

Radionuklidne slikovne metode u shizofreniji i psihotičnim poremećajima

Radionuclide Imaging in Schizophrenia and Psychotic Disorders

VJEKOSLAV PEITL^{1,2}

¹Klinika za psihijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb; ²Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

SAŽETAK ____ Shizofrenija i psihotični poremećaji česti su psihički poremećaji koji zahvaćaju veliki broj ljudi u cijelom svijetu. Psihoza općenito označava skupinu simptoma čije su zajedničke karakteristike izmijenjena percepcija i interpretacija stvarnosti, dok shizofrenija predstavlja heterogenu i kroničnu psihičku bolest u sklopu koje se javljaju psihotični simptomi. Iako su shizofrenija, i općenito psihoze, predmet dugotrajnih istraživanja, točni uzroci njihova nastanka i dalje su nepoznati. Moderne slikovne metode, kao što su PET i SPECT, omogućavaju dublje razumijevanje funkcije mozga i razvoja tih poremećaja te imaju potencijal da postanu moćni alati u njihovoj dijagnostici i liječenju. Cilj je ovoga preglednog rada istaknuti ključne nalaze PET i SPECT istraživanja koja su značajno doprinijela razumijevanju patofiziologije bolesti i razvoju lijekova za liječenje shizofrenije – antipsihotika.

KLJUČNE RIJEČI: PET, SPECT, shizofrenija, psihoza

SUMMARY ____ Schizophrenia and psychotic disorders are common mental disorders that affect a large number of people worldwide. Psychosis generally refers to a group of symptoms characterized by altered perception and interpretation of reality, while schizophrenia represents a heterogeneous and chronic psychiatric illness in which psychotic symptoms occur. Although schizophrenia and psychoses in general have been the subject of prolonged research, the exact causes of their onset remain unknown. Modern imaging methods such as PET and SPECT allow for a deeper understanding of brain function and the development of these disorders and have the potential to become powerful tools in their diagnosis and treatment. The aim of this review is to highlight key findings from PET and SPECT studies that have significantly contributed to the understanding of the pathophysiology of the disease and the development of antipsychotic therapy.

KEY WORDS: PET, SPECT, schizophrenia, psychosis



Uvod

Psihoza je stanje koje može biti posljedica većeg broja psihijatrijskih bolesti. U užem smislu, označava gubitak kontakta sa stvarnošću – osoba doživljava i interpretira svijet oko sebe na izmijenjen način. Uključuje sumanute misli, halucinacije i dezorganizirano mišljenje/govor. S druge strane, shizofrenija je heterogena i kronična psihijatrijska bolest koja može biti jedan od uzroka psihoze. Općenito, simptomi shizofrenije mogu se podijeliti u tri kategorije: pozitivne, negativne i kognitivne. Pozitivni simptomi, uz sumanute misli, halucinacije te dezorganizirano mišljenje i govor, uključuju i agitaciju, pa i katatone fenomene. Negativni simptomi uključuju slabljenje ili potpuni izostanak emocionalnih reakcija, povlačenje iz društva, alogiju, anhedoniju i avoliciju. Od kognitivnih simptoma u pogledu shizofrenije ponajviše se misli na probleme s pažnjom, pamćenjem, donošenjem odluka (izvršnim funkcijama) te socijalnom kognicijom. Svi navedeni simptomi posljedica su složenih molekularnih interakcija u mozgu.

Trenutno se dijagnoze shizofrenije i psihotičnih poremećaja temelje na anamnestičkim podacima i kliničkoj procjeni simptoma. Ne postoje specifični biomarkeri ili tehnike sni-

manja na temelju kojih se može postaviti definitivna dijagnoza, već se kliničari oslanjaju na dijagnostičke kriterije navedene u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM) kao i u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB) kako bi postavili dijagnozu. Međutim, ti su kriteriji u određenoj mjeri subjektivni i ovisi o procjeni kliničara.

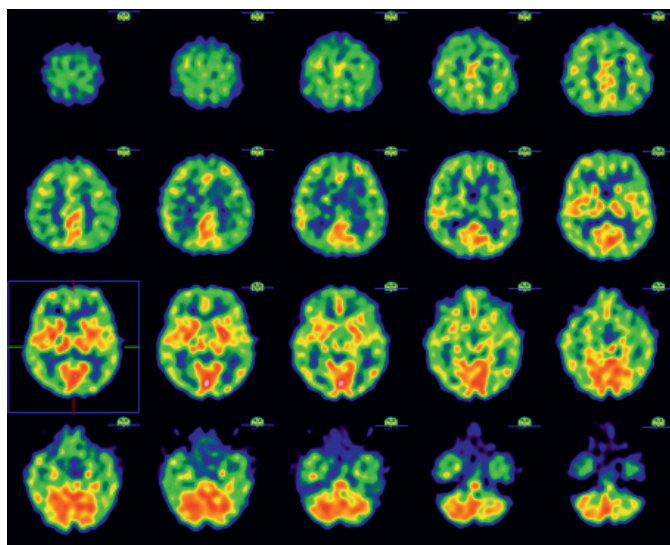
Pozitronska emisijska tomografija (PET) i jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT) dvije su neinvazivne neuroslikovne tehnike koje se koriste za vizualizaciju aktivnosti mozga. Kao što sami nazivi sugeriraju, glavna razlika između te dvije metode je u vrsti radioliganda koje koriste – PET radioligandi emitiraju pozitrone, dok SPECT radioligandi emitiraju fotone. I jedna i druga metoda imaju potencijal postati moćnim alatima u dijagnostici i liječenju shizofrenije i psihotičnih poremećaja, što ćemo detaljnije istaknuti u nastavku.

Moždani metabolizam i perfuzija

PET/CT prikazuje metaboličke promjene u mozgu, dok se SPECT-om može procijeniti moždana perfuzija. Za PET/

CT najčešće se koristi analog glukoze, fluorodeoksiglukoza (FDG), koja se injicira intravenski te ulazi u mozak preko krvno-moždane barijere. U stanicama mozga potom se fosforilira uz pomoć enzima heksokinaze u FDG-fosfat koji ne sudjeluje u daljnjem procesu glikolize, već se nakuplja u stani. Na taj bi način FDG-PET istraživanja potencijalno trebala otkriti metaboličke abnormalnosti u mozgu osoba oboljelih od shizofrenije ili općenito psihotičnih poremećaja. PET istraživanja tako su pokazala da osobe s navedenim poremećajima imaju smanjen metabolizam glukoze u prefrontalnom korteksu, što je povezano s oslabljenom pažnjom i deficitima radne memorije (1, 2). Na temelju tih rezultata nastala je hipoteza o hipofrontalnosti u shizofreniji. Nalazi hipofrontalnosti u FDG-PET istraživanjima podudarali su se s hipoperfuzijom prefrontalnog korteksa u različitim SPECT istraživanjima (slika 1.). Tako je metaanaliza, koju su proveli Hill i suradnici, pokazala općeniti obrazac hipofrontalnosti, kako u istraživanjima metabolizma tako i u onima perfuzije, i to ne samo tijekom izvođenja određenih kognitivnih zadataka već i tijekom mirovanja (3). Osim izolirane (pre)frontalne hipoperfuzije, nerijetko se u oboljelih od shizofrenije može utvrditi raširenija hipoperfuzija, posebice u terapijski rezistentnih pacijenata. U terapijski rezistentnoj shizofreniji često se kao augmentacijska metoda liječenja koristi elektrokonvulzivna terapija (EKT), što je praksa i na Klinici za psihijatriju KBC-a Sestre milosrdnice (4). EKT je terapijski postupak u kojem se na mozak primjenjuje električna struja niskog intenziteta koja uzrokuje kontrolirani napadaj nalik epileptičkom. Cilj ovog postupka je ublažavanje simptoma kod teških epizoda depresije, shizofrenije, manije i sl. Postupak je

SLIKA 1. SPECT prikaz mozga bolesnika oboljelog od shizofrenije



Korištenjem tehnecij-99m-heksametilpropilenamin oksima (HMPAO), vidljiva je smanjena aktivnost u frontalnim i temporalnim režnjevima, uz relativno održanu funkciju okcipitalnih režnjeva i malog mozga. Iz neuroradiološke zbirke Klinike za psihijatriju KBC-a Sestre milosrdnice.

bezbolan jer se provodi u općoj anesteziji, uz miorelaksaciju i nadzor vitalnih funkcija. Ne postoji stroga dobna granica za primjenu EKT-a, ali se obično primjenjuje u odraslih osoba. Odluka o primjeni EKT-a ovisi o težini i vrsti psihotičkog poremećaja te o procjeni koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno. Već 1940., samo dvije godine nakon objave prvih rezultata, taj terapijski postupak uveden je i u Hrvatskoj u Bolnici Sestara milosrdnica, prvi put u nas i u ondašnjoj Kraljevini Jugoslaviji. Od 1960., opet prvi u Hrvatskoj i ondašnjoj državi, u našoj bolnici izvodi se EKT u općoj anesteziji sve do današnjih dana samo s jednim prekidom. Naime, dosadašnja istraživanja pokazala su, uz pomoć SPECT-a, poboljšanje moždane perfuzije u većine bolesnika koji su prošli potpuni tretman EKT-om (slike 2a. i 2b.) (5). Iz navedenog se jasno može vidjeti kako se korištenjem SPECT-a može utvrditi, pa i pratiti kliničko poboljšanje pacijenta.

U osoba s terapijski rezistentnom shizofrenijom (TRS) najčešće se kao augmentacijska metoda koristi elektrokonvulzivna terapija (EKT); takva je praksa i u našoj ustanovi (4). Dosadašnja istraživanja pokazala su, uz pomoć SPECT-a, poboljšanje moždane perfuzije u većine bolesnika koji su prošli potpuni tretman EKT-om (slike 2a. i 2b.) (5).

Dopaminski sustav

Postoji nekoliko teorija o nastanku shizofrenije, od kojih je najprihvaćenija i najutjecajnija dopaminska teorija. Većina lijekova koji smanjuju psihotične simptome djeluju kao dopaminski D₂ antagonisti, dok droge koje povećavaju dopaminsku neurotransmisiju (primjerice, amfetamin i kokain) mogu i u zdravih osoba izazvati kliničku sliku psihoze. Stoga je dopamin dugo vremena bio glavna tema brojnih istraživanja, a najkonzistentnije rezultate dala su istraživanja koja su uključivala upravo PET i, u manjoj mjeri, SPECT. Upravo je korištenjem PET pretraga utvrđena hiperdopaminergija u shizofreniji, odnosno blago povećan broj D₂ receptora, kao i povećano otpuštanje dopamina te povećana okupacija dopaminskih receptora.

Jedno od glavnih obilježja shizofrenije, verificirano PET-om, povećano je oslobađanje dopamina u strijatumu. Tako je jedna metaanaliza, koja je uključivala 113 pacijenata sa shizofrenijom i 131 zdravog ispitanika, mjerila kapacitet presinaptičke dopaminske sinteze u strijatalnom području uz pomoć PET-a. Navedena metaanaliza pokazala je da pacijenti sa shizofrenijom imaju značajno povišene razine kapaciteta dopaminske sinteze u *nucleus caudatusu* i *putamenu*, u usporedbi sa zdravim kontrolama (6). Druga metaanaliza istih autora, koja je ispitivala gustoću aktivnog prijenosnika dopamina (DAP) u strijatumu, nije otkrila značajne razlike između pacijenata i kontrolne skupine (7). Istraživanje u kojem je pak korišten Rakloprid, antagonist D₂ dopaminskih receptora, koji u kombinaciji s radioaktivnim izotopom služi kao PET marker, ukazalo je na značajnu korelaciju između

kapaciteta dopaminske sinteze i dostupnosti D2 receptora u *putamenu*, što potvrđuje ranije rezultate (8).

Veća metaanaliza koja je uključivala 618 pacijenata sa shizofrenijom i 606 zdravih kontrola ispitivala je *in vivo* strijatalnu dopaminergičku funkciju primjenom PET-a ili SPECT-a. Autori su otkrili značajan porast presinaptičkih dopaminergičkih razina, nepromijenjene razine DAP-a i malo povećanje dostupnosti dopaminskih D2/3 receptora (9), što je u korelaciji s povećanim kapacitetom dopaminske sinteze (10). Konačno, jedno nedavno istraživanje koje je ispitivalo oslobađanje dopamina tijekom kognitivnih zadataka u pacijenata sa shizofrenijom ukazalo je na značajno iscrpljivanje dopamina prilikom izvršavanja istih, u usporedbi sa zdravim kontrolama, što predstavlja moguće objašnjenje povećanja dostupnosti D2/3 receptora koje je utvrđeno drugdje (11).

Iako postoje snažni dokazi za upotrebu disfunkcije dopaminergičkog sustava kao dijagnostičkog biomarkera shizofrenije i/ili psihoze, valja naglasiti kako većina postojećih istraživanja ne uključuje dugoročno praćenje dopaminergičke disfunkcije, kao i da ne rade jasnu distinkciju između različitih psihijatrijskih poremećaja koji uključuju kliničku sliku psihoze. Također, iako većina istraživanja naglašava važnost kapaciteta presinaptičke dopaminske sinteze i otpuštanja dopamina u etiologiji shizofrenije, iste nisu pogodno za istraživanje SPECT-om iz jednostavnog razloga što još uvijek ne postoje odgovarajući radioligandi.

Glutamatni sustav

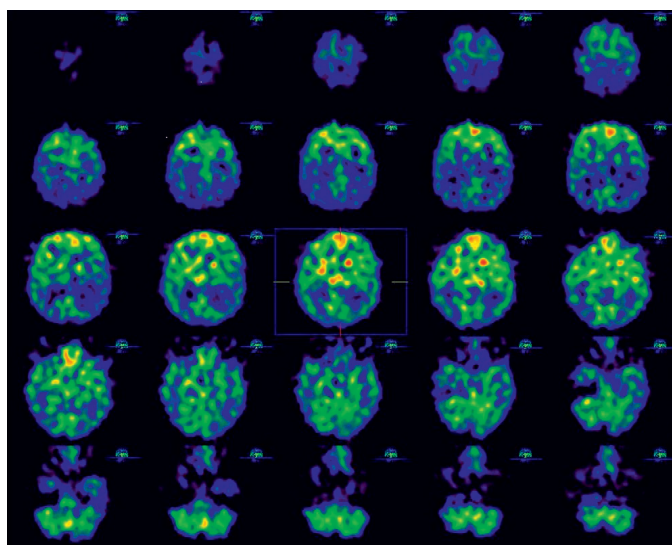
Prema glutamatnoj teoriji, koja je svojevrsna nadopuna dopaminske, primarni neurokemijski defekt u shizofreniji je glutamatni, a tek posljedično nastaje defekt u dopaminskom

sustavu. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter koji ima važnu ulogu u procesima učenja i pamćenja, dok se N-metil-D-aspartat (NMDA) podtip glutamatnog receptora smatra vrlo bitnim u patogenezi shizofrenije (12). Jedna od metoda procjene glutamatne neurotransmisije je pomoću [123I] CNS-1261, koji djeluje kao ligand NMDA receptora. U SPECT istraživanju koje su proveli Bressan i suradnici nije bilo značajne razlike u volumenu distribucije vezivanja navedenog liganda između zdravih ispitanika i pacijenata sa shizofrenijom koji ne koriste lijekove (13). Međutim, u istom istraživanju globalno vezivanje [123I] CNS-1261 bilo je niže u bolesnika koji su bili podvrgnuti liječenju klozapinom nego u bolesnika koji nisu uzimali lijek, što bi moglo biti posljedica *down*-regulacije uzrokovane liječenjem klozapinom, patologije povezane s bolešću ili konkurencije klozapina i radioliganda za isto vezno mjesto. Drugo SPECT istraživanje pokazalo je da trajanje simptoma u skupini ispitanika koji nisu uzimali lijek pozitivno korelira s vezivanjem [123I] CNS-1261 u srednjemu inferiornom frontalnom korteksu (14). Navedeni rezultati općenito su u skladu s hipotezom o hipofunkciji NMDA receptora u shizofreniji i sugeriraju kako liječenje atipičnim antipsihoticima može doprinijeti promjeni dostupnosti NMDA receptora. Sukladno tome, važno je napomenuti kako približno 10 % pacijenata sa shizofrenijom ima pozitivna antitijela na NMDA receptore (15).

Djelovanje antipsihotika

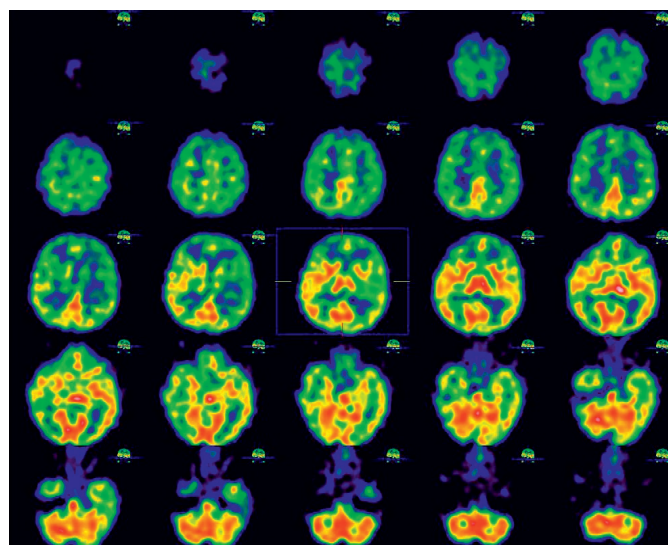
Funkcionalne metode slikovnog prikaza poput PET-a i SPECT-a imaju posebno važnu ulogu u određivanju popunjenosti D2 dopaminskih receptora antipsihoticima. Iako se farmaceutska industrija godinama trudila razviti antipsi-

SLIKA 2a. SPECT-HMPAO prikaz mozga bolesnika oboljelog od terapijski rezistentne shizofrenije



Vidljiva je smanjena aktivnost u svim režnjevima velikog mozga, kao i u malom mozgu. Iz neuroradiološke zbirke Klinike za psihijatriju KBC-a Sestre milosrdnice.

SLIKA 2b. SPECT-HMPAO prikaz mozga istog bolesnika, ali nakon završenog liječenja elektrokonvulzivnom terapijom



Jasno je vidljivo poboljšanje moždane perfuzije u svim režnjevima velikog mozga, kao i malom mozgu. Iz neuroradiološke zbirke Klinike za psihijatriju KBC-a Sestre milosrdnice.

hotik koji nije dopaminergičan, skoro svi klinički korišteni lijekovi za liječenje shizofrenije još uvijek su ili antagonisti ili djelomični agonisti/antagonisti D2/3 receptora. Tu valja istaknuti kako procjena popunjenosti D2/3 receptora omogućuje određivanje klinički korisne doze lijeka te je postala rutinskim postupkom prilikom razvoja novih lijekova (16). Naime, PET i SPECT pomažu u određivanju odnosa između razina lijeka u plazmi i proporcije zauzetih ciljnih molekula u mozgu (17). Praćenje kliničkih učinaka i nuspojava kroz popunjenost D2/3 receptora pruža važne informacije o odnosima između razina lijeka u mozgu i plazmi te režima doziranja, ali daje i uvide u mehanizme djelovanja lijeka.

Najranija PET istraživanja popunjenosti dopaminskih receptora, provedena krajem 1980-ih, sugerirala su da klinički učinkovite doze prve generacije antipsihotika, poput haloperidola, zauzimaju D2 dopaminske receptore u ljudskom strijatumu u rasponu od 65 do 90 % (18). „Terapijski prozor“ između 65 i 80 % popunjenosti D2 receptora u strijatumu sada je općeprihvaćen, uključujući većinu atipičnih antipsihotika (19). Za postizanje terapijskog odgovora rezultati sugeriraju granicu od oko 65 % popunjenosti strijatalnih dopaminskih D2/3 receptora, iako navedeno ne garantira poboljšanje za svakoga pojedinog pacijenta. S druge strane, doze antipsihotika koje dovode do popunjenosti veće od 80 % značajno povećavaju rizik od ekstrapiramidalnih nuspojava (EPS). Doduše, postoje neki izuzeci od tih općih pravila (20). Tako je afinitet klopazina i kvetiapina za D2 dopaminske receptore nizak, čak i pri visokim koncentracijama u plazmi gotovo nikada ne zauzimaju strijatalne D2/3 receptore u opsegu koji se povezuje s EPS-om (21).

Zaključak

PET i SPECT slikovne tehnike već su pružile vrijedne uvide u funkcioniranje mozga u oboljelih od shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, značajno unaprijedivši razumijevanje patofiziologije bolesti. Kako se ove slikovne tehnike

nastavljaju razvijati, mogle bi postati još moćniji alati u dijagnostici i liječenju navedenih stanja. Primjerice, trenutna istraživanja orijentirana su na identifikaciju biomarkera shizofrenije, a ako iste urode plodom, uvelike će se poboljšati točnost dijagnoze i pristup liječenju. Do sada su često, pa i konzistentno utvrđeni nalazi poput smanjenog metabolizma glukoze i protoka krvi u frontalnom dijelu mozga, kao i disfunkcija dopaminskog sustava u strijatumu. Ipak, navedeni nalazi nisu patognomonični, što znatno otežava njihovo korištenje u svrhu postavljanja dijagnoze. Dosadašnje metaanalize bile su vrlo uspješne u utvrđivanju opsega promjena u dopaminskom sustavu, no potrebna su prospektivna multicentrična istraživanja s pomoću kojih bi se možda mogli bolje razložiti kompleksni neurokemijski procesi koji se događaju u mozgu psihotičnih osoba. Jedna od najvažnijih značajki funkcionalnih metoda kao što su PET i SPECT jest praćenje moždanih promjena i neurotransmisije prilikom liječenja. Osim što su dosadašnja istraživanja pokazala kako upravo antipsihotici mogu povećati protok krvi u prefrontalnom korteksu, PET i SPECT istraživanja značajno su pridonijela definiranju uloge popunjenosti D2 receptora u terapijskom odgovoru na liječenje. Međutim, iako je jasno kako dopaminski sustav predstavlja temelj molekularne patologije shizofrenije i ključni je element terapijskog odgovora na postojeće lijekove, buduća istraživanja trebaju se posvetiti i drugim neurotransmiterskim sustavima ili pak specifičnim lijekovima, primjerice, dodatnom rasvjetljavanju atipične učinkovitosti klopazina u liječenju terapijski rezistentne shizofrenije.

LITERATURA

- Kern S, Oakes TR, Stone CK i sur. Glucose metabolic changes in the prefrontal cortex are associated with HPA axis response to a psychosocial stressor. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 May;33(4):517-29. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.01.010.
- Seethalakshmi R, Parkar SR, Nair N i sur. Regional brain metabolism in schizophrenia: An FDG-PET study. *Indian J Psychiatry*. 2006 Jul;48(3):149-53. doi: 10.4103/0019-5545.31577.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Oct;110(4):243-56. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x.
- Škrobo M, Peitl V, Silić A, Matošić A, Vidrih B, Karlović D. Electroconvulsive Therapy During the COVID-19 Pandemic. *Archives of Psychiatry Research*. 2021;57(2):187-190. doi:10.20471/dec.2021.57.02.14.
- Grover S, Sahoo S, Rabha A, Koirala R. ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr*. 2019 Jun;31(3):115-127. doi: 10.1017/neu.2018.32.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F]/[(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull*. 2013 Jan;39(1):33-42. doi: 10.1093/schbul/sbr180.
- Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull*. 2013 Jan;39(1):22-32. doi: 10.1093/schbul/sbr111.
- Yamamoto Y, Takahata K, Kubota M i sur. Differential associations of dopamine synthesis capacity with the dopamine transporter and D2 receptor availability as assessed by PET in the living human brain. *Neuroimage*. 2021 Feb 1;226:117543. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117543.
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E i sur. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Aug;69(8):776-86. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.169.
- Berry AS, Shah VD, Furman DJ i sur. Dopamine Synthesis Capacity is Associated with D2/3 Receptor Binding but Not Dopamine Release. *Neuropsychopharmacology*. 2018 May;43(6):1201-1211. doi: 10.1038/npp.2017.180.
- Rao N, Northoff G, Tagore A i sur. Impaired Prefrontal Cortical Dopamine Release in Schizophrenia During a Cognitive Task: A [(11)C]FLB 457 Positron Emission Tomography Study. *Schizophr Bull*. 2019 Apr 25;45(3):670-679. doi: 10.1093/schbul/sby076.
- Balu DT. The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Adv Pharmacol*. 2016;76:351-82. doi: 10.1016/bs.apha.2016.01.006.
- Bressan RA, Erlandsson K, Stone JM i sur. Impact of schizophrenia and chronic antipsychotic treatment on [123I]CNS-1261 binding to N-methyl-D-aspartate receptors in vivo. *Biol Psychiatry*. 2005 Jul 1;58(1):41-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.03.016.
- Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM i sur. First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*. 2006 Feb;11(2):118-9. doi: 10.1038/sj.mp.4001751.
- Šiško Markoš I, Blažeković I, Peitl V i sur. Psychiatric Illness or Immune Dysfunction-Brain Perfusion Imaging Providing the Answer in a Case of Anti-NMDAR Encephalitis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 30;12(10):2377. doi: 10.3390/diagnostics12102377.
- Wong DF, Tauscher J, Gründer G. The role of imaging in proof of concept for CNS drug discovery and development. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jan;34(1):187-203. doi: 10.1038/npp.2008.166.
- Gründer G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, Vernaleken I. Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep;44(6):236-48. doi: 10.1055/s-0031-1286282.
- Farde L, Nordström AL, Wiesel FA i sur. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Jul;49(7):538-44. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820070032005.
- Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1999 Jun;156(6):869-75. doi: 10.1176/ajp.156.6.869.
- Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Mar;8(3):197-202. doi: 10.1038/nrd2806.
- Gründer G, Landvogt C, Vernaleken I i sur. The striatal and extrastriatal D2/D3 receptor-binding profile of clozapine in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2006 May;31(5):1027-35. doi: 10.1038/sj.npp.1300931.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Vjekoslav Peitl, dr. med.
Klinika za psihijatriju KBC Sestre milosrdnice
Vinogradska 29, 10 000 Zagreb
e-mail: vjekoslav.peitl@kbcsm.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

8. svibnja 2023./May 2, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

23. lipnja 2023./June 23, 2023

