. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Apr;67(4):416-21. doi: 10.1001/archneurol.2010.35.
  20. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261-80. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361.
  21. Miller BJ, Goldsmith DR. Evaluating the Hypothesis That Schizophrenia Is an Inflammatory Disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2020 Oct;18(4):391-401. doi: 10.1176/appi.focus.20200015.
  22. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016 Dec;21(12):1696-1709. doi: 10.1038/mp.2016.3.
  23. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):973-982. doi: 10.1093/schbul/sby024.
  24. Comer AL, Carrier M, Tremblay MÈ, Cruz-Martín A. The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2020 Aug 27;14:274. doi: 10.3389/fn-cel.2020.00274.
  25. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Front Hum Neurosci*. 2017 Jun 22;11:322. doi: 10.3389/fnhum.2017.00322.
  26. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595.
  27. Anticevic A, Cole MW, Repovs G i sur. Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb Cortex*. 2014 Dec;24(12):3116-30. doi: 10.1093/cercor/bht165.
  28. Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U, Bullmore E. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci*. 2010 Jul 14;30(28):9477-87. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0333-10.2010.
  29. Anticevic A, Cole MW, Repovs G i sur. Connectivity, pharmacology, and computation: toward a mechanistic understanding of neural system dysfunction in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2013 Dec 24;4:169. doi: 10.3389/fpsy.2013.00169.
  30. Koutsouleris N, Dwyer DB, Degenhardt F i sur; PRONIA Consortium. Multimodal Machine Learning Workflows for Prediction of Psychosis in Patients With Clinical High-Risk Syndromes and Recent-Onset Depression. *JAMA Psychiatry*. 2021 Feb 1;78(2):195-209. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3604.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

dr. sc. Aleksandar Savić, dr. med.  
Klinika za psihijatriju Vrapče  
Zavod za dijagnostiku i intenzivno liječenje  
Odjel za prve psihotične poremećaje  
Bolnička cesta 32, 10 090 Zagreb  
e-mail: aleksandar.savic@bolnica-vrapce.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

4. lipnja 2023./June 4, 2023

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

23. lipnja 2023./June 23, 2023

