

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Maja M. Pantović Stefanović

**NIVOI MEĐUĆELIJSKOG ADHEZIONOG  
MOLEKULA-1 I VASKULARNOG  
ĆELIJSKOG ADHEZIONOG MOLEKULA-  
1 U SERUMU OBOLELIH OD  
BIPOLARNOG AFEKTIVNOG  
POREMEĆAJA I SHIZOFRENIJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Maja M. Pantović Stefanović

**THE LEVELS OF INTERCELLULAR  
ADHESION MOLECULE-1 AND  
VASCULAR CELL ADHESION  
MOLECULE-1 IN SERA OF PATIENTS  
WITH BIPOLAR DISORDER OR  
SCHIZOPHRENIA**

doctoral dissertation

Belgrade, 2016

## **PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE**

### **Mentor:**

Doc. dr Maja Ivković, specijalista psihijatrije, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

### **Komentor:**

Prof. dr Nataša Petronijević, specijalista medicinske biohemije, redovni profesor,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

### **Članovi komisije:**

Prof. dr Aleksandar Damjanović, specijalista neuropsihijatrije, vanredni profesor  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Olivera Stanojlović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Goran Mihajlović, specijalista neuropsihijatrije, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

### **Datum odbrane:**

*Andreju, Vani i Nikoli*

*Tokom izrade ove teze nije mali broj onih koji su mi u njoj pomogli. Tako i ova zahvalnica neće biti kratka, a njena dužina me raduje jer govori ne samo o cilju koji je postignut, već još više o putu koji je zajednički predjen.*

*Najpre, zahvaljujem se svom mentoru doc. dr Maji Ivković na uvek prisutnoj, nesebičnoj i posebnoj podršci da nauku i psihijatriju bolje razumem. Naročitu zahvalnost joj dugujem za pruženu šansu da od nje učim, što je proces učenja učinila lepim i lakim, a još više što je saznavanje podrazumevalo slobodu i kreativnost u svakom trenutku. Zbog toga je njena uloga u izradi ove teze bila nezamenljiva.*

*Izuzetnu zahvalnost dugujem komentoru ove teze, prof. dr Nataši Petronijević na posvećenosti u izradi nacrtu istraživanja, a naročito na kasnijem izdvojenom vremenu, podršci i razumevanju u celokupnom toku izrade same teze, što sam uverena da je doprinelo značajno kvalitetnijem i originalnijem naučnom doprinosu. Zahvaljujem se i koleginicama sa Instituta za medicinsku i kliničku biohemiju, ass. dr Milici Velimirović i ass. dr Tatjani Nikolić na pomoći u izradi rezultata zbog čega su neretko lične prioritete ostavljale po strani i čija pomoć je učinila da sve bude mnogo lakše.*

*Posebno hvala timu Odeljenja za afektivne poremećaje, Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Srbije, na čelu sa prof. dr Aleksandrom Damjanovićem, na pomoći pri prikupljanju podataka, a naročito na dugogodišnjoj podršci i otvorenosti za saradnju.*

*Ass. dr Bojani Dunjić-Kostić, mojoj kolegici i pre svega velikom prijatelju, hvala na spremnosti da uvek podeli znanje i vreme, što mi je pružilo priliku da učim iz njenih iskustava i izbegnem mnoge zamke. Hvala joj što je podrškom, savetima i svojim prijateljstvom bila uz mene u najtežim trenucima izrade ove teze, ali i onim životnim.*

*Na kraju, hvala mojim roditeljima koji su me naučili da je srećan onaj koji „radi i voli“, što su me naučili šta je ljubav i što su mi tokom odrastanja dozvolili da budem slobodna i svoja čak i onda kada je to bilo teško i za njih i za mene. Mojoj sestri hvala na toplini, brizi i iskrenoj ljubavi. Mojoj svekrvi svekru hvala za odlučujuću podršku u jednom od najtežih trenutaka ovog rada.*

*Najviše hvala onima koji su moji najdublji stubovi. Hvala mojoj baki Vani Marinković na beskrajnoj i bezrezervnoj ljubavi, kontinuiranom prisustvu i безусловnom prihvatanju. Hvala mom suprugu Nikoli Stefanoviću na beskrajnoj ljubavi, podeljenoj životnoj radosti, razumevanju, podršci i virtuoiznom talentu da u meni probudi najbolje i učini me duboko srećnom. Mom sinu Andreju Stefanoviću, hvala što je svemu dao potpuni smisao. Bez njih moj rast i razvoj, u svakom smislu, a time i ova teza, ne bi bili mogući. Zbog toga je ona i posvećena njima.*

*Maja M. Pantović Stefanović*

# **NIVOI MEĐUĆELIJSKOG ADHEZIONOG MOLEKULA-1 I VASKULARNOG ĆELIJSKOG ADHEZIONOG MOLEKULA-1 U SERUMU OBOLELIH OD BIPOLARNOG AFEKTIVNOG POREMEĆAJA I SHIZOFRENJE**

## **Rezime**

**Uvod.** Ćelijski adhezioni molekuli imaju važnu ulogu u inflamatornim procesima za koje se veruje da posreduju u nastanku psihotičnih i afektivnih duševnih oboljenja.

**Ciljevi istraživanja.** Ciljevi istraživanja bili su: određivanje nivoa serumskih koncentracija solubilnog medjućelijskog adhezionog molekula-1 (sICAM-1) i solubilnog vaskularnog ćelijskog molekula-1 (sVCAM-1) kod obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP) i shizofrenije (SCH) i zdravih ispitanika; poredjenje serumskih koncentracija sICAM-1 i sVCAM-1 obolelih u odnosu na zdrave ispitanike; ispitivanje promene serumskih koncentracija sICAM-1 i sVCAM-1 u remisiji u odnosu na akutnu fazu bolesti kod BAP/SCH; i finalno, ispitivanje povezanosti nivoa sICAM-1 i sVCAM-1 sa stepenom psihopatologije, kliničkim karakteristikama toka bolesti i primenjenim farmakoterapijskim protokolima.

**Materijal i metod.** Istraživanje predstavlja kliničku, prospektivnu, otvorenu, eksperimentalnu studiju ispitivanja serumskih nivoa sICAM-1 i sVCAM-1 kod obolelih od BAP (n = 82) i SCH (n = 66) u akutnoj fazi bolesti i remisiji, u odnosu na i zdrave ispitanike (n = 73). Podaci su prikupljeni putem sledećih upitnika: polu-strukturisani psihijatrijski upitnik, skala opšteg kliničkog utiska, skala globalne ocene funkcionisanja, kratka skala za psihijatrijsku procenu, skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije, Montgomery-Ašberg skala za procenu depresivnosti, Jangova skala za procenu manije, skala za procenu shizo-bipolarnosti. Određivanje serumskih nivoa koncentracije adhezionih molekula vršeno je ELISA metodom. U okviru studije obavljena je procene težine bolesti, prisutne psihopatologije, toka bolesti i akutne i longitudinalne primene farmakoterapije. U statističkoj obradi podataka su korišćene metode deskriptivne statistike, metode bivarijatne analitičke statistike (Studentov t-test za nezavisne uzorke,  $\chi^2$ -test, korelaciona analiza) i multivarijatne metode (parcijalna

korelaciona analiza, linearna regresiona analiza, ANCOVA analiza, analiza medijatorskih i moderatorskih efekata). Kao kovarijate upotrebljeni su pol, pušacki status, indeks telesne mase i starost.

**Rezultati.** Rezultati istraživanja ukazuju da se nivoi sVCAM-1 razlikuju kod obolelih od BAP i SCH u akutnoj fazi i remisiji bolesti, dok medju ispitivanim grupama ne postoji razlika u nivoima sICAM-1. Nivoi ispitivanih imunskih medijatora razlikuju se kod obe grupe obolelih u odnosu na zdrave ispitanike, dok u fazi remisije dolazi do normalizacije nivoa sICAM-1 i to samo kod obolelih od BAP. Izmene u sICAM-1 i sVCAM-1 povezane sa akutnim i longitudinalnim kliničkim karakteristikama bolesti. Dodatno, rezultati ukazuju da postoji akutno i dugoročno imunomodulatorno delovanje psihofarmaka iz grupe stabilizatora raspoloženja na nivoe sVCAM-1 i atipičnih antipsihotika i antidepresiva na nivoe sICAM-1. U okviru analize celokupnog uzorka obolelih sniženje sVCAM-1 bilo je povezano sa psihotičnom, pozitivnom simptomatologijom, praćenom kognitivnim oštećenjem, kao i izraženijom tendencijom ka pripadnosti shizofrenim nasuprot afektivnim poremećajima. Takodje, sVCAM-1 predstavlja prediktor pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji, a njegova uloga može biti potencirana moderatorskom ulogom herediteta na afektivne poremećaje.

**Zaključak.** Čelijski adhezioni molekuli igraju značajnu ulogu u biološkim procesima koji se nalaze u delimično zajedničkoj osnovi afektivnih i psihotičnih poremećaja, i koji su podložni longitudinalnim izmenama u inflamatornom statusu obolelih. Studija ukazuje da je sagledavanje BAP i SCH neophodno, kroz njihove delimično zajedničke neurobiološke determinante i psihopatologiju, ali uz distinkciju izmedju ova dva poremećaja kada su u pitanju faktori vezani za progresiju bolesti, terapiju i terapijski odgovor.

**Ključne reči:** adhezioni molekuli, bipolarni afektivni poremećaj, shizofrenija

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Psihijatrija

**UDK broj:**

# THE LEVELS OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 AND VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1 IN SERA OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER OR SCHIZOPHRENIA

## Summary

**Background.** Adhesion molecules play an important role in inflammatory processes that underlie etiopathogenesis of psychotic and affective disorders.

**Aims.** The aims of the study were to: assess the differences in serum concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) among patients with bipolar disorder (BAP) and schizophrenia (SCH); compare the serum concentrations of sICAM-1 and sVCAM-1 among patient groups and healthy controls; assess the alterations in serum concentrations of sICAM-1 and sVCAM-1 in acute phase and remission of the disorders; and to assess the association between sICAM-1/sVCAM-1 and current psychopathology, clinical characteristics of the disorder and pharmacotherapeutic treatment.

**Material and method.** The study was designed as clinical, prospective, open, experimental study assessing the serum levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with BAP (n = 82) and SCH (n = 66) in acute phase and remission, and compared to healthy controls (n = 73). The data were collected by: semi-structured psychiatric interview, Clinical Global Impression, Global Assessment of Functioning, Brief Psychiatric Rating Scale, Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale Young Mania Rating Scale, Schizo-Bipolar Scale. Serum levels of adhesion molecules were measured by ELISA. The severity of the disorder, current psychopathology, course of illness and acute and longitudinal treatment were assessed within the study. Methods of descriptive statistics, bivariate analytical statistic (Student's t-test,  $\chi^2$ - test, correlation analysis) and multivariate statistic (partial correlation, linear regression analysis, ANCOVA analysis, analysis of mediating and moderatory effect) were used to analyze the data. Gender, smoking habits, body mass index and age were used as covariates.

**Results.** The results show that the levels of sVCAM-1 differ between BAP and SCH in the acute phase and remission. The differences in the levels of sICAM-1 were



not observed. The levels of adhesion molecules were altered in both patient groups when compared to healthy controls. Moreover, the normalization of immune mediators was observed only in sICAM-1, in BAP, in remission. Alterations of the sICAM-1 and sVCAM-1 were associated with both acute and longitudinal clinical characteristics of the disorders. In addition, the results indicate that there is an acute and long-term immunomodulatory effect of psychotropic medication such as mood stabilizers on sVCAM-1 levels, while atypical antipsychotics and antidepressants were related to the similar changes of sICAM-1. The analysis of the entire sample revealed that sVCAM-1 was associated with psychotic, positive symptomatology, accompanied by cognitive impairment, as well as a marked predisposition towards schizophrenic versus affective disorders. Also, sVCAM-1 was a predictor of predisposition towards diagnostic category, while its role was moderated by heredity on affective disorders.

**Conclusion.** Cell adhesion molecules play a pivotal role in biological processes at the common basis of affective and psychotic disorders. Moreover, their levels are vulnerable to longitudinal changes in the inflammatory states observed in patients. The study indicates that the perception of BAP and SCH should include shared neurobiological determinants and psychopathology, but also the distinction between the two disorders in terms of their progression, treatment and treatment response.

**Key words:** cell adhesion molecules, bipolar disorder, schizophrenia

**Scientific field:** Medicine

**Narrow scientific field:** Psychiatry

**UDK number:**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Kontinualni pristup afektivnim i psihotičnim poremećajima .....	2
1.1.1. Istorijske postavke .....	2
1.1.2. Epidemiološke sličnosti i razlike između bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije .....	5
1.1.3. Klinička slika i tok bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije ...	7
1.1.4. Neurobiološke osnove međuodnosa bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije .....	8
1.1.4.1. Genetski biomarkeri .....	8
1.1.4.2. Neuro-morfološki korelati .....	10
1.1.4.3. Neurotrofini .....	11
1.1.4.4. Parametri oksidativnog stresa .....	13
1.1.4.5. Medijatori inflamatornih procesa .....	15
1.2. Longitudinalni pristup afektivnim i psihotičnim poremećajima .....	17
1.3. Uloga ćelijskih adhezionih molekula u kliničkoj slici i etiopatogenezi psihijatrijskih poremećaja .....	19
1.3.1. Ćelijski adhezioni molekuli .....	19
1.3.2. Opšti deo .....	19
1.3.3. Imunoglobulinima slični adhezioni molekuli .....	21
1.3.3.1. Medjućelijski adhezioni molekul-1 .....	22
1.3.3.2. Vaskularni ćelijski adhezioni molekul-1 .....	24
1.3.4. Značaj krvno-moždane barijere .....	26
1.3.5. Značaj medjućelijskog adhezionog molekula-1 i vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula-1 u psihijatrijskim bolestima .....	29
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	34
3. MATERIJAL I METOD .....	35
3.1. Tip studije .....	35
3.2. Mesto i period istraživanja .....	35
3.3. Selekcija ispitanika .....	35
3.3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju .....	36
3.3.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije .....	36
3.4. Uzorkovanje .....	37
3.4.1. Uzorkovanje i analiza bioloških parametara .....	37

3.4.2. Instrumenti merenja . . . . .	38
3.4.2.1. Polustrukturisani psihijatrijski upitnik . . . . .	38
3.4.2.2. Primenjeni psihometrijski instrumenti . . . . .	40
3.5. Statistička obrada podataka . . . . .	43
4. REZULTATI . . . . .	45
4.1. Socio-demografske karakteristike ispitanika . . . . .	45
4.1.1. Socio-demografske karakteristike obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja . . . . .	45
4.1.2. Socio-demografske karakteristike obolelih od shizofrenije . . . . .	46
4.1.3. Socio-demografske karakteristike kontrolne grupe zdravih ispitanika . . . . .	46
4.1.4. Razlike u socio-demografskim karakteristikama obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja, shizofrenije i zdravih ispitanika . . . . .	47
4.2. Kliničke karakteristike ispitanika . . . . .	48
4.2.1. Kliničke karakteristike obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja . . . . .	48
4.2.2. Kliničke karakteristike obolelih od shizofrenije . . . . .	52
4.3. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u odnosu na fazu bolesti . . . . .	55
4.3.1 Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja . . . . .	55
4.3.2. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u serumu obolelih od shizofrenije . . . . .	59
4.4. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u odnosu na dijagnostičku kategoriju . . . . .	62
4.4.1. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije u akutnoj fazi bolesti . . . . .	62
4.4.2. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije u remisiji . . . . .	65
4.5. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i socio-demografskih karakteristika . . . . .	68
4.5.1. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i socio-demografskih karakteristika obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja . . . . .	68
4.5.2. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i socio-demografskih karakteristika obolelih od shizofrenije . . . . .	68
4.5.3. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i socio-demografskih karakteristika zdravih ispitanika . . . . .	69
4.6. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i kliničkih karakteristika . . . . .	69
4.6.1. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i kliničkih	

karakteristika obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja .....	69
4.6.1.1. Ćelijski adhezioni molekuli u odnosu na parametre aktuelne epizode .....	69
4.6.1.2. Ćelijski adhezioni molekuli u odnosu na parametre toka bolesti .....	73
4.6.2. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i kliničkih karakteristika obolelih od shizofrenije .....	76
4.6.2.1. Ćelijski adhezioni molekuli u odnosu na parametre aktuelne epizode .....	76
4.6.2.2. Ćelijski adhezioni molekuli u odnosu na parametre toka bolesti .....	77
4.7. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i kliničkih karakteristika u celokupnom uzorku .....	79
4.7.1. Medijatorski i moderatorski efekti .....	81
4.8. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i primenjenih farmakoterapijskih protokola .....	84
4.8.1. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u odnosu na akutnu i longitudinalnu terapiju primenjenu kod obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja .....	84
4.8.1.2. Akutna terapija pacijenata obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i solubilni medjućelijski adhezioni molekul-1 i solubilni vaskularni ćelijski molekul-1 .....	84
4.8.1.3. Longitudinalna terapija bipolarnog afektivnog poremećaja i solubilni medjućelijski adhezioni molekul-1 i solubilni vaskularni ćelijski molekul-1 .....	85
4.8.2. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u odnosu na akutnu i longitudinalnu terapiju primenjenu kod obolelih od shizofrenije .....	86
4.8.2.1. Akutna terapija obolelih od shizofrenije i solubilni medjućelijski adhezioni molekul-1 i solubilni vaskularni ćelijski molekul-1 .....	86
4.8.2.2. Longitudinalna terapija obolelih od shizofrenije i solubilni medjućelijski adhezioni molekul-1 i solubilni vaskularni ćelijski molekul-1 .....	86
5. DISKUSIJA .....	87
6. ZAKLJUČCI .....	120
7. LITERATURA .....	122

## 1. UVOD

Bipolarni afektivni poremećaj (BAP) i shizofrenija (SCH) su teška duševna oboljenja koja zajedno pogadjaju od 1 do 4% odrasle populacije (Demjaha et al., 2012; Merikangas et al., 2011; Perälä et al., 2007) i time predstavljaju jedan od važnih uzroka opšteg invaliditeta. Pleomorfna klinička slika BAP i SCH koja podrazumeva prisustvo delimično zajedničke fenomenologije, uz različit tok i ishod ovih bolesti, doveli su do čestih promena vizure kada su u pitanju njihova dijagnostika, neurobiološki korelati, pa i terapija.

BAP i SCH dugo su posmatrani kao nozološki i etiološki separadni, kategorijski entiteti. Ovakav, iz savremene perspektive može se slobodno reći makar tradicionalni, ako ne i dogmatski, pristup klasifikaciji i sagledavanju duševnih oboljenja, zastupljen je u savremenim klasifikacijama mentalnih poremećaja počev od sedamdesetih godina prošlog veka, a u samoj psihijatriji i mnogo ranije (Marneros et Akiskal, 2007). Slična praksa, nastavila se i danas, uprkos značajnim, ne samo teorijskim postulatima, već i praktičnim naučnim nalazima koji ukazuju na potrebu za, ako ne promenom ovakvog sagledavanja mentalnih poremećaja, ono svakako za uvažavanjem njihovih zajedničkih genetskih, neuromorfoloških i imunskih osnova, koje su često povezivane sa specifičnim endofenotipovima, pre nego odredjenom dijagnostičkom kategorijom (Pearlson, 2015). Ovakva praksa (kategorijsko nasuprot dimenzionalnoj) može biti pokušaj pojednostavljenja zarad birokratizacije, posledica prisustva eksperata sa tradicionalnim iskustvom ili predominacije lekara istraživača naspram kliničara, što svakako nije opravdanje za izostanak sagledavanja značajnih mentalnih poremećaja kroz prizmu savremenih nalaza o strukturalnim i funkcionalnim, biološkim promenama unutar jednog poremećaja, sindroma ili grupe poremećaja.

Suprotno ovome, u okviru aktuelne paradigme, shizofrenija i afektivni poremećaji nisu više posmatrani kao zasebni, monolitni koncepti već zahtevaju konceptualno novi pristup klasifikaciji. Iskorak baziran na epidemiološkim i fenomenološkim opservacijama, a potvrđen biološkim, molekularnim otkrićima, pre govori o dimenzionalnom nego kategorijskom sagledavanju ove dve grupe oboljenja, i to kroz dualni pristup (Angst, 2007; Vieta et al., 2011). Prvi podrazumeva posmatranje

psihotičnih poremećaja (među njima i shizofrenije) na jednom, a afektivnih poremećaja (bipolarni poremećaj, depresija) na drugom kraju zajedničkog spektra ili kontinuuma (Angst, 2007; Marneros et Akiskal, 2007). Drugi, pak, podrazumeva sagledavanje duševnih bolesti ponaosob ili zajedno, uzimajući u obzir prvenstveno promene koje nastaju tokom vremena, longitudinalno, kroz prirodnu progresiju oboljenja, u okviru jednog poremećaja ili grupe poremećaja (McGorry, 1999, 2005; McGorry et al., 2003; Vieta et al., 2011), što predstavlja dodatnu, možda praktičniju i za lekare kliničare, ali i same pacijente, značajniju dimenziju patoplasticiteta.

U okviru ove doktorske teze biće sagledan značaj medijatora ćelijske adhezije u etiopatogenezi BAP i SCH kroz obe navedene dimenzije.

## **1.1. Kontinualni pristup afektivnim i psihotičnim poremećajima**

### **1.1.1. Istorijske postavke**

Klasifikacija bolesti bazirana je na njihovoj etiologiji i patogenezi, tj. njihovom uzroku i mehanizmu delovanja tog uzroka. Zbog toga se, nažalost, problem psihijatrijske nozologije već vekovima ogleda u tome da je oboljenja nepoznate ili nedovoljno jasne patogeneze teško klasifikovati, te su, u skladu sa novim saznanjima o etiopatogenetskoj osnovi mentalnih poremećaja i klasifikaciona stanovišta psihijatara često bila promenljiva i heterogena.

Od vremena kada je psihijatrija bila pre demonologija nego nauka, između Hipokrata, Areteja iz Kapadokije, Galena iz Pergamona ili Soranosa iz Efesa, preko Avicene i kasnije Filipa Pinela, sve do kraja XIX i početka XX veka, psihijatri su opisivali mentalne poremećaje na osnovu nepoznatih i širokih kriterijuma, bez jasne klasifikacije (Damjanović, 2012; Marneros et Akiskal, 2007). Verovalo se uglavnom da simptomi koji su tada opisivani pripadaju istom poremećaju. Vrlo je verovatno da bi danas opisi pacijenata iz tog perioda bili ocenjeni kao opisi obolelih od shizofrenije, bipolarnog afektivnog poremećaja, depresije ili nekog drugog duševnog oboljenja. Krajem XIX veka došlo je do polarizacije posmatranja psihijatrijskih poremećaja između nemačke škole, koja je zagovarala koncept jedinstvene, „unitarne“ psihoze (*die Einheitspsychose*) i francuske škole koja se zalagala za višestruku podelu mentalnih

poremećaja. U nedostatku jedinstvene teorije, Karl Kalbaum (1863), nemački psihijatar, kreira novu epistemološku poziciju koja podrazumeva podelu mentalnih poremećaja na dve grupe u odnosu na progresiju bolesti (Marneros et Akiskal, 2007; Pearlson, 2015).

Nešto kasnije, Emil Krepelin je, preuzimajući osnove Kalbaumovog koncepta (1887) i polazeći od važnosti toka bolesti, a još više od njenog ishoda, pokušao da uvede jasnije nozološke entitete i grupu funkcionalnih psihoza podeli na *dementia-u praecox* i manično-depresivnu bolest. Uz ovog osnivača moderne psihijatrijske nozologije XX vek je svetskoj sceni pokazao novo lice psihijatrije. Krepelinov rad delimično je nastavljen od strane Eugena Blojlera (1911), posmatranjem shizofrenije kao sindroma, tj. grupe sličnih poremećaja, što je bila svojevrsna najava kontinualnog posmatranja duševnih bolesti. Istovremeno, poštujući longitudinalnu prirodu oboljenja, Krepelin je nekoliko puta rekonceptualizovao svoje stanovište uz, malo je poznato, finalno uvažavanje preklapanja simptoma i toka bolesti izmedju poremećaja (1920), što predstavlja i prvi pravi kontinualni pristup afektivnim i psihotičnim poremećajima u okviru pokušaja njihove savremene klasifikacije (Marneros et Akiskal, 2007).

Početak XX veka Krepelinovo klasično posmatranje mentalnih oboljenja dobilo je potporu u njihovom hijerarhijskom sagledavanju od strane Karla Jaspersa (1913). Prema ovom principu svako postojanje shizofrenih, eliminisalo je postojanje afektivnih simptoma. Nakon pojave Kurta Šnajdera i jasnog definisanja shizofrenih simptoma kao potpuno odvojenih od poremećaja raspoloženja, kategorijsko sagledavanje psihotičnih i afektivnih poremećaja dobilo je čvrsto uporište sve rada na trećem izdanju „Dijagnostičkog i statističkog priručnika za psihijatrijske poremećaje“ (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III – DSM-III*) (APA, 1980) i klasifikacija duševnih bolesti u obliku u kojem ih i danas koristimo.

Sedamdesetih godina XX veka pojavila se potreba za jasnijom klasifikacijom mentalnih oboljenja, baziranoj na biološkim osnovama koje bi potkrepile validnost dijagnostičkih konstrukata, što je dovelo do preispitivanja krepelinijanske dihotomije i razmatranja kontinuuma izmedju bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije. Takvo sagledavanje podrazumevalo je gubitak granica izmedju ova dva poremećaja, u fenomenološkom smislu (najčešće kada su u pitanju psihotični simptomi), ali i njihovo proširivanje van kruga patološkog i obuhvatanje klinički zdrave populacije u kojoj može postojati određeni broj individualaca sa diskretnim izmenama u ponašanju ili

funkcionisanju, koje predisponiraju na određeni poremećaj. Ovakav model dobio je izvesnu podršku i u širim naučnim krugovima, a usled nedostatka i dalje jasnih dijagnostičkih granica između BAP i SCH, Kašanin je uveo novi, hibridni koncept shizoafektivnog poremećaja (1994), čija su pouzdanost i vremenska validnost danas pod znakom pitanja (Pearlson, 2015).

Aktuelno, u psihijatriji postoje različiti modeli kontinualnog sagledavanja mentalnih poremećaja koji uključuju SCH, BAP ili obe bolesti (Angst, 2007; Marneros et Akiskal, 2007). Za ova oboljenja se danas zna da dele zajedničke simptome, prezentuju se sličnom epidemiologijom i imaju unitarni koren etiopatologije, te predstavljaju sindrome u širem smislu, u okviru kojih se mogu identifikovati više relativno sličnih podgrupa poremećaja (Angst, 2007; Maser et Akiskal, 2002). Bitno je naglasiti da većina autora danas koristi termin „kontinuum“ (Akabaliev et al., 2014; Tamminga et al., 2014), iako postoje i razmatranja da ovaj termin implicira direktnu vezu poremećaja na različitim krajevima ispitivanog kontinuuma, bez pojave diskontinuiteta. Drugi autori se prevashodno služe terminom „spektar“ (Angst, 2007; Marneros et Akiskal, 2007; Maser et Akiskal, 2002). Tako prema pojedinim modelima zajedničkog sagledavanja afektivnih ili psihotičnih poremećaja, ne postoje prave podgrupe poremećaja, već isključivo različite dimenzije/simptomi koji su podložni određenim stepenima varijabilnosti. Ipak, iako prema našem shvatanju, termin „spektar“ podrazumeva značajno širu grupu oboljenja i uzima u obzir ne samo tip već ujedno i težinu poremećaja, mišljenja smo da je ono što se podrazumeva pod terminom kontinuum (korišćenje ne više od jedne vrste gradacije), uz svakako zadržavanje distinkcije između grupa poremećaja, značajno bliže kliničkoj i praktičnoj realnosti.

Usled još uvek nedovoljnih naučnih dokaza i kratkotrajnog ispitivanja bioloških osnova konstrukta kontinuuma, značajne su i kritike njegovog sagledavanja, posebno kada se radi o ovakvom pristupu unutar jednog oboljenja (npr. bipolarni spektar). Takođe, naročit oprez neophodan je u proširivanju granica patološkog na potpražne simptome i zdrave pojedince, usled etičkih, ali i klasifikacionih, razloga (Cassano et al., 2011).

Uprkos navedenim manjkavostima, kontinualni pristup mentalnim poremećajima umnogome omogućava sagledavanje kvalitativnih razlika među njima, izbegavajući nominalni pristup i favorizujući različite vrste gradacija, prevashodno u



smislu težine oboljenja (odsustvo simptoma, nasuprot teškim duševnim oboljenjima), polariteta (unipolarni poremećaji kao što su depresija ili manija, nasuprot bipolarnim poremećajima kao što su ciklotimija ili bipolarni afektivni poremećaj I) i vrste poremećaja (zajedničko sagledavanje shizofrenog spektra na jednoj i afektivnog spektra na drugoj strani). Zbog toga ne čudi da ovaj pristup sve češće nalazi svoje mesto u psihijatriji te da se sve frekventnije govori o autističnom spektru/kontinuumu ili spektru/kontinuumu anksioznih ili opsesivno-kompulzivnih poremećaja. Posebno se svojom zajedničkom epidemiološkom, fenomenološkom, genetskom, neurorazvojnog, neurodegenerativnog i imunološkom osnovom izdvaja sagledavanje BAP i SCH, kao suprotstavljenih delova istog, shizo-afektivnog, kontinuumu (Marneros et al., 2007).

### **1.1.2. Epidemiološke sličnosti i razlike između bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije**

Prevalencija BAP i SCH, prema većini studija, slična je i iznosi oko 1% (Demjaha et al., 2012; Maier et al., 2006; Perälä et al., 2007). Ipak, skorija istraživanja nalaze da je u SCH ona skoro duplo niža, dok u BAP može da iznosi i do 4% (Merikangas et al., 2011; Perälä et al., 2007). Ovakva vremenski zavisna promena prevalencije najverovatnije je posledica sužavanja dijagnostičkih kriterijuma za SCH i proširivanja onih za afektivne poremećaje, pre nego odraz realnih razlika. Ništa manje važno u tumačenju ovih podataka nije i saznanje da su oni dobijeni na osnovu primene različitih dijagnostičkih instrumenata, vrste merene prevalencije i metodoloških pristupa (Bhugra, 2005; Perälä et al., 2007).

Geografske razlike u prevalenciji su diskretne, ali prisutne, kako u odnosu na šira područja, tako i kod mikropopulacije, sa izraženijom varijabilnošću kod BAP (Bhugra, 2005; Merikangas et al., 2011). Rasne razlike nisu uočene (Torrey, 1999), iako ima nalaza koji ukazuju na povećan rizik od oboljevanja u populacijama etničkih manjina kada su u pitanju BAP, a još više SCH (Demjaha et al., 2012).

Karakteristično za oba poremećaja je da počinju u ranoj adolescenciji, s tim da muškarci oboljevaju i do nekoliko godina ranije. U studijama je primećena i češća incidencija SCH kod ove subpopulacije, dok kod BAP nema polne distinkcije (Demjaha et al., 2012). Kako većina studija ne notira i polnu razliku u prevalenci (Bhugra 2005;

Merikangas et al., 2011; Perälä et al., 2007), opisana incidenca je najverovatnije posledica povećanog mortaliteta muškaraca obolelih od SCH, ali i većeg broja žena kod kojih se javlja SCH sa kasnim početkom (Perälä et al., 2007).

Epidemiološke studije ukazuju i na značajne sredinske faktore koji mogu da budu povezani sa pojavom jednog od ovih poremećaja ili da budu zajednički za oba. Evidentirana je razlika u socio-ekonomskom statusu roditelja obolelih, među poremećajima i u odnosu na opštu populaciju (Demjaha et al., 2012; Torrey, 1999). Pojava SCH kod osoba lošijeg materijalnog stanja potencijalno je povezana sa higijensko-dijetetskim i obrazovnim faktorima, dok je pojava BAP najverovatnije posledica familijarne agregacije adaptivnih osobina temperamenta koja kod roditelja može posredno uticati na viši socio-ekonomski rang, a kod potomaka dovesti do ispoljavanja bolesti (Akiskal et Akiskal, 2005; Dean et Murray, 2005). Međutim, najverovatnije je da je odnos genetskih i sredinskih faktora u ovim familijama bidirekcionni.

Život u urbanoj sredini, migracije, ali i starija životna dob roditelja su sredinski faktori posebno povezani sa povećanim rizikom oboljevanja od SCH (Bhugra, 2005; Demjaha et al., 2012; Pedersen et Mortensen, 2006). Kongenitalne anomalije su takodje često povezane sa pojavom ove bolesti tokom života, dok je nedovoljno jasno da li perinatalne komplikacije i sezona rođenja predisponiraju individuu na pojavu samo SCH ili oba poremećaja (Demjaha et al., 2012; Torrey 1999). Studije ukazuju da je rana trauma visoko prevalentna kod obolelih i od BAP i od SCH, ali da je frekventnije asocirana sa endofenotipom koji karakteriše psihotična simptomatologija nego sa određenim poremećajem. Dodatne epidemiološke sličnosti između BAP i SCH podrazumevaju prekomernu upotrebu cigareta i psihoaktivnih supstanci, ali je moguće da njihova upotreba dovodi samo do ranije ekspresije poremećaja ili diskretno modulira dijagnostički pravac, pre nego što predstavlja deklanširajući faktor (Demjaha et al., 2012).

Epidemiološki podaci ukazuju na zajedničku osnovu BAP i SCH koja uključuje intrauterini ili rani postnatalni period koji pod uticajem, najverovatnije, spoljašnjih faktora može tokom života dovesti do različitog ispoljavanja kliničke slike i toka bolesti.

### 1.1.3. Klinička slika i tok bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije

Prema najzastupljenijim, važećim, klasifikacionim sistemima (APA, 2013; SZO, 1992) BAP i SCH pripadaju različitim grupama poremećaja. Međutim, zajednički spektar simptoma u kliničkoj slici govori u prilog slične etiologije i patofizioloških mehanizama. Kliničko iskustvo i veliki broj studija ukazuju i na delimično zajednički tok, ali najčešće različit ishod ovih oboljenja (Demjaha et al., 2012).

BAP pripada grupi afektivnih poremećaja (APA, 2013; SZO, 1992) i karakteriše se ponavljanjem epizoda u kojima su raspoloženje i ponašanje osobe značajno poremećeni. U toku bolesti smenjuju se faze povišenog raspoloženja i povećane aktivnosti i energije (manične ili hipomanične epizode) sa fazama tuge, neraspoloženja, smanjene aktivnosti i anergije (depresivne epizode). Tokom života pacijenta, moguća je predominacija manične ili depresivne simptomatologije (predominantni polaritet) što u znatnoj meri determiniše i tok bolesti, kao i terapiju (Carvalho et al., 2014; Semeniken et Dudás, 2012).

SCH pripada psihotičnim poremećajima (APA, 2013; SZO, 1992). Slično BAP, odlikuje je pojava ponavljanih epizoda, ali u okviru kojih se javlja dominantna simptomatologija koja se odlikuje pozitivnim sindromom, dezorganizacijom ili negativnim sindromom i obično pretpostavlja odsustvo afektivne fenomenologije. U retkim slučajevima dolazi do izmene raspoloženja, koja ne koincidira sa psihotičnim simptomima, a najčešće je posledica uvida (depresija u shizofreniji) (Siris et Bench, 2003). Učestalost epizoda i obrazac remisija kod oba poremećaja su promenljivi, mada remisije pokazuju tendenciju skraćivanja tokom vremena, dok faze bolesti postaju sve duže i češće (Jašović Gašić et Lečić Toševski, 2007; Sadock et al., 2014)

Pored kliničkih različitosti, BAP i SCH poseduju i brojne simptome koji im mogu biti zajednički u okviru pogoršanja bolesti, ali i remisije. Tako su za oba oboljenja karakteristični poremećaj mišljenja tokom akutne epizode, ali u nekim slučajevima i pojava afektivnih simptoma, dok je za period remisije, zajednički kognitivni deficit. Zbog toga, diferencijalna dijagnoza između epizode BAP i SCH može biti veoma teška. U razlikovanju pomažu sledeći faktori: poremećaj mišljenja u BAP uvek je praćen poremećajem raspoloženja i izmenjenom aktivnošću (povećanjem aktivnosti u maniji ili motornom inhibicijom u depresiji); premorbidno funkcionisanje je dobro, kao i kasnije,

globalno funkcionisanje van epizoda pogoršanja; anamnestički se mogu dobiti podaci o ranijim epizodama poremećaja raspoloženja i najmanje jedne epizode depresije i jedne manije ili hipomanije (Sadock et al., 2014).

U okviru toka bolesti primećeno je da se skoro trećina obolelih od SCH inicijalno prezentuje sa simptomima depresije što dovodi do učestale pogrešne interpretacije osnovnog oboljenja i postavljanja dijagnoze afektivnog poremećaja. Istraživanja takodje ukazuju da je kod specifičnih, vulnerabilnih grupa pacijenata depresija faktor rizika za tranziciju ka psihozi (Maier et al., 2006). Slična inicijalna prezentacija BAP takodje je evidentirana i u većini obolelih od ove bolesti (Angst et al., 2005). Druge studije pak govore i o značajnom prisustvu psihotičnih simptoma kod obolelih od BAP, posebno u epizodi manije. Tako je primećeno da skoro polovina pacijenata sa ovakvim tipom afektivnih izmena ima i psihotične simptome. Pored toga, evidentirano je da obe grupe bolesnika imaju narušeni uvid u sličnoj meri. Kognitivni deficit, iako takodje prisutan kod oba poremećaja, na samom početku bolesti ili pre nje, ali njenim razvojem postaje izraženiji u SCH, pogotovu u remisiji (Buckley et al., 2004). Generalno, pacijenti sa BAP imaju bolji tok bolesti, kvalitetnije opšte funkcinisanje i što je najvažnije značajno veći broj njih nakon prve epizode bolesti doživi potpuni oporavak, a kod značajno manjeg broja tokom života bolest predje u svoju hroničnu formu (Buckley et al., 2004; Maier et al., 2006).

#### **1.1.4. Neurobiološke osnove medjuodnosa bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije**

##### **1.1.4.1. Genetski biomarkeri**

Poslednjih decenija, tradicionalno posmatranje BAP i SCH kao genetski različitih poremećaja značajno je poljuljano prvenstveno porodičnim studijama i studijama blizanaca. Savremene studije analize genske povezanosti (engl. *linkage analysis*), a još više velike studije asocijacije celokupnog genoma (engl. *genome wide association studies* – GWAS) samo su potvrdile ove rezultate. Identifikovan je veliki broj gena ključnih za neurorazvoj i funkciju sinapse, čiji bi varijabilnost i veličina efekta bili temelj sličnosti i razlika patofiziologije BAP i SCH. Danas je poznato i da ekspresiju

ovih visoko naslednih poremećaja determiniše i medjuodnos genskih i sredinskih faktora (Burmeister et al., 2008; Lichtenstein et al., 2009).

Niz godina, istraživanja koja su evidentirala familijarnu agregaciju BAP ili SCH, bez koagregacije oba poremećaja, predstavljala su dokaz u prilog dihotomije ove dve bolesti. Međutim, savremeniji metodološki pristup omogućio je preciznije sagledavanje problema i ukazao na povišen rizik kod prvostepenih rodjaka obolelih od BAP i SCH kako na isto, tako i na suprotno oboljenje. Studije blizanaca takodje ukazuju na visoku medjusobnu pojavu ovih bolesti kod monozigotnih parova (Demjaha et al., 2012; Maier et al., 2005; Rasic et al., 2014).

Potruga za pojedinačnim genima koji bi bili odgovorni za zajedničko prisustvo BAP i SCH u okviru određenih porodica bila je otežana sve do pojave analiza genske povezanosti. Ove studije omogućile su identifikaciju regiona kandidata u kojima se najverovatnije nalaze geni koji prenose rizik, a studije asocijacije celokupnog genoma dalju analizu varijanti alela koji bi mogli biti odgovorni za pojavu bolesti. Na osnovu ovih studija, smatra se da je veliki broj gena malog efekta zajednički uključen u determinaciju BAP i SCH, ali sa izvesnim razlikama. Neki od njih su uključeni u regulaciju kalcijumskih kanala, sinaptogenezu, regulaciju receptora brojnih neurotransmitera, ćelijsku adheziju ili imunske medijatore (Corvin, 2010; Demjaha et al., 2012; Hope et al., 2015; ISC, 2009; Maier et al., 2005; O'Dushlaine et al., 2011; Schulze et al., 2014). Iako ova istraživanja ukazuju na zajedničku neurorazvojnu osnovu BAP i SCH, ne treba prenebregnuti činjenicu da je ekspresija mentalnih poremećaja poligenski determinisana, kao i da je pod značajnim delovanjem epigenetskih faktora. Tako je razlika u genima koji determinišu apoptotske procese, zajedno sa potencijalno averzivnim životnim događajima, odgovorna za različiti intenzitet neurodegeneracije, narušenu neuroprotekciju, a posledično, ekspresiju fenomenologije i sam tok bolesti (Benes et al., 2006).

Istraživanja koja se bave genetskom osnovom BAP i SCH nisu malobrojna, ali je ipak oskudan broj onih koja se fokusiraju na spore i hronične procese koji mogu biti povezani sa izmenama genetskog materijala u svetlu longitudinalnog sagledavanja poremećaja. Oboleli od BAP i SCH češće imaju oštećenja DNK koja se ogledaju u skraćenju telomera i oštećenju telomeraze. Ona ne predstavljaju uzrok oboljenja već njihovu epigenetsku konsekvencu koja govori o sličnom toku ova dva poremećaja

(Mansour et al., 2011). Posebno je zanimljivo da skraćanje telomera nije linearno vezano za dužinu bolesti, već značajno korelira sa brojem epizoda ili prisustvom i težinom određene simptomatologije zbog čega se smatra da je akumulirani akutni stres koji dovodi do alostatičkog opterećenja blisko povezan sa izmenama genetskog materijala i posledično ubrzanim starenjem (Lindqvist et al., 2015). Ovaj proces rezultat je najčešće sinergičkog delovanja inflamatornih mehanizama i oksidativnog stresa što predisponira pacijente ka povećanoj apoptozi, a time i strukturnim izmenama i povećanom morbiditetu (Colpo et al., 2015; Lindqvist et al., 2015; Pawelczyk et al., 2015; Polho et al., 2015). Na sreću, reverzibilnost ovih procesa, delovanjem psihofarmaka, sve više se smatra mogućom, ali su nalazi koji na to ukazuju za sada bazirani samo na uskom broju kliničkih i eksperimentalnih studija (Lindqvist et al., 2015; Polho et al., 2015).

#### **1.1.4.2. Neuro-morfološki korelati**

Veliki broj istraživanja bavio se pato-anatomskim supstratom BAP i SCH. Na osnovu njih stiče se utisak da su strukturne i funkcionalne izmene u centralnom nervnom sistemu (CNS) prisutne kod obolelih, ali u različitom intenzitetu.

Još na samom početku BAP i SCH, postoje značajne izmene u strukturama CNS-a kod obolelih. Redukcije volumena mozga, ukupne sive i bele mase, praćeni proširenjem bočnih moždanih komora zajednička su osobina ranog razvoja ovih poremećaja. Konačno, druge studije su pokazale da do proširenja moždanih komora dolazi sa longitudinalnim razvojem bolesti (Strakowski et al., 2002). Slično kao u slučaju skraćanja telomera, zanimljivo je da korelacija između smanjenja volumena mozga nije nužno vezana za dužinu bolesti, već za broj epizoda, tj. potencijalno alostatičko opterećenje (Rajkowska, 2002). Neurorazvojne razlike, sa druge strane, najverovatnije su vezane za redukcije sive mase u SCH, a bele mase i uvećanje amigdala u BAP (De Peri et al., 2012). Ova distinkcija govori u prilog važnosti neuroprotekcije i pravovremene i kontinuirane primene farmakoterapijskog tretmana kod obolelih, u cilju prevencije relapsa.

U okviru specifičnih subkortikalnih struktura, evidentirano je smanjenje striatuma, talamusa, hipokampusa i amigdala kod SCH, dok je kod BAP primećeno povećanje struktura koje učestvuju u afektivnom životu (svi delovi limbičkog sistema),

sa skoro ekskluzivnim uvećanjem amigdala (Bellivier et al., 2013; Demjaha et al., 2012).

Studije funkcionalne vizualizacije nalaze preciznije razlike u značaju pojedinih struktura u etiopatogenezi pojedinačnih poremećaja. Tako je hipofunkcija frontalnog režnja evidentirana kod SCH bez obzira na fazu bolesti, dok je kod BAP smanjena metabolička aktivnost prefrontalnog korteksa pronadjena u odnosu na njenu akutnu kliničku prezentaciju. Međutim, u interpretaciji ovih razlika neophodan je oprez jer je većina studija koja se bavila metabolizmom CNS-a poredila samo obolele i zdrave ispitanike (Bellivier et al., 2013).

Može se reći da su BAP i SCH povezani sa strukturnim neuroanatomskim promenama u veličini, broju, gustini neurona i glije u određenim zonama mozga (Bellivier et al., 2013; Demjaha et al., 2012; Rajkowska, 2002), što ukazuje na to da neuroprogresija kod BAP i SCH može biti povezana sa različitim stepenom oštećenja ćelijske rezilijentnosti i neuroplasticiteta. Čini se da su neuroanatomske izmene prisutne već na početku bolesti kod oba poremećaja, mada u različitom intenzitetu, a da do njihovog produbljivanja dolazi sa pojavom novih epizoda. Ali, neke izmene nastaju isključivo sa progresijom bolesti i karakteristični su samo u kasnijim stadijumima razvoja. Razlike u stepenu neurodegeneracije i njenoj dinamici vezane su za zone mozga odgovorne za distinkciju u kliničkoj prezentaciji, dok su zajednički neuromorfološki korelati prvenstveno primećeni u zonama odgovornim za psihotičnu simptomatologiju ili kognitivne ispade. Uticaj psihofarmaka na ove promene je kontroverzan i njihova dugoročna upotreba zahteva oprez usled indicija da postoji njihovo logitudinalno, kumulativno, neurodegenerativno dejstvo (Husa et al., 2014; Veijola et al., 2014).

#### **1.1.4.3. Neurotrofini**

Neurotrofni faktori značajno utiču na sinaptogenezu i dendritogenezu, gabaerگیčke i glutamaterگیčke signalne puteve, kao i stabilnost sinapse uopšte. Etiologija SCH i BAP povezuje se sa disregulacijom sinaptičkog plasticiteta kao posledicom izmena u nivoima ovih faktora i funkcijama njihovih receptora. Većina nalaza bazira se na poredjenju sa zdravim ispitanicima, a studije su se redje bavile ispitivanjem neurotrofina direktnim poredjenjem ova dva poremećaja. Međutim,

istraživanja ukazuju na izmene neurotrofnih faktora kod BAP i SCH, sa diskretnim razlikama koje mogu dovesti do različite kliničke prezentacije i toka ovih poremećaja (Berk et al., 2011; Gama et al., 2007; González-Pinto et al., 2010; Martinez-Cengotitabengoa et al., 2016; Tunca et al., 2015; Wysokiński, 2015).

Neurotrofni moždani faktor (engl. *brain derived neurotrophic factor* – *BDNF*) najšire je distribuiran neurotrofin u CNS-u. Njegova uloga ogleda se u pospešivanju preživljavanja, diferencijacije i plasticiteta neurona, te ne čudi da je on i najviše ispitivan neurotrofin u BAP i SCH (Gama et al., 2007). Alteracije u nivoima BDNF u BAP i SCH dokumentovane su u velikom broju studija, a određeni polimorfizmi BDNF gena predisponiraju pojavu oba oboljenja (Gama et al., 2007). Post-mortem studije su ukazale na promene u ekspresiji BDNF i njegovog receptora, receptorske neurotrofne tirozinske kinaze, u različitim zonama mozga obolelih od SCH (Pillai, 2008). Takođe, ekspresija BDNF smanjena je u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu pacijenata i sa BAP i sa SCH (Pillai, 2008), ali ovaj zaključak nije univerzalan (Durany et al., 2001). Sposobnost BDNF da prolazi krvno-moždanu barijeru indicira da je odnos BDNF na periferiji adekvatan pokazatelj njegove centralne zastupljenosti (Pan et al., 1998), pa su zbog jednostavnosti merenja studije koje su ispitivale ove nivoe BDNF najzastupljenije. Većina istraživača nalazi da su serumski ili plazma nivoi BDNF smanjeni kod obolelih od oba poremećaja, dok su zaključci o direktnom međusobnom odnosu teži, usled malog broja studija i njihovih heterogenih nalaza. Tako ima naznaka da su nivoi BDNF kod obolelih od SCH niži u odnosu na BAP (Chen et al., 2014), ali i potpuno oprečnih rezultata (Gama et al., 2007).

Primećeni deficit BDNF može dovesti do strukturnih i funkcionalnih izmena u osnovi psihijatrijskih bolesti, pogotovo preko oštećenja glutamateričke signalizacije i konsolidacije sinapse što dovodi do povećanog sinaptičkog orezivanja u regionima povezanim sa pojavom psihotične simptomatologije (Bramham et Messaoudi, 2005; González-Pinto et al., 2010). Zbog toga je njegov veći deficit kod SCH u odnosu na BAP logičan i mogući uzrok razlika u kliničkoj slici. Ipak, postoje studije koje sugerišu distinkciju među poremećajima posredovanu ne očuvanjem BDNF već glijalnog neurotrofnog faktora rasta (engl. *glial derived neurotrophic factor* - *GDNF*) u BAP (Tunca et al., 2015).



Dalje ne čudi i da kliničke studije povezuje alteracije nivoa neurotrofina pre sa određenim endofenotipom i progresijom bolesti nego specifičnim poremećajem. Smanjenje BDNF asocira se sa prisustvom psihotičnih simptoma i longitudinalnim izmenama u neuroplasticitetu, vezanim za progresiju bolesti (Berk et al., 2011; Gama et al., 2007; Martinotti et al., 2012; Tunca et al., 2015). Istovremeno, primećeno je i da su izmene neurotrofina-3, molekula zaduženog za preživljavanje, razvoj i funkciju neurona, prisutne kod oba poremećaja, a takodje vezane pre za simptomatologiju nego za određenu dijagnozu (Wysokiński, 2015). Sniženje nivoa neurotrofnih faktora, često je praćeno i povećanjem parametara oksidativnog stresa što govori u prilog značajnog medjuodnosa neuroprotektivnih, inflamatornih i oksidativnih mehanizama u etiopatogenezi BAP i SCH (Berk et al., 2011; Martinez-Cengotitabengoa et al., 2016), a prognostički je povoljna činjenica da je kod oba poremećaja primećena osetljivost neurotrofina na terapiju (Gama et al., 2007; Tunca et al., 2015).

Izvesna je etiopatogenetska osnova BAP i SCH u kojoj veliku ulogu igraju neurotrofinima posredovani neuroprotektivni mehanizmi, do čijeg oštećenja dolazi progresijom oba poremećaja. Razlike u kliničkoj slici, toku bolesti i njenom ishodu najverovatnije su posredovane različitom ekspresijom gena ili izmene neurotrofina u različitim regionima mozga što dovodi do izmena citoarhitekture, smanjenja neuroplasticiteta i povećanje neurodegeneracije kod SCH naspram BAP. Nije zanemarljivo ni delovanje drugih, sredinskih, povoljnih ili nepovoljnih činilaca, tokom života, na longitudinalni razvoj poremećaja i kliničku prezentaciju.

#### **1.1.4.4. Parametri oksidativnog stresa**

Oksidativni stres nastaje kada je poremećen balans između oksidativnog i antioksidativnog sistema (Halliwell, 2007). Oksidativni agensi mogu dovesti do oštećenja proteina, lipida i nukleinskih kiselina, te povećani oksidativni stres može remetiti neuroplasticitet, transdukciju signala i neurotransmisiju za koje se zna da su u osnovi BAP i SCH.

Kod obolelih od oba poremećaja često su evidentirani proizvodi lipidne peroksidacije, oksidativnog procesa koji menja fluiditet i permeabilnost ćelijske membrane što rezultira poremećajem u transportu elektrolita, sadržaju proteina i

promenjenom funkcionisanju organela (Joshi et Praticò, 2014). Jedan od njegovih najznačajnijih indikatora, tiobarbituratna kiselina reaktivne supstance, povećan je kod BAP i SCH. Takođe je primećeno i da su nivoi tiobarbiturata kod SCH kontinuirano povišeni, a kod BAP zavisni od akutnog pogoršanja i vrste simptoma (Kunz et al., 2008). I drugi proizvodi lipidne peroksidacije, kao što su 4-hidroksinonenal (4-HNE), povećani su kod oba poremećaja. Suprotno većini istraživanja nivoi 4-HNE ukazuju na intenzivnije oksidativno opterećenje kod BAP, ali i veću sličnost ovog poremećaja sa SCH nego sa poremećajima raspoloženja (Wang et al., 2009). Očekivalo bi se time da shizoafektivni poremećaj deli karakteristike sa poremećajima ispitivanim u našoj studiji. Ipak, kod ovih pacijenata postoji još veće ukupno oksidativno opterećenje, u odnosu na druge dve dijagnostičke kategorije (Bulbul et al., 2014), što ne bi moglo ukazivati ne samo na oboljenje već i na simptome i njihovu agregaciju kao značajne za povećanje oksidativnog stresa.

Glutamat i dopamin su takođe visoko redoks reaktivni molekuli koji dovode do pojave reaktivnih jedinjenja kiseonika tokom normalne transmisije. Pri narušenoj transmisiji oksidativno opterećenje koje na ovaj način nastaje još je intenzivnije. Tako bi kombinacija izmenjene neurotransmisije i disfunkcije mitohondrija mogla biti razlog povećanog oksidativnog stresa i oštećenja ćelija koji doprinose pojavi određene kliničke slike i ekspresije poremećaja (Dean et al., 2009).

Pored oksidativnih faktora, u BAP i SCH nadjeni su i izmenjeni nivoi antioksidativnih molekula. Superoksid-dismutaza (SOD), glutation (GT) i njegovi funkcionalni enzimi su glavni molekuli koji učestvuju u antioksidativnoj odbrani, mitohondrijskom metabolizmu i sprečavaju prevagu procesa koji dovode do oštećenja ćelija. Istraživanja ukazuju na povećanu aktivnost SOD i sniženu aktivnost GT kod BAP i SCH (Dean et al., 2009; Kunz et al., 2008). Međutim, nivoi za GT značajnih enzima nisu isti među ovim pacijentima, pa se tako nivoi glutamil-cistein ligaze i glutation-reduktaze nisu razlikovali, dok su nivoi glutation-reduktaze i glutation-transferaze bili smanjeni kod SCH, ali normalni kod BAP (Gawryluk et al., 2011a,b). Takođe, primećeno je da su ove izmene bile zavisne od faze bolesti, kao i specifičnih simptoma (kognitivni deficit) (Choy et al., 2010).

Studije su pokazale da su i BAP i SCH opterećeni oksidativnim stresom i narušenim antioksidativnim procesima, kao posledica samog oksidativnog metabolizma,

ali i biohemijskih i imunoloških procesa koji nisu njegov deo (Halliwell, 2007). Dakle, može se reći da je oksidativni stres kod SCH kontinuirano prisutan, dok je kod BAP on pretežno vezan za stanje, u prvom redu, maniju. Takođe je moguće da disbalans pojedinačnih pokazatelja oksidativnog statusa ne predstavljaju pravi indikator promene, već kompenzatorni odgovor na pojavu oksidativnog stresa ili drugih molekularnih događaja. Ireverzibilnost procesa je manje jasna. Ipak postoje indicije da primena prekursora antioksidanasa, alfa-lipoiinske kiseline i stabilizatora raspoloženja može dovesti do smanjenja peroksidacije lipida i oksidativnog oštećenja proteina, i povećanja ne-enzimskog antioksidativnog kapaciteta, ali u kojoj meri, i u kom poremećaju, još uvek je nedovoljno poznato (Gawryluk et al., 2011b; Kunz et al., 2008; Vidović et al., 2014).

#### **1.1.4.5. Medijatori inflamatornih procesa**

Predispozicija za imunsko reagovanje je determinisana genetskim faktorima od kojih su mnogi zajednički za BAP i SCH (Demjaha et al., 2012; Neijts et al., 2013). Medjutim, smatra se da je ekspresija pojedinih gena koji određuju specifičan imunski odgovor, pod uticajem brojnih sredinskih faktora i da u različitim fazama fetalnog neurorazvoja (Suvisaari et Mantere, 2013) dovodi do sličnosti ili različitosti između BAP i SCH. Ovo delovanje dalje podrazumeva dezorganizaciju i degeneraciju preko oštećenja funkcionalnih i morfoloških veza kod SCH, a pojavu afektivnih simptoma i značajnih endokrinih i metaboličkih izmena kod BAP (Demjaha et al., 2012).

Delovanje imunskog sistema se odvija kroz odnos između proinflamatornih i antiinflamatornih molekula, koji se ogleda u ravnoteži imunskih medijatora produkovanih od strane ćelija koje pripadaju jednom ili drugom sistemu i čine Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> ravnotežu (Berger, 2000). Veliki broj studija bavio se Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> ravnotežom kod obolelih od BAP i SCH, dajući prednost jednoj ili drugoj vrsti imunskog odgovora (Kim et al., 2004a,b, 2007). Medjutim, pojedini istraživači izveštavaju i o prisustvu mešovitog Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> odgovora kod oba poremećaja, najverovatnije kao ishod remećenja balansa citokinskih profila, usled progresije bolesti i konstantne promene prevage ka Th<sub>1</sub> ili Th<sub>2</sub> (Grande et al., 2014; Kapczinski et al., 2009; Kauer-Sant'Anna et al., 2009; Liu et al., 2004; Martino et al., 2012). Zbog toga, novija istraživanja ne govore o jednostavnoj ravnoteži Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>, već o nivoima regulatornih imunskih biomarkera grupa Th<sub>3</sub> i Th<sub>17</sub> i

drugim imunskim medijatorima kao što su adhezioni molekuli, koji dalje fino moduliraju odnos proinflamatornih i antiinflamatornih medijatora (Borovčanin et al., 2012; Drexhage et al., 2010; Kim et al., 2004b; Pantović Stefanović et al., 2016). Detaljnija analiza imunskih medijatora u okviru BAP i SCH vršena je poredjenjem imunskih alteracija pojedinačnog poremećaja sa zdravim ispitanicima, ali i direktno. Njihove izmene razmatrane su u odnosu na fazu bolesti, aktuelnu psihopatologiju, stadijume razvoja i primenjenu farmakoterapiju. U imunske medijatore koji najverovatnije posreduju u neuroimunskim procesima zajedničkim za BAP i SCH ubrajaju se citokini, hemokini, adhezioni molekuli i njihovi receptori. Izmenjeni nivoi ovih molekula nadjeni su u serumu, plazmi, pljuvački i likvoru obolelih od navedenih poremećaja (Munkholm et al., 2013; Witkowska et Borawska, 2004).

Narušeni nivoi faktora nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2), interleukina-4 (IL-4) i interleukina-6 (IL-6) frekventno su primećeni i u BAP, i u SCH (Potvin et al., 2008; Drexhage et al., 2010; Munkholm et al., 2013), što ukazuje na delovanje monocita/makrofaga i kontraregulatornih mehanizama posredovanih aktivacijom T ćelija. Slično je nadjeno i kada su u pitanju nivoi pojedinih hemokina, ali i adhezionih molekula regulisanih od strane drugih imunskih medijatora. Tako su evidentirani poremećeni nivoi sICAM-1 i sVCAM-1 kod obolelih i od BAP i od SCH (Turan et al., 2014; Schwarz et al., 1999, 2000). Primećeno je i da su neki od navedenih medijatora inflamacije često povezivani sa specifičnim subsetom simptoma, posebno, psihotičnih, afektivnih i kognitivnih, ali i izmenjenom ekspresijom u odredjenim regionima mozga koji mogu biti značajni za ovakvu kliničku prezentaciju mentalnih poremećaja (Hope et al., 2015; Pantović Stefanović et al., 2016).

Longitudinalna priroda bolesti dodatno dovodi do promena u profilu imunskih medijatora kod oba oboljenja i ukazuje na perzistentnu imunsku aktivaciju u kasnijim fazama obolejnja, a koja se najčešće ogleda kroz povećanje sIL-2R, IL-6 i sICAM-1 (Goldsmith et al., 2016; Pantović Stefanović et al., 2016).

Interesantno je da je većina imunskih medijatora za koje je primećeno da su izmenjeni u akutnim stanjima BAP i SCH modulirani preko glikogen sintaza kinaza-3 (GSK-3) signalnog puta i nuklearnog faktora transkripcije-kappa B (NF-kB), često aktiviranih u inflamatornim i autoimunim oboljenjima. Ova fina signalna modulacija je, prema mnogim istraživanjima, krucijalno zadužena za održavanje Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> balansa, a

njena inhibicija ili stimulacija dovode do različitih psihopatoloških fenomena (Beurel et al., 2010). Ovo zapažanje navodi na zaključak da pacijenti u akutnoj fazi bolesti imaju sličan, ako ne i zajednički, imunski odgovor (Goldsmith et al., 2016). Takođe, istraživanja sugerišu da imunomodulatorno delovanje terapije na GSK-3 u BAP i SCH može dovesti do *up*-regulacije nivoa antiinflamatornih medijatora (Beurel et al., 2010; Jope et al., 2007; Pantović Stefanović et al., 2016) i suzbijanja proinflamatornih procesa. Istovremeno, hronični stres može dovesti do disregulacije imunskog odgovora praćene desenzibilizacijom glukokortikoidnog receptora, oštećenjem HPA osovine i povećanjem proinflamatornih i supresijom antiinflamatornih citokina ili kontraregulatornih mehanizama (Arango-Lievano et al., 2015; Goldsmith et al., 2016).

Uprkos brojnim *in vivo* i *in vitro* istraživanjima koja konzistentno ukazuju da postoji delimično zajednički neuroimunološki profil obolelih od BAP i SCH, studije su heterogene u odnosu na vrstu ispitivanih imunskih medijatora, kao i na nalaze vezane za njihov uticaj na tok bolesti, njenu progresiju, a posebno aktuelnu psihopatologiju. Istovremeno, delovanje pridruženih faktora koji mogu poremetiti smer i intenzitet ovih odnosa nije dovoljno rasvetljeno. Zbog toga su neophodne studije koje bi adekvatno razmotrile uticaj kovarijata uz akutne, longitudinalne i terapijske implikacije vezane za ponašanje imunskih medijatora (Goldsmith et al., 2016).

## **1.2. Longitudinalni pristup psihotičnim i afektivnim poremećajima**

Sagledavanje i klasifikacija bolesti prema stepenu progresije nalazi se u širokoj praktičnoj primeni u mnogim granama somatske medicine. Ovaj pristup se prvenstveno primenjuje u klasifikaciji malignih i kardiovaskularnih oboljenja. Upravo kod bolesnika obolelih od ovih bolesti, gde rane intervencije daju prostor za značajno poboljšanje kvaliteta života i obezbeđuju duže vreme preživljavanja, ovakvo sagledavanje postalo je i jedan od terapijskih orijentira. Slično je i sa njegovom primenom u autoimunim i neurodegenerativnim bolestima (Braak et al., 2004; Hasselbach, 1993; Mader et al., 1997; Müller-Quernheim, 1998; Reed 1902). Primena ovog sistema posebno se pokazala korisnom kod bolesti koje odlikuje spori početak, a dug i progresivni tok sa prisustvom više epizoda, ali i potencijal za spontanu involuciju. Ovakva klinička

prezentacija karakteristična je i za psihijatrijske poremećaje pa je delimično začudjujuće zbog čega se sa detaljnijim longitudinalnim sagledavanjem mentalnih bolesti počelo tek skoro sto godina nakon što se ovaj pristup javio u savremenoj somatskoj medicini.

Sam koncept u psihijatriju uveli su Fava i Kelner (1993) prevashodno kao potrebu za dopunom gledišta koje se pre bavilo trenutnim, transferzalnim posmatranjem oboljenja nego njegovim longitudinalnim tokom, time slabije uzimajući u obzir dinamičnost bioloških promena koje se mogu odigrati tokom vremena. Inicijalno je ovaj konstrukt primenjivan u grupi psihotičnih poremećaja, posebno baveći se prodromima shizofrenije i prvim psihozama uopšte (McGorry, 1999, 2005; McGorry et al., 2003). Ipak, sagledavanje afektivnih poremećaja kroz prizmu ovakvog longitudinalnog, kumulativnog i dinamičkog matriksa bolesti javilo se tek pre nekoliko godina (Vieta et al., 2011). Uprkos razlikama u kliničkom toku između BAP i SCH, pretežno u smislu težine simptoma (posebno kognitivnog deficita koji je izražen u shizofreniji) i mogućnosti postizanja remisije, mišljenja smo da se za ova dva duševna oboljenja mogu identifikovati zajedničke, vremenski zavisne, biološke promene, u okviru prirodne progresije bolesti.

Slično potvrđuju i brojne studije koje nalaze da prirodna progresija BAP i SCH, na biološkom nivou, podrazumeva inicijalno promene biohemijskih markera (epigenetske promene, povećanja oksidativnog opterećenja i proinflamatornih medijatora, sniženje neurotrofina i antiinflamatornih molekula, te finalno stimulacija proapoptotičnog puta), a zatim i prvo funkcionalnih, a kasnije i neuroanatomskih promena kod obolelih (Vieta et al., 2011). Ove izmene su primećene ne samo u odnosu na početak bolesti i njen kasniji razvoj, već i kliničke karakteristike koje posredno ukazuju na vremensku dinamiku promena (dužina bolesti, dužina izloženosti terapiji, dužina nelečene bolesti) (Berk et al., 2011; Colpo et al., 2015; Grande et al., 2014; Kapczinski et al., 2009; McGorry, 1999, 2005; McGorry et al., 2003; Pantović Stefanović et al., 2016; Severino Gama et al., 2012; Vieta et al., 2011).

Sagledavanje činilaca toka bolesti koji mogu biti vezani za izmene u neurobiohemijskim korelatima koji su značajni za etiopatogenezu afektivnih i psihotičnih poremećaja od izuzetne je važnosti i biće detaljno sagledana u ovom istraživanju. Longitudinalno posmatranje poremećaja za koje je i dalje nejasno da li imaju kontinualnu ili kategorijsku prezentaciju psihopatologije nije značajno samo radi

rasvetljavanja fenomena kliničke prezentacije i sličnosti/razlika u etiopatogenezi BAP i SCH već prevashodno u određivanju ciljne terapije.

Finalno, pleomorfno sagledavanje shizofrenih i afektivnih poremećaja, kroz prizmu nozološkog i longitudinalnog pristupa, uz poštovanje bioloških osnova omogućava odgovor na pitanja o etiopatogenezi ovih oboljenja ne samo kao duševnih bolesti na istom kontinuumu, već i kao longitudinalno različitih, multisistemskih poremećaja sa različitim neurobiološkim opterećenjem.

### **1.3. Uloga ćelijskih adhezionih molekula u kliničkoj slici i etiopatogenezi psihijatrijskih poremećaja**

#### **1.3.1. Ćelijski adhezioni molekuli**

#### **1.3.2. Opšti deo**

Ćelijski adhezioni molekuli (engl. *cellular adhesion molecules* – CAMs) su membranski glikoproteini važni za održanje transmembranskih, međućelijskih interakcija, povezivanje ekstracelularnog matriksa i intraćelijskog citoskeleta i transdukciju signala (Homrich et al., 2015). Njihov značaj u fiziološkim i patološkim procesima u ljudskom organizmu determinisan je strukturnim i funkcionalnim specifičnostima.

Strukturno, ćelijski adhezioni molekuli su proteini različite veličine, smešteni na površini membrane. Poseduju svoj ekstracelularni, transmembranski i citoplazmatski deo. Njihove interakcije mogu biti označene kao homofilne (sa jednim ili više adhezionih proteina) i heterofilne (sa nekim drugim molekulom na površini ćelije ili u ekstracelularnom matriksu) i mogu se održavati na istoj membrani ili sa molekulima prisutnim na membranama susednih ćelija (Hynes, 1999).

Funkcionalno, njihova uloga neophodna je u formiranju i održavanju integriteta svih tkiva, organa i organizma kao sistema u celini. Ćelijska adhezija predstavlja svojevrsan vid međućelijske komunikacije i kontrole ćelijskog ponašanja (embriogeneze, strukturalne i polarizacije ćelija, citoskeletne organizacije, migracije ćelija, progresije ćelijskog ciklusa, diferencijacije i smrti ćelije, kao i genske ekspresije)

(Alberts et al., 2002; Hynes, 1999). Takodje je važno naglasiti da njihova uloga u signalnoj transdukciji može biti stimulišuća ili inhibitorna, zavisno od faktora sredine (Aplin et al., 2000).

Ćelijski adhezioni molekuli su na osnovu morfoloških karakteristika i svoje funkcije podeljeni na pet različitih grupa: kadherini, selektini, integrini, imunoglobulinima slični adhezioni molekuli (Ig-CAMs) i ostali (sindekani, proteoklikani, disintegrini) (Juliano, 2002).

Kadherini su familija adhezionih proteina uključenih u kalcijum-zavisne interakcije izmedju ćelija. Smatraju se glavnim adhezionim proteinima u embriogenezi, izmedju ostalog i u procesu formiranja neuralne cevi i njenog odvajanja od ektoderma. Takodje, ćelije nervnog grebena koje formiraju periferni nervni sistem na svojoj površini poseduju velike količine N-kadherina kada su još u kontinuitetu sa nervnom cevi, ali i kasnije po formiranju gangliona. Receptori za mnoge kadherine ekspimirani su u različitim zonama pojedinačnog neurona, ali i moždanim regionima uopšte, a smatra se i da igraju značajnu ulogu u regulaciji sinaptičke plastičnosti u smislu njene selektivnosti (Hynes, 1999), kao i u celokupnom kranio-facijalnom razvoju (Juliano, 2002; Kerrigan et al., 1998).

Selektini su grupa transmembranskih glikoproteina važnih za kalcijum-zavisnu, labavu interakciju izmedju leukocita i endotela i to naročito u početnim fazama inflamacije (Homrich et al., 2015; Juliano, 2002).

Integrini su velika klasa ćelijskih, površinskih, receptorskih proteina koja je bitna za brojne aspekte ćelijske adhezije i transdukciju signala, ali prvenstveno za interakciju ćelija sa komponentama ekstracelularnog matriksa. Kao i selektini i kadherini, pripadaju grupi kalcijum zavisnih adhezionih proteina (Rojas et Ahmed, 1999).

Važnost različitih podfamilija adhezionih molekula prepoznata je najpre kod hroničnih inflamatornih oboljenja, karcinoma, kardiovaskularnih, degenerativnih neuroloških oboljenja, a poslednjih godina sve više pažnje se posvećuje njihovoj ulozi u etiologiji, toku i farmakoterapiji duševnih oboljenja. Imajući u vidu njihovu ulogu u inflamatornim procesima za koje se veruje da posreduju u nastanku psihotičnih i afektivnih poremećaja, u ovim dijagnostičkim grupama svakako je do sada najviše eksplorisana uloga imunoglobulinima sličnih adhezionih molekula u depresiji i nešto



manje u shizofreniji (Dimopoulos et al., 2006; Graham et al., 2009; Kamenio et al., 2013; Kavzoglu et Hariri, 2013; Müller et al., 1999; Meyer et al., 2009; Miguel – Hidalgo et al., 2011; Thomas et al., 2000, 2002, 2004; Turan et al., 2014; Pantović Stefanović et al., 2016; Schwarz et al., 1999, 2000; Vawter, 2000).

### **1.3.3. Imunoglobulinima slični adhezioni molekuli**

Imunoglobulinima slični adhezioni molekuli predstavljaju najveću grupu adezionih molekula i verovatno jednu od najvećih i najheterogenijih grupa proteina u čoveku. Svi proteini ove grupe poseduju jedan ili više Ig ekstracelularnih domena, odgovorni su za kalcijum-nezavisnu ćelijsku adheziju i imaju interakcije sa različitim ligandima. Nakon njihovog otkrića, pre oko 40 godina, široko su ispitivani, a najviše se ističe njihova uloga u progresiji tumora, ali i formiranju i održavanju nervnog sistema (Wai Wong et al., 2012). Ipak, mnogi aspekti njihove ćelijske funkcije u okviru CNS-a još uvek su nepoznati.

Ig-CAMs su visoko eksprimirani na razvojnem i zrelom CNS-u. Skorašnja istraživanja nalaze da je čak preko pedeset različitih članova ove familije eksprimirano na CNS-u sisara (Gu et al., 2015), ali i da je funkcija malobrojnih poznata. Ova grupa površinskih glikoproteina ima ključnu ulogu u razvoju nervnog sistema u kome učestvuje regulacijom migracije neurona, rastom i grananjem aksona i dendrita i uspostavljanjem komunikacije medju neuronima (Dalva et al., 2007; Dityatev et al., 2004; Maness et Schachner, 2007; Schmid et Maness, 2008). U zrelom CNS-u, ovi molekuli imaju esencijalni značaj u održavanju plasticiteta i funkcionalno važnih medjućelijskih komunikacija kao što su sinaptički kontakti, specijalizovani kontakti izmedju neurona i medijacija neurotransmisije (Leshchyns'ka et Sytnyk, 2016).

Ig-CAMs održavaju komplekse interakcije unutar CNS-a, a medju najvažnije spadaju interakcije sa citoskeletom neurona. Medjutim, uspostavljanje citoskeletnih veza nema samo strukturalnu već i funkcionalnu ulogu. Ona omogućava promenu konformacije i povećanje njihove sposobnosti vezivanja za ligand i vrši njenu kontrolu, što je ključno za održavanje dvosmernog signalnog puta (Hynes, 1999, Schwartz et al., 1995). Posebno je zanimljivo da su članovi ove podfamilije odgovorni i za nishodno sprovođenje signala koje u neuralnom razvoju determiniše da li će nervna ćelija

promeniti svoje mesto ili će projektovati aksone i dendrite na oderedjeni lokalitet, čime se obezbeđuje dinamika neuralnih mreža. To praktično znači da je kako kratkoročna (regulacija jačine i strukture prethodno postojećih sinapsi) tako i dugoročna (promena sinaptičke arhitekture i formiranje novih sinapsi, praćena genskom transkripcijom i sintezom proteina) sinaptička plastičnost u značajnoj meri posredovana IgCAMs. Ova svojstva uočena su od početka embrionalnog razvoja i formiranja neuralne cevi, pa sve do adultnog doba (Maness et Schachner, 2007).

Ig-CAMs poseduju zajedničke strukturne osobine koje ih svrstavaju u istu familiju adhezionijskih molekula, ali je njihova dalja klasifikacija odredjena na osnovu funkcionalnih sličnosti (Isacke et Horton, 2000). U okviru funkcije i značaja za CNS najbolje su proučeni nervni adhezioni molekuli, dok savremene studije nalaze sve važnije mesto i za medjućelijske adhezione molekule i vaskularne ćelijske adhezione molekule, a posebno njihove predstavnike, medjućelijski adhezioni molekul-1 i vaskularni ćelijski adhezioni molekul-1 (Dimopoulos et al., 2006; Kameno et al., 2013; Kavzoglu et Hariri, 2013; Thomas et al., 2000, 2002, 2004; Turan et al., 2014; Pantović Stefanović et al., 2016; Schwarz et al., 1999, 2000).

#### **1.3.3.1. Medjućelijski adhezioni molekul-1**

Medjućelijski adhezioni molekul-1 (engl. *intercellular adhesion molecule-1* – *ICAM-1*, *cluster of differentiation* – *CD 54*) je transmembranski protein koji pripada subfamiliji medjućelijskih adhezionijskih molekula i njen najispitivaniji i, kod sisara, najvažniji član. Gen koji kodira ICAM-1 nalazi se na hromozomu 19, a sam molekul ima pet Ig-sličnih domena. Njegovi ligandi su leukocitni funkcionalni antigen-tip 1 (engl. *lymphocyte function-associated antigen-1* – *LFA-1*) i makrofag-1-antigen (engl. *Macrophage-1 antigen* - *Mac-1*), a mesta vezivanja ovih integrina za ICAM-1 su različita.

U normalnim uslovima ICAM-1 je konstitutivno prisutan na ćelijskoj membrani većine ćelija, uključujući fibroblaste, leukocite, keratinocite, endotelne i epitelne ćelije. U patološkim uslovima, pod dejstvom različitih endotoksina i imunskih medijatora dolazi do njegove značajne *up*-regulacije (tabela 1), a mnogo od modulatora ekspresije ICAM-1 imaju specifično sinergičko dejstvo (Jahnke et Johnson, 1995). Za

superregulaciju ove ekspresije odgovoran je u najvećoj meri GSK-3 signalni put uz mnoge transkripcione faktor, posebno NF-kB (Yu et al., 2008; Collins et al., 1995). Osim opisane membranske forme ICAM-1 postoji i solubilna izoforma ovog adhezionog molekula (sICAM-1) koja zadržava sposobnost vezivanja za LFA-1 (Gearing et Newman, 1993). Solubilni ICAM-1 je pronadjen u mnogim telesnim tečnostima, uključujući serum, likvor, sinovijalnu tečnost i sputum (Witkowska et Borawska, 2004) i pokazatelj je povišene ekspresije ICAM-1 i VCAM-1 na aktiviranim ćelijama imunog i endotelnog sistema.

**Tabela 1.** Modulatori ekspresije ICAM-1

<b>Induktori</b>	<b>Inhibitori</b>
TNF- $\alpha$	IL-10
IL-1	TGF- $\beta$ 1
IL-6	Rinovirusi
IFN- $\gamma$	Insulin
Angiotenzin II	Omega-3 masne kiseline
Zasićene masne kiseline	Antioksidansi
Alkohol	Glukokortikoidi

IFN- $\gamma$  = interferon -  $\gamma$ ; IL-1 = interleukin-1; IL-6 = interleukin-6; IL-10 = interleukin-10; TGF- $\beta$ 1 = faktor transformacije rasta- $\beta$ 1; TNF- $\alpha$  = faktor nekroze tumora- $\alpha$  (preuzeto i modificovano prema Witkowska et Borawska, 2004)

U centralnom nervnom sistemu ICAM-1 je eksprimiran i na cerebralnim endotelnim ćelijama, astrocitima i, u odredjenim uslovima, mikrogliji (Witkowska et Borawska, 2004). Dskora je smatrano da odnos proteina u cerebrospinalnoj tečnosti ne može biti adekvatno odslikan njihovom prezentacijom na periferiji. Ipak, savremena istraživanja govore da upravo količina solubilnih protein, kao što su adhezioni molekuli u serumu, može biti parametar njihovog intratekalnog oslobađanja. Ovo potvrđuje i studija Jander et al. (1993) u kojoj je evidentirano povećanje solubilne forme ICAM-1 u serumu kod zapaljenskih bolesti nervnog sistema, nasuprot nezapaljenskim,

neurološkim oboljenjima. Istovremeno, kod bolesnika sa meningoencefalitisom primećeno je i da je kliničko poboljšanje praćeno paralelnim padom sICAM-1. Ovi podaci reflektuju aktivaciju makrofaga i limfocita i dodatno govore o jakom lokalnom imunom odgovoru, koji može dovesti do oštećenja nervnog tkiva paralelno sa agansom. Prema drugim istraživanjima prisustvo ICAM-1 u cerebrospinalnoj tečnosti, a time i serumu, nije indikator lokalnog imunog odgovora već intratekalne sinteze prethodno narušene krvno-moždane barijere (Rieckmann et al., 1993; Müller et al., 1999). Medjutim, sasvim je moguće i da je prisustvo ovih molekula u likvoru posledica pasivne difuzije kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru, posledica lokalne, intratekalne produkcije, ali i posledica sinergije oba procesa (Engelhardt et al., 1997; Jander et al., 1993; Lewczuk et al., 1998; Mégarbane et al., 2004).

#### **1.3.3.2. Vaskularni ćelijski adhezioni molekul-1**

Vaskularni ćelijski adhezioni molekul-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule-1* – VCAM-1, *cluster of differentiation CD 106*) je glikoprotein koji pripada subfamiliji vaskularnih ćelijskih adhezionih molekula. Gen koji kodira VCAM-1 nalazi se na 1. hromozomu, a sam molekul ima sedam Ig-sličnih domena. Njegovi ligandi su najčešće integrini, a najučestaliji je leukocitni integrin  $\alpha_4\beta_1$  tj. veoma kasni antigen tip 4 (engl. *very late antigen 4* – VLA-4).

VCAM-1 je konstitutivno prisutan pretežno na ćelijama imunog i hematopoetskog sistema i endotelnim ćelijama (Etzioni, 1996; Isacke et Horton, 2000). Njegova ekspresija je regulisana na sličan način kao u slučaju sICAM-1 i odvija se najčešće na malim krvnim sudovima nakon stimualcije endotelnih ćelija medijatorima inflamacije (Semaan, 2000), ali je jednako važno da je on moguće eksprimiran i na površini brojnih drugih ćelija (dendritske ćelije, tkivni makrofazi, fibroblasti koštane srži i glatke mišićne ćelije) (tabela 2). Regulacija transkripcionih faktora putem GSK-3 ima odlučujuću ulogu u kontroli fine ekspresije VCAM-1, slično kao kod ICAM-1 (Collins et al., 1995; Yu et al., 2008).

**Tabela 2.** Modulatori ekspresije VCAM-1

<b>Induktori</b>	<b>Inhibitori</b>
Proinflamatorni citokini: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$	Antiinflamatorni citokini: IL-1 receptor antagonista, IL-10, Anti-TNF $\alpha$ mAb
Lipopolisaharid	Steroidi
Vezivanje za ICAM-1, CD 40	NSAIDs
Hijaluronan	Antireumatici
„Hit-šok“ proteini	
Faktor Xa	
Supstancija P	
Endotelin 1, 2 i 3	

CD 40 = klaster diferencijacije 40; ICAM-1 = međucelijski adhezioni molekul-1; IFN- $\gamma$  = interferon- $\gamma$ ; IL-1 = interleukin-1; IL-4 = interleukin-4; IL-10 = interleukin-10; IL-13 = interleukin-13; NSAIDs = nesteroidni antiinflamatorni lekovi; mAb = monoklonsko antitelo; TNF- $\alpha$  = faktor nekroze tumora- $\alpha$  (preuzeto i modifikovano prema Carter et Wicks, 2001)

Jedna od glavnih neuroimunskih osnova psihijatrijskih poremećaja je interakcija VCAM-1 sa odgovarajućim ligandima koji omogućavaju adheziju leukocita za endotel krvnog suda i njihovu migraciju na mesto oštećenja tkiva i putem krvno-moždane barijere (Seller, 2001). Solubilna forma VCAM-1 (sVCAM-1) predstavlja ekstracelularni deo molekula koji je odvojen od membrane i slobodno cirkuliše u plazmi. Pronadjen je u mnogim telesnim tečnostima uključujući i likvor (Meeker et al., 2012). Ova forma igra aktivnu ulogu u aktivaciji ćelija na mestu inflamacije ili na udaljenim regionima preko cirkulacije, a evidentirano je i da je značajan pokazatelj aktivnosti mnogih bolesti (Etzioni, 1996). Postoje naznake i da otpuštanje VCAM-1 u serum predstavlja način regulacije ćelijske adhezije te da ova forma vrši funkciju hemoatraktanta za T limfocite i monocite i igra protektivnu ulogu (Carter et Wicks, 2001).

U okviru CNS-a VCAM-1 je eksprimiran na mikrovaskularnom endotelu krvno-moždane barijere, astrocitima i oligodendrocitima (Gimenez et al., 2004; Kostrzewa et Segura-Aguilar, 2003; Peterson et al., 2002). Elevacija VCAM-1 u cerebrospinalnoj tečnosti, kao i povećanje odnosa nivoa VCAM-1 u likvoru vs. njegovih nivoa u serumu govore u prilog povećanog intratekalnog oslobađanja ovog molekula (Droogan et al., 1996) kod obolelih od multiple skleroze u odnosu na druge inflamatorne i neinflamatorne neurološke bolesti. Novija studija Mégarbane et al. (2004) koja se bavila se dodatno detekcijom geneze ovog molekula u plazmi tj. cerebrospinalnoj tečnosti kod obolelih od meningitisa, govori u prilog predominantno intratekalne sinteze sVCAM-1 dok je koncentracija sICAM-1 posledica zajedničkog mehanizma pasivne difuzije kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru i intratekalne produkcije (Mégarbane et al., 2004). Ipak, ono sto je zanimljivo je da su u prethodnim istraživanjima najveće koncentracije adhezionih molekula nadjene kod akutnih inflamatornih oboljenja, zatim oboljenja za koje se spekulise da mogu imati autoimunu osnovu, pa tek onda neinflamatornih neuroloških oboljenja (Witkowska et Borawska, 2004). Ovo bi moglo značiti da su adhezioni molekuli parametri trenutnog stanja bolesti, tj. narušenog diskonektiviteta krvno-moždane barijere i centralne endotelne disfunkcije, dakle, akutne faze oboljenja, pre nego da su markeri samih bolesti ili grupa poremećaja.

Razmatranja vezana za odnos adhezionih molekula eksprimiranih na membrani ćelija i solubilnih adhezionih molekula nailaze na različite zaključke. Većina istraživača smatra da je koncentracija solubilne forme CAMs u značajnoj meri proporcionalna količini molekula eksprimiranih na ćelijama (Lewczuk et al., 1998). Ipak, prema nekim istraživanjima kinetika i medjuodnos ove dve forme nije nužno vremenski linearan i može zavisiti od prirode oboljenja, faze inflamacije i drugih faktora (Witkowska et Borawska, 2004).

### **1.3.2. Značaj krvno-moždane barijere (KMB)**

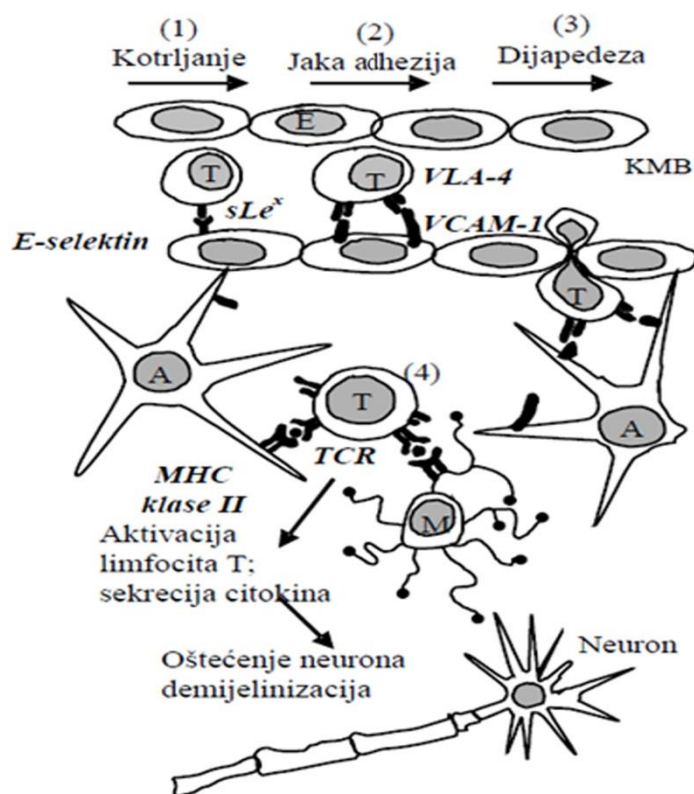
Shvatanje da je centralni nervni sistem, usled nedostatka imunokompetentnih ćelija i prezentacije antigena, imunoprivilegovan dominiralo je više decenija (Engelhardt et al., 1997). Medjutim, savremena istraživanja odbacuju ovu postavku i ukazuju na permeabilnost KMB posredovanu adhezionim molekulima i njenu ulogu u

inflamatornim oboljenjima CNS-a. Njen značaj u duševnim bolestima za koje se veruje da imaju neuroimunsku osnovu determinisan je njenim strukturnim i funkcionalnim specifičnostima.

Strukturno, KMB se sastoji od mikrovaskularnog endotela oko kojeg se nalaze bazalna membrana i sloj pericita, dok astrociti, makrofagi, i mikroglijalne ćelije koje se nalaze duž endotelne ćelije moždanih kapilara imaju značajnu ulogu u imunskoj reakciji u CNS-u i zajedno sa KMB čine funkcionalnu neurovaskularnu jedinicu (Persidsky et al., 2006).

Funkcionalno, uloga KMB je prevashodno u složenoj zaštiti CNS-a od štetnog uticaja endogenih i egzogenih faktora. Poseban značaj KMB ima u bidirekcionoj vezi ćelija iz krvi i moždanog tkiva, koja je prisutna i u patološkim i fiziološkim okolnostima. Prolaz limfocita odvija se u okviru fiziološkog procesa imunološkog nadzora CNS-a, ili u okviru prolaska aktiviranih limfocita u slučaju imuno posredovanih neuropsihijatrijskih oboljenja kod kojih je narušena permeabilnost KMB. U okviru patoloških procesa, prolazak limfocita je regulisan aktivnošću unutarćelijskih signalnih puteva koji kontrolišu stabilnost čvrstih veza, ekspresijom adhezionih molekula i sekrecijom imunskih medijatora i njihovih receptora (Dinčić et al., 2002; Persidsky et al., 2006).

Proces migracije leukocita kroz endotel KMB odvija se u više etapa uz vremenski specifičnu aktivnost precizno određenih medijatora. Sam proces započinje kotrljanjem leukocita uz zid barijere, što je posredovano selektinima. Naredna etapa, jake adhezije, posredovana je integrinima i IgCAMs, a ogleda se u čvrstom vezivanju leukocita za površinu endotela i predstavlja početak njihove migracije kroz endotele. Upravo u ovoj etapi transendotelne migracije leukocita ICAM-1 i VCAM-1 igraju značajnu ulogu (Dinčić et al., 2002). Treću etapu predstavlja praktično transendotelna migracija i finalni prolazak krvnih ćelija u moždano tkivo (slika 1).



**Slika 1.** Kaskada migracije limfocita kroz krvno-moždanu barijeru (preuzeto i modificirano prema Dinčić et al., 2002)

Tri koraka: prvi: okretanje (u kome učestvuju selektini); aktivacija (uz pomoć hemokina); drugi: hvatanje (koje omogućavaju integrini i IgCAMs). Treći: Transendotelna migracija (posredovana proteolitičkim enzimima T limfocita i makrofaga-matriksmetaloproteinazama; hemoatraktantima prisutnim na zidu krvnog suda ili u njegovoj neposrednoj blizini).

KMB – krvno-moždana barijera; MHC – glavni kompleks histokompatibilnosti; TCR – T-ćelijski receptor; VCAM-1 – vaskularni ćelijski adhezioni molekul-1; VLA-4 – veoma kasni antigen-4

U stanjima povišene inflamacije i pod uticajem različitih imunskih medijatora, dolazi do povećane ekspresije adhezionih molekula. Pretpostavlja se da je permeabilnost KMB za leukocite u značajnoj meri uslovljena stepenom ove ekspresije. U ranoj fazi njihove transendotelne migracije, evidentirani su kontroverzni rezultati o stepenu ispoljavanja adhezionih molekula na ćelijama KMB, u različitim okolnostima



inflamacije ili mirovanja, u in vitro i in vivo kulturama ćelija. Ipak, može se reći da dominira mišljenje o njihovoj značajnoj ulozi u regulaciji propustljivosti KMB, posebno u ranim fazama inflamacije (Persidsky et al., 2006).

Sinergičkom aktivnošću astrocita, mikroglije i samih endotelnih ćelija adhezioni molekuli i njihovi odgovarajući ligandi formiraju parove VLA-4/VCAM-1 i LFA-1/ICAM-1. Na ovaj način dolazi do transdukcije signala neophodnog za proliferaciju T limfocita i, kasnije, sekretovanja proinflamatornih citokina koji predstavljaju modulatore sekundarne imunske reakcije (Lou et al., 1996). U okviru istog procesa, na površini aktiviranih astrocita, ispoljavaju se ICAM-1 i VCAM-1, što dodatno omogućava migraciju leukocita kroz mikrovaskularni endotel i dovodi do narušavanja permeabilnosti KMB (Lee et Benveniste, 1999). Narušavanje permeabilnosti KMB rezultira akumulacijom neurotoksina i proteina koji dalje pospešuju imunski odgovor i dovode do apoptoze neurona (Ramirez et al., 2013), što je dodatna osnova za nastanak brojnih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja.

Rezultati po pitanju prognostičkog značaja sICAM-1 i sVCAM-1 su nekonzistentni. Primećeno je da koncentracija ovih molekula u različitim medijumima (serum, plazma, likvor) može biti nezavisni prediktor toka, ali ne i ishoda bolesti kod obolelih od akutnih neuroinflamatornih oboljenja, kako u populaciji dece, tako i u adultnoj (Engelhardt et al., 1997; Mégarbane et al., 2004; Whalen et al., 2000). Ipak, studije na animalnim modelima ukazuju da blokada funkcije adhezionih molekula u cilju imunomodulacije leukocitne migracije u cerebrospinalnu tečnost može dovesti do povoljnijeg toka i redjeg fatalnog ishoda ovih oboljenja, što otvara prostor za nove terapijske mogućnosti u lečenju neuroimunskih poremećaja (Tang et al., 1996).

### **1.3.3 Značaj medjućelijskog adhezionog molekula-1 i vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula-1 u psihijatrijskim bolestima**

Izmene nivoa sICAM-1 i sVCAM-1 i njihova različita ekspresija smatraju se osnovama etiopatogeneze više poremećaja koji zahvataju CNS i dovode do neuroloških ili psihijatrijskih simptoma, a neretko i do jednih i do drugih. U psihijatrijskim bolestima, sICAM-1 i sVCAM-1 nisu obimno ispitivani, ali postoje *post mortem* i *in vivo* kliničke studije vezane za njihovu ulogu u psihopatologiji i terapiji afektivnih,

psihotičnih i razvojnih poremećaja (Dimopoulos et al., 2006; Graham et al., 2009; Kamen et al., 2013; Kavzoglu et Hariri, 2013; Müller et al., 1999; Meyer et al., 2009; Miguel –Hidalgo et al., 2011; Thomas et al., 2000, 2002, 2004; Turan et al., 2014; Pantović Stefanović et al., 2016; Schwarz et al., 1999, 2000).

Rezultati vezani za serumske nivoe sVCAM-1 u kliničkim studijama su heterogeni. Najčešće je evidentirano da nivoi sVCAM-1 nisu izmenjeni kod obolelih od SCH (Graham et al., 2009; Kavzoglu et Hariri, 2013; Meyer et al., 2009), posebno kod pacijenata u prvoj epizodi bolesti. Kod pacijenata u kasnijim fazama oboljenja nadjena je *down*-regulacija njegovih nivoa (Pantović Stefanović et al., 2016), a slično je i kod obolelih od poremećaja iz autističnog spektra (Kamen et al., 2013) koji je, iako razvojni poremećaj, blizak shizofreniji i psihotičnim poremećajima uopšte. Sa druge strane, pokazano je sniženje sICAM-1 u nekoliko do sada objavljenih istraživanja, kod obolelih od SCH, sugerišući time na smanjenu aktivaciju endotelnog sistema krvno-moždane barijere u SCH (Schwarz et al., 1999, 2000; Kavzoglu et Hariri, 2013). Istovremeno, novije studije (Pantović Stefanović et al., 2016), koje su obuhvatile značajno veći broj ispitanika, nude kontradiktorne rezultate. Osim toga, Krönig et al. (2005) demonstrirali su da postoji različita ekspresija alelnih gena ovog molekula kod pacijenata obolelih od SCH, a slično je i kod obolelih od afektivnih poremećaja (Thomas et al., 2002).

Nekoliko studija nalazi povezanost ekspresije VCAM-1 i ICAM-1 sa neurotransmiterima i moždanim strukturama značajnim za poremećaje raspoloženja ili makar sklonost ka ovim oboljenjima (O'Sullivan et al., 2010; Saengjaroen et al., 2015; Thomas et al., 2000, 2002, 2003; Whittle et al., 2006). Ove studije govore o negativnoj afektivnosti i aktivnosti prefrontalnog korteksa u kome je nadjena izmenjena ekspresija ICAM-1 i VCAM-1 u poremećajima raspoloženja (Thomas et al., 2000, 2002, 2003; Whittle et al., 2006), što dalje potvrđuje hipotezu o ishemiji indukovanoj inflamatornim promenama kod obolelih od afektivnih poremećaja. Prema ovoj hipotezi vaskularne promene predstavljaju predisponirajući faktor za pojavu i održavanje pojave depresivnosti ili depresije (Thomas et al., 2002). Istovremeno, upravo kod obolelih od kardio-vaskularnih bolesti kod kojih su nadjene i izmenjene koncentracije VCAM-1 uočena je i frekventnija pojava simptoma iz afektivnog spektra što dodatno podvlači ulogu procesa koji se odvijaju na endotelu u afektivnim stanjima (Halaris, 2013). Kod

obolelih od BAP izmene ekspresije adhezionih molekula su nešto specifičnije i vezane isključivo za anteriorni cingulatni korteks i njihovu serumsku *up*-regulaciju u okviru ranog razvoja oboljenja i manične prezentacije (Thomas et al., 2004; Turan et al., 2014). Međutim, vrlo je izvesno da psihopatološke promene povezane sa adhezionim molekulima nisu posledica samo mehaničkog narušavanja endotela i ishemijskih promena već signalne regulacije na nivou neurona i drugih imunskih medijatora o čemu govore i studije koje nalaze povezanost ekspresije ICAM-1 i VCAM-1 sa nivoima glukokortikoida, molekula krucijalnih u etiopatogenetskoj osnovi afektivnih poremećaja (Sternberg, 2006)

Smatra se da su upravo mikrovaskularni sistem i neuroni najznačajnija tačka podložna progresivnim, kumulativnim oštećenjima posle ponovljenih epizoda inflamacije u duševnim bolestima (Hanson et Gottesman, 2005). Longitudinalnu prirodu razvoja psihotičnih poremećaja i poremećaja raspoloženja potvrđuju studije koje se bave nivoom ICAM-1 u poremećajima čija je karakteristika prisustvo simpotoma ovih bolesti (veliki depresivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, shizofrenija). Upravo u ovim poremećajima istraživači se slažu da dolazi do povećanog eksprimiranja ICAM-1 na endotelu različitih regiona mozga (predominantno dorzo-lateralni-prefrontalni korteks) ili njegovih nivoa u serumu što može biti jedan od patognomoničnih znakova za prisustvo afektivne ili psihotične simptomatologije kod koje dodatnu ulogu igraju i neuroendokrini faktori koji na duži rok dovode do raznorodnih metaboličkih alteracija (Thomas et al., 2000, 2002, 2003; Pantović Stefanović et al., 2016).

Istraživanja pokazuju i da oboleli od BAP imaju veću količinu masti u visceralnim ili abdominalnim regionima u odnosu na podjednako gojazne kontrole. Visceralna mast je metabolički aktivna, učestvuje u sekreciji proinflamatornih citokina i drugih biomarkera koji su u značajnoj korelaciji sa intenzitetom depresivne simptomatologije (Kemp et al., 2010). Imajući u vidu i učestalo prisustvo metaboličkog sindroma koji se frekventno javlja kod obolelih od shizofrenije, kao i prethodno opisani dinamički međuodnos BAP i SCH, postavlja se pitanje koja je uloga IgCAM u neuro-imunskim sličnostima i razlikama BAP i SCH posredovanim ćelijskom adhezijom, ukoliko ova oboljenja posmatramo kao dva multisistemska inflamatorna poremećaja.

Iako je uloga ćelijske adhezije u etiopatogenezi psihotičnih i afektivnih poremećaja makar delimično poznata, mesto psihofarmaka u imunomodulaciji ovog procesa, u cilju terapije mentalnih poremećaja, nedovoljno je jasna. Ono što se zna je da, u imunološkom smislu, većina ovih lekova deluje preko inhibicije GSK-3 puta i regulacije NF-kB (Jope et Roh, 2006; Nassar et Azab, 2014; Yu et al., 2008). Najznačajniji intracelularni signalni putevi povezani sa regulacijom ekspresije ICAM-1 i VCAM-1 uključuju GSK-3 signalni put, a nuklearni transkripcioni faktor odgovoran za aktivaciju ICAM-1 i VCAM-1 ekspresije je upravo NF-kB (Roebuck et Finnegan, 1999). Što je još značajnije, veza između NF-kB i adhezivnih molekula je bidirekciona, pa tako njihova interakcija sa odgovarajućim ligandom može pokrenuti ovaj faktor transkripcije (Jacamo et al., 2014), te ne čude nalazi vezani za delovanje psihofarmaka na sICAM-1 i sVCAM-1 (Kavzoglu et Hariri, 2013; Meyer et al., 2009; Müller et al., 1999).

Studije ukazuju da je terapija neurolepticima povezana sa povećanjem VLA-4 molekula na T limfocitima što implicira ulogu VCAM-1, njegovog liganda, u regulaciji krvno-moždane barijere (Müller et al., 1999). Serumski nivoi ovog molekula takodje su pokazali osetljivost na terapiju antipsihoticima pa je frekventno primećena njihova *down*-regulacija. Ima indicija i da sICAM-1 može biti korigovan kratkotrajnom primenom antipsihotika koji indukuju njegov porast (Meyer et al., 2009; Kavzoglu et Hariri, 2013), ali su ove promene tip-specifične i odnose se dominantno na delovanje atipičnih antipsihotika (Meyer et al., 2009). Međutim, drugi nalazi govore o antiinflamatornom efektu terapije u smislu sniženja nivoa ovog molekula kod bolesnika sa boljim terapijskim odgovorom, onih na dugoročnoj terapiji i kraćim periodom nelečene bolesti (Pantović Stefanović et al., 2016). Heterogeni rezultati vezani za ekspresiju adhezivnih molekula i delovanje psihofarmaka na njihovu normalizaciju nisu iznenađenje. Kako se funkcija glavnog regulatornog signalnog puta ovih molekula, GSK-3 puta, ogleda u njegovoj dualnoj ulozi i mogućnosti da indukuje ili sprečava apoptozu ćelija, i ovi nalazi mogu biti posredovani sličnim molekularnim mehanizmom, posebno ako se ima u vidu da je delovanje psihofarmaka na ovaj put već dokazano (Beurel et Jope, 2006; Jope et Roh, 2006; Ramirez et al., 2010, 2013; Rom et al., 2012).

Sve je više istraživanja koja govore u prilog izuzetno kompleksne uloge Ig-CAMs, posebno u CNS-u i to ne u smislu formiranja, već održavanja integriteta sinapse i neuroplastičnosti za koju se veruje da leži upravo u modulaciji adhezije između pre i postsinaptičkih komponenti (Giagtzoglou et al, 2009). Iako je ekspresija psihotičnih i afektivnih poremećaja posredovana smanjenjem neurorazvoja i stimulacijom neurodegeneracije za koje je u velikoj meri odgovoran neuroinflamatorni put čiji su važni činioci Ig-CAMs, nedostaju studije koje bi se bavile uporednim nivoom adhezionih molekula (sICAM-1, sVCAM-1) kod BAP i SCH.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Ispitati da li se koncentracije sICAM-1 i sVCAM-1 u serumu razlikuju izmedju obolelih od BAP i SCH;
2. Ispitati da li se koncentracije sICAM-1 i sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP/SCH razlikuju u odnosu na zdrave ispitanike;
3. Ispitati da li se koncentracije sICAM-1 i sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP/SCH razlikuju u remisiji u odnosu na akutnu fazu bolesti;
4. Ispitati da li postoji povezanost koncentracija sICAM-1 i sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP/SCH sa stepenom psihopatologije (merenom instrumentima kliničke procene CGI, GAF, BPRS, PANSS, MADRS, YMRS i SBS), kliničkim karakteristikama toka bolesti (starost u vreme pojave prvih tegoba, dužina bolesti, broj i vrsta epizoda, hereditarno opterećenje, etc.) i primenjenim farmakoterapijskim protokolima.

### **3. MATERIJAL I METOD**

#### **3.1. Tip studije**

Ispitivanje predstavlja kliničku, prospektivnu, otvorenu, eksperimentalnu studiju ispitivanja koncentracije sICAM-1 i sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP i SCH u odnosu na fazu bolesti i zdrave ispitanike. Istraživanje je bilo sprovedeno u skladu sa Kodeksom dobre naučne prakse Medicinskog fakulteta u Beogradu i Helsinškom deklaracijom Evropske ministarske konferencije o mentalnom zdravlju Svetske zdravstvene organizacije, a odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

#### **3.2. Mesto i period istraživanja**

Studija je sprovedena na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije (KCS) i Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, u periodu od 01. januara 2015. do 01. januara 2016.god.

#### **3. 3. Selekcija ispitanika**

U istraživanje je uključen 221 ispitanik, oba pola, starosti 18 - 65 godina. Ispitanici su bili podeljeni u tri grupe: studijska grupa obolelih od BAP (BAP) ( $n = 82$ ), studijska grupa obolelih od SCH (SCH) ( $n = 66$ ) i kontrolna grupa zdravih ispitanika (K) ( $n = 73$ ). Ispitanici su bili izdvojeni metodom prigodnog uzorka iz populacije pacijenata obolelih od BAP ili SCH, kosekutivno, hospitalno lečenih na Klinici za psihijatriju KCS u periodu istraživanja. Ispitanici koji su pripadali grupi K bili su izdvojeni iz opšte populacije osoba sa teritorije Republike Srbije metodom prigodnog uzorka. Studijske grupe i kontrolna grupa su međusobno bile uskladjene u odnosu na indeks telesne mase i pušački status. Uzorak ispitanika neophodan za sprovođenje studije snage  $1 - \beta = 0.80$  uz  $\alpha = 0.05$  izračunat je na osnovu studije Schwarz et al.

(2000). Minimalan broj ispitanika neophodnih za utvrđivanje razlike među grupama za bio je 22 ispitanika po grupi.

### **3.3.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju**

Kriterijumi za uključivanje zajednički za sve ispitanike bili su:

- a) potpisana izjava o dobrovoljnom učestvovanju u ispitivanju i
- b) godine starosti od 18 do 65 godina.

Kriterijumi za uključivanje specifični za studijske grupe obolelih od SCH i obolelih od BAP bili su:

a) specifični uključujući kriterijumi za grupu pacijenata SCH i BAP koji su već implicitno sadržan pri samom postavljanju dijagnoze i podrazumevaju kriterijume MKB-10 za postavljanje dijagnoze shizofrenije (F 20)/bipolarnog afektivnog poremećaja (F31) i

- b) pacijenti u akutnom pogoršanju bolesti ( $CGI \geq 4$ ) (Leucht et al., 2005).

Kriterijumi za uključivanje specifični za kontrolnu grupu zdravih ispitanika bili su:

- a) odsustvo duševnog oboljenja prema kriterijumima MKB-10 i
- b) odsustvo uzimanja bilo kakvih medikamenata, psihoaktivnih supstanci i suplemenata u periodu od 4 nedelje neposredno pre vadenja krvi za analize predviđene ispitivanjem.

Ispitanici oboleli od BAP i SCH bili su posmatrani u periodu hospitalizacije, sve do postizanja faze remisije bolesti. Kao kriterijum za remisiju uzeti su:

- a) klinička procena istraživača i/ili ordinirajućeg lekara i
- b) redukcija vrednosti skora psihopatologije na skalama PANSS (skor  $< 70$  u fazi remisije) ili MADRS i/ili YMRS redukcija vrednosti skora za više od 50% u fazi remisije u odnosu na akutnu fazu.

### **3.3.2. Kriterijumi za isključivanje iz studije**

Kriterijumi za isključivanje zajednički za sve ispitanike bili su:



a) komorbiditet sa zapaljenjskim, neurodegenerativnim, malignim bolestima, srčanim dekompenzovanim oboljenjima, infektivnim bolestima, zavisnost od psihoaktivnih supstanci i druga teža dekompenzovana stanja,

b) pušenje (više od 20 cigareta dnevno),

c) gojaznost (indeks telesne mase  $\geq 25$ ) i

d) trudnoća ili laktacija.

Kriterijumi za isključivanje specifični za kontrolnu grupu zdravih ispitanika bili su:

a) postojanje mentalne retardacije,

b) postojanje organske osnove bolesti (potvrđeno na osnovu prethodne komplementarne dijagnostike) ili sumnje na organsku osnovu bolesti (na osnovu metoda kliničke procene) i

c) postojanje herediteta na mentalne poremećaje kod prvostepenih srodnika.

### **3.4. Uzorkovanje**

Intervju sa ispitanicima i procena psihičkog i somatskog stanja, kao i vadenje krvi vršili su se kod studijskih grupa u akutnoj fazi, dan nakon hospitalne admisije (Poseta 1) i nakon perioda praćenja, u remisiji (Poseta 2), a kod ispitanika koji pripadaju kontrolnoj grupi jednokratno (Poseta 1).

#### **3.4.1. Uzorkovanje i analiza bioloških parametara**

Procedura vadenja krvi bila je sprovedan na Klinici za psihijatriju KCS, dok je određivanje koncentracije sICAM-1 i sVCAM-1 u serumu bilo obavljeno na Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*) tehnikom. Uzorci krvi (9ml) ispitanika bili su uzeti iz v. *cephalica* pomoću vakutajnera u periodu od 7 do 8 časova ujutru. Nakon toga krv je bila ostavljena na sobnoj temperaturi u trajanju od jedan čas da koaguliše. Serum i ćelije krvi bili su odvojeni centrifugiranjem (15 min, 3000 obrtaja/min). Izdvojeni serum bio

je alikvotiran u mikrotube koje su bile čuvane na – 80 °C sve do momenta sprovođenja planiranih analiza. Određjivanje koncentracije sICAM-1 i sVCAM-1 u serumu je vršeno ELISA metodom i to komercijalnim kitovima (*Human Elipar Kit, Abcam*) (Lynch et al., 1997). Svaki uzorak analiziran je u duplikatu. Koncentracija ispitivanih adhezionih molekula u serumu ispitanika bila je određena pomoću standardne krive korišćenjem standardnih rastvora iz kita.

### **3.4.2. Instrumenti merenja**

Na Poseti 1 svi ispitanici odgovorili su na pitanja iz polu-strukturisanog psihijatrijskog upitnika, dizajniranog za potrebe istraživanja. Psihopatologija i tok bolesti svih pacijenata su pri ovoj Poseti procenjeni u odnosu na skalu za procenu shizo-bipolarnost (engl. *Schizo-bipolar scale – SBS*).

Na Poseti 1 i 2 svim ispitanicima iz grupe SCH i BAP bile su uradjene sledeće psihometrijske procene: skala opšteg kliničkog utiska (Clinical Global Impression - CGI), skala globalne ocene funkcionisanja (engl. *Global Assessment of Functioning – GAF*), kratka skala za psihijatrijsku procenu (engl. *Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*).

Na Poseti 1 i 2 ispitanicima iz grupe SCH bila je dodatno uradjena skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia – PANSS*).

Na Poseti 1 i 2 ispitanicima iz grupe BAP bila je dodatno uradjena Montgomery Ašberg skala za procenu depresije (engl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS*) i Jangova skala za procenu manije (engl. *Young Mania Rating Scale – YMRS*).

#### **3.4.2.1. Polustrukturisani psihijatrijski upitnik**

Na početku ispitivanja, primenom polustrukturisanog psihijatrijskog upitnika od pacijenta i zdravih ispitanika bili su uzeti podaci relevantni za istraživanje i to:

a) opšti socio-demografski podaci (pol, starost, bračno stanje, potomstvo, mesto življenja, stručna sprema, podaci vezani za radni odnos),

b) podaci o sadašnjoj bolesti i lečenju (broj hospitalizacija, broj epizoda, vreme pojave prvih tegoba, dužina ukupnog lečenja, dužina perioda od pojave prvih tegoba do započinjanja lečenja, postojanje suicidalnog rizika, analiza krvne slike i biohemije, analiza prethodne komplementarne dijagnostike – MRI, CT, EEG, psihološko testiranje),

c) podaci o ličnoj anamnezi (podaci vezani za trudnoću i poronjaj majke i rani psiho-motorni razvoj, podaci o navikama-pušenje, zloupotreba alkohola i psihoaktivnih supstanci, postojanje akutnih ili hroničnih somatskih bolesti),

d) podaci o porodičnoj anamnezi,

e) podac o terapiji (pregled terapije u prethodnom toku lečenja, aktuelna terapija-ukoliko je reč o antipsihoticima izraženo u ekvivalentima doze hlorpromazina, terapijski odgovor, terapijska komplijansa).

Odredjene kliničke karakteristike, za koje ne postoji opšti konsenzus (dužina nelečene bolesti, stadijum razvoja bolesti, rani početak bolesti, dužina izloženosti terapiji) definisane su u odnosu na nalaze aktuelnih istraživanja. Dužina nelečene bolesti definisana je kao vreme proteklo od pojave prvih simptoma do započinjanja adekvatnog tretmana. U slučaju SCH „adekvatan tretman“ je podrazumevao primenu antipsihotika, a u slučaju BAP stabilizatora raspoloženja (Drancourt et al., 2013; Marshall et al., 2005). Ekspozicija terapiji procenjena je u odnosu na akutnu terapiju i celoživotno uzimanje psihofarmaka. U okviru akutne terapije izračunata je izloženost prosečnoj dnevnoj dozi antipsihotika ili antidepresiva na osnovu tablica konverzije doza antipsihotika u ukupnu dnevnu dozu hlorpromazina i doza antidepresiva u ukupnu dnevnu dozu fluoksetina (Andreasen et al., 2010; Hayasaka et al., 2015). Celoživotna izloženost pojedinim grupama lekova izračunata je na osnovu formule: prosečna dnevna doza leka (u jedinicama hlorpromazina za antipsihotike ili fluoksetina za antidepresive) x dužina ekspozicije (u godinama, za svaku pojedinačnu dozu). Ukupna ekspozicija dobijena je sabiranjem ovih rezultata za svaku pojedinačnu dozu. Takođe, u cilju kontrole prethodno primenjene terapije, samo pacijenti koji nisu primali terapiju antipsihoticima, antidepresivima ili stabilizatorima raspoloženja u periodu od 4 nedelje pre hospitalnog tretmana uključeni su u aktuelno istraživanje (Schwarz et al., 2000). Radi utvrđivanja razlika imunskih medijatora u odnosu na progresiju bolesti, pacijenti su bili podeljeni na one u ranom (do 5 godina nakon pojave prvih simptoma), srednjem (od 5 do 10 godina

nakon pojave prvih simptoma) i kasnom stadijumu razvoju bolesti (preko 10 godina nakon pojave prvih simptoma), prema kriterijumima Pedrini et al. (2012). Procena ukupne težine BAP koja uključuje podatke o vrsti epizoda, starosti u vreme pojave prvih tegoba, toku bolesti, učinku terapije i hereditarnom opterećenju obavljena je izračunavanjem indeksa bipolarnosti (*engl. bipolarity index – BPIX*) (Sachs, 2004). Kriterijum za određivanje pacijenata sa ranim početkom bolesti (pojava prvih simptoma pre navršene 18. godine života) određen je na osnovu studije Schürhoff et al. (2000) i studije Leite et al. (2015).

#### **3.4.2.2. Primenjeni psihometrijski instrumenti**

*Skala opšteg kliničkog utiska.* Skala opšteg kliničkog utiska (*engl. Clinical Global Impression – CGI*) (Beneke et Rasmus, 1992) koristi se za procenu i praćenje poboljšanja stanja u toku lečenja ili ispitivanja primenjenog farmakoterapijskog protokola. Skala uključuje procenu i praćenje neželjenih dejstava leka ukoliko se radi o nekom kliničko-farmakološkom ispitivanju i proceni uticaja neželjenih efekata na opšte stanje, funkcionisanje bolesnika i na postignute efekte primenjenog leka. Skala se sastoji iz tri subskale koje služe za procenu težine bolesti (skor 0 - 7), procenu ukupnog poboljšanja (skor 0 - 7) i procenu indeksa efikasnosti koji predstavlja odnos terapijske efikasnosti i neželjenih efekata leka (skor 0 - 16). Upitnik popunjava ispitivač neposredno nakon završetka intervjua sa pacijentom.

*Skala globalne ocene funkcionisanja.* Skala globalne ocene funkcionisanja (*engl. Global Assessment of Functioning – GAF*) (Hall, 1995) je numerička skala (skor od 1 – uporna opasnost da ozbiljno povredi sebe ili druge, uporna nemogućnost da održava ličnu higijenu, do 100 – funkcioniše superiorno u širokom spektru aktivnosti; 0 označava da dobijene informacije nisu adekvatne za procenu) koja se koristi u opštoj proceni društvenog, profesionalnog i psihološkog funkcionisanja odraslih i predstavlja deo Osovine V „Dijagnostičkog i statističkog priručnika za psihijatrijske poremećaje“ (APA, 2013). Svaka od pet Osovina DSM služi da obezbedi jasniju sliku o mentalnim poremećajima i nivou funkcionisanja pacijenata. Rezultati ove skale se često navode u vidu opsega od 10 tačaka unutar kojeg ispitivač vrši procenu.

Postoje dva centralna izvora informacija koji su podložni proceni ispitivača. Prvi se odnosi na postojanje psihijatrijskih simptoma (npr. depresivnost, oštećenje sna, audio ili vizuelne halucinacije), a drugi na društvene brige/slobodno vreme i profesionalno funkcionisanje. Za procenu i generisanje konačnog skora na GAF uzimaju se oba izvora informacija. Ova skala služi i kao pouzdan prediktor ishoda stanja pacijenata, socijalnog i profesionalnog funkcionisanja.

*Kratka skala za psihijatrijsku procenu.* Kratka skala za psihijatrijsku procenu (engl. *Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*) (Overall et Gorham, 1962) spada u opšte psihijatrijske skale koje se koriste za otkrivanje i procenu dominantnih psihopatoloških fenomena kod obolelih od različitih duševnih oboljenja. BPRS je prvobitno dizajnirana za merenje promene intenziteta simptoma bolesnika sa psihotičnim poremećajima, pa se tako većina od ukupno 19 stavki skale bavi procenom simptoma koji su uobičajeni za pacijente sa psihotičnim poremećajima, uključujući shizofreniju i druge psihotične poremećaje, kao i one koji se susreću kod bolesnika sa teškim poremećajima raspoloženja, naročito onih sa psihotičnim karakteristikama. Skala ima ukupno devetnaest stavki sa sedam mogućnosti za odgovor, stepenujući intenzitet simptoma od 0 (odsutan) do 6 (veoma jak). Kako se skala koristi za praćenje identifikovanih psihijatrijskih poremećaja kvantifikacija skale se ne vrši u celini već se izdvajaju skorovi prema sindromima (depresivni poremećaj, povlačenje i motorna usporenost, poremećaj mišljenja, agitacija i uzbudjenost, agresivnost i paranoidnost).

*Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije.* Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia – PANSS*) najčešće je korišćena skala za praćene toka shizofrenije i farmakoterapijskog odgovora (Key et al., 1987). Sastoji se iz tri podskale, sa ukupno 30 stavki. Pozitivna skala sadrži 7 stavki (sumanute ideje, konceptualna dezorganizacija, halucinacije, ekscitacija, ideje veličine, sumnjičavost, persekucija, hostilnost), koje se, kao i sve druge stavke skoruju vrednostima od 1 (odsutno) do 7 (ekstremno izraženo). Maksimalan skor na ovoj subskali je 49 poena. Negativna skala, takodje, sadrži 7 stavki (zaravnjen afekat, emocionalno povlačenje, teškoće u apstraktnom mišljenju, nedostatak spontanosti i fluentne konverzacije, stereotipno mišljenje). Maksimalan skor i na ovoj skali je 49 poena (opseg 7 – 49). Treća subskala

Opšte psihopatologije sadrži 16 stavki i obuhvata niz elemenata psihopatologije koji se uočavaju u psihotičnim poremećajima (anksioznost, manirizam, depresija itd). Ukupan zbir na ovoj skali je maksimalno 112 poena (opseg 16 – 112). Poredjenje vrednosti dobijenih na pojedinim subskalama, uz izdvajanje simptoma ocenjenih sa većim brojem poena na pozitivnoj i negativnoj skali daje uvid u osnovnu strukturu podtipa shizofrenije i omogućava praćenje postizanja remisije bolesti i terapijskih efekata lekova u kraćim ili dužim vremenskim intervalima.

*Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti.* Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti (engl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS*) (Montgomery et Asberg, 1979) primenjuje se radi kvantifikacije intenziteta depresivnih simptoma, kao pomoćno dijagnostičko sredstvo. MADRS se sastoji od deset stavki od kojih se svaka odnosi na simptome koji karakterišu kliničku sliku depresivne epizode. Procenu vrši prethodno kvalifikovani procenitelj/istraživač, a na osnovu polu-strukturisanog razgovora obavljenog sa pacijentom. Ocenjivanje težine simptoma vrši se skorovanjem svakog simptoma na šestostepenoj (skor 0 - 6) skali Likertovog tipa, a viši skor označava veći stepen depresivnosti uz opseg 0 - 60.

Skala je koncipirana kao dopuna ili pomoć Hamiltonovoj skali za procenu depresivnosti, a prevashodno sa ciljem preciznijeg evidentiranja pacijenata koji povoljno ili nepovoljno reaguju na terapiju antidepresivima. Dosadašnja istraživanja su takodje pokazala visok stepen korelacije sa rezultatima Hamiltonove skale za procenu depresivnosti, dobru validnost i pouzdanost. Prednost MADRS u odnosu na Hamiltonovu skalu za procenu depresivnosti je izostanak simptoma koji mogu biti povezani sa postojanjem somatskog oboljenja (zamor, gubitak apetita itd.) što bi potencijalno moglo uticati na finalni skor, ali i njenu veću preciznost u evidentiranju depresivne epizode u okviru BAP time što su u njoj izostavljeni simptomi koji mogu takodje biti karakteristični za druga psihijatrijska oboljenja shizo-afektivnog spektra (sumnjičavost, opsesivno-kompulzivno ponašanje i misli itd.).

*Jangova skala za procenu manije.* Jangova skala za procenu manije (engl. *Young Mania Rating Scale – YMRS*) (Young et al., 1978) jedan je od najčešće korišćenih instrumenata za procenu maničnih simptoma i primenjuje se radi kvantifikacije intenziteta ovih simptoma, kao pomoćno dijagnostičko sredstvo. Koncipirana je u formi

upitnika koji popunjava lekar na osnovu obavljenog polu-strukturisanog psihijatrijskog intervjua sa pacijentom. Skala se sastoji od 11 stavki čiji skor varira od 0 do 8 (razdražljivost, govor, misaoni tok i misaoni sadržaj) ili od 0 do 4 (povišeno raspoloženje, povišena motorna aktivnost, seksualno interesovanje, spavanje), a zasniva se na subjektivnom izveštaju pacijenta o njegovom kliničkom stanju i informacijama dobijenim na osnovu kliničkih zapažanja istraživača u toku kliničkog intervjua. Ukupni skor kreće se od 0 do 48, a viši skor označava jači intenzitet maničnih simptoma.

*Skala za procenu shizo-bipolarnosti.* Skala za merenje shizo-bipolarnosti (engl. *Schizo-Bipolarity Scale – SBS*) (Keshavan et al., 2011) instrument je dizajniran da detektuje dimenzionalnu interakciju izmedju psihotičnih i afektivnih simptoma. Skala je koncipirana u formi upitnika koji sadrži pitanja za procenu vrste i proporcije psihotičnih i afektivnih simptoma, u odnosu na celokupno trajanje bolesti. Popunjava je lekar, a ocenjivanje se vrši na osnovu longitudinalnog posmatranja toka bolesti i procene akutnih epizoda oboljenja. Ukupan skor može biti u rasponu od 0 do 9, gde niži skor označava oboljenje sličnije dijagnostičkoj kategoriji bipolarnog poremećaja, a viši skorovi oboljenje sličnije dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije.

### **3.5. Statistička obrada podataka**

Baza podataka kreirana je u *Microsoft Office Excell for Windows* 2007, a analiza podataka je bila sprovedena softverskim paketom *Statistical Package for Social Sciences – SPSS for windows* v. 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Za opis karakteristika uzorka korišćene su metode deskriptivne statistike, odnosno, standardne mere centralne tendencije i varijabiliteta.

Metode bivarijatne analitičke statistike uključile su testove koji ispituju povezanost adhezionih molekula i ostalih ispitivanih varijabli (Studentov t-test za nezavisne uzorke,  $\chi^2$ - test, Pearson-ov koeficijent linearne korelacije). Multivarijatne metode uključile su parcijalnu korelaciju, linearnu regresiju i analizu kovarijanse (ANCOVA). Analiza medijatorskih i moderatorskih efekata kliničkih karakteristika u medjuodnosu ispitivanih adhezionih molekula i tendencije ka pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije ili bipolarnog poremećaja obavljena je korišćenjem makroa PROCESS (za SPSS) zasnovanog na „ordinary least square“ regresiji u okviru metoda

analize putanja (*path analysis*), uz korišćenje *bootstrapping* intervala poverenja (engl. *confidence interval – CI*) (Hayes, 2013). Kao kovarijate u svim analizama upotrebljeni su pol, pušacki status, indeks telesne mase i starost. Dodatna kontrola vrste aktuelne epizode i predominantnog polariteta vršena je u okviru analiza povezanosti ispitivanih imunskih medijatora i akutne i dugoročne terapije stabilizatorima raspoloženja, antipsihoticima i antidepresivima.

Rezultati parametarskih metoda bili su uzeti kao statistički značajni ukoliko je značajnost potvrđena „*bootstrapping*“ procedurom na 1000 poduzoraka, zbog toga što u populaciji nije očekivana normalna raspodela svih kontinualnih varijabli koje su se odnosile na aktuelne kliničke karakteristike, tok bolesti kao i biološke parametare u celokupnom uzorku. Vrednosti testa su uzete kao statistički značajne ukoliko je  $p < 0.05$ . Kako se u „*bootstrapping*“ metodi vrednost intervala poverenja smatra za informativniju i superiornu u odnosu na vrednost  $p$ , u situacijama sa granicnim vrednostima  $p$ , kao precizniji pokazatelj statističke značajnosti uzeta je vrednost intervala poverenja (Haukoos et Lewis, 2005). Dobijeni rezultati su prezentovani tabelarno, grafikonima i dijagramima.



## 4. REZULTATI

### 4.1. Socio-demografske karakteristike ispitanika

Uzorak su činili oboleli od bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije, a kontrolnu grupu činili su zdravi ispitanici.

#### 4.1.1. Socio-demografske karakteristike obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja

Rezultati su dobijeni iz uzorka od 82 pacijenta obolelih od BAP, dominantno ženskog pola (86,60%), prosečne starosti  $44,67 \pm 9,69$ , u rasponu od 22 do 64 godine starosti. Detaljnije socio-demografske karakteristike obolelih od BAP date su u tabeli 3.

**Tabela 3.** Socio-demografske karakteristike ispitanika obolelih od BAP (n = 82)

Podaci (modalitet varijable)	N	%	M	SD
Starost (broj godina)			44,67	9,69
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )			25,01	3,77
Broj godina školovanja			12,79	2,09
Broj brakova			0,91	0,70
Broj dece			1,32	1,00
Pol (muški)	11	13,40		
Pušački status (pušač)	52	63,40		
Mesto stanovanja (unutrašnjost)	37	45,10		
Živi sa (sam)	10	12,20		
Svakodnevni kontakt (da)	73	89,90		
Zaposlenost (da)	24	29,30		

N – broj ispitanika navedenog modaliteta varijable; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija

#### 4.1.2. Socio-demografske karakteristike obolelih od shizofrenije

Uzorak je činilo 66 pacijenata obolelih od SCH, dominantno ženskog pola (57,60%), prosečne starosti  $36,54 \pm 10,11$ , u rasponu od 20 do 64 godine starosti. Detaljnije socio-demografske karakteristike obolelih od SCH date su u tabeli 4.

**Tabela 4.** Socio-demografske karakteristike ispitanika obolelih od SCH (n = 66)

Podaci (modalitet varijable)	N	%	M	SD
Starost (broj godina)			36,54	10,11
Indeks telesne mase			24,22	3,98
Broj godina školovanja			12,07	2,32
Broj brakova			0,33	0,48
Broj dece			0,54	0,86
Pol (muški)	28	42,40		
Pušački status (pušač)	41	64,10		
Mesto stanovanja (unutrašnjost)	28	42,40		
Živi sa (sam)	11	16,70		
Svakodnevni kontakt (da)	56	84,80		
Zaposlenost (da)	13	19,70		

N – broj ispitanika navedenog modaliteta varijable; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija

#### 4.1.3. Socio-demografske karakteristike kontrolne grupe zdravih ispitanika

Uzorak je činilo 73 zdrava ispitanika, dominantno ženskog pola (57.60%), prosečne starosti  $42,20 \pm 11,29$ , u rasponu od 22 do 65 godina starosti. Detaljnije socio-demografske karakteristike zdravih ispitanika date su u tabeli 5.

**Tabela 5.** Socio-demografske karakteristike zdravih ispitanika (n = 73)

Podaci (modalitet varijable)	N	%	M	SD
Starost (broj godina)			42,20	11,29
Indeks telesne mase			25,33	4,01
Broj godina školovanja			17,27	2,99
Broj brakova			0,77	0,48
Broj dece			0,93	0,88
Pol (muški)	18	24,70		
Pušački status (pušač)	35	47,90		
Mesto stanovanja (unutrašnjost)	48	67,60		
Živi sa (sam)	10	13,70		
Svakodnevni kontakt (da)	73	100,00		
Zaposlenost (da)	62	84,90		

N – broj ispitanika navedenog modaliteta varijable; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija

#### 4.1.4. Razlike u socio-demografskim karakteristikama obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja, shizofrenije i zdravih ispitanika

Uporednom analizom socio-demografskih karakteristika učesnika u studiji utvrđeno je da među ispitivanim grupama nije postojala statistički značajna razlika u indeksu telesne mase, pušačkom statusu ( $\varphi = 0,148$ ), kao i u odnosu na to da li ispitanik živi u zajednici ili sam ( $\varphi = 0,189$ ) (tabela 6).

Sa druge strane, na osnovu analize socio-demografskih karakteristika grupa ispitanika utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na starost, godine edukacije, broj brakova i broj dece, kao i radni status i održavanje svakodnevnog kontakta sa drugom osobom (tabela 6).

**Tabela 6.** Razlike u socio-demografskim karakteristikama obolelih od BAP i SCH i zdravih ispitanika

Podaci (modalitet varijable)	Test	p-vrednost
Starost (broj godina)	12,611 <sup>a</sup>	0,000
Indeks telesne mase	1,965 <sup>a</sup>	0,143
Broj godina školovanja	90,563 <sup>a</sup>	0,000
Broj brakova	18,439 <sup>a</sup>	0,000
Broj dece	10,898 <sup>a</sup>	0,000
Pol (muški)	16,100 <sup>b</sup>	0,000
Pušački status (pušač)	4,534 <sup>b</sup>	0,104
Mesto stanovanja (unutrašnjost)	10,550 <sup>b</sup>	0,005
Živi sa (sam)	2,403 <sup>b</sup>	0,662
Svakodnevni kontakt (da)	8,460 <sup>b</sup>	0,015
Zaposlenost	75,860 <sup>b</sup>	0,000

<sup>a</sup>Jednofaktorska analiza varijanse – ANOVA (*bootstrap*) <sup>b</sup>Pearson-ov  $\chi^2$  test

## 4.2. Kliničke karakteristike ispitanika

### 4.2.1. Kliničke karakteristike obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja

Pacijenti oboleli od BAP koji su uključeni u istraživanje imali su prosečnu težinu bolesti  $4,80 \pm 0,83$ , u rasponu od 3 do 7, mereno na CGI-S. Oboleli iz ove grupe imali su tokom života prosečno  $10,39 \pm 7,19$  epizoda bolesti, u rasponu od 1 do 33 epizode, sa prosečnom dužinom bolesti  $18,18 \pm 10,24$ , u rasponu od manje od 1 godine do 43 godine, predominantno depresivnog polariteta (53,70% ispitanika). Detaljnije psihometrijske karakteristike i karaktersitike akutne epizode i toka bolesti prikazane su u tabeli 7, tabeli 8, tabeli 9 i tabeli 10.

**Tabela 7.** Psihometrijske karakteristike obolelih od BAP u akutnoj epizodi i remisiji bolesti

Psihometrijske osobine	Akutna epizoda		Remisija	
	M	SD	M	SD
CGI – S	4,80	0,83		
CGI – I			1,62	0,60
CGI – E			4,13	2,78
GAF	34,50	10,07	67,83	12,76
MADRS	21,35	11,03	5,79	5,73
YMRS	15,89	12,45	3,84	4,69
BPRS	33,13	12,20	10,34	7,86
Afektivitet	9,95	3,96	3,18	2,51
Negativizam	4,67	3,78	1,51	1,76
Mišljenje	6,41	5,30	2,03	2,71
Otpor	5,23	4,31	1,86	2,52
Aktivnost	5,85	2,42	1,73	1,36

BPRS – Kratka skala za psihijatrijsku procenu; CGI – E – Skala opšteg kliničkog utiska - ukupno poboljšanje; CGI – I – Skala opšteg kliničkog utiska – indeks efikasnosti; CGI – S – Skala opšteg kliničkog utiska - težina bolesti GAF – Skala globalne ocene funkcionisanja; M – srednja vrednost; MADRS – Montgomery-Ašberg skala za procenu depresivnosti; SD – standardna devijacija; YMRS – Jangova skala za procenu manije

**Tabela 8.** Kliničke karakteristike akutne epizode kod obolelih od BAP

Podaci (modalitet varijable)	N	%	M	SD
Vreme proteklo do remisije (dani)			36,53	14,52
Dužina trajanja aktuelne epizode (nedelje)			1,99	1,60
Vreme proteklo od prethodne epizode (godine)			2,38	2,67
Vrsta aktuelne epizode (depresivna)	43	52,40		
Psihotični simptomi (da)	46	56,10		

N – broj ispitanika navedenog modaliteta varijable; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija

**Tabela 9.** Kliničke karakteristike toka bolesti kod obolelih od BAP

<b>Podaci (modalitet varijable)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Indeks bipolarnosti – BPIX			59,68	15,46
Starost u vreme početka bolesti (godine)			27,43	8,90
Dužina trajanja bolesti (godine)			18,18	10,24
Dužina neležene bolesti (meseci)			108,00	92,55
Broj psihotičnih epizoda			5,00	6,32
Dužina trajanja psihotičnih epizoda (nedelje)			11,89	14,20
Broj depresivnih epizoda			5,41	4,80
Dužina trajanja depresivnih epizoda (nedelje)			12,64	9,33
Broj maničnih epizoda			2,64	2,49
Dužina trajanja maničnih epizoda (nedelje)			5,36	2,49
Broj mešovityh epizoda			2,32	3,30
Dužina trajanja mešovityh epizoda (nedelje)			5,54	7,37
Ukupan broj epizoda			10,39	7,19
Ukupna dužina trajanja epizoda (nedelje)			23,54	14,46
Broj hospitalizacija			8,10	7,37
Broj tentamena			2,00	1,61
SBS			2,13	1,22
Predominantni polaritet (depresivni)	44	53,70		
Suicidnost	44	53,70		
Stadijum razvoja (bolesni preko 10 godina)	61	74,40		
Rani početak bolesti	14	17,10		
Hereditet na bipolarni afektivni poremećaj	10	12,20		
Hereditet na afektivne poremećaje	46	56,10		
Hereditet na shizofreniju	10	12,20		

N – broj ispitanika navedenog modaliteta varijable; M – srednja vrednost; SBS – Skala za procenu shizo-bipolarnosti, SD – standardna devijacija.

**Tabela 10.** Akutno i longitudinalno primenjena terapija kod obolelih od BAP

<b>Akutno primenjena terapija</b> <b>(modalitet varijable)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Stabilizator raspoloženja (da)	82	100,00		
Samo atipični antipsihotik	16	19,51		
Jedan stabilizator <sup>a</sup>	62	75,60		
Augmentaciona terapija <sup>b</sup>	4	4,87		
Antipsihotici (da)	58	70,73	240,18	172,40
(doza je izražena u jedinicama hlorpromazina)				
Atipični	34	58,62	189,39	88,00
Tipični	24	41,37	272,15	227,44
Antidepresivi (da)	23	28,05	37,20	13,96
(doza je izražena u jedinicama fluoksetina)				
SSRI	9	39,13	34,05	9,62
SNRI	11	47,82	30,12	14,20
NaSSA	3	13,04	-	-
TCA	-	-	45,93	9,94
TeCA	-	-	30,50	18,56
<b>Longitudinalno primenjena terapija</b> <b>(modalitet varijable)</b>	<b>Dnevna doza</b>		<b>Dužina (godine)</b>	
	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Stabilizator raspoloženja			6,16	5,63
Antipsihotici	227,84	102,43	6,90	5,41
(doza je izražena u jedinicama hlorpromazina)				
Atipični	195,46	75,42	2,71	2,00
Tipični	266,69	125,63	7,50	6,14
Antidepresivi	39,04	25,70	7,14	5,95
(doza je izražena u jedinicama fluoksetina)				
SSRI	28,66	11,39	2,97	1,99
SNRI	34,80	62,86	2,80	0,44
NaSSA	21,76	13,21	0,87	0,25
TCA	68,04	73,22	4,39	3,34
TeCA	37,88	23,30	3,93	3,11

<sup>a</sup>Terapija Na-valproatom, lamotriginom, litijum karbonatom ili karbamazepinom; <sup>b</sup>Terapija Na-valproatom, lamotriginom, litijum karbonatom ili karbamazepinom uz dodatak atipičnog antipsihotika ili kombinacijom dva stabilizatora raspoloženja iz navedene grupe; N – broj ispitanika navedenog modaliteta varijable; NaSSA – noradrenalin-serotonin selektivni agonisti; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; SNRI – inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina; SSRI-inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina; TCA-triciklični antidepresivi; TeCA-tetraciklični antidepresivi.

#### **4.2.2. Kliničke karakteristike obolelih od shizofrenije**

Pacijenti oboleli od SCH koji su uključeni u istraživanje imali su prosečnu težinu bolesti  $5,48 \pm 1,06$ , u rasponu od 3 do 7, mereno na CGI-S. Oboleli iz ove grupe imali su tokom života prosečno  $5,27 \pm 6,27$  epizoda bolesti, u rasponu od 1 do 30 epizode, sa prosečnom dužinom bolesti  $10,46 \pm 8,06$ , u rasponu od manje od 1 godine do 32 godine. Detaljnije psihometrijske karakteristike i karaktersitike akutne epizode i toka bolesti prikazane su u tabeli 11, tabeli 12, tabeli 13 i tabeli 14.



**Tabela 11.** Psihometrijske karakteristike obolelih od SCH u akutnoj epizodi i remisiji bolesti

Psihometrijske osobine	Akutna epizoda		Remisija	
	M	SD	M	SD
CGI – S	5,48	1,06		
CGI – I			1,95	0,80
CGI – E			2,56	1,02
GAF	25,84	5,65	54,78	9,56
BPRS	54,98	13,35	22,79	7,07
Afektivitet	12,79	4,00	5,20	1,60
Negativizam	10,05	3,84	4,83	2,55
Mišljenje	12,63	4,58	5,23	3,08
Otpor	9,19	4,39	3,45	1,74
Aktivnost	8,29	3,21	4,27	1,73
PANSS	98,68	24,03	59,27	12,00
Negativni simptomi	28,33	8,97	18,03	7,71
Kognitivni simptomi	23,89	7,12	14,77	5,85
Ekscitacija	13,22	5,51	7,04	2,65
Depresivni simptomi	18,11	3,07	10,04	3,03
Pozitivni simptomi	19,85	6,19	10,33	4,40

BPRS – Kratka skala za psihijatrijsku procenu; CGI – E – Skala opšteg kliničkog utiska - ukupno poboljšanje; CGI – I – Skala opšteg kliničkog utiska – indeks efikasnosti; CGI – S – Skala opšteg kliničkog utiska - težina bolesti; GAF – Skala globalne ocene funkcionisanja; M – srednja vrednost; PANSS – Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije; SD – standardna devijacija.

**Tabela 12.** Kliničke karakteristike akutne epizode kod obolelih od SCH

Podaci (modalitet varijable)	M	SD
Vreme proteklo do remisije (dani)	31,68	14,98
Dužina trajanja aktuelne epizode (nedelje)	4,83	3,24
Vreme proteklo od prethodne epizode (godine)	9,44	9,27

M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija

**Tabela 13.** Kliničke karakteristike toka bolesti kod obolelih od SCH

Podaci (modalitet varijable)	N	%	M	SD
Starost u vreme početka bolesti (godine)			24,35	6,08
Dužina trajanja bolesti (godine)			10,46	8,06
Dužina neležene bolesti (meseci)			21,82	37,37
Ukupan broj epizoda			5,27	6,27
Ukupna dužina trajanja epizoda (nedelje)			10,38	12,88
Broj hospitalizacija			4,39	5,00
Broj tentamena			0,45	0,71
SBS			6,69	1,16
Suicidnoct	25	37,90		
Stadijum razvoja (bolesni preko 10 godina)	27	40,90		
Rani početak bolesti	12	18,20		
Hereditet na bipolarni afektivni poremećaj	4	6,10		
Hereditet na afektivne poremećaje	18	27,30		
Hereditet na shizofreniju	18	27,30		

N – broj ispitanika navedenog modaliteta varijable; M – srednja vrednost; SBS – Skala za procenu shizo-bipolarnosti; SD – standardna devijacija

**Tabela 14.** Akutno i longitudinalno primenjena terapija kod obolelih od SCH

<b>Akutno primenjena terapija (modalitet varijable)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Stabilizator raspoloženja (da)	25	37,87		
Antipsihotici (doza izražena u jedinicama hlorpromazina)	66	100	337,80	279,03
Atipični	40	62,19	223,12	98,35
Tipični	26	37,81	386,35	279,03
<b>Longitudinalno primenjena terapija (modalitet varijable)</b>	<b>Doza</b>		<b>Dužina (godine)</b>	
	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
Stabilizator raspoloženja			1,93	1,48
Antipsihotici (doza je izražena u jedinicama hlorpromazina)	246,55	63,69	7,56	6,44
Atipični	228,95	93,30	4,92	3,53
Tipični	265,02	40,73	5,57	5,42
Antidepresivi (doza je izražena u jedinicama fluoksetina)	28,70	21,88	1,55	1,21

N – broj ispitanika navedenog modaliteta varijable; M – srednja vrednost; SD – standardna devijacija

#### 4.3. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u odnosu na fazu bolesti

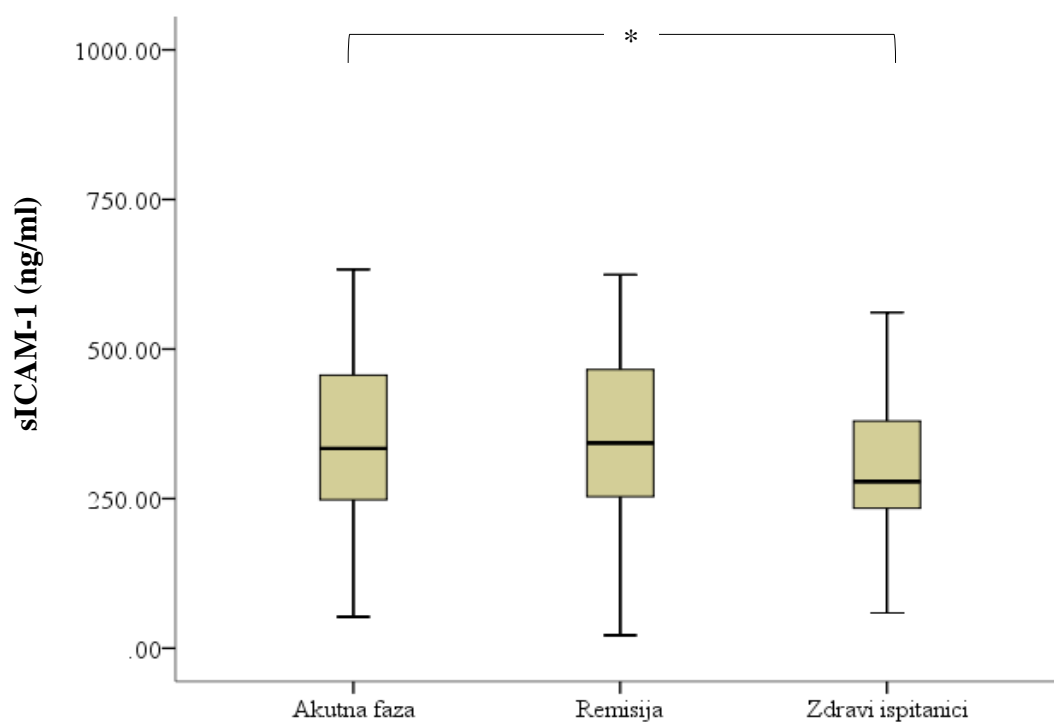
##### 4.3.1 Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja

Na osnovu analize kovarijanse uz kontrolu interferirajućih faktora (pušački status, starost, BMI, pol) utvrđeno je da ne postoji razlika u nivoima adhezionih molekula u akutnoj fazi i remisiji bolesti kod obolelih od BAP, ali i da su nivoi ispitivanih adhezionih molekula značajno različiti u odnosu na zdrave ispitanike.

Nisu evidentirane statistički značajne razlike u nivoima sICAM-1 u akutnoj fazi i remisiji bolesti (CI -41,83 – 68,82,  $p = 0,631$ ), mada su nivoi sICAM-1 kod obolelih u akutnoj fazi bolesti bili nešto viši u odnosu na remisiju (MD = 13,49, SE = 28,04). Sa druge strane, nivo sICAM-1 kod obolelih bio je značajno viši u odnosu na zdrave

ispitanike u akutnoj fazi (MD = 67,17, SE = 32,91, CI 4,01- 134,43,  $p = 0,046$ ) dok je u remisiji došlo do njegove normalizacije (MD = 53,67, SE = 28,04, CI -2,14 – 110,50,  $p = 0,071$ ) (grafik 1).

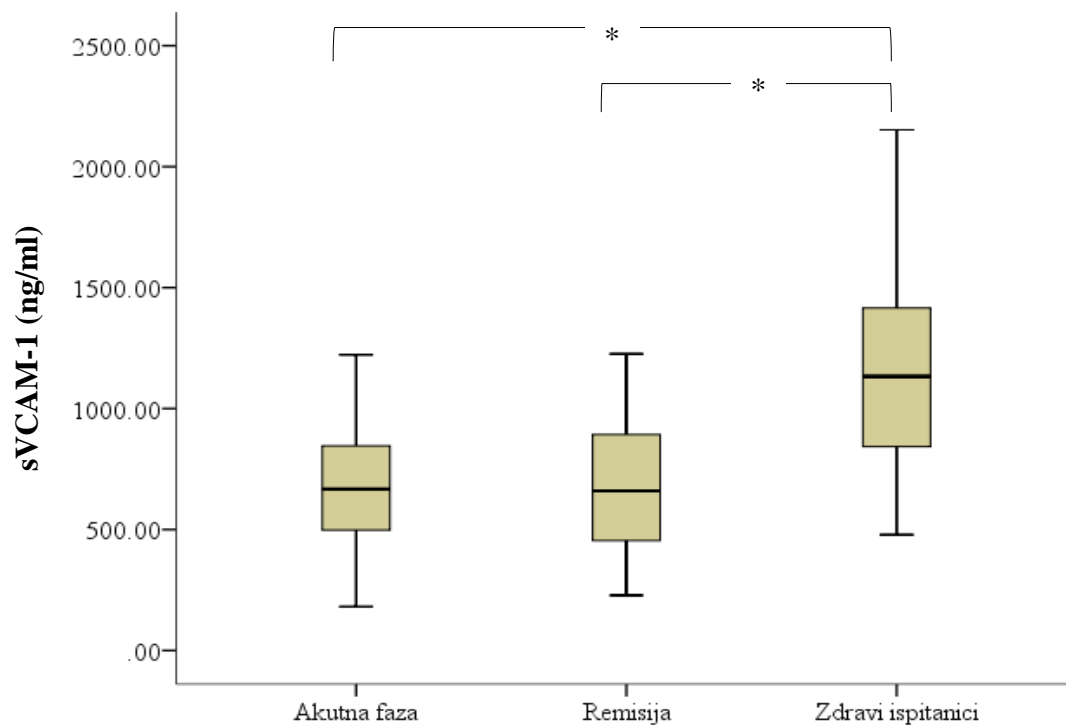
Takodje, nije nadjena statistički značajna razlika u nivoima sVCAM-1 u odnosu na fazu bolesti, kod ove grupe pacijenata (CI -91,64 – 158,89,  $p = 0,597$ ). Ipak, nivoi sVCAM-1 u remisiji bili su viši u odnosu na nivo u akutnoj fazi bolesti, ali ne značajno (MD = 33,62, SE = 63,50), dok su značajno viši nivoi u odnosu na zdrave ispitanike evidentirani u obe faze (akutna faza: MD = 521,86, SE = 60,70, CI 402,11 – 641,60,  $p = 0,000$ ; remisija: MD = 488,24, SE = 64,85, CI 360,30 – 616,17,  $p = 0,000$ ) (grafik 2).



**Grafik 1.** Promena koncentracije sICAM-1 u serumu obolelih od BAP (n = 82) u akutnoj fazi i remisiji u odnosu na zdrave ispitanike (n = 73)

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sICAM-1 obolelih u različitim fazama BAP i zdravih ispitanika.

\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu



**Grafik 2.** Promena koncentracije sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP (n = 82) u akutnoj fazi i remisiji u odnosu na zdrave ispitanike (n = 73)

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sVCAM-1 obolelih u različitim fazama BAP i zdravih ispitanika.

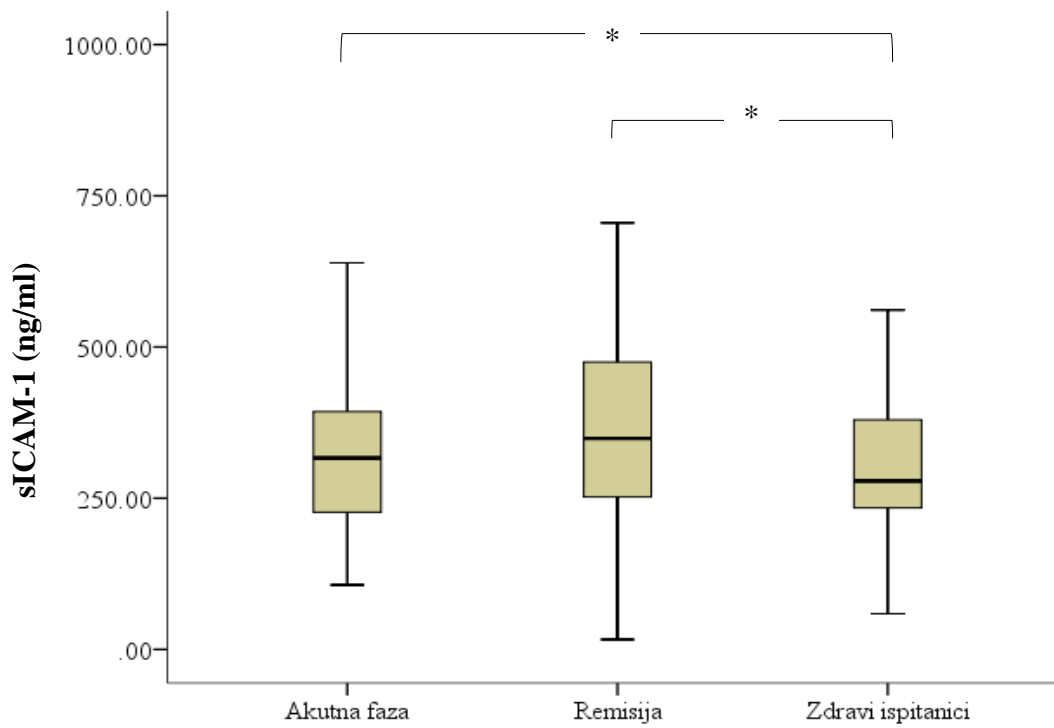
\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu

#### **4.3.2. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u serumu obolelih od shizofrenije**

Iz analize kovarijanse uz kontrolu kovarijata (pušački status, starost, BMI, pol) utvrđeno je da postoji razlika u nivoima adhezionih molekula u akutnoj fazi i remisiji bolesti kod obolelih od SCH.

Nisu evidentirane statistički značajne promene u nivoima sICAM-1 u remisiji bolesti (CI -103,73 – 9,72,  $p = 0,136$ ) u odnosu na akutnu fazu. Ipak, razlika u nivoima sICAM-1 u odnosu na zdrave ispitanike bila je prisutna bez obzira na fazu (akutna faza: MD = 521,86, SE = 60,70, CI 402,11 – 641,60,  $p = 0,000$ ; remisija: MD = 488,24, SE = 64,85, CI 360,30 – 616,17,  $p = 0,000$ ) (grafik 3).

Sa druge strane, rezultati ukazuju na značajan skok sVCAM-1 u remisiji u odnosu na akutnu fazu bolesti (MD = 85,42, SE = 38,61, CI 11,03 – 167,09,  $p = 0,033$ ), kao i na značajno niže nivoe sVCAM-1 u obe faze u odnosu na zdrave ispitanike (akutna faza: MD = 667,25, SE = 54,66, CI 562,05 – 772,31,  $p = 0,001$ ; remisija: MD = 581,83, SE = 58,30, CI 463,25 – 700,45,  $p = 0,001$ ) (grafik 4).

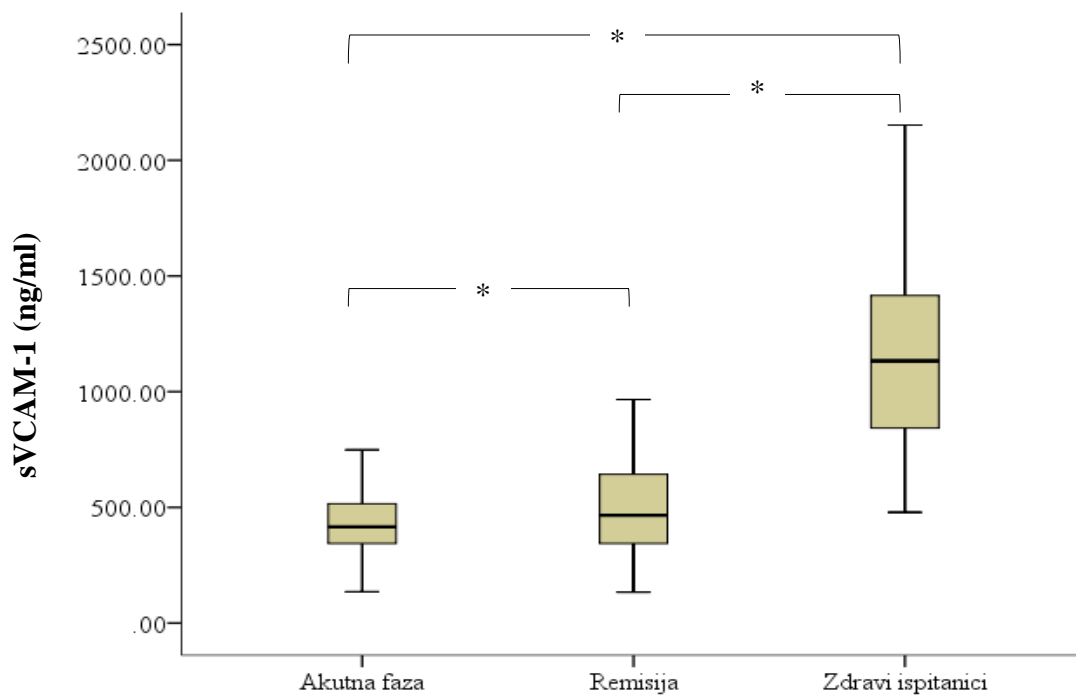


**Grafik 3.** Promena koncentracije sICAM-1 u serumu obolelih od SCH (n = 66) u akutnoj fazi i remisiji i u odnosu na zdrave ispitanike (n = 73)

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sICAM-1 obolelih u različitim fazama SCH i zdravih ispitanika.

\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu.





**Grafik 4.** Promena koncentracije sVCAM-1 u serumu obolelih od SCH (n = 66) u akutnoj fazi i remisiji i u odnosu na zdrave ispitanike (n = 73)

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sVCAM-1 obolelih u različitim fazama SCH i zdravih ispitanika.

\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu.

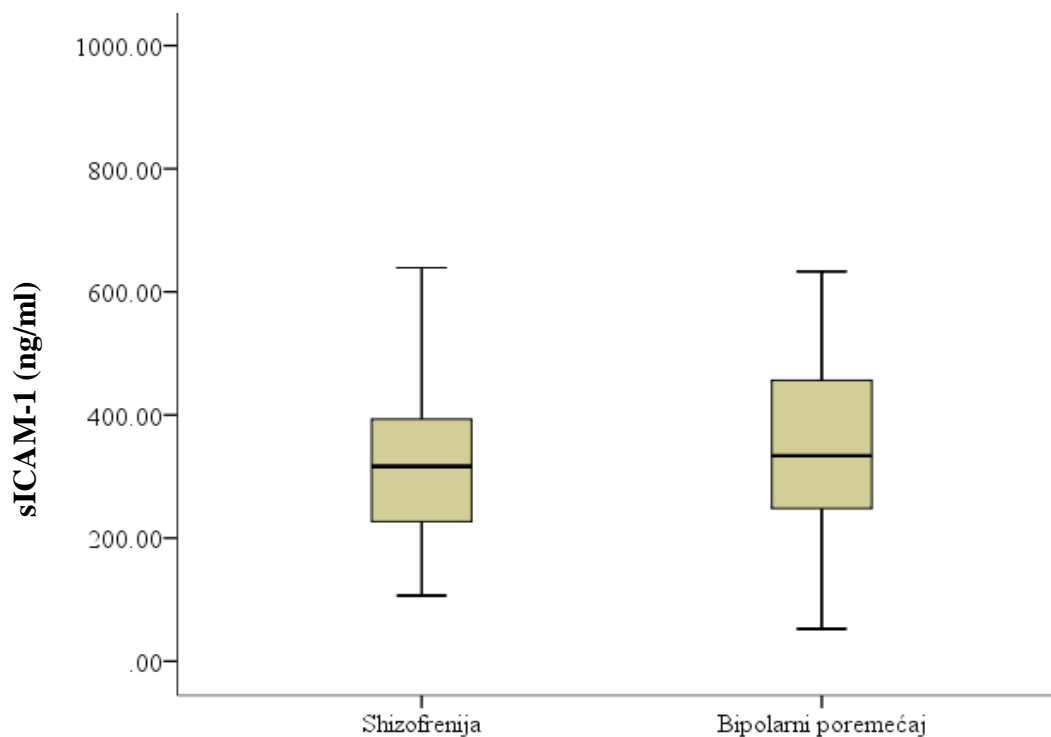
#### **4.4. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u odnosu na dijagnostičku kategoriju**

##### **4.4.1. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije u akutnoj fazi bolesti**

Analizom kovarijanse uz kontrolu interferirajućih faktora (pušački status, starost, BMI, pol) utvrđeno je da postoji razlika između ispitivanih grupa u nivoima adhezionih molekula u akutnoj fazi bolesti.

Serumski nivoi sICAM-1, mereni u akutnoj fazi bolesti nisu se razlikovali kod obolelih od SCH i BAP (MD = 15,15, SE = 32,12, CI -53,32 – 74,26,  $p = 0,654$ ) (grafik 5).

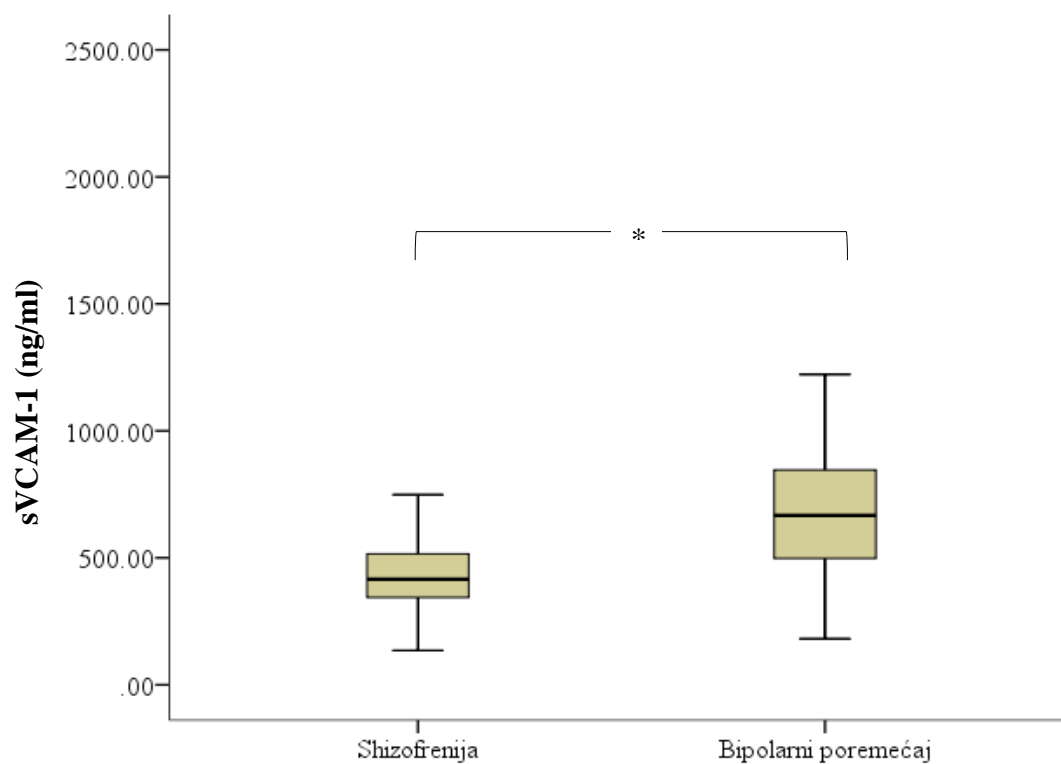
Sa druge strane, merenjem nivoa sVCAM-1 u akutnoj fazi, evidentirane su značajne razlike među obolelima. Oboleli od shizofrenije imali su značajno niže nivoe sVCAM-1 u egzacerbaciji u odnosu na obolele od BAP (MD = 223,72, SE = 39,57,  $p = 0,001$ , CI 151,37 – 304,61) (grafik 6).



**Grafik 5.** Koncentracije sICAM-1 u serumu obolelih od SCH (n = 66) u odnosu na obolele od BAP (n = 82) u akutnoj fazi bolesti

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sICAM-1 kod obolelih.

\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu.



**Grafik 6.** Koncentracije sVCAM-1 u serumu obolelih od SCH (n = 66) u odnosu na obolele od BAP (n = 82) u akutnoj fazi bolesti

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sVCAM-1 kod obolelih.

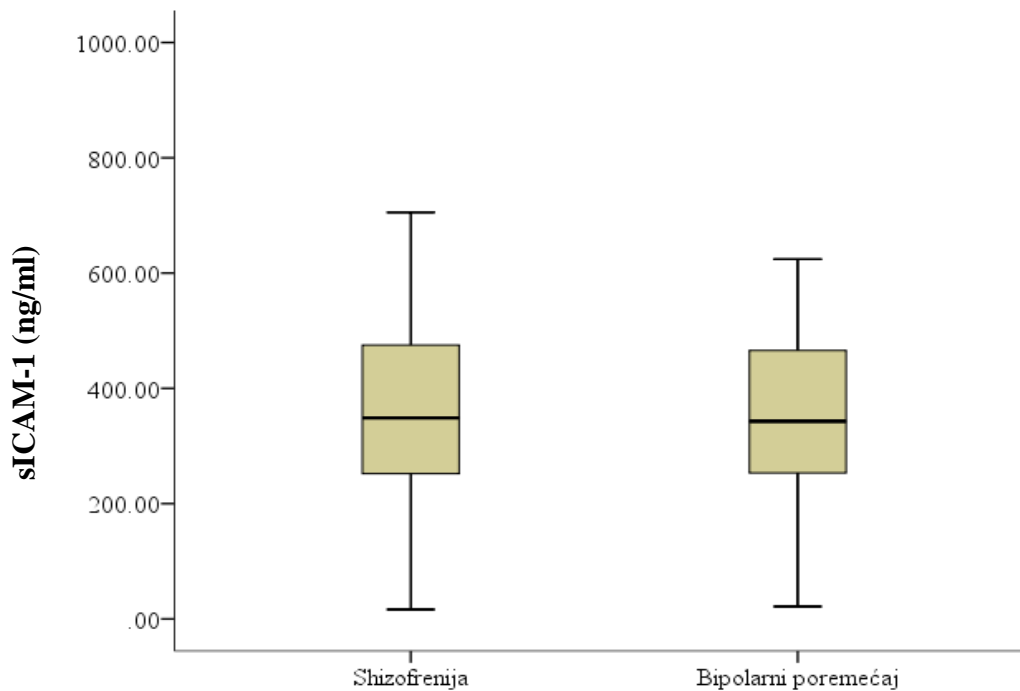
\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu.

#### **4.4.2. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije u remisiji**

Na osnovu analize kovarijanse uz kontrolu interferirajućih faktora (pušački status, starost, BMI, pol) utvrđeno je da postoji razlika između ispitivanih grupa u nivoima adhezionih molekula u remisiji.

U remisiji bolesti serumski nivoi sICAM-1 nisu se razlikovali kod obolelih od SCH i BAP (MD = 46,05, SE = 35,84, CI -117,12 – 25,96,  $p = 0,194$ ) (grafik 7).

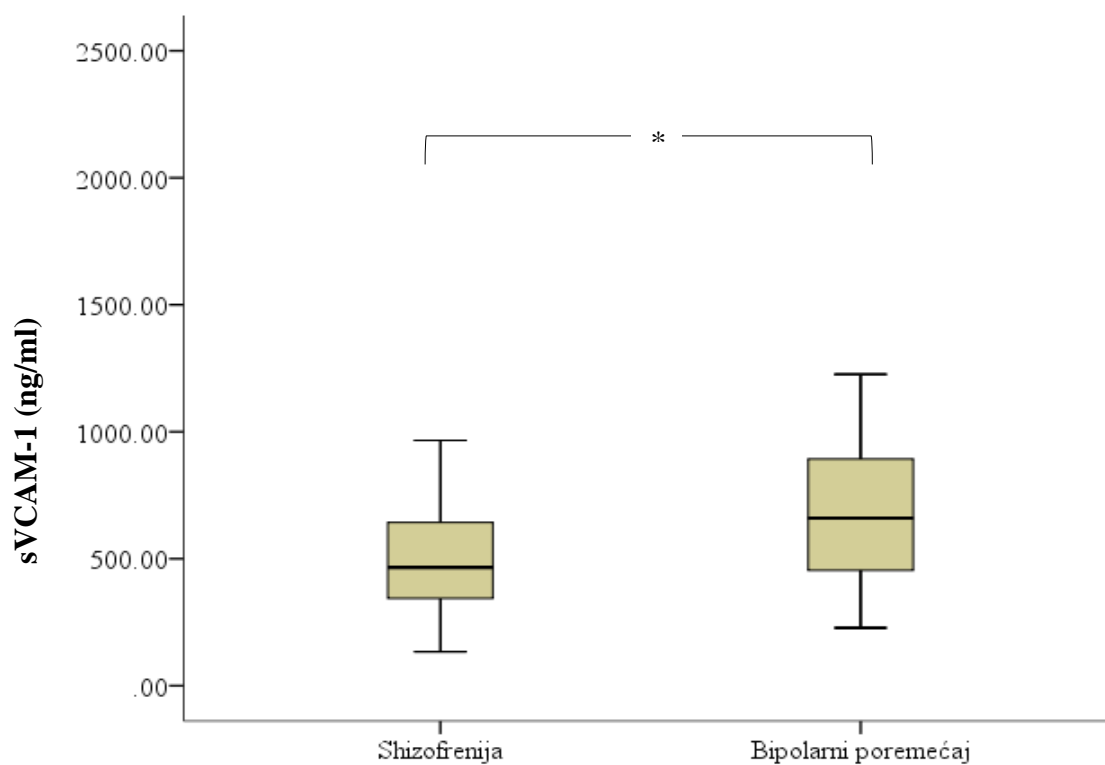
Sa druge strane, merenjem nivoa sVCAM-1 evidentirane su značajne razlike među obolelima. Oboleli od shizofrenije imali su značajno niže nivoe sVCAM-1 u remisiji u odnosu na obolele od BAP (MD = 144,61, SE = 70,00,  $p = 0,049$ , CI 3,63 – 286,71) (grafik 8).



**Grafik 7.** Koncentracije sICAM-1 u serumu obolelih od SCH (n = 66) u odnosu na obolele od BAP (n = 82) u remisiji bolesti

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sICAM-1 kod obolelih.

\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu.



**Grafik 8.** Koncentracije sVCAM-1 u serumu obolelih od SCH (n = 66) u odnosu na obolele od BAP (n = 82) u remisiji bolesti

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sVCAM-1 kod obolelih.

\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu.

#### **4.5. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i socio-demografskih karakteristika**

##### **4.5.1. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i socio-demografskih karakteristika obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja**

Evidentirana je statistički značajna povezanost BMI i sICAM-1 u akutnoj fazi ( $r = 0,383$ ,  $p = 0,005$ ) i remisiji bolesti ( $r = 0,426$ ,  $p = 0,002$ ). Broj dece bio je statistički značajno povezan, kako sa sICAM-1 u akutnoj fazi ( $r = 0,318$ ,  $p = 0,023$ ), tako i sa nivoom sVCAM-1 u obe faze bolesti (akutna faza:  $r = 0,357$ ,  $p = 0,010$ ; remisija:  $r = 0,278$ ,  $p = 0,048$ ). Daljom analizom utvrđeno je da je povezanost sICAM-1 ( $r = 0,340$ ,  $p = 0,017$ ) i sVCAM-1 ( $r = 0,338$ ,  $p = 0,017$ ) bila prisutna samo kod ispitanica, i to samo u akutnoj fazi.

Nije evidentirana statistički značajna povezanost preostalih socio-demografskih parametara (starost, pol, pušački status, godine škole, mesto življenja, zaposlenost, broj brakova, da li ispitanik živi u zajednici ili sam, da li ima svakodnevni kontakt sa nekim ili ne) sa nivoima ispitivanih molekula u akutnoj fazi i remisiji bolesti ( $p > 0,05$ ).

##### **4.5.2. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i socio-demografskih karakteristika obolelih od shizofrenije**

Značajno viši sICAM-1 nivoi u akutnoj fazi bolesti bili su evidentirani kod starijih ( $r = 0,376$ ,  $p = 0,004$ ), gojaznijih ispitanika ( $r = 0,388$ ,  $p = 0,003$ ) kao i pušača ( $MD = 120,21$ ,  $SE = 28,09$ ;  $p = 0,002$ ,  $CI -177,63 - -68,70$ ).

Nije evidentirana statistički značajna povezanost preostalih socio-demografskih parametara (pol, godine škole, mesto življenja, zaposlenost, bračni status, broj brakova i broj dece, da li ispitanik živi u zajednici ili sam, da li ima svakodnevni kontakt sa nekim ili ne) sa nivoima ispitivanih molekula u akutnoj fazi i remisiji bolesti ( $p > 0,05$ ).



#### **4.5.3. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i socio-demografskih karakteristika zdravih ispitanika**

Zdrave ispitanice imale su značajno više nivoe sICAM-1 u odnosu na muške ispitanike (MD = 48,28, SE = 22,01; CI -92,56 – -3,59).

Zdravi ispitanici koji žive u visoko urbanim sredinama imali su značajno niže nivoe sVCAM-1 u odnosu na one iz unutrašnjosti (MD = 400,54, SE = 118,46; CI -633,67 – -158,63). Zdravi zaposleni ispitanici imali su značajno niže nivoe sVCAM-1 u odnosu na nezaposlene (MD = 421,88, SE = 163,79; CI 94,64 – 758,27). Viši nivoi sVCAM-1 evidentirani su kod starijih ( $r = 0,268$ ,  $p = 0,040$ ) i onih sa višim BMI ( $r = 0,286$ ,  $p = 0,031$ ).

Nije evidentirana statistički značajna povezanost preostalih socio-demografskih parametara (bračni status, broj brakova, da li ispitanik živi u zajednici ili sam, da li ima svakodnevni kontakt sa nekim ili ne) ( $p > 0,05$ ).

#### **4.6. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i kliničkih karakteristika**

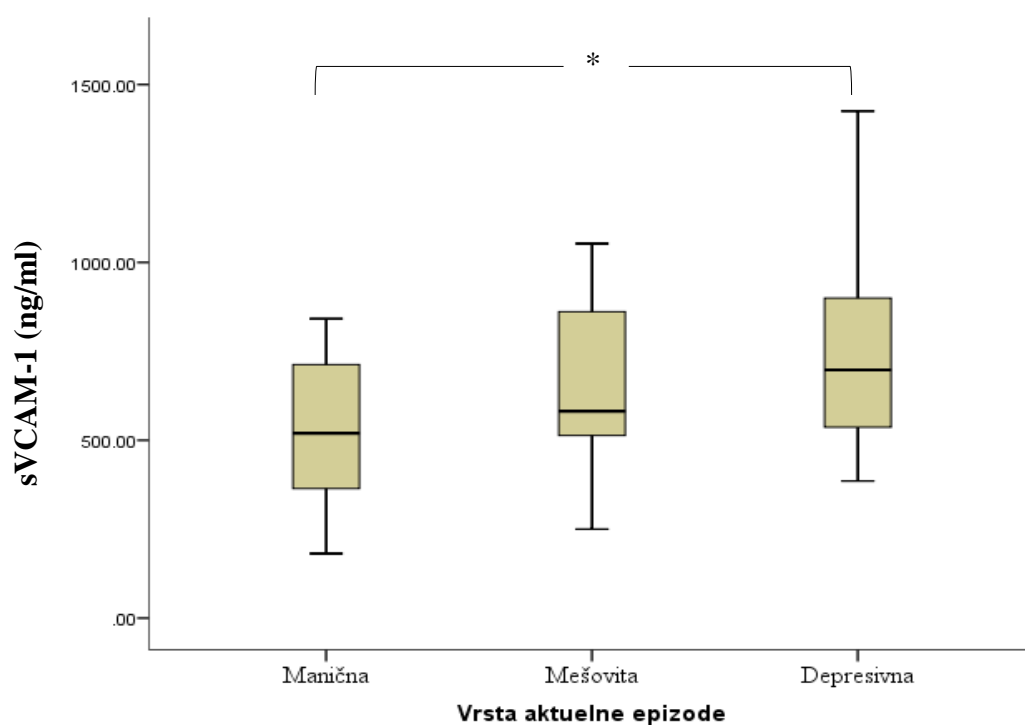
##### **4.6.1. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i kliničkih karakteristika obolelih od bipolarnog poremećaja**

###### **4.6.1.1. Ćelijski adhezioni molekuli u odnosu na parametre aktuelne epizode**

Analiza odnosa ćelijskih adhezionih molekula i aktuelne psihopatologije ukazala je na različite nalaze. Značajno niži nivoi sVCAM-1 u akutnoj fazi bolesti evidentirani su kod obolelih u maničnoj epizodi ( $M = 555,54$ ,  $SE = 63,61$ ) u odnosu na pacijente u depresivnoj epizodi bolesti ( $M = 769,08$ ,  $SE = 42,70$ ; MD = 213,54, SE = 76,05,  $p = 0,005$ , CI 68,42 – 352,97) (grafik 9).

Ne samo da su rezultati ukazali na razliku između vrsta afektivnih simptoma (manični vs. depresivni) u odnosu na nivoe sVCAM-1, već su ukazali na statistički

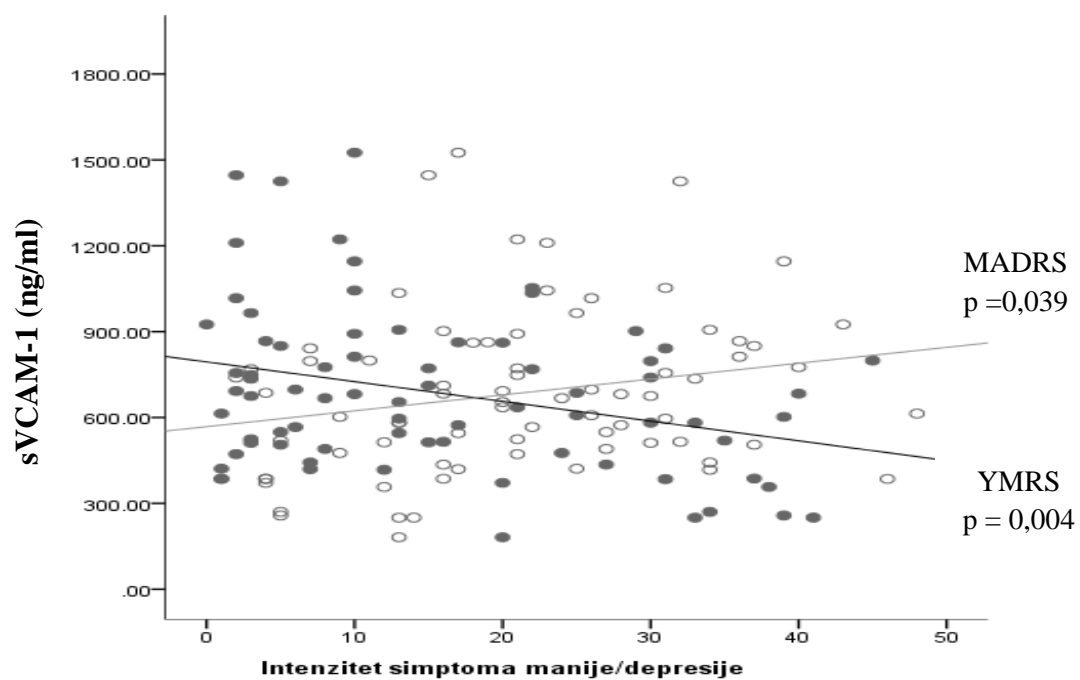
značajnu povezanost između njihovog intenziteta i sVCAM-1, u akutnoj fazi. Evidentirana je i statistički značajna inverzna povezanost intenziteta maničnih simptoma, merenih YMRS ( $r = -0,426$ ,  $p = 0,004$ ), i značajna direktna povezanost intenziteta depresivnih simptoma, merenih MADRS ( $r = 0,313$ ,  $p = 0,039$ ), sa nivoima sVCAM-1, u akutnoj fazi (grafik 10, tabela 15).



**Grafik 9.** Koncentracije sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP ( $n = 82$ ) u odnosu na vrstu aktuelne akutne epizode bolesti

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sVCAM-1 kod obolelih od BAP u akutnoj fazi bolesti u odnosu na vrstu aktuelne akutne epizode bolesti.

\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu



**Grafik 10.** Povezanost koncentracija sVCAM-1 u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja sa intenzitetom simptoma depresije i manije, u akutnoj fazi bolesti

MADRS – Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti; YMRS – Jangova skala za procenu manije.

**Tabela 15.** Povezanost ukupnog skora postignutog na skalama psihometrijske procene sa serumskim koncentracijama sICAM-1 i sVCAM-1 u akutnoj fazi i remisiji bipolarnog afektivnog poremećaja

Psihometrijske karakteristike	sVCAM-1		sICAM-1	
	A	R	A	R
CGI – S	-0,141		-0,084	
CGI – I		0,111		-0,034
GAF	0,323	-0,060	0,216	0,042
MADRS	0,313*	0,091	0,186	-0,150
YMRS	-0,426*	0,087	-0,203	0,042
BPRS	-0,097	0,058	-0,002	-0,088
PANSS	-0,022	0,076	0,074	-0,037

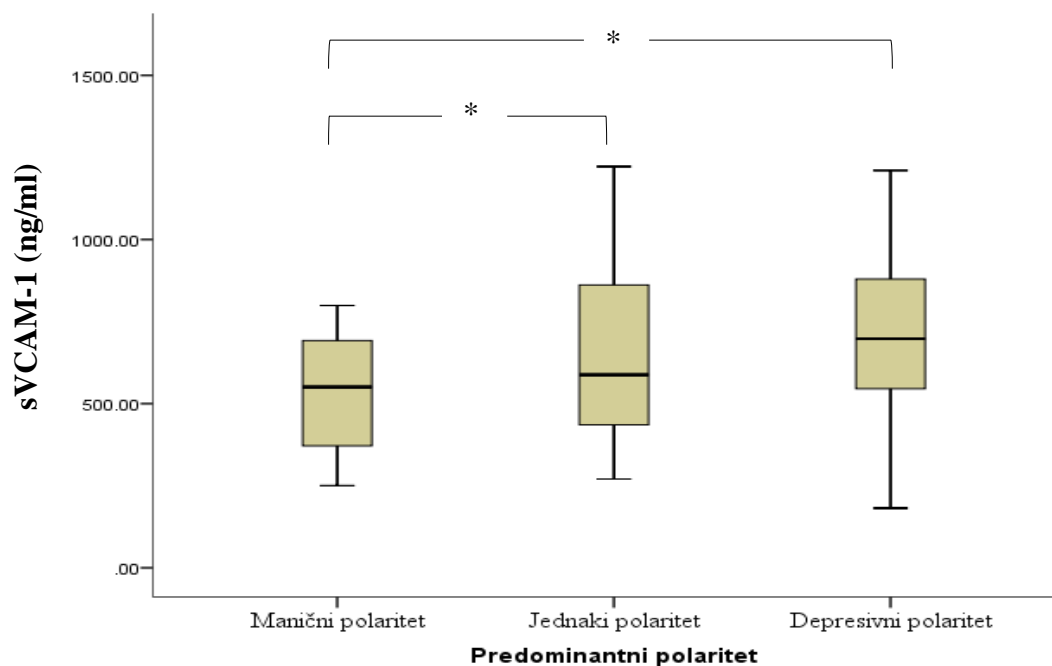
Vrednosti predstavljaju koeficijente parcijalne korelacije korigovane za starost, pol, BMI i pušački status. \**bootstrap*  $p < 0,05$ ; A – akutna faza; BPRS – Kratka skala za psihijatrijsku procenu; CGI – I – Skala opšteg kliničkog utiska – indeks efikasnosti; CGI – S – Skala opšteg kliničkog utiska – težina bolesti; GAF – Skala globalne ocene funkcionisanja; MADRS – Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti; PANSS – Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije; R – remisija; YMRS – Jangova skala za procenu manije.

#### 4.6.1.2. Čelijski adhezioni molekuli u odnosu na parametre toka bolesti

Nivoi sVCAM-1 u akutnoj fazi bolesti uslovno su značajno korelirali sa brojem maničnih epizoda ( $r = -0,280$ ,  $p = 0,057$ ), ali značajno sa dužinom trajanja maničnih simptoma tokom života ( $r = -0,322$ ,  $p = 0,027$ ). Nivoi sVCAM-1 u remisiji bili su uslovno značajno povezani sa starošću u vreme pojave prvih simptoma ( $r = 0,275$ ,  $p = 0,061$ ).

Kada su poredjane tri grupe pacijenata u odnosu na predominantne polaritete (depresivni, manični, jednaki) i uz kontrolu kovarijata (pol, pušački status, starost, BMI) značajne razlike otkrivene su samo u nivoima sVCAM-1 u akutnoj fazi bolesti. Dalja *post-hoc* LSD analiza ukazala je na to da su evidentirani značajno niži nivoi sVCAM-1 kod pacijenata sa dominantno maničnim polaritetom ( $M = 478,33$ ,  $SE = 75,32$ ) ne samo u odnosu na pacijente sa depresivnim ( $M = 755,10$ ,  $SE = 41,24$ ;  $MD = 276,76$ ,  $SE = 87,14$ ,  $p = 0,002$ ,  $CI\ 102,62 - 450,90$ ), već i na pacijente sa jednakim polaritetom ( $M = 673,11$ ,  $SE = 57,27$ ;  $MD = 194,78$ ,  $SE = 96,80$ ,  $p = 0,049$ ,  $CI\ 1,28 - 388,28$ ) (grafik 11).

Takodje, niži nivoi sVCAM-1 u akutnoj fazi bolesti korelirali su sa težinom bipolarnog poremećaja merenim skorom na BPIX ( $r = -0,353$ ,  $p = 0,015$ ) (tabela 16).



**Grafik 11.** Koncentracije sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP (n = 82) u odnosu na predominantni polaritet

Stubičasti dijagrami predstavljaju srednje vrednosti i standardne devijacije serumskih koncentracija sVCAM-1 kod obolelih od BAP u odnosu na vrstu predominantnog polariteta.

\* $p < 0,05$ , CI ne sadrži nulu; ANCOVA i *post-hoc* LSD test uz *bootstrapping* metodu

**Tabela 16.** Povezanost karakteristika toka bolesti i serumskih koncentracija sICAM-1 i sVCAM-1 u akutnoj fazi i remisiji bipolarnog afektivnog poremećaja

Karakteristike toka bolesti	sVCAM-1		sICAM-1	
	A	R	A	R
Indeks bipolarnosti	-0.353*	-0.086	0.011	0.128
SBS	-0.121	-0.033	0.216	0.122
Starost u vreme početka bolesti (godine)	0.275 †	0.232	0.243	0.135
Dužina neležene bolesti (meseci)	-0.030	-0.151	-0.274	-0.388
Ukupan broj epizoda (N)	-0.017	0.026	-0.234	-0.145
Depresivne	0.760	0.940	-0.152	-0.168
Manične	-0.280 †	-0.014	-0.175	0.093
Mešovite	0.092	-0.063	-0.144	-0.155
Ukupna dužina trajanja simptoma (meseci)	-0.050	-0.045	-0.177	-0.089
Depresivni	0.012	-0.012	-0.159	-0.149
Manični	-0.322*	-0.017	-0.126	0.128
Mešoviti	-0.042	-0.089	0.152	-0.060
Prethodne psihotične epizode (N)	-0.144	-0.034	-0.163	-0.129
Dužina trajanja bolesti (godine)	-0.130	-0.183	-0.133	-0.180

Vrednosti predstavljaju koeficijente parcijalne korelacije korigovane za starost, pol, BMI i pušački status.

\**bootstrap*  $p < 0,05$ , † uslovno značajno *bootstrap*  $p$ ; A – akutna faza; N – broj; R – remisija; SBS –

Skala za procenu shizo-bipolarosti.

#### 4.6.2. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i kliničkih karakteristika obolelih od shizofrenije

##### 4.6.2.1. Ćelijski adhezioni molekuli u odnosu na parametre aktuelne epizode

Evidentirana je povezanost nivoa sVCAM-1 merenih u remisiji sa višim skorom na CGI – I ( $p = 0,042$ ) i CGI – E ( $p = 0,034$ ), ali i višim skorom na PANSS skali ( $p = 0,008$ ). Istovremeno, viši nivoi sVCAM-1 bili su povezani i sa lošijom opštom funkcionalnošću merenom na GAF ( $p = 0,007$ ) (tabela 17).

**Tabela 17.** Povezanost ukupnog skora postignutog na skalama psihometrijske procene sa serumskim koncentracijama sICAM-1 i sVCAM-1 u akutnoj fazi i remisiji shizofrenije

Psihometrijske karakteristike	sVCAM-1		sICAM-1	
	A	R	A	R
CGI – S	0,032		0,020	
CGI – I		0,285*		-0,003
GAF		0,290*		-0,001
MADRS	-0,146	-0,370*	-0,060	0,144
YMRS	-0,084	0,264	-0,102	-0,127
BPRS	0,117	0,369*	-0,102	-0,052
PANSS	0,032		0,020	

Vrednosti predstavljaju koeficijente parcijalne korelacije korigovane za starost, pol, BMI i pušački status.

\**bootstrap*  $p < 0.05$ ; A – akutna faza; BPRS – Kratka skala za psihijatrijsku procenu; CGI – E – Skala opšteg kliničkog utiska - ukupno poboljšanje; CGI – I – Skala opšteg kliničkog utiska – indeks efikasnosti; CGI – S – Skala opšteg kliničkog utiska – težina bolesti; GAF – Skala globalne ocene funkcionisanja; PANSS – Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije; R – remisija.



#### 4.6.2.2. Čelijski adhezioni molekuli u odnosu na parametre toka bolesti

Analiza povezanosti kliničkih karakteristika (parcijalna korelacija i ANCOVA) i ispitivanih biomarkera uradjena je uz kontrolu potencijalnih interferirajućih faktora: pol, starost, BMI, pušački status.

Kod obolelih sa ranim početkom bolesti evidentirani su uslovno značajno viši nivoi sICAM-1 u remisiji (rani početak:  $M = 482,82$ ,  $SE = 58,88$ ; kasni početak  $M = 354,31$ ,  $SE = 28,13$ ) ( $MD = 128,52$ ,  $SE = 67,20$ ,  $p = 0,062$ ,  $CI -39,45 - 340,93$ ).

Kada su poredjane tri grupe pacijenata u odnosu na stadijum razvoja bolesti (do 5 godina, 5-10 godina, preko 10 godina) i uz kontrolu interferirajućih faktora (pol, pušački status, starost, BMI) značajne razlike otkrivene su nivoima sICAM-1 u remisiji. Evidentirani su značajno viši nivoi sICAM-1 kod pacijenata sa dužinom bolesti preko 10 godina ( $M = 478,33$ ,  $SE = 75,32$ ), kako u odnosu na one koji boluju 5-10 godina ( $M = 319,84$ ,  $SE = 49,74$ ;  $MD = 147,86$ ,  $SE = 66,50$ ,  $p = 0,031$ ,  $CI -281,57 - -14,14$ ), tako i one u ranom stadijumu razvoja bolesti ( $M = 313,47$ ,  $SE = 44,62$ ;  $MD = 154,22$ ,  $SE = 66,23$ ,  $p = 0,024$   $CI -21,06 - -287,38$ ).

Osobe sa hereditetom na SCH u prvom i drugom stepenu srodstva ( $M = 282,92$ ,  $SE = 27,92$ ) imale su značajno niže vrednosti sICAM-1 u akutnoj fazi u odnosu na one bez hereditarnog opterećenja ( $M = 360,47$ ,  $SE = 17,52$ ) ( $MD = 77,54$ ,  $SE = 33,19$ ,  $p = 0,024$ ,  $CI 10,87 - 144,22$ ).

Osobe sa hereditetom na afektivne bolesti u prvom i drugom stepenu srodstva ( $M = 670,70$ ,  $SE = 53,36$ ) imale su značajno više vrednosti sVCAM-1 u remisiji u odnosu na one bez hereditarnog opterećenja ( $M = 445,51$ ,  $SE = 33,60$ ) ( $MD = 224,41$ ,  $SE = 63,82$ ,  $p = 0,001$ ,  $CI 107,57 - 355,40$ ). Vrednosti sVCAM-1 kod ove grupe obolelih bile su i uslovno značajno više i u akutnoj fazi ( $p = 0,074$ ,  $CI -5,689 - 198,84$ ).

sVCAM-1 u akutnoj fazi ( $r = 0,387$ ,  $p = 0,010$ ) i remisiji ( $r = 0,442$ ,  $p = 0,003$ ) bio je viši kod osoba sa većim brojem epizoda bolesti i njihovim ukupnim dužim trajanjem (sVCAM-1 akutna faza:  $r = 0,346$ ,  $p = 0,023$ ; sVCAM-1 remisija:  $r = 0,421$ ,  $p = 0,005$ ).

Osobe bliže dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije (mereno SBS) imale su u akutnoj fazi bolesti značajno više nivoe sVCAM-1 ( $p = 0,040$ ) i niže nivoe sICAM-1 ( $p = 0,042$ ). (tabela 18)

Nije nadjena statistički značajna povezanost adhezionih molekula i ostalih ispitivanih kliničkih karakteristika toka bolesti ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 18.** Povezanost karakteristika toka bolesti i serumskih koncentracija sICAM-1 i sVCAM-1 u akutnoj fazi i remisiji bipolarnog shizofrenije

Karakteristike toka bolesti	sVCAM-1		sICAM-1	
	A	R	A	R
SBS	0,315*	0,291	-0,312*	0,001
Starost u vreme početka bolesti (godine)	-0,102	-0,218	0,173	-0,135
Dužina neležene bolesti (meseci)	0,237	-0,075	-0,029	0,097
Ukupan broj epizoda (N)	0,387*	0,442*	-0,199	0,154
Ukupna dužina trajanja simptoma (meseci)	0,346*	0,421*	-0,154	0,186
Dužina trajanja bolesti (godine)	0,300	0,212	-0,204	0,293

Vrednosti predstavljaju koeficijente parcijalne korelacije korigovane za starost, pol, BMI i pušački status.

\**bootstrap*  $p < 0.05$ ; A – akutna faza; R – remisija; SBS – Skala za procenu shizo-bipolarnosti.

#### **4.7. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i kliničkih karakteristika u celokupnom uzorku**

U cilju ispitivanja povezanosti sICAM-1 i sVCAM-1 sa potencijalno kontinualnom distribucijom obolelih od shizofrenije i bipolarnog poremećaja ispitivani su simptomi za koje postoje prethodne teorijske indikacije (Dacquino et al., 2015; Marneros et Akiskal 2007) da mogu biti kontinualno raspoređeni i preklapati se u odnosu na bipolarni poremećaj i shizofreniju, u okviru akutno prisutne simptomatologije. Prisustvo psihotičnih i afektivnih simptoma u navedenim oboljenjima kvantifikovano je na osnovu subskorova za poremećaj mišljenja i afektivne simptome na BPRS, a subskorovima za pozitivne simptome i depresivne simptome na PANSS. Dodatno su ispitivane zajedničke kliničke karakteristike toka bolesti koje mogu ukazati na distinkciju u longitudinalnom razvoju bolesti (starost u vreme pojave prvih tegoba, dužina nelečene bolesti, hereditet na shizofreniju, hereditet na afektivne poremećaje). Finalno, analizirana je povezanost adhezionih molekula sa tendencijom ka pripadnosti jednoj od dve ispitivane dijagnostičke kategorije, merenom skorom na SBS.

Rezultati ukazuju da je niži sVCAM-1, u akutnoj fazi bolesti, prisutan kod pacijenata sa izraženijom psihotičnom simptomatologijom (BPRS subskala mišljenja:  $r = -0,341$ ,  $p = 0,000$ ; PANSS subskala pozitivne simptomatologije:  $r = -0,271$ ,  $p = 0,015$ ), otporom (BPRS subskala otpora:  $r = -0,299$ ,  $p = 0,002$ ) kao i kognitivnim oštećenjem (PANSS subskala kognitivnih simptoma:  $r = -0,299$ ,  $p = 0,007$ ). Istovremeno, kod pacijenata sa naglašenijom afektivnom simptomatologijom (PANSS subskala depresivnosti:  $r = -0,300$ ,  $p = 0,015$ ), evidentirani su niži nivoi sICAM-1 u remisiji.

Iako nije evidentirana povezanost adhezionih molekula sa karakteristikama toka bolesti, kada je posmatran celokupan uzorak, u cilju evidentiranja faktora koji bliže određuju pripadnost dijagnostičkoj kategoriji, analizirana je povezanost skora na SBS i kliničkih karakteristika toka bolesti. Analiza celokupnog uzorka otkriva da oboleli sa ranijim početkom bolesti imaju značajno veću tendenciju pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije ( $r = -0,250$ ,  $p = 0,004$ ). Dodatno, analiza hereditarnog opterećenja na shizofreniju i afektivne poremećaje dala je suprotne rezultate. Oboleli sa

hereditetom na SCH (oboleli sa hereditetom:  $M = 5,12$ ,  $SD = 2,09$ ; oboleli bez herediteta:  $M = 3,83$ ,  $SD = 2,61$ ) ( $MD = 1,27$ ,  $SE = 0,48$ ,  $p = 0,012$ ,  $CI -2,20 - -0,31$ ) imaju značajno veću tendenciju pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije dok se kod obolelih sa hereditetom na afektivne poremećaje evidentira tendencija ka simptomatologiji koja bliže određuje pre bipolarni poremećaj nego shizofreniju (oboleli sa hereditetom:  $M = 3,40$ ,  $SD = 2,53$ ; oboleli bez herediteta:  $M = 4,63$ ,  $SD = 2,47$ ) ( $MD = 1,22$ ,  $SE = 0,41$ ,  $p = 0,008$ ,  $CI 0,39 - 2,04$ ).

Finalno, kada je analizirana povezanost adhezionih molekula i skora na SBS evidentirano je da se oboleli sa nižim sVCAM-1, u akutnoj fazi bolesti, nalaze bliže dijagnostičkom spektru shizofrenije ( $r = -0,395$ ,  $p = 0,000$ ), a dobijeni koeficijent korelacije ukazuje na srednju jačinu veze između dve promenljive.

Na osnovu prethodnih rezultata, u cilju identifikacije kliničkih i biloških parametara koji predstavljaju prediktore tendencije pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije ili bipolarnog poremećaja, kreiran je model linearne regresije. Oni parametri koji su prethodno pokazali značajnu povezanost sa SBS, kao i sa sVCAM-1 testirani su kao nezavisni prediktori skora na SBS (pol, hereditet na SCH, hereditet na afektivne poremećaje, BPRS subkor mišljenja). Kako je pozitivna, psihotična simptomatologija pokazala povezanost sa sVCAM-1 mereno, kako na BPRS tako i PANSS, kao odgovarajući skor za prediktivni model uzet je skor na BPRS iz dva razloga 1) skala BPRS koncipirana je da meri psihopatologiju nezavisno od dijagnostičke kategorije (za razliku od PANSS koji prevashodno odgovara dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije) (Key et al., 1987; Overal et Gorham, 1962, 1988); 2) koeficijent korelacije između sVCAM-1 i BPRS bio je veći u odnosu na PANSS.

Opisani prediktivni model bio je značajan ( $F = 18,004$ ,  $p = 0,000$ ) i objašnjavao je 45,30% do 48,00% verovatnoće da je osoba bliže dijagnostičkom spektru shizofrenije. Kao značajni prediktori tendencije ka pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji bipolarnog poremećaja ili shizofrenije izdvojili su se sVCAM-1 ( $\beta = -0,146$ ; IP  $-0,003 - -1,746$ ;  $p = 0,048$ ) i subkor mišljenja na BPRS ( $\beta = 0,564$ ; IP  $0,168-0,312$ ;  $p = 0,001$ ).

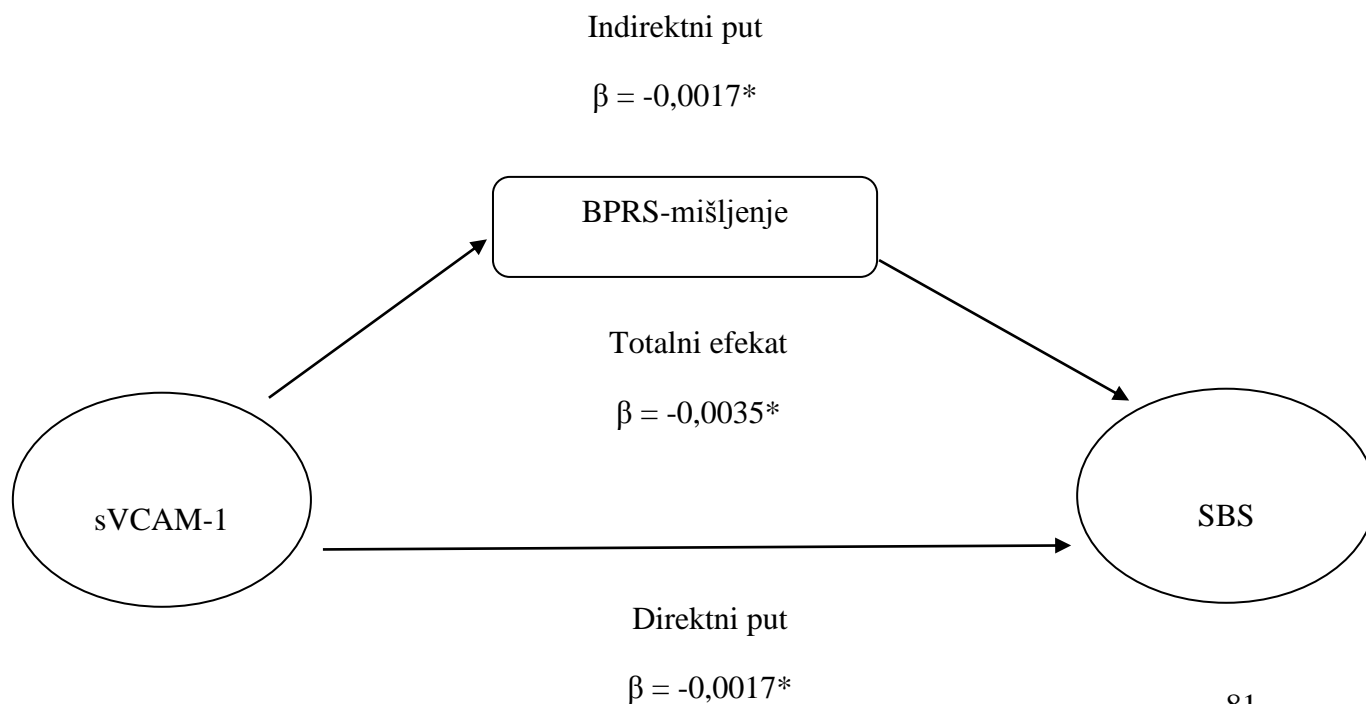
#### 4.7.1. Medijatorski i moderatorski efekti

Kako bismo utvrdili potencijalne medijatorske i moderatorske efekte ispitivanih varijabli na vezu sVCAM-1 i sklonost ka pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije ili bipolarnog poremećaja, testirali smo sve varijable iz prethodnog prediktorskog modela u PROCESS makrou (Hayes, 2013).

Procena interakcije sVCAM-1, psihopatologije i tendencije pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji testirana je metodom medijacije. Kao prediktor uzet je zajednički biološki korelat psihopatologije i pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji (sVCAM-1), a da bi se testirala uloga psihopatologije u medjuodnosu sVCAM-1 u akutnoj fazi bolest, i tendencije ka pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji kao medijator odnosa uzet je subskor na skali mišljenja meren na BPRS.

Medijaciona analiza pokazala je da se jedan deo prediktorskog dejstva sVCAM-1 na tendencije ka pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji odnosi na psihopatologiju koja predstavlja medijator u odnosu sVCAM-1 i tendencije ka pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji (sVCAM-1 -> BPRS mišljenje -> SBS) (dijagram 1).

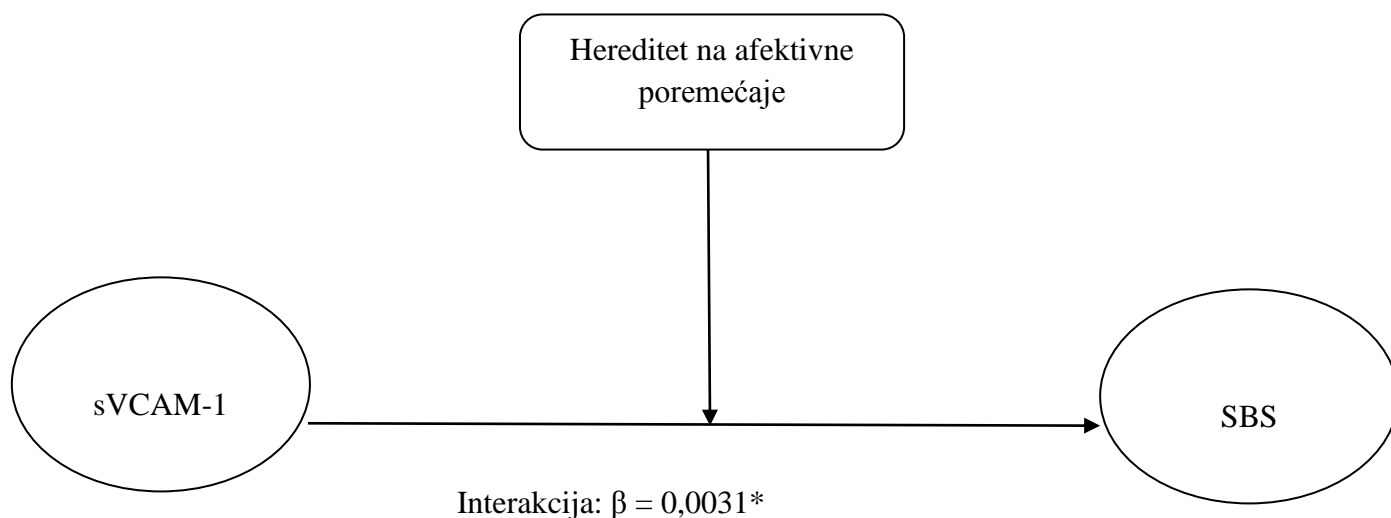
**Dijagram 1.** Medijatorska uloga subskora mišljenja na skali BPRS u vezi izmedju sVCAM-1 u akutnoj fazi i sklonosti ka dijagnostičkoj kategoriji shizofrenije/bipolarnog poremećaja



Kontrolne varijable: pol, pušački status, starost, indeks telesne mase  
 \* statistička značajnost (bootstrapping CI ne sadrži nulu)  
 sVCAM-1 – serumski nivo vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula-1  
 BPRS-mišljenje – subkor mišljenja na skali BPRS  
 SBS – Skala za merenje shizo-bipolarnosti

Moderaciona analiza veze sVCAM-1 i tendencije ka pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji, sa hereditetom na shizofreniju i hereditetom na afektivne poremećaje, kao moderatorima u dva odvojena modela, i pušačkim statusom, starošću, BMI i polom kao kovarijatama pokazala je različite rezultate. Moderatorski efekat herediteta na vezu između sVCAM-1 i skora na SBS pokazan je samo u slučaju herediteta na afektivne poremećaje ( $R^2 = 0,331$ ,  $p = 0,000$ , interakcija sVCAM-1 x hereditet na afektivne poremećaje:  $p = 0,022$ ) dok je moderatorski efekat herediteta na shizofreniju pokazao samo tendenciju ka značajnosti ( $R^2 = 0,290$ ,  $p = 0,000$ , interakcija sVCAM-1 x hereditet na shizofreniju:  $p = 0,061$ ).

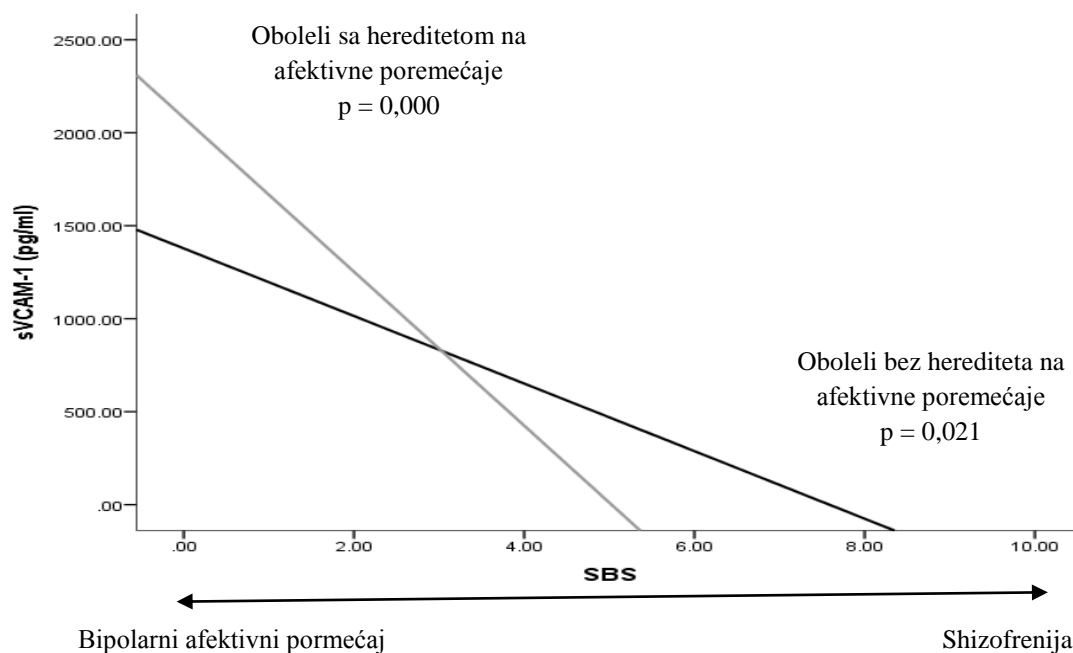
**Dijagram 2.** Moderatorska uloga herediteta na afektivne poremećaje u vezi između sVCAM-1 u akutnoj fazi i tendenciji ka propadanju dijagnostičkoj kategoriji SCH ili BAP



\* statistička značajnost (bootstrapping CI ne sadrži nulu)  
 sVCAM-1 – serumski nivo vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula-1  
 SBS – Skala za procenu shizo-bipolarnosti

Veza sVCAM-1 i sklonosti ka pripadanju dijagnostičkoj kategoriji ukazala je da kod osoba sa hereditetom na afektivne poremećaje sa porastom sVCAM-1 postoji značajno veća tendencija ka pripadnosti dijagnostičkoj grupi bipolarnog poremećaja ( $\beta = -0,0055$ ,

$p = 0,000$ ) dok kod osoba bez herediteta sa padom sVCAM-1 postoji značajno veća verovatnoća da će se oboleli naći u shizofrenom spektru poremećaja ( $\beta = -0,0024$ ,  $p = 0,021$ ) (grafik 12).



**Grafik 12.** Veza serumskih koncentracija sVCAM-1 i tendencije ka pripadanju dijagnostičkoj kategoriji

Grafik pokazuje moderatorsku ulogu herediteta na afektivne poremećaje u vezi između serumskih nivoa sVCAM-1 u akutnoj fazi bolesti i skora na SBS.

sVCAM-1 – serumski nivo vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula-1

SBS – Skala za procenu shizo-bipolarnosti

#### **4.8. Odnos ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula i primenjenih farmakoterapijskih protokola**

##### **4.8.1. Nivoi ispitivanih adhezionih molekula u odnosu na akutnu i longitudinalnu terapiju primenjenu kod obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja**

##### **4.8.1.2. Akutna terapija pacijenata obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i solubilni medjućelijski adhezioni molekul-1 i solubilni vaskularni ćelijski molekul-1**

Primena akutne terapije antipsihoticima, antidepresivima i stabilizatorima raspoloženja analizirana je uz kontrolu kovarijata koje mogu uticati na nivoe adhezionih molekula (pol, starost, pušenje, BMI), ali i uz dodatnu kontrolu vrste aktuelne epizode, a radi uklanjanja uticaja heterogene psihopatologije na nivoe ćelijskih adhezionih molekula i izbor terapije.

Nije bilo razlike u nivoima adhezionih molekula u odnosu na vrstu primenjenih antipsihotika (tipični vs. atipični) ( $p > 0,05$ ).

Pri poredjenju tri grupe obolelih podeljenih u odnosu na način primene stabilizatora raspoloženja (atipični antipsihotik, jedan stabilizator, augmentacija drugim stabilizatorom) evidentirane su razlike u nivoima sVCAM-1. Pacijenti čija je terapija bila augmentovana dodatnim stabilizatorom raspoloženja imali su značajno više nivoe sVCAM-1 na kraju tretmana u odnosu na dve preostale grupe (atipični antipsihotik: MD = 713,01, SE = 324,25,  $p = 0,039$ , CI 230,09 – 1302,67; jedan stabilizator raspoloženja: MD = 701,63, SE = 286,67,  $p = 0,004$ , CI 407,66 – 1020,24), dok medju pacijentima koji su primali terapiju klasičnim stabilizatorima raspoloženja ili atipičnim antipsihotikom kao stabilizatorom nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,941$ ). Razlike u nivoima sICAM-1 u odnosu na ovako primenjenu terapiju takodje nisu evidentirane ( $p > 0,05$ ).

Nije evidentirana povezanost doze akutno primenjenih stabilizatora raspoloženja i antidepresiva sa nivoima ćelijskih adhezionih molekula ( $p > 0,05$ ). Sa druge strane, ukupna količina antipsihotika, izražena u dozi hlorpromazina, bila je povezana sa značajno nižim nivoima sICAM-1 na kraju tretmana ( $r = -0,314$ ,  $p = 0,014$ ). Takodje,



značajno niži nivoi sICAM-1 bili su povezani i sa primenom antidepresiva iz grupe SNRI i TCA u odnosu na pacijente koji su za terapiju depresivne epizode primali SSRI antidepresive ili samo stabilizator raspoloženja (SSRI vs. TCA: MD = 253,95, SE = 113,50,  $p = 0,078$ , CI 45,64 – 513,08; SSRI vs. SNRI: MD = 421,21, SE = 107,84,  $p = 0,020$ , CI 186,94 – 343,87).

#### **4.8.1.3. Longitudinalna terapija bipolarnog afektivnog poremećaja i solubilni medjućelijski adhezioni molekul-1 i solubilni vaskularni ćelijski molekul-1**

U cilju ispitivanja povezanosti longitudinalne, kumulativne izloženosti psihofarmacima sa izmenama u nivou ćelijskih adhezionih molekula ispitivana je povezanost dužine terapije i zajedničkog delovanja doze i dužine terapije određene grupe lekova. Primena kumulativne terapije antipsihoticima, antidepresivima i stabilizatorima raspoloženja analizirana je uz kontrolu kovarijata koji mogu uticati na nivoe ćelijskih adhezionih molekula (pol, starost, pušenje, BMI), ali i uz dodatnu kontrolu vrste predominantnog polariteta, a radi uklanjanja uticaja heterogene psihopatologije na nivoe ćelijskih adhezionih molekula i izbor terapije.

Rezultati su ukazali na značajnu povezanost dužine antipsihotične terapije i nižih nivoa sICAM-1 u akutnoj fazi ( $r = -0,257$ ,  $p = 0,048$ ). Daljom analizom je utvrđeno da su značajno niži nivoi sICAM-1 povezani sa dužinom terapije na atipičnim ( $r = -0,277$ ,  $p = 0,032$ ), ali ne i tipičnim ( $r = -0,163$ ,  $p = 0,213$ ) antipsihoticima. Kada je uz dužinu terapije u obzir uzeta i prosečna doza antipsihotika evidentirana je samo tendencija ka značajnosti u odnosu na zajedničko delovanje doze i dužine terapije i nižih nivoa sICAM-1 u akutnoj fazi ( $p = 0,090$ ). Medjutim, analiza vrste antipsihotika ukazuje da su značajno niži nivoi sICAM-1 povezani sa zajedničkim delovanjem doze i dužine terapije na atipičnim ( $r = -0,283$ ,  $p = 0,029$ ), ali ne i tipičnim ( $r = -0,137$ ,  $p = 0,295$ ) antipsihoticima.

Analiza povezanosti dužine antidepresivne terapije sa nivoima sICAM-1 nije ukazala na značajan medjuodnos ( $r = -0,124$ ,  $p = 0,344$ ). Medjutim, kada je u obzir, pored dužine terapije, uzeta i doza antidepresiva evidentirani su značajno niži nivoi

sICAM-1 u akutnoj fazi kod pacijenata koji su bili izloženi dužoj terapiji antidepresivima i to u većoj dozi ( $r = -0,260$ ,  $p = 0,045$ ). Daljom analizom evidentirana je povezanost sICAM-1 i terapije kod pacijenata sa višom i dužom terapijom tricikličnim ( $r = -0,315$ ,  $p = 0,014$ ) i tetracikličnim antidepresivima ( $r = -0,319$ ,  $p = 0,013$ ).

Vrednosti sICAM-1 u remisiji bolesti bili su povezani samo sa dužinom izloženosti antipsihotičnoj terapiji ( $r = -0,320$ ,  $p = 0,045$ ) i tetracikličnim antidepresivima ( $r = -0,307$ ,  $p = 0,033$ ).

Povezanost sVCAM-1 sa dužinom i zajedničkim delovanjem doze i dužine primenjene terapije antipsihoticima, antidepresivima i stabilizatorima raspoloženja nije evidentirana ( $p > 0,05$ ).

#### **4.8.2. Nivoi ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula u odnosu na akutnu i longitudinalnu terapiju primenjenu kod obolelih od shizofrenije**

##### **4.8.2.1. Akutna terapija obolelih od shizofrenije i solubilni medjućelijski adhezioni molekul-1 i solubilni vaskularni ćelijski molekul-1**

Povezanost nivoa ispitivanih adhezionih molekula sa dužinom terapije ili sa zajedničkim delovanjem doze i dužine primenjene terapije nije evidentirana, bez obzira na fazu bolesti ( $p > 0,05$ ).

##### **4.8.2.2. Longitudinalna terapija obolelih od shizofrenije i solubilni medjućelijski adhezioni molekul-1 i solubilni vaskularni ćelijski molekul-1**

Povezanost nivoa ispitivanih adhezionih molekula sa dužinom terapije ili sa zajedničkim delovanjem doze i dužine primenjene terapije nije evidentirana, bez obzira na fazu bolesti ( $p > 0,05$ ).

## 5. DISKUSIJA

Prema našim saznanjima, do sada nema istraživanja koja su poredila serumske nivoe sICAM-1 i sVCAM-1 između obolelih od shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja, niti primenila savremeni koncept sagledavanja ovih oboljenja u ispitivanju navedenih bioloških razlika, uzimajući u obzir akutne, longitudinalne i terapijske implikacije koje bi do potencijalnih razlika mogle dovesti. Istraživanje je koncipirano kao klinička, eksperimentalna studija praćenja i dalo je rezultate vezane za ispitivanje uloge ćelijskih adhezionih molekula u etiopatogenezi, kliničkoj slici i terapiji afektivnih i psihotičnih poremećaja, posebno uzimajući u obzir potencijalno kontinualnu prirodu ovih oboljenja i longitudinalni pristup bolesti.

Rezultati istraživanja ukazuju na to da je sVCAM-1 potencijalni indikator vrste i težine afektivnih simptoma u BAP. Pored pokazatelja akutne faze, povezanost sVCAM-1 sa karakteristikama toka bolesti ukazuje na dodatnu uključenost procesa ćelijske adhezije u progresiju oboljenja, kod obe ispitivane grupe pacijenata. Posebnu osetljivost sVCAM-1 je pokazao u okviru longitudinalnih karakteristika BAP koji odlikuju teži tok bolesti i dominantno manična simptomatologija, a hereditet na afektivne poremećaje u SCH.

Nasuprot tome, naši rezultati ukazuju i na to da je sICAM-1 značajno manje senzitivna na akutne i longitudinalne promene kod obe grupe pacijenata, a njegove izmene evidentirane su samo kod obolelih od SCH i to u odnosu na rani početak i stadijume razvoja bolesti.

Poredjenjem sa zdravim ispitanicima opšte populacije nadjeni su sniženi nivoi sVCAM-1 i povišeni nivoi sICAM-1 kod obe grupe pacijenata, a akutna i dugoročna primena farmakoterapijskih protokola pokazala je povezanost sa nivoima ovih imunskih medijatora. Nakon primene psihofarmaka, kod obolelih od BAP došlo je do normalizacije nivoa sICAM-1, dok su kod obolelih od SCH perzistirali povišeni nivoi sICAM-1 i u remisiji. Sa druge strane, došlo je do skoka nivoa sVCAM-1 kod obe grupe pacijenata, ali ovo povišenje nije dovelo do normalizacije nivoa ispitivanog imunskog medijatora.

Iz istraživanja dalje je utvrđeno da kod obolelih od BAP postoji potencijalno neuroprotektivan efekat akutne primene stabilizatora raspoloženja, i to kada je u pitanju kombinovana terapija i njen uticaj na sVCAM-1. Slično, akutna, kratkotrajna primena antipsihotika, kao i primena antidepresiva iz grupe SNRI i TCA, bila je povezana sa sniženjem nivoa sICAM-1 nakon terapije BAP. Kumulativan uticaj psihofarmaka na nižu akutnu inflamaciju primećen je u slučaju duže terapije antipsihoticima i antidepresivima, ali u višoj dozi. Interesantno je da je ovakva dugoročna primena psihofarmaka bila efikasna kada su u pitanju samo određene grupe lekova, i to atipični antipsihotici i antidepresivi koji, pored serotonergičkog, imaju i izraženo dejstvo na druge neurotransmitterske sisteme (TCA, TeCA). Ipak, pored kompleksnog uticaja na nivo imunskih medijatora u egzacerbaciji bolesti, primećeno je da je na niži nivo proinflamatornih medijatora u remisiji uticaj imala samo dužina tretmana, ali ne i doza.

Analiza povezanosti ćelijskih adhezionih molekula sa zajedničkim karakteristikama afektivnih i psihotičnih poremećaja ukazala je na važnost uloge herediteta u ekspresiji bioloških činilaca, ali i na njihovu dalju povezanost sa psihopatologijom. Odnos adhezionih molekula u odnosu na dijagnostičku kategoriju bio je isti i u egzacerbaciji bolesti i u remisiji, pa su tako nivoi sICAM-1 bili slični među obolelima dok su nivoi sVCAM-1 kod obolelih od SCH bili kontinuirano niži u odnosu na pacijente sa BAP. Nalazi ukazuju da je sniženje sVCAM-1 povezano sa psihotičnom, pozitivnom simptomatologijom, praćenom kognitivnim oštećenjem i jačom tendencijom ka pripadnosti spektru shizofrenih poremećaja nasuprot afektivnim. Takođe, prisustvo viših sICAM-1 bilo je praćeno manje izraženim afektivnim simptomima, kod obolelih iz ovog spektra.

Kao posebno značajni nalazi ističu se povezanost sVCAM-1 koji, delovanjem na psihotičnu simptomatologiju, determiniše pripadnost dijagnostičkoj kategoriji i moderatorska uloga herediteta na poremećaje raspoloženja koja potencira ponovo ulogu sVCAM-1 u determinisanju dijagnostičke kategorije.

Na kraju, rezultati ukazuju na delimično zajedničku biološku osnovu između psihotičnih i afektivnih poremećaja i longitudinalne izmene u inflamatornom statusu obolelih. Oni dalje impliciraju da je udruženo sagledavanje SCH i BAP neophodno,

kako kroz biološke determinante, tako i psihopatologiju, ali uz distinkciju ova dva poremećaja kada su u pitanju faktori vezani za terapiju i terapijski odgovor.

Alteracije ćelijskih adhezionih molekula u bipolarnom afektivnom poremećaju i shizofreniji: akutne implikacije. Rezultati istraživanja na temu izmene imunskih medijatora u BAP i SCH, uključujući pored ostalih i adhezione molekule, jos uvek su heterogeni i nekonzistentni (Barbosa et al., 2013; Graham et al., 2008; Kavzoglu et Hariri, 2013; Miller et al., 2009; Modabbernia et al., 2013; Pantović Stefanović et al., 2016; Thomas et al., 2004; Turan et al. 2014; Schwarz et al., 2000). Imajući u vidu da se serumski nivoi merenih adhezionih molekula nisu razlikovali u remisiji i egzacerbaciji BAP, može se zaključiti da ovi imunski medijatori ne igraju značajnu ulogu u akutnim afektivnim stanjima. Ipak, rezultati ukazuju da je sVCAM-1 osetljiv na afektivnu fenomenologiju kao i da je inverzno povezan sa težinom simptoma manije, a direktno sa težinom simptoma depresije, dok povezanost karakteristika akutne epizode u okviru SCH nije nadjena.

Iako nisu evidentirane izmene sVCAM-1 u prethodnim post-mortem studijama (Thomas et al., 2004), a skorija istraživanja nalaze povišene nivoe sVCAM-1 u maniji (Turan et al., 2014), serumski nivoi ovog adhezionog molekula nisu ranije ispitivani u okviru bipolarne depresije. Povezanost imunskih medijatora i vrste afektivne epizode primećena je i kada su u pitanju nivoi više citokina i njihovih odgovarajućih receptora, koji mogu biti regulatorni u odnosu na sICAM-1 i sVCAM-1 (Barbosa et al., 2011; Brietzke et al., 2009; Hope et al., 2011; Kim et al., 2002, 2004a; Maes et al., 1995; Mohamed-Ali et al., 2001; O'Brien et al., 2006; Tsai et al., 2001). Povišeni nivoi imunskih markera, za koje se dominantno veruje da su proinflamatorni, učestalo su prepoznati u maniji, ali i u psihotičnim stanjima, što je delimično u saglasnosti i sa rezultatima našeg istraživanja koji ukazuju na izmenjene nivoe sVCAM-1 u akutnoj maničnoj epizodi (Barbosa et al., 2011; Brietzke et al., 2009; Kim et al., 2004a; Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013; Schwarz et al., 1999; Tsai et al., 2001). Povišeni nivoi proinflamatornih imunskih medijatora nadjeni su i u okviru bipolarne depresije, ali samo u poredjenju sa zdravim ispitanicima ili obolelima u fazi eutimije (Brietzke et al., 2009, O'Brien et al., 2006), dok ima i studija koje ne nalaze razliku medju ovim populacijama (Wakabayashi et al., 2008).

Ovo ukazuje da su manija i, u nešto manjem stepenu, depresija povezane sa neuro-imunskim stanjem obolelih, što smo i mi potvrdili. Ovakve imunske promene najverovatnije su povezane sa akutnim afektivnim simptomima, imajući u vidu da su bile naglašene upravo tokom egzacerbacije bolesti. Slično našoj, i druge studije inicijalno nagoveštavaju da su izmene u imunskom sistemu bitne za psihopatologiju u okviru afektivnih, ali ne nužno i psihotičnih poremećaja (Hope et al., 2011). Međutim, povezanost sVCAM-1 sa težinom psihotičnih simptoma i kognitivnom deterioracijom u SCH takodje je često registrovana (Pantović Stefanović et al., 2016; Schwarz et al., 1999). Iako ovakav nalaz nije potvrđen u našoj grupi obolelih od SCH, analiza simptoma u okviru celog uzorka pokazala je da je upravo sVCAM-1 povezan sa kognitivnim oštećenjima kod obolelih, što finalno ukazuje da su izmene u neuroimunskom sistemu pre indikator određenog endofenotipa, nego jasne dijagnostičke kategorije.

Pored vrste afektivnih simptoma, u našem istraživanju, evidentirana je i povezanost sVCAM-1 i u odnosu na njihovu težinu. U okviru ispitivanja bioloških osnova težine afektivnih simptoma druge studije takodje nalaze vezu izmedju intenziteta simptoma i proinflamatornog stanja pacijenta (Barbosa et al., 2011; Brietzke et al., 2009; Hope et al., 2011). Međutim, skorašnja meta-analiza Munkohlm et al. (2013) nije potvrdila ovakve nalaze u okviru BAP. Ipak, bitno je i naglasiti da se navedena meta-analiza, kada su u pitanju imunski medijatori, bavila ispitivanjem citokina, njihovih receptora i antagonista, ali ne i adhezionim molekulima.

U okviru našeg istraživanja, nadjena je direktna veza izmedju sVCAM-1 i težine akutnih simptoma depresije i inverzna veza izmedju ovog medijatora i težine akutnih simptoma manije. Kada je u pitanju uloga adhezionih molekula u težini afektivnih simptoma, studije su malobrojne i dozvoljavaju samo posredno zaključivanje o ovom medjuodnosu jer se radi o post-mortem ispitivanjima (Miguel-Hidalgo et al., 2011; Thomas et al., 2004) ili o rezultatima na osnovu istraživanja populacija somatski obolelih (Gorska-Ciebiada et al., 2015) dok je manji broj studija uključio klinički uzorak (Dimopoulos et al., 2006; Turan et al., 2014). Navedene post-mortem studije uključile su dominantno suicidalne te bi povišena ekspresija adhezionih molekula (ICAM-1) kod ovih pacijenata upravo mogla biti posledica teže kliničke slike povezane

sa suicidalnošću, ali i funkcionalnih izmena kod obolelih nastalih kao posledica longitudinalne ekspozicije simptomima u BAP (Thomas et al., 2004). Sa druge strane kod obolelih od unipolarne depresije nadjena je direktna korelacija nivoa sVCAM-1 i sICAM-1 sa intenzitetom depresivne simptomatologije (Dimopoulos et al., 2006), što pored važnosti procesa ćelijske adhezije u nastanku afektivnih simptoma, upućuje i na potencijalno različite etiopatogenetske osnove unipolarne i bipolarne depresije.

Iako naši rezultati nisu potvrdili nalaze studije Turan et al. (2014), kada je u pitanju sVCAM-1, ista studija nalazi povišenje nivoa sICAM-1 kod obolelih sa intenzivnijim maničnim simptomima, u prvoj epizodi manije. Treba imati u vidu da naše istraživanje nije pravilo distinkciju u odnosu na povezanost imunskih medijatora u okviru pojedinačne vrste afektivne epizode, već se bavilo analizom simptoma bez obzira na preovladujuću kliničku sliku, imajući u vidu dimenzionalnu distribuciju afektivnih simptoma u okviru poremećaja (Bauer et al., 2005). Ovakav pristup omogućava proučavanje povezanosti bioloških faktora sa endofenotipskom ekspresijom, što je naročito bitno imajući u vidu da bolesnici sa BAP mogu istovremeno imati i manične i depresivne simptome, u okviru mešovitenih epizoda bolesti. Ono što je potencijalna mana ovakvog metodološkog prilaza je zanemarivanje individualnih razlika u odnosu na predominantnu fenomenologiju. Ipak, u našem istraživanju ove razlike su prevaziđene dodatnim ispitivanjem u odnosu na vrstu epizode, ali i na predominantni polaritet, a dobijeni rezultati potvrđeni su i u okviru prethodno navedenog sniženja nivoa sVCAM-1, u okviru manične epizode.

U prilog hipotezi o važnosti imunskih procesa za akutnu kliničku prezentaciju afektivnih oboljenja stoji i činjenica da je njihova povezanost sa težinom simptoma evidentirana kod različitih imunskih medijatora, bez obzira na dizajn istraživanja, kod studija koje su koristile različite eseje, analizirale kako serum, tako i plazmu, pacijente u različitim vrstama epizoda bolesti, kao i one na terapiji i bez terapije, i uz različit pristup kvantifikaciji afektivne simptomatologije (Barbosa et al., 2011; Brietzke et al., 2009, Hope et al., 2011; Kim et al., 2004a; Maes et al., 1995; O'Brien et al., 2006; Tsai et al., 2001).

Dok su nivoi proinflamatornih parametara značajno više ispitivani, mali broj istraživanja bavi se ispitivanjem antiinflamatorne, neuroprotektivne uloge imunskih

medijatora ili uzima u obzir njihovu dualnu aktivnost (Munkholm et al., 2013; O'Brien 2006). Upravo ovakva, dvostruka uloga TNF- $\alpha$  evidentirana je u okviru eksperimentalnih istraživanja (Park et al., 2011). Imajući u vidu njegov regulatorni uticaj na sVCAM-1 (Mohamed-Ali et al., 2001), kao i naše aktuelne nalaze koji, nasuprot prethodnim studijama (Turan et al., 2014), ukazuju na sniženje ovog medijatora, može se špekulisati i o potencijalnoj dualnoj ulozi sVCAM-1. Samim tim, kada su u pitanju alteracije nivoa ovog biološkog markera, može se govoriti pre o iscrpljenju adaptivnih, neuroprotektivnih mehanizama nego o hroničnoj inflamaciji niskog stepena u akutnim afektivnim izmenama u okviru BAP. Iako kod obolelih od SCH, u našem istraživanju, nije primećena povezanost imunskih medijatora i akutne psihopatologije, evidentirano je, slično kao kod BAP, sniženje sVCAM-1 što ukazuje da je i u ovoj populaciji pacijenata neuroprotekcija kompromitovana. Kada se uzme u obzir da su nivoi ovog adhezionog molekula bili kontinuirano niži kod SCH i u odnosu na BAP, kao i istraživanja koja ukazuju na diskrepanciju u mogućnostima neuroprotekcije kod BAP i SCH (Chen et al., 2014) ovakvo razmatranje deluje još ubedljivije.

Do sada, kada je reč o BAP i SCH, istraživanja su uzimala u obzir promenu imunskih medijatora ne samo u odnosu na preovladjujuće simptome i njihovu težinu u okviru akutne epizode, već i u odnosu na fazu bolesti (Dunjić-Kostić et al., 2013; Munkholm et al., 2013). Iako u našoj studiji nije došlo do značajnih promena u nivoima adhezionih molekula u remisiji bolesti u odnosu na pogoršanje, njihove alteracije bile su dovoljne da dovedu do izmena u pravcu normalizacije ili do pune normalizacije nivoa u odnosu na zdrave ispitanike, što nije bio slučaj kod obolelih od SCH. Slične rezultate pokazuju i druge studije koje nalaze normalne nivoe proinflamatornih citokina kod eutimičnih pacijenata sa BAP, dok su nalazi manje konzistentni kada je u pitanju evaluacija remisije (Barbosa et al., 2011; Brietzke et al., 2009; Munkholm et al., 2013).

Normalizacija evidentirana u našoj studiji mogla je da bude očekivana jer je istraživanje uključilo isključivo pacijente srednje životne dobi, sa dobrim prethodnim odgovorom na farmakoterapiju, čime je izbegnuta populacija pacijenata u kasnijim fazama bolesti koju često karakteriše smanjeni terapijski odgovor i povišenje proinflamatornih medijatora (Guloksuz et al., 2012). Sa druge strane, kod obolelih od SCH nije došlo do normalizacija nivoa adhezionih molekula, što je u skladu sa pojavom



permanentnih izmena u imunskom statusu, Th<sub>1</sub> prevagom i ireverzibilnim proapoptotskim procesima kod obolelih sa jasnim simptomima i tokom SCH (Graham et al, 2008; Hosokawa et al., 2006; Kavzoglu et Hariri, 2013; Kim et al., 2004b; Na et al., 2014; Rose et al., 2000; Witkowska et Borawska, 2004).

Imajući u vidu akutne implikacije vezane za izmene adhezionih molekula, naša studija ukazuje da su izmene u biološkim markerima povezane sa vrstom i težinom simptomatologije, kao i aktivnošću bolesti. Ove izmene posebno ističu potrebu za daljim rasvetljavanjem nivoa imunskih medijatora u odnosu na različita afektivna stanja u BAP. Takodje, neophodno je imati u vidu da li dolazi do normalizacija primećenih izmena biomarkera u remisiji, kao i ustanoviti vremenski odnos između izmena imunskih medijatora i pojave afektivnih simptoma da bi se pojasnilo da li oni predstavljaju indikatore stanja ili prediktore afektivne epizode.

Pri analizi ovih parametara, važno je imati u vidu da većina prethodnih istraživača nije na sistematičan način uključila kliničke karakteristike bolesti i posmatrala longitudinalnu povezanost imunskih medijatora i toka BAP i SCH. Takodje, studije koje su se bavile longitudinalnim tokom poremećaja i razlikama u imunskim markerima u odnosu na predominantni polaritet BAP su malobrojne (Carvalho et al., 2014; Munkholm et al., 2013; Turan et al., 2014). Upravo, to su faktori koje je naše istraživanje pokušalo da uzme u obzir, kod obe populacije obolelih.

Alteracije ćelijskih adhezionih molekula u bipolarnom afektivnom poremećaju i shizofreniji: longitudinalne implikacije. Kada su u pitanju kliničke, longitudinalne karakteristike bolesti, rezultati našeg istraživanja ukazuju na razlike u adhezionim molekulima u odnosu na predominantni polaritet, njen teži tok i stadijume razvoja. Niži nivoi sVCAM-1 evidentirani su kod probanda sa maničnim polaritetom BAP. Ranije oboljevanje od BAP, što je i prema prethodnim studijama karakteristika pacijenata sa kasnijim većim brojem maničnih epizoda tokom života (Carvalho et al., 2014), bilo je povezano sa sniženim nivoom sVCAM-1 u našem istraživanju. Posebno je zanimljivo da se u značajnoj korelaciji sa sniženjem sVCAM-1 nalazi izloženost simptomima

manije tokom života, a ne broj maničnih epizoda. Sa druge strane sICAM-1 je pokazao vulnerabilnost u odnosu na progresiju SCH.

Naša studija nalazi negativnu korelaciju između sVCAM-1 i BPIX u BAP, kao i njegovu povezanost sa afektivnim hereditetom u SCH i psihotičnom simptomatologijom kada je analiziran celokupan uzorak ispitanika, što indicira da bi sVCAM-1 mogao biti odraz genetskog opterećenja kada su u pitanju mentalni poremećaji uopšte (O'Dushlaine et al., 2011). Inverzna asocijacija težine bolesti, njenog ranog početka, a posebno učestalosti i dužine maničnih simptoma i sVCAM-1, može ukazivati na neurobiološku osnovu koja se genetski prenosi. Ovakvo, potencijalno hereditarno, opterećenje moglo bi biti odgovorno za prisustvo agraviranih formi poremećaja kod obolelih od BAP (manični polaritet) i lakših formi kod obolelih od SCH (prisustvo afektivne simptomatologije), praćenih drugačijim imunološkim odgovorom i kliničkom prezentacijom kao posledicama inherentnih promena. Nasuprot tome, razlike mogu biti rezultat ne genetskog opterećenja (Swift-Scanlan et al., 2005) već različite ekspresije inflamatornih gena, a naročito mRNA, kod pojedinih pacijenata (Craddock et Sklar, 2013; Soczynska et al., 2009). Naši rezultati potvrđuju ranije nalaze koji ukazuju na povećanu ekspresiju nekoliko gena koji regulišu ćelijsku adheziju, formiranje sinapse i normalnu ćelijsku signalizaciju u afektivnim i psihotičnim poremećajima (O'Dushlaine et al., 2011).

Zapaženo je i da je duža ekspozicija simptomima, i to manije, bila povezana sa sniženjem sVCAM-1. Sniženi nivoi sVCAM-1 bili su povezani sa drugim, prethodno pomenutim nepovoljnim karakteristikama toka bolesti, vezanim prevažno za kumulativno delovanje manične simptomatologije. Imajući u vidu da su slični rezultati evidentirani i kada su u pitanju citokini koji regulišu njegovu ekspresiju, ovakav nalaz nije iznenađenje (Figiel, 2008). Međutim, prethodna istraživanja uglavnom izveštavaju o povišenim nivoima sVCAM-1, i to kod bolesnika u akutnoj maniji (Turan et al., 2014). Ali, rezultati ove studije se pretežno zasnivaju na analizi izloženosti akutnim simptomima, a ne eksplorišu odnos sVCAM-1 i dugoročne izloženosti afektivnoj simptomatologiji, što je posebno analizirano u našem istraživanju. Ovo zajednički ukazuje da sVCAM-1 može igrati pre protektivnu, nego štetnu ulogu, koja je pod

uticajem hereditarnih karakteristika, ali izvesno modulirana kumulativnim, longitudinalnim epigenetskim promenama.

Neophodno je naglasiti da prethodna istraživanja (Thomas et al., 2004; Turan et al., 2014) poseduju izvesna ograničenja koja su potencijalno značajna u sagledavanju ovih rezultata. Novina naših nalaza može biti posledica činjenice da su se prethodne studije dominantno bavile centralnom edotelijalnom ekspresijom adhezionih molekula na post-mortem uzorcima (Thomas et al., 2004) ili su pak uključile skromniji broj pacijenata ili samo obolele u akutnoj maniji (Turan et al., 2014). Neka istraživanja nalaze i da ekspresija i dinamika otpuštanja solubilnih formi adhezionih molekula nisu nužno u linearnom odnosu sa njihovom centralnom ekspresijom (Witkowska et Borawska, 2004). Istovremeno, pacijenti uključeni u naše istraživanje bili su stariji u odnosu na pacijente studije Turan et al. (2014), ali kasnije životne dobi pri nastanku prvih simptoma u odnosu na one iz studije Thomas et al. (2004), pa se nameće mogućnost da su razlike u nalazima posledica izmena na funkcionalnom, ali jos uvek ne i na morfološkom, nivou kod obolelih sa različitim trajanjem bolesti, te različitim stadijumima njenog razvoja, što potkrepljuju i istraživanja na uzorcima SCH pacijenata (Pantović Stefanović et al., 2016).

Novije studije upravo nalaze promene imunskih medijatora u odnosu na stadijume razvoja BAP i SCH i evidentiraju povećanje nivoa nekih medijatora inflamacije kod obolelih u ranim fazama bolesti (Elvsåshagen et al., 2011; Kauer-Sant'Anna et al. 2009, Magalhães et al., 2012; Pantović Stefanović et al., 2016). Takodje, nadjeno je i povećanje serumskih nivoa solubilnih adhezionih molekula (sVCAM-1, sICAM-1, E-selektin) u prvoj epizodi manije i ranoj fazi razvoja SCH (Turan et al., 2014; Pantović Stefanović et al., 2016).

Izmene u nivoima imunskih medijatora u kasnijim fazama ovih bolesti šire su ispitivane i nalaze uglavnom povećanje nivoa brojnih proinflamatornih citokina (Barbosa et al., 2011; Davis et al., 2014; Hope et al., 2011; Kauer-Sant'Anna et al. 2009; Kunz et al., 2011; Söderlund et al., 2011; Tsai et al., 2012). Takodje, dok se samo jedna studija bavila izmenama adhezionih molekula u kasnoj fazi SCH (Pantović Stefanović et al., 2016), prema našim saznanjima, u potpunosti nedostaju nalazi vezani za ponašanje adhezionih molekula u stadijumima razvoja BAP.

Naša studija nije ispitivala nivoe citokina, pa je nemoguće direktno uporediti njene nalaze sa većinom navedenih rezultata, ali je svakako nezanemarljiva potencijalna uloga upravo TNF- $\alpha$  i IL-6 na nivoe imunskih medijatora koje smo mi ispitivali. Naime, istraživanja ukazuju na značajan regulatorni efekat ovih citokina na adhezione molekule i to u smislu podsticanja ćelijske adhezije kroz uticaj IL-6 na *up*-regulaciju sICAM-1 i uticaj TNF- $\alpha$  na sVCAM-1 (Mohamed-Ali et al., 2001). Imajući u vidu da prethodne studije nalaze povećanje ovih citokina, za koje se veruje da poseduju proinflamatornu ulogu, kod obolelih od BAP i SCH, kao i njihovu ulogu u procesu ćelijske adhezije (Mohamad-Ali et al., 2001), u našem istraživanju očekivalo bi se povišenje nivoa oba ispitivana adhezionih molekula. Ipak, dobijeni rezultati samo su delimično u skladu sa ovim očekivanjem i naša studija evidentirala je povišene nivoe sICAM-1, ali i snižene nivoe sVCAM-1 kod pacijenata u odnosu ne samo na zdrave ispitanike, već i prethodno navedene nepovoljne karakteristike toka bolesti.

Druge studije takodje sugerišu ulogu sICAM-1 u progresiji hroničnih oboljenja koje odlikuje imunološki posredovana patogeneza (Witkowska et Borawska, 2004). Slično njima, kod obolelih od SCH potvrđena je njegova *down*-regulacija, kao i povezanost sa razvojem bolesti (Pantović Stefanović et al., 2016; Schwarz et al., 1999, 2000) što je praćeno zapažanjem da sICAM-1 ne korelira sa njenom kratkoročnom progresijom, već da su odloženi efekti inflamacije posredovane ćelijskom adhezijom na progresiju bolesti (Giovannoni et al., 2001). Za razliku od njih, one o ulozi sICAM-1 u BAP su kontradiktorne i nalaze ili povišene ili nepromenjene vrednosti ICAM-1 u BAP, ali ne ispituju odnos sa stadijumima razvoja (Thomas et al, 2004; Turan et al., 2014). Iako u našem istraživanju nije evidentirana korelacija između sICAM-1 i dužine bolesti, ovaj marker bio je povišen kod obe grupe obolelih što ukazuje na njihovu ulogu u etiopatogenezi mentalnih poremećaja.

Sa druge strane, naša studija nije našla izmene u nivoima adhezionih molekula u odnosu na stadijum razvoja bolesti kod pacijenata sa BAP. To izostajanje razlika među ovim grupama može biti zbog izbora kriterijuma progresije poremećaja, ali i nedovoljnog broja pacijenata u našem uzorku, u prvoj epizodi bolesti. Ovo dodatno potvrđuje i činjenica da je kod bolesnika sa SCH ovakva razlika verifikovana. Imajući u vidu prethodna istraživanja, specifičnosti toka BAP koji može biti značajno drugačiji

u odnosu na predominantni polaritet, problem nedovoljno jasne klasifikacije poremećaja, kontinualni pristup oboljenju, manjak ciljanih istraživanja koja se bave poredjenjem različitih stadijuma bolesti, teško je izvući uniforman zaključak u odnosu na promene imunskih medijatora u okviru stadijuma razvoja bolesti. Međutim, naši rezultati koji ukazuju na longitudinalne, kumulativne izmene biomarkera, vezane za dužu izloženost simptomima ukazuju da su inflamatorni procesi naglašeni u kasnijim fazama BAP i SCH, ali i da je i dalje zamagljen odnos ranih epizoda i inflamacije, kao i uloga neuroprotektivnih mehanizama u stadijumima razvoja.

Na osnovu razmatranja da su primećeni raznorodni nivoi sVCAM-1 kod obolelih od mentalnih poremećaja (Graham et al., 2008; Kavzoglu et Hariri, 2013; Meyer et al., 2009; Pantović Stefanović et al., 2016; Turan et al., 2014), kao i da citokini koji regulišu ekspresiju sVCAM-1 imaju plejotropnu funkciju, te dovode do apoptoze i proliferacije ćelija u mnogim tkivima, postoje osnove za diskutovanje slične, dualne uloge sVCAM-1 i kod BAP i SCH (Blüml et al., 2010; Jurisic et al., 2003, 2011; Kollias et al., 1999; Zakharova et Ziegler, 2005). Naime, evidentirano je da različita koncentracija za sVCAM-1 regulatornih citokina modulira i njihovu ulogu, te da niske koncentracije TNF- $\alpha$  mogu delovati proliferativno i neuroprotektivno, dok visoke koncentracije ovog molekula mogu izazvati apoptozu (Chertoff et al., 2011; Kollias et al., 1999; Leal et al., 2013; Park et al., 2011; Zakharova et Ziegler, 2005), što bi moglo objasniti nalaze naše studije kada su u pitanju nivoi sVCAM-1. Pored toga, TNF- $\alpha$ -indukovana apoptoza u makrofagima može redukovati produkciju citokina koji dalje regulišu ekspresiju sICAM-1 na dozno zavisani način (Park et al., 2011). Povećanje solubilnih formi ovih adhezionih molekula, evidentirano u prethodnim studijama (Turan et al., 2014) može opet biti povezano sa sposobnošću smanjenja adhezije leukocita i biti parametar ne zapaljenja, već indikator njihovog anti-inflamatornog dejstva (Vitale et al., 1999). Ovo bi moglo svedočiti u prilog tome da su inicijalno povišeni nivoi sVCAM-1 parametar anti-inflamatornih procesa u ranim fazama bolesti (Turan et al., 2014), dok je sniženje sVCAM-1 i povećanje sICAM-1 evidentirano u našoj studiji posledica iscrpljenja neuroprotektivnih mehanizama i longitudinalnog razvoja bolesti, što je u saglasnosti i sa izmenama sVCAM-1 u odnosu na rezultate vezane za akutne implikacije.

Naši rezultati su podržani činjenicom da se u kasnijim fazama poremećaja, pored funkcionalnih pojavljuju i strukturne promene, kao što su modifikacije nervnog sistema, koje mogu biti posredovane vremenski zavisnim izmenama u ćelijama koje luče imunske medijatore što sledstveno dovodi do apoptoze (Duffy et al., 2012). Takodje je pokazano da je povećanje nivoa neuroprotektivnih/antiinflamatornih molekula prisutno kod pacijenata u ranim stadijumima BAP i SCH i da zatim dolazi do njihovog postepenog smanjenja i povećanja proinflamatornih medijatora u daljoj progresiji bolesti (Davis et al., 2014; Severino Gama et al., 2013). Slični mehanizmi su uočeni i u okviru drugih imunskih poremećaja (Tracey et al., 2008).

Rezultati koji bi potvrdili ovakvu ulogu sVCAM-1 i sICAM-1 u našoj studiji notirani su na svim nivoima, kako u akutnoj epizodi i toku bolesti, tako i u odnosu na primenjenu farmakoterapiju. Novina koju donose naša zapažanja može biti delimično posledica i analize adhezionih molekula u vremenski zavisnom i kontekstualnom smislu, koji uključuje hereditarne, akutne i longitudinalne karakteristike poremećaja.

Mišljenja smo i da je značaj međusobnog odnosa proinflamatornih markera i kompenzatornih mehanizama u progresiji bolesti važniji od uzimanja u obzir pojedinačnih i kontekst-nezavisnih promena u imunskom sistemu. Hroničan, intermitentni tok oboljenja, sa težim i dugotrajnim simptomima može dovesti do protrahovane imunske aktivacije i dodatnih alteracija već izmenjenih nivoa imunskih medijatora, što dovodi do smanjenja i sVCAM-1 i povišenja sICAM -1 u serumu.

Uloga sVCAM-1 sa jedne i sICAM-1 sa druge strane može da bude posledica promenljivog alostatičkog opterećenja u različitim fazama afektivnih i psihotičnih poremećaja, ko-transmisije imunskih karakteristika i određenog fenotipa bolesti, ili oboje. Sve u svemu, rezultati ukazuju na to da bi imunske promene mogle biti specifične ne za određeno oboljenje, već za same simptome i na taj način, više nego direktno bitne za distinkciju između psihotičnih i afektivnih stanja, a uže između depresije i manije. Ako je tako, imunska modulacija sICAM-1 i sVCAM-1 bi otvorila novo poglavlje u cilnom lečenju navedenih poremećaja.

Alteracije ćelijskih adhezionih molekula u okviru kontinuuma bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije: zajednička razmatranja. Analiza povezanosti

bioloških faktora sa psihopatološkim i kliničkim karakteristikama koje mogu biti zajedničke za afektivne i psihotične poremećaje osnov je savremene psihijatrijske nozologije i polemike vezane za razmatranje kontinualnog vs. dimenzionalnog odnosa ovih oboljenja. Naša studija je ukazala da ne postoje razlike između BAP i SCH u nivoima sICAM-1, ali i da je kod obolelih od SCH evidentiran niži nivo sVCAM-1 u odnosu na BAP. Primenjena terapija ukazala je na mogućnost imunomodulatornog delovanja samo u okviru BAP gde je njena primena dovela do normalizacije nivoa sICAM-1, dok su nivoi sVCAM-1, iako osetljivi na primenu stabilizatora raspoloženja, ostali sniženi kod obe populacije pacijenata.

Brojna istraživanja su se bavila zajedničkom neuroimunskom osnovom BAP i SCH sa raznorodnim rezultatima, zavisnim prevashodno od grupe ispitivanih medijatora, ali i heterogenih i ne uvek valjanih metodoloških pristupa (Gama et al., 2007; Hope et al., 2011, 2015; Kunz et al., 2011). Ipak, izdvaja se mišljenje o zajedničkoj ishodnoj imunološkoj regulaciji oba poremećaja, posredovanoj GSK-3 putem i različitim faktorima transkripcije koji u bidirekcionom delovanju sa neurotransmiterskim sistemom dovode do alteracije medijatora inflamacije u smislu u većoj ili manjoj meri narušene neuroprotekcije i naglašene neurodegeneracije (Jope et Roh, 2006). Na osnovu ovih istraživanja, biološka distinkcija između BAP i SCH nije uvek do kraja prisutna i češće se odnosi na skup simptoma predominantnih u jednom od oboljenja nego na specifičnu dijagnostičku kategoriju (Hope et al., 2015; Pearlson et al., 2015; Tamminga et al., 2014). Vrlo slične rezultate dobila je i naša studija.

Oboleli ispitanici u našoj studiji razlikovali su se samo po jednom od dva ispitivana medijatora, što je ukazalo na njihovu drugačiju potentnost neuroprotekcije. Viši nivoi sVCAM-1 kod obolelih od BAP mogu, usled neuroprotektivnih kapaciteta, biti razlog lakšeg toka i oporavka obolelih, ali i kao kontraregulatorni mehanizam biti odgovorni za usporavanje neurodegenerativnih procesa za koje se zna da su prisutni u obe bolesti. Naše istraživanje upravo je i evidentiralo komparativne nivoe sICAM-1 kod pacijenata, a poznato je da ovaj imunski medijator posreduje u inflamatornim procesima, ukazuje na degenerativna oštećenja CNS-a i predstavlja pokazatelj toka bolesti i kumulativnih longitudinalnih promena (Pantović Stefanović et al., 2016; Witkowska et Borawska, 2004).

Naši nalazi dalje ukazuju da je pri analizi fenomenološkog kontinuuma između BAP i SCH sniženje sVCAM-1 bilo povezano sa psihotičnom, pozitivnom simptomatologijom, praćenom kognitivnim oštećenjem i jačom tendencijom ka pripadnosti spektru shizofrenih nasuprot afektivnim poremećajima. Kognitivni deficit i psihotični simptomi potpadaju pod srž fenomenološke osnove BAP i SCH, a prisutni su u raznim fazama longitudinalnog razvoja bolesti (od samog početka do njene hronifikacije) i povezani za lošijim globalnim funkcionisanjem (Bourne et al., 2013; Simonsen et al., 2010, 2011; Hope et al., 2015). Kako mnogi istraživači nalaze povezanost ovih simptoma sa alteracijama imunskih medijatora (Hope et al., 2015), pretpostavlja se da su oni ne samo deo fenomenološke već i neuroimunske osnove za kontinualno posmatranje BAP i SCH. Izmenjena ekspresija VCAM-1 povezana je sa infiltracijom limfocita u CNS-u u okviru imunskih oboljenja što dovodi do ekscitabilnosti neurona (Larochelle et al., 2011; Rossi et al., 2011). Takođe, bliska povezanost mikroglije i astrocita može dovesti do iniciranja mehanizama koji ograničavaju neuroprotekciju i verovatno smanjuju neuralnu sintezu adhezionih molekula, u određenim zonama, koje tada postaju podložne neurodegeneraciji (Bullard et al., 2007; Larochelle et al., 2011; Rentzos et al., 2005). Takođe, izmenjena ekspresija sVCAM-1 nadjena je upravo u onim zonama mozga odgovornim za kognitivno funkcionisanje (Thomas et al., 2004) što bi objasnilo simptomatsku pojavu kognitivnog deficita, ali i naše nalaze.

Da je povezanost imunskog sistema sa kliničkom ekspresijom bolesti konstitucionalno regulisano ukazuju ne samo nalazi studija koje govore o zajedničkim genima koji determinišu produkciju citokina, adhezionih molekula i drugih manje specifičnih medijatora inflamacije (Avramopoulos et al., 2015; O'Dushlaine et al., 2011) već i naši nalazi. Prema našem istraživanju sVCAM-1 je taj koji determiniše tendenciju ka pripadnosti dijagnostičkoj kategoriji, i to posredno delovanjem na psihopatologiju. Dodatno, za isti adhezioni molekul je evidentirano i da hereditarno opterećenje na afektivne poremećaje ima moderatorska uloga u ćelijskoj adheziji. Kod obolelih koji su nosioci ovakvog herediteta, a sredinskim delovanjem (verovatno delovanjem farmakoterapije – stabilizatora raspoloženja) imaju očuvane više nivoe sVCAM-1 verovatnije je ispoljavanje poremećaja lakšeg toka i onih bližih afektivnoj



strani shizo-bipolarnog kontinuuma. Ovo znači da je moguće da je za akutni imunski disbalans i pojavu određene afektivne simptomatologije neophodna specifična genska ekspresija koja dovodi do određenog fenotipa u smislu determinisanja ne samo dijagnostičke kategorije već i specifične simptomatologije (Maier et al., 2006).

U prilog ovakvom razmatranju govore i nalazi vezani za primenu farmakoterapije. Odavno je poznato da određeni psihofarmaci poseduju neuroimunomodulatorne osobine, a njihova primena u okviru BAP i SCH ima povoljno delovanje (Barbosa et al., 2011, 2013; Duffy et al., 2012; Dunjić-Kostić et al., 2013; Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013; Nassar et al., 2014; Su et al., 2002). Medjutim, u kojoj meri sam poremećaj dozvoljava da se ovakvo njihovo dejstvo ispolji nije previše razmatrano. Primena antipsihotika, antidepresiva i stabilizatora raspoloženja kod obolelih u našoj studiji pokazala je veliku osetljivost obolelih od BAP na njihovu primenu, i postojanje farmakoterapijske senzitivnosti kod SCH, ali u manjem stepenu. Iako u drugoj grupi pacijenata nije evidentirana direktna povezanost terapije antipsihoticima sa alteracijama imunskih medijatora, neophodno je naglasiti da je samo kod SCH primećen statistički značajan skok sVCAM-1, što je bilo nedovoljno za njegovu normalizaciju, ali govori u prilog pospešene neuroprotekcije nakon tretmana. Sa druge strane, primenjena terapija kod BAP nije dovela je do značajnog skoka, ali jeste do normalizacije nivoa sVCAM-1, što ide u prilog lakse restitucije neuroimunološke homeostaze kod obolelih sa lakšom psihopatologijom, očuvanom biološkom osnovom i konstitutivno manje prisutnim proinflamatornim procesima.

Imajući u vidu da su pacijenti uključeni u naše istraživanje bili srednje životne dobi, sa jasnim tokom oba poremećaja koji karakteriše veći broj epizoda bolesti, očigledno je da ovakva, adekvatna primena farmakoterapije može dovesti do povećanja neuroprotekcije, ali ne i rezolucije inflamacije. Senzitivnost sICAM-1 na primenu antipsihotika i antidepresiva u BAP govori da je ove proinflamatorne procese u izvesnoj meri moguće kontrolisati i da sinergičko delovanje neuroprotektivnih i antiinflamatornih mehanizama može odrediti dalje proapoptotske procese, a time neurodegeneraciju i tok bolesti.

Alteracije ćelijskih adhezionih molekula u bipolarnom afektivnom poremećaju i shizofreniji: terapijske implikacije. Izmene u nivoima imunskih medijatora u našoj studiji nadjene su u odnosu na vrstu, ali i dužinu i način primene psihofarmaka. Nakon primenjenih terapijskih protokola, kod obolelih od BAP došlo je do normalizacije nivoa sICAM-1, a ovi nivoi su bili povezani kako sa akutnom, tako i sa dugoročnom ekspozicijom psihofarmacima iz grupe antipsihotika i antidepresiva. Sa druge strane, iako je uočena samo tendencija ka normalizaciji nivoa sVCAM-1, ovaj marker pokazao je značajnu osetljivost na akutnu primenu terapije stabilizatorima raspoloženja.

Većina studija koja se bavila ispitivanjem primenjene terapije i izmenama u imunskim medijatorima u terapiji BAP ne potvrđuje značajan uticaj psihofarmaka na njihove nivoe, ali ima i istraživanja koja govore u prilog imunomodulatorne uloge različitih vrsta psihotropnih lekova (Barbosa et al., 2011, 2013; Duffy et al., 2012; Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013; Nassar et al., 2014; Su et al., 2002). Sa druge strane, imunomodulatorno delovanje terapije na obolele od SCH više je ispitivano i, iako preovladjuju studije koje potvrđuju uticaj antipsihotika na imunske medijatore, nalazi su ipak raznorodni (Akiyama, 1999; Dunjić-Kostić et al., 2013; Frommberger et al., 1997; Kim et al., 2002, 2009; Kluge et al., 2009; Lin et al., 2011; Lü et al., 2004; Maes et al., 1997, 2000; Pae et al., 2006; Tourjman et al., 2012).

Brojni su faktori koji onemogućavaju preciznu interpretaciju ovih rezultata baziranih na studijskim populacijama koje su bile heterogene u socio-demografskom i kliničkom smislu (starost, pol, BMI, dužina bolesti, faza bolesti, somatski komorbiditet, konkomitantna upotreba anti-inflamatorne terapije), ali i ograničenjima vezanim za tehničko sporovodjenje istraživanja (različite metode merenja imunskih medijatora, različite mogućnosti detekcije korišćenih eseja, načini uzorkovanja) (Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013). Pored toga, i same postavke istraživanja potencijalno onemogućavaju kliničko ispitivanje delovanja lekova na imunske mehanizme, usled prethodne dugoročne primene terapije, ali i prisustva psihopatologije kojoj bi se ove biološke izmene mogle pripisati (Turan et al., 2014; Schwarz et al., 2000). Sporovodjenje ovakvih studija dodatno je komplikovano kada je u pitanju BAP jer se radi o poremećaju koji karkateriše tri vrste epizoda, dve faze bolesti i primena heterogenih grupa lekova čija primena je najčešće dugoročna. Upravo zbog toga, u

našoj analizi vršena je stroga kontrola ovih faktora te je pored socio-demografskih karakteristika za koje je utvrđeno da mogu delovati na nivoe ispitivanih ćelijskih adhezionih molekula (Witkowska et Borawska, 2004), radi uklanjanja uticaja psihopatologije i toka bolesti na imunske medijatore vršena i statistička kontrola vrste aktuelne psihopatologije kada je u pitanju akutna terapija (kod BAP i SCH), a kontrola predominantnog polariteta (samo za obolelele od BAP) kada je u pitanju bila dugoročna primena psihofarmaka. Na to, u obzir su uzeti ne samo dužina terapije, već i dozni režim.

Stabilizatori raspoloženja. Na osnovu istraživanja utvrđeno je da kod obolelih od BAP, ali ne i SCH, postoji potencijalno neuroprotektivan efekat akutne primene stabilizatora raspoloženja i to kada je u pitanju kombinovana terapija i njeno delovanje na sVCAM-1. Sa druge strane, uticaj stabilizatora raspoloženja na imunske medijatore kod obolelih od BAP prethodno najčešće nije evidentiran (Barbosa et al., 2011, 2013; Duffy et al., 2012; Maes et al., 1995; Su et al., 2002), a retke su studije koje ispituju njihovu imunomodulatornu ulogu kod SCH (Dunjić-Kostić et al., 2013). Drugačiji nalazi našeg kliničkog istraživanja u saglasnosti su sa skorijim podacima koji se pretežno baziraju na eksperimentalnim modelima (Chiu et al., 2011; Gupta et al., 2012; Park et al., 2011).

Iako neke studije nalaze sniženje sVCAM-1 nakon tretmana, kod pacijenata u akutnoj epizodi manije (Turan et al., 2014), ne postoje detaljniji podaci o vrsti i dužini primenjene terapije koja je do ovih izmena dovela. Takodje, istraživanja potvrđuju i pad nivoa citokina koji regulišu dalju produkciju sVCAM-1 i to kod zdravih osoba, nakon terapije različitim stabilizatorima raspoloženja (Himmerich et al., 2013). Ipak, neophodno je uzeti u razmatranje i balansirajući efekat stabilizatora raspoloženja (Figiel, 2008; Tuglu et al. 2003) koji može biti potencijalno drugačiji kod zdravih i obolelih od BAP, ali i u odnosu na vrstu pojedinačnog stabilizatora.

Postoje podaci koji govore o delotvornosti litijuma, valproata i karbamazepina u lečenju imunskih posredovanih oboljenja i procesa (Boyko et al., 2015; Ichiyama et al., 2000; Himmerich et al., 2013; Hinze - Selch et al., 2000; Nassar et Azab 2014; Rosenblat et McIntyre, 2016), ali se oni prevashodno oslanjaju na in vitro istraživanja i

kratkotrajnu, akutnu primenu terapije (Amsterdam et al., 1996; Rybakowski, 2000; Wilson et al., 1989; Witvrouw et al., 1997; Wu et al., 1992). Skorije studije nalaze da, opšte posmatrano, stabilizatori raspoloženja dovode do povećavanja produkcije nekih Th<sub>2</sub> citokina, a smanjivanja Th<sub>1</sub> grupe citokina što pomera Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> balans ka dominantnom delovanju imunskih medijatora Th<sub>2</sub> profila (Rappaport et Manji, 2001; Rosenblat et McIntyre, 2016).

U prethodnim, kliničkim, studijama naročito je primećena sposobnost litijuma da dvojako deluje na TNF- $\alpha$ , kako smanjujući njegove nivoe, tako i utičući na njegovo povećanje, čime je dalje regulisana i sekrecija i funkcija sVCAM-1 (Mohamed-Ali et al., 2001; Nassar et Azab 2014). Pored metodoloških, ovo bi bilo još jedno objašnjenje za različite nalaze našeg istraživanja u odnosu na ranije pomenute studije Turan et al. (2014) i Himmerich et al. (2013). Dodatno, molekularni mehanizmi koji posreduju u primećenom antiinflamatornom delovanju valproata vezani su za modulaciju TNF- $\alpha$  i inhibitorni efekat na produkciju NF- $\kappa$ B u humanim glija ćelijama (Ichiyama et al., 2000). Pored litijuma i valproata, istovremeno je nadjeno i da karbamazepin poseduje sposobnost da u in vitro uslovima utiče na funkcije imunskog sistema (Furst et Utrecht, 1995; Gilhus, 1983; Hinze - Selch et al., 2000) što bi u slučaju naše studije logično objasnilo delovanja stabilizatora raspoloženja na nivoe sVCAM-1, bez obzira na pojedinačnu vrstu stabilizatora raspoloženja.

Eksperimentalna istraživanja ukazuju da su neki od mogućih dubljih molekularnih mehanizama koji su zaslužni za korisne efekte stabilizatora raspoloženja averzija ćelijske atrofije, anti-apoptotička svojstva i povećanje neurotrofnih faktora (Chiu et al., 2011; Frey et al., 2006). Međutim, tačni procesi koji bi objasnili ove efekte još uvek nisu dovoljno razjašnjeni (Gupta et al., 2012; Li et al., 2010).

Akutna osetljivost sVCAM-1 na terapiju ukazuje da povećanje sVCAM-1 može biti refleksija anti-apoptotskih procesa potaknutih od strane stabilizatora raspoloženja. Ovi procesi mogu predstavljati početni kompenzatorni mehanizam u odgovoru na hiperprodukciju proinflamatornih medijatora kod bolesnika sa hroničnim BAP, što je u skladu i sa višim nivoima sICAM-1, verifikovanih kod pacijenata sa BAP u našoj studiji. Nivoi sVCAM-1 i sICAM-1 regulisani su od strane molekula koji su direktno uključeni u GSK-3 put i inhibiciju histon-deacetilaze i koji dokazano imaju važno mesto

u inhibiciji pro-apoptotskih signalnih puteva preko primene stabilizatora raspoloženja (Beurel et Jope, 2006; Forgione et Tropepe, 2012).

Delovanje stabilizatora raspoloženja kod obolelih od SCH malo je ispitivano. Pa ipak, neka ispitivanja kod pacijenata koji su pored antipsihotika primali i stabilizatore raspoloženja nalaze da je potvrđen porast TNF- $\alpha$  (Dunjić-Kostić et al., 2013). Iako u saglasnosti sa našim rezultatima vezanim za porast sVCAM-1 u BAP, ovi nalazi se razlikuju od izmena notiranih kod obolelih od SCH. Medjutim, ni imunomodulatorna uloga stabilizatora raspoloženja nije nadjena u BAP u odnosu na njihovo prisustvo/odsustvo, već se odnosi na kombinovanu primenu. Eventualno, slična analiza bi otkrila i njihov identičan uticaj u okviru SCH, ali je u ovoj dijagnostičkoj kategoriji bilo nedovoljno pacijenata na ovoj vrsti terapije, zbog čega međugrupno poredjenje ne bi dovelo do pouzdanih zaključaka, te pitanje delovanja stabilizatora na sVCAM-1 i sICAM-1 kod obolelih od SCH ostaje otvoreno.

U našoj studiji, uključivši reprezentativan klinički uzorak pacijenata na raznorodnoj terapiji stabilizatorima raspoloženja došli smo do rezultata koji ukazuju da je značajno povišenje sVCAM-1 nadjeno kod obolelih na kombinovanoj terapiji ovim lekovima. Kliničke studije koje bi se bavile analizom nivoa adhezionih molekula u odnosu na terapiju stabilizatorima raspoloženja, prema našim saznanjima, u potpunosti nedostaju. Ipak, eksperimentalne studije ukazuju da nije monoterapija nego da je upravo ko-tretman stabilizatorima raspoloženja (najčešće litijumom i valproatom) odgovoran za redukciju prethodno aktiviranih proinflamatornih puteva (Chiu et al., 2011). Akutna primena ovakvih protokola odgovorna je i za stabilizaciju krvno-moždane barijere (Yu et al., 2013), a odskora postoje indicije da se sam proces stabilizacije odvija kroz inhibiciju adhezije monocita i inflamatornih molekula, u kojoj učestvuju upravo molekuli ispitivani u našem istraživanju (Beurel, 2011; Boyko et al., 2015; Ramirez et al., 2010). Medjutim, neophodno je i podvući da je naša studija pratila pacijente u odnosu na monoterapiju i kombinovanu terapiju stabilizatorima raspoloženja, dok detaljnija analiza kombinacija stabilizatora nije pravljena, usled ograničenja vezanih za veličinu uzorka, te je nemoguće špekulisati o uticaju koje vrste stabilizatora raspoloženja ili kombinacije stabilizatora raspoloženja se tačno radi.

Ipak, može se razmatrati da primećena *up*-regulacija sVCAM-1 predstavlja kompenzatornu reakciju na proinflamatorne promene u BAP, što je u skladu ne samo sa nalazima naše studije u vezi sa primenom terapije, već i sa izmenama ovog medijatora opserviranim u okviru akutne epizode i toka bolesti. Samim tim, terapijom indukovana *up*-regulacija adhezionih molekula kao što je sVCAM-1 može biti odgovorna za smanjenje nepovoljnih efekata proinflamatornih imunskih markera (Modabbernia et al., 2013; Mohamed-Ali et al., 2001). Ove uočene promene mogu da ukažu na potencijalno recipročan odnos inflamacije i neurotransmiterskih puteva u BAP, ukazujući ne samo na neurohemijski, već i na imunološku potentnost stabilizatora raspoloženja, a posebno na ulogu sVCAM-1 u neuroprotekciji.

Posledično, razlike u terapijskom delovanju stabilizatora raspoloženja na nivoe sVCAM-1, kod BAP i SCH, pored već opisanih, mogu biti i izraženiji imunski i neurotransmiterski disbalans kod obolelih od SCH. Niži nivoi sVCAM-1 kod ovih pacijenata zbog toga su potencijalni pokazatelj uznapredovalih, funkcionalnih, a verovatno i strukturnih promena kod kojih neuroprotektivno dejstvo stabilizatora nije više moguće.

Značajno je manje nalaza vezanih za dugoročnu primenu terapije stabilizatorima raspoloženja. Za sada se zna da bi u eksperimentalnim uslovima dugoročni tretman stabilizatorima raspoloženja, posebno litijumom, mogao uticati na modulaciju imunskih parametara (Chuang, 2005; Queiroz et Mullen, 1992). Slični nalazi nisu verifikovani u našem kliničkom uzorku, mada su u obzir uzeti ne samo dužina ekspozicije stabilizatorima raspoloženja, već i vrsta stabilizatora, kao i primenjena doza. Ipak, usled heterogenog i nedovoljno poznatog mehanizma dejstva stabilizatora još uvek ne postoje podaci koji bi obezbedili zajedničko sagledavanje njihovog delovanja kroz kumulativne doze, na način na koji je to moguće kod antipsihotika ili antidepresiva. Moguće je da bi uzimanje u obzir zajedničkog, kumulativnog delovanja stabilizatora raspoloženja, bez obzira na vrstu, dovelo do drugačijih rezultata u našem istraživanju, upravo kao u slučaju ekspozicije drugim lekovima sa psihotropnim dejstvom.

Antipsihotici. Slično prethodnim nalazima, akutna, kratkotrajna primena atipičnih antipsihotika, bila je povezana sa sniženjem nivoa sICAM-1 nakon terapije u

BAP, ali ne i kod SCH. Kumulativan uticaj psihofarmaka na niže nivoe sICAM-1, a time i manju akutnu inflamaciju potvrđen je u slučaju duže terapije antipsihoticima, ali u višoj dozi. Interesantno je da je ovakva primena psihofarmaka bila efikasna kada su u pitanju samo određene grupe lekova i to – atipični antipsihotici.

Delovanje antipsihotika na imunske medijatore kod obolelih od BAP najčešće nije evidentirano (Barbosa et al., 2011; Duffy et al., 2012; Su et al. 2002). Sa druge strane, njihova imunomodulatorna uloga značajno češće je vidjena kod obolelih od SCH (Kim et al., 2002; Miller et al., 2011; Tourjman et al., 2012), mada ima studija koje i u ovoj grupi ne notiraju njihov uticaj na imunske medijatore (Akiyama, 1999; Dunjić-Kostić et al., 2013; Lin et al., 2011; Maes et al., 2000; Pollmächer et al., 1997). Istovremeno, mišljenja o tome da li njihovo potencijalno imunomodulatorno dejstvo ide prvenstveno u pravcu supresije ili stimulacije proinflammatorynog odgovora takodje su podeljena (Frommberger et al., 1997; Kim et al., 2002, 2009; Kluge et al., 2009; Lü et al., 2004; Maes et al.; 1997; Pae et al., 2006; Tourjman et al., 2012). Tako većina istraživača smatra da antipsihotici suprimiraju Th<sub>2</sub> imunski odgovor, stimulacijom produkcije medijatora Th<sub>1</sub> profila, mada ima i onih koji smatraju i da je ovaj efekat na Th<sub>2</sub> citokine direktan (Müller et Schwarz, 2004; Pae et al., 2006). Pojedina istraživanja nalaze i supresiju Th<sub>1</sub> citokina kao zaslužnu za imunomodulatorni učinak antipsihotika (Kim et al., 2004b). Međutim, najverovatnije je da je njihova imunomodulatorna uloga posredovana kompleksnijim mehanizmima koji dovode do restitucije fizioloških nivoa imunskih medijatora (Franco et al., 2007), pre nego prostog delovanja na jedan od ova dva sistema.

Imunomodulatorni značaj antipsihotika razmatran je još pedesetih godina prošlog veka, po uvođenju hlorpromazina u terapijsku praksu, a novije eksperimentalne studije svedoče da mehanizmi kojima je ova uloga antipsihotika najčešće posredovana uključuju inhibiciju proinflammatorynih citokina i/ili stimulaciju produkcije antiinflammatorynih citokina (Tourjman et al., 2012).

Ispitivanje uticaja antipsihotika vršeno je i u odnosu na adhezione molekule pa je evidentirano da ova grupa lekova ne deluje ili pak može dovesti do povećanja vrednosti sICAM-1 (Kavzoglu et Hariri, 2013; Meyer et al., 2009; Schwarz et al., 1999), dok su rezultati vezani za uticaj na sVCAM-1 takodje nekonzistentni i nalaze

smanjenje ili nepromenjene vrednosti ovog medijatora (Kavzoglu et Hariri, 2013) kod obolelih od SCH. Na to, nalazi vezani za uticaj antipsihotika na citokine bitne za regulaciju ovih adhezionih molekula takodje su hetoregeni (Drzyzga et al., 2006; Tourjman et al., 2012). Posebno interesantno je da, uprkos značaju ove vrste terapije, povezanost dugoročne primene antipsihotika sa izmenama u nivoima adhezionih molekula kod obolelih od BAP, prema našim saznanjima, nije ranije ispitivana.

Naša studija nalazi upadljivo smanjenje nivoa sICAM-1 kod obolelih od BAP, ali ne i kod SCH, i to isključivo onih na terapiji atipičnim antipsihoticima. Slično ovim rezultatima, druga istraživanja ne nalaze povezanost antipsihotika i ćelijskih adhezionih molekula u celokupnoj populaciji pacijenata sa SCH, ali prave razliku u njihovom imunomodulatornom delovanju u odnosu na stadijum razvoja ove bolesti, dovodeći u vezu *down*-regulaciju sICAM-1 sa dozom antipsihotika, i to isključivo u kasnijim fazama bolesti (Pantović Stefanović et al., 2016), što sa imunomodulatorne tačke gledanja objašnjava kliničku potrebu za povećanjem doze antipsihotika tokom progresije bolesti.

U eksperimentalnim uslovima, evidentirana je i *up*-regulacija oba markera ispitivana u našoj studiji, kada je u pitanju bila terapija atipičnim antipsihoticima, ali ne svim (Aboul-Fotouh et Elgayar, 2013). Ipak, u kliničkim uslovima, porast sICAM-1 primećen je samo na terapiji olanzapinom (Meyer et al., 2009). Iako metodološki vrlo ubedljiva studija Meyer et al. (2009) pri poredjenju je uključila različite doze ispitivanih antipsihotika. Iz detaljne analize saznajemo da su uporedne doze olanzapina bile značajno više u odnosu na ostale ispitivane antipsihotike, kao i da su prevazilazile nivoe terapijskih (Harvey, 2007). Zbog toga je moguće da su u ovom slučaju povišeni nivoi sICAM-1 logično očekivana posledica neželjenih efekata psihofarmaka, pre nego njihovog terapijskog učinka.

Većina istraživanja evidentira i povećanje adhezionih molekula regulatornih citokina, ali i nekih drugih medijatora (Igue et al., 2011; Kluge et al., 2009; Maes et al., 1994; Pollmächer et al., 1996) na terapiji različitim atipičnim antipsihoticima (klozapin, olanzapin, kvetiapin i risperidon). Sa druge strane, studije koje su ispitivale delovanje tipičnih antipsihotika (haloperidol) ne nalaze njihovo imunomodulatorno dejstvo



(Pollmächer et al., 1997), kao ni razliku u imunomodulatornom delovanju između atipičnih i tipičnih antipsihotika (Dunjić-Kostić et al., 2013; Müller et al., 1999).

Heterogenost rezultata prethodno navedenih istraživanja, od kojih se neka slažu sa našim nalazima, posledica je vrste ispitivanih antipsihotika (tipični ili atipični antipsihotici), dužine terapije (mesec do godinu dana), nedavno primenjene terapije (antipsihotici, nekomplijantni pacijenti, drug-naïve pacijenti), stadijuma razvoja bolesti (pacijenti u prvoj epizodi bolesti ili u hroničnim fazama bolesti), kao i metodoloških razlika (in vivo studije na životinjama i humanoј populaciji, in vitro studije) (Aboul-Fotouh et Elgayar, 2013; Barbosa et al., 2011; Duffy et al., 2012; Dunjić-Kostić et al., 2013; Frommberger et al., 1997; Kim et al., 2002, 2009; Kluge et al., 2009; Lü et al., 2004; Maes et al., 1997; Meyer et al., 2009; Pae et al., 2006; Su et al., 2002; Tourjman et al., 2012; Yu et al., 2013).

Uticaj antipsihotika na nivoe imunskih medijatora je kompleksan i postavlja se pitanje o efektu njihove dugoročne primene na imunski status pacijenata u periodu povećane imunske kompromitovanosti (pogoršanje bolesti). Nažalost, važnost dugoročne ekspozicije antipsihoticima kada su u pitanju biološki markeri u egzacerbaciji i stabilizaciji stanja retko je bio od naučnog interesa. Jos manji broj studija bavio se posmatranjem zajedničkog uticaja dužine terapije i primenjene doze leka na ove promene (Husa et al., 2014; Veijola et al., 2014), a nijedna studija nije razmatrala dugoročan uticaj psihofarmaka na nivoe ćelijskih adhezionih molekula.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na to da pored akutne senzitivnosti na atipične antipsihotike, i dugoročna primena ove grupe lekova pokazuje svoj uticaj na nivoe imunskih medijatora. Zanimljivo je da je ovakva povezanost potvrđena u odnosu na dužinu tretmana i opštu primenu antipsihotika bez obzira na vrstu, ali da su pri uzimanju u obzir i primenjene doze preostao samo uticaj atipičnih antipsihotika na sniženje proinflatornog statusa.

Studija Neelamekam et al. (2014) sugerise direktnu korelaciju doze antipsihotika i nivoa IL-6 kod obolelih od SCH. Suprotno ovoj studiji, drugi istraživači nalaze da duža primena antipsihotika dovodi do *down*-regulacije sICAM-1 i redukcije inflamacije (Pantović Stefanović et al., 2016). Ipak, obe studije nisu pravile distinkciju u odnosu na vrstu antipsihotika, a istraživanje Neelamekam et al. (2014) bavilo se samo

kratkotrajnom primenom terapije na malom uzorku, dok su u studiji Pantović Stefanović et al. (2016) korišćene drugačije tablice za konverziju doza antipsihotika u količine hlorpromazina.

Pored kompleksnog uticaja na nivoe imunskih medijatora u egzacerbaciji bolesti, naša studija je primetila i da je na niži nivo proinflammatoryh medijatora u remisiji dejstvo imala samo dužina tretmana, ali ne i doze lekova iz ovih grupa. Razlika u terapijskom efektu dugoročne primene antipsihotika na imunske medijatore u akutnoj fazi i remisiji mogu se nalaziti u različitom proinflammatorym stanju i tome da je za imunski status u remisiji važna „gruba“ imuno regulacija i smanjenje intenziteta epizoda, a ne nužno njihove pojave (što bi bilo postignuto pre komplijansom i dužinom terapije nego dozom). Sa druge strane, za već pomenuto proimunsko stanje, u egzacerbaciji bolesti, bitnija je fina, dugoročna modulacija koja je u velikoj meri posredovana, ne samo skraćanjem epizoda i smanjenjem njihovog intenziteta na dugoročnoj terapiji, već i načinom na koji je ovo postignuto, što potencijalno involvira regulaciju morfološkog tipa na receptorskom nivou.

Iako naša studija nalazi protektivan uticaj dugoročne primene antipsihotika, primenjenih u adekvatnim, terapijskim dozama, postoje istraživanja koja ukazuju na to da bi dugoročna primena antipsihotika mogla doprineti već postojećim neurodegenerativnim promenama kod obolelih (Husa et al., 2014; Veijola et al., 2014). Zbog toga je pri selekciji terapije i njenoj akutnoj primeni, a još više u izboru terapije održavanja, posebno kod BAP, neophodno višeslojno, longitudinalno sagledavanje terapije koje uzima u obzir važnost zasićenosti receptora na regulaciju psihopatoloških fenomena, period potreban za delovanje terapije, dugoročan pozitivan efekat odsustva proinflammatorynog stanja, ali i potencijalne odložene neželjene efekte.

Antidepresivi. Uz kombinovanu terapiju stabilizatorima raspoloženja i atipičnim antipsihoticima i akutna primena antidepresiva dovela je do izmena u pravcu normalizacije imunskih medijatora. Tako je kratkotrajno uzimanje antidepresiva iz grupe SNRI i TCA bilo povezano sa sniženjem nivoa sICAM-1 u BAP. Ponovo je primećen kumulativan uticaj psihofarmaka na niže nivoe sICAM-1 u slučaju duže terapije antidepresivima, u višoj dozi. Važno je istaći da je ovakva longitudinalna

primena antidepresiva bila efikasna kada su u pitanju samo lekovi koji pored serotonergičkog imaju i izraženo dejstvo na druge neurotransmiterske sisteme.

Većina ranijih studija diskutuje antiinflamatorni efekat tretmana antidepresivima, kako u okviru unipolarne, tako i kod bipolarne depresije (Haarman et al., 2014; Hiles et al., 2012; Leonard, 2014; Piletz et al., 2009). Studija Munzer et al. (2013) koja je poredila više antidepresiva i njihov uticaj na citokinski profil obolelih ukazuje na suprotne nalaze analiza dobijenih iz in vivo i in vitro ogleda. I dok je akutna administracija antidepresiva značajno češće ispitivana (Haarman et al., 2014; Hiles et al., 2012; Leonard, 2014; Piletz et al., 2009), mali broj istraživanja bavio se delovanjem dugoročne primene antidepresiva (Hernández et al., 2008) a, prema našim saznanjima, nedostaju ona koja su u ovu analizu uključila ne samo dužinu terapije već i prosečnu primenjenu dozu, kao i distinkciju u odnosu na vrstu leka.

Postoje različiti putevi kojima antidepresivi mogu uticati na imunske medijatore, a za kliničku prezentaciju BAP posebno je važna njihova interakcija sa metabolizmom monoamina dopamina, noradrenalina i serotonina (Martino et al., 2012). Pretpostavlja se da ova grupa lekova deluje ne samo prostim inhibiranjem ponovnog preuzimanja monoaminergičkih neurotransmitera, već i modulacijom proizvodnje citokina (Munzer et al., 2013). Maes et al. (1999) su našli da se ova imunomodulatorna uloga antidepresiva eksprimira na dva načina: ili putem supresije proinflamatornih faktora ili putem povećanja sekrecije antiinflamatornih markera, ali da je za njihovo dejstvo važan ne jedan od ova dva dominantna mehanizma, već pre sposobnost konkomitantne upotrebe oba puta. Poznato je da ćelije koje sekretiraju imunske medijatore poseduju receptore za neurotransmitere, citokine, ćelijske adhezione molekule, a medju njima i noradrenergičke i serotonergičke receptore kao što su  $\beta_2$ , 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>3</sub> i serotoninski transporter, kao i više porodica receptora imunskih medijatora koji su konstitutivno ekspimirani (Witkowska et Borawska, 2004; Martino et al., 2012). Noradrenergički i serotonergički receptori sa druge strane aktiviraju cAMP zavisne puteve koji utiču na sintezu i oslobađanje citokina, ćelijskih adhezionih molekula i proliferaciju ćelija (Martino et al., 2012; Mohamed-Ali et al., 2001; O'Sullivan et al., 2010).

Detaljnije, studije ukazuju da noradrenalin, delovanjem na  $\beta_2$  adrenergičke receptore, pojačava prevagu  $Th_2$  imunskog odgovora supresijom  $Th_1$  imunskih medijatora i *up*-regulacijom molekula  $Th_2$  profila (Elenkov et al., 1999, 2008). Medjutim,  $\beta_2$  adrenergički receptori eksprimirani su na  $Th_1$ , a ne  $Th_2$  ćelijama (Sanders et al., 1997). Tako ovaj monoamin dalje ne utiče direktno na produkciju  $Th_2$  imunskih medijatora, već stimulacijom  $\beta_2$  adrenergičkih receptora na  $Th_1$  ćelijama dovodi do supresije produkcije imunskih medijatora sekretovanih od strane ovih ćelija i posledično prebacivanja  $Th_1/Th_2$  ravnoteže ka  $Th_2$  polarizaciji (Elenkov, 2008). Isti mehanizam je odgovoran za uticaj noradrenalina na smanjenu ekspresiju ICAM-1 na astrocitima (Ballestas et Benveniste, 1997).

Sa druge strane, serotonin deluje suprotno i posreduje u prevagi medijatora  $Th_1$  profila. Medjutim, ova prevaga je dozno zavisna i studije ukazuju da normalni nivoi serotonina indukuju sekreciju proinflamatornih citokina grupe  $Th_1$ , dok u suprafiziološkim dozama lučenje istih imunskih medijatora opada (Hernández et al., 2008; Kubera et al., 2005). Nalazi o delovanju dopamina na produkciju imunskih medijatora su oprečni, ali većina smatra da ovaj neurotransmiter, slično noradrenalinu, na dozno zavisnan način dovodi do polarizacije ka  $Th_2$  imunskom odgovoru (Ilani et al., 2004; Nakano et al., 2009).

Ipak, istraživanja ukazuju i da je delovanje antidepresiva na imunske medijatore mnogo složenije. Zbog toga je često, kod obolelih od mentalnih poremećaja, kako u patološkim stanjima, tako i na terapiji, prisutan mešoviti  $Th_1/Th_2$  imunski odgovor (Martino et al., 2012). Time je delovanje antidepresiva na  $Th_1/Th_2$  ravnotežu neophodno posmatrati imajući u vidu i molekularni kontekst delovanja neurotransmitera, ekspresiju subtipova receptora, dozu neurotransmitera i druge činioce koji posredju u neuro-imunskom odnosu (Levite, 2008). Dodatno je značajno i da antidepresivi menjaju, molekule krucijalno važne za balans  $Th_1$  i  $Th_2$ , te je fina imunomodulacija izvesna ne preko uticaja na  $Th_1$  i  $Th_2$  već posredno, delovanjem na  $Th_3$  sistem odnosno TGF- $\beta$ 1 (Kim et al., 2004, Lee et Kim, 2006).

Studije koje su dalje ispitivale imunomodulatorno dejstvo antidepresiva razlikuju se prema dizajnu i uključuju kako *in vivo* i *in vitro* istraživanja, prate različitu dužinu tretmana, ali najčešće porede više grupa antidepresiva (Hernández et al., 2008;

Kubera et al., 2004; Maes et al., 1999; Munzer et al., 2013; Tousoulis et al., 2009; Xia et al., 1996). U odnosu na vrstu antidepresiva do sada je evidentirana imunomodulatorna uloga lekova iz grupe TCA, SSRI, NaSSA, SNRI što implicira i delovanje imunskih medijatora na najverovatnije više neurotransmiterskih sistema (Di Rosso et al., 2015; Janssen et al., 2010; Martino et al., 2012; Tousoulis et al., 2009).

Istraživanja su se najviše bavila poredjenjem lekova iz grupe SSRI sa antidepresivima koji, pored predominantno serotonergičkog, ispoljavaju i dodatno dejstvo na druge neurotransmiterske sisteme, a najčešće su poredjani TCA i SSRI (Kubera et al., 2004; Maes et al., 1999; Tousoulis et al., 2009; Xia et al., 1996). Štaviše, neke kliničke studije koristile su i kombinacije antidepresiva i antiinflamatornih lekova, sa zanimljivim i korisnim rezultatima (Akhondzadeh et al., 2009; Müller et al., 2006).

Naša studija nalazi smanjenje sICAM-1 nakon akutne terapije TCA i SNRI, ali ne i drugim antidepresivima. Druge, takodje kliničke studije ukazuju na to da lekovi koji ekspimiraju noradrenergički uticaj (TCA i SNRI) poseduju imunomodulatorno dejstvo za razliku od SSRI (Tousoulis et al., 2009), dok je u in vitro uslovima pokazano da TCA imaju čak tri puta veću sposobnost inhibicije pronflamatornih citokina, medju njima i IL-6, u odnosu na SSRI (Xia et al., 1996), što je potkrepljuje i naše nalaze o delovanju antidepresiva na noradrenergički i serotonergički sistem, zajednički.

Ima i istraživanja koja primećuju smanjenje proinflamatornih i povećanje antiinflamatornih imunskih medijatora nakon primene antiderpesiva, bez obzira na mehanizam delovanja leka (Kubera et al., 2004; Maes et al., 1999). Ona govore i da, uprkos tome što to postižu na različit način, i NaSSA i SSRI dovode do povećanja nivoa proinflamatornih citokina, kao i da je ovaj efekat prilično dozno zavisao (Munzer et al., 2013). Bitno je naglasiti da se analiza Munzer et al. (2013) nije bavila ispitivanjem nivoa citokina kod opšte populacije. Ovakav nacrt ograničava odvojenu interpretaciju značaja kliničke slike i antidepresivnog tretmana u citokinskoj aktivnosti, jer je ne samo moguće da bi zdrave osobe mogle imati drugačiji imunski odgovor na uzimanje antidepresiva već bi navedene izmene mogle biti i posledica uticaja prethodno primenjene dugoročne terapije kod bolesnih (Munzer et al., 2013).

Slično nama, i drugi istraživači govore i u prilog delovanja terapije SNRI na citokine koji poseduju sposobnost regulacije nivoa ćelijskih adhezionih molekula. Ipak,

ovaj uticaj verifikovan je samo pri nižim plazma dozama venlafaksina što implicira njegov efekat pre na serotonergički nego noradrenergički sistem (Piletz et al., 2009). Sa druge strane studija Piletz et al. (2009) uključila je mali broj pacijenata, bez razmatranja dugoročnog uticaja antidepresiva na izmene u imunskim medijatorima i koristila je korelacionu analizu što je onemogućilo kontrolu kovarijata koje su potencijalno značajne za ovaj odnos, a što je do detalja analizirano u našem istraživanju. Ipak, kako su oboleli tretirani dozom 150-225mg/die venlafaksina, a uticaj na serumske nivoe imunskih medijatora evidentiran ne u odnosu na primenjenu dozu već na koncentraciju leka u krvi, moguće je i da je specifičan uticaj antidepresiva na imunski sistem primećen kod pacijenata koji su brzi metabolizeri i koji već poseduju biološke predispozicije za drugačiji neuro-imuno-terapijski odgovor (Godoy et al., 2015).

U našem istraživanju evidentirana je povezanost akutne primene upravo SNRI na smanjenje, a zatim i normalizaciju nivoa sICAM-1 kod obolelih od BAP. Međutim, za razliku od prethodnih studija o serotonergičkoj imunomodulaciji venlafaksinom (Piletz et al., 2009), pacijenti tretirani ovim lekom u našoj studiji, bili su na znatno višim dozama koje ukazuju pre na dualno ili čak noradrenergičko i dopaminergičko, a ne serotonergičko imunomodulatorno dejstvo SNRI.

Mali broj istraživanja bavio se ispitivanjem uticaja antidepresiva na nivoe adhezionih molekula, a većinom se radi o animalnim modelima ili in vitro istraživanjima, dok su malobrojne kliničke studije fokusirane na delovanje antidepresiva u okviru unipolarne depresije (Dawood et al., 2016; Saengjaroentham et al., 2015; Shapovalov et al., 2014).

Eksperimentalne studije nalaze da su smanjeni nivoi serotonina povezani sa povećanom ekspresijom VCAM-1 i ICAM-1 u cerebralnom korteksu animalnih modela (Saengjaroentham et al., 2015), dok lekovi iz grupe SSRI takodje povećavaju ekspresiju ICAM-1 na neuronima miševa (Shapovalov et al., 2014). Sa druge strane klinička studija Dawood et al. (2016), kod obolelih od unipolarne depresije ne nalazi uticaj kratkotrajne, akutne primene SSRI na sICAM-1 i sVCAM-1. Istraživanja koja bi se bavila delovanjem antidepresiva na nivoe adhezionih molekula u BAP, prema našim saznanjima, nije bilo. Pored jasnih metodoloških razloga vezanih za razliku u populaciji u odnosu na ispitivanje Dawood et al. (2016), potencijalne razlike u nalazima mogu biti

posledica različite periferne i centralne distribucije adhezionih molekula (Witkowska et Borawska, 2004), ili pak prethodne longitudinalne izloženosti terapiji. Iako je navedena studija ispitivala nivoe noradrenalina kod obolelih, nisu dati podaci koji bi eksplorisali eventualnu vezu adhezionih molekula i ovog neurotransmitera, što bi moglo pružiti znatne dodatne informacije o medjuodnosu imunskog i neurotransmiterskog sistema, ali i dodatno rasvetliti naše nalaze.

Uticaj upravo noradrenalina neobično je značajan za neuroprotektivne, antiinflamatorne procese u CNS-u, a najverovatnije je posredovan inhibicijom inflamatornih medijatora sekretiranih od strane glija ćelija. Takodje, u proinflamatornim uslovima, primena lekova koji inhibiraju ponovno preuzimanje noradrenalina posebno je važna u supresiji ICAM-1 i VCAM-1, u korteksu i hipokampusu. Ovi eksperimentalni rezultati potkrepljuju i naše kliničke, vezane sa supresiju sekrecije sICAM-1 kod obolelih na terapiji TCA i SNRI. Zanimljivo je i da je inhibitorno dejstvo noradrenalina potvrđeno i in vitro ekspozicijom kultura glija ćelija noradrenalinu, ali ne i inhibitorima njegovog ponovnog preuzimanja. Ovo ukazuje da se supresivna akcija NRI odigrava posredstvom povećanja koncentracije noradrenalina, nasuprot njihovoj direktnoj akciji na ćelije glije (O'Sullivan et al., 2010). Medjutim, druge studije nalaze da je antiinflamatorno dejstvo noradrenalina zavisno od kulture ćelija i lokalizacije (Brosnahan et al., 2013). Zbog toga je on verovatno pre modulator imunskog odgovora nego što ima ekskluzivno proinflamatorno i antiinflamatorno dejstvo. Samim tim, nameće se zaključak da su izmenjeni nivoi sVCAM-1 i sICAM-1 u našoj studiji najverovatnije odraz neurotransmiterskog disbalansa, u različitim zonama mozga, kod obolelih od afektivnih i psihotičnih poremećaja, a njegova stabilizacija je samo delimično uspostavljena primenom psihofarmaka.

Medjutim, da li su ove izmene u imunskom sistemu povezane sa terapijskim ili neželjenim efektima antidepresiva još je nepoznato te je kritičko sagledavanje imunomodulatorne uloge antidepresiva neophodno. Istraživanja nalaze da negativno metaboličko delovanje nekih antidepresiva može biti posredovano povećanom produkcijom TNF- $\alpha$  (Hinze-Selch et al., 2000), kao i da antidepresivi sa noradrenergičkom aktivnošću imaju najviši potencijal da izazovu metaboličke abnormalnosti (Medved et al., 2009). No, to je odavno poznato i da su sICAM-1 i

sVCAM-1 molekuli uključeni u endotelnu disfunkciju, metaboličke izmene i povećani kardiovaskularni rizik (Postadzhiyan et al., 2008). Nažalost, studije koje bi procenile povezanost imunskih medijatora u razvoju neželjenih dejstava tokom terapije antidepresivima su malobrojne.

Kako je samo trećina pacijenata bila na terapiji antidepresivima, mi ne isključujemo ni mogućnost da su nalazi naše studije artefakt. Takođe, rezultate drugih studija treba tumačiti sa rezervom jer, iako ubedljivi, oni su bazirani na malim, dijagnostički heterogenim uzorcima, uz odsustvo kontrole psihopatologije i bez poredjenja sa dugoročnom terapijom (Dawood et al., 2016; Munzer et al., 2013; Piletz et al., 2009).

Svakako je interesantno što su longitudinalna i akutna aplikacija antidepresiva dale slične rezultate te da su se kao značajne imunomodulatorne grupe izdvojili lekovi koji, pored serotonergičkog, imaju i značajno dejstvo na druge neurotransmiterske sisteme. Jedina razlika ogleda se u činjenici da, pri analizi dugoročne terapije, SNRI nisu bili vezani za promene imunskih medijatora, iako je evidentirana njihova akutna imunomodulatorna uloga. Jedan od glavnih razloga može biti to što su pacijenti uključeni u naše istraživanje proveli kraće vreme na terapiji SNRI, u odnosu na terapiju drugim antidepresivima, što bi bilo nedovoljno da se eksprimira njihovo dugoročno dejstvo na senzibilnost odgovarajućih receptora i merene biomarkere. Sa druge strane, kumulativno dejstvo antidepresiva koji imaju heterogeniji receptorski profil u odnosu na SNRI mogla je dovesti do drugačijih izmena u biohemijskom profilu pri akutnoj egzacerbaciji, kao stanju povišene inflamacije.

Ipak, pored kompleksnog uticaja na nivoe imunskih medijatora u pogoršanju bolesti, primećeno je da je na niže nivoe sICAM-1, u remisiji, uticaj imala samo dužina tretmana, ali ne i doza primenjenih lekova. Ovo bi značilo da je u fazi kompromitovanog imunskog odgovora za neuroprotekciju neophodna i adekvatna dugoročna senzibilnost/desenzibilnost receptora, dok je u manje provokativnim stanjima za povoljniji imunski status važna samo kontinuirana stimulacija/inhibicija određenih neurotransmiterskih sistema, a time i vrste imunskog odgovora.

Zaključno, iako su evidentirane promene sICAM-1 i sVCAM-1 nakon terapije kod obolelih od SCH, naša studija je našla precizno imunomodulatorno delovanje



psihofarmaka samo u BAP. Istraživanja koja su se bavila neuroimunskom etiopatogenezi BAP govore o dominaciji Th<sub>1</sub> imunskog odgovora (Barbosa et al., 2013), dok druge studije nalaze dominaciju Th<sub>2</sub> odgovora (Brambilla et al., 2014) ili pak aktivaciju oba sistema (Kim et al., 2007). Posebno je u ovoj analizi važno naglasiti da su dominacija Th<sub>2</sub> ili mešoviti odgovor nadjeni kod mlađih pacijenata, u ranim fazama BAP, dok je u kasnijim fazama ovog poremećaja primećeno iscrpljivanje Th<sub>2</sub> imunskog odgovora, smanjenje njegovih medijatora (najčešće IL-6 koji direktno reguliše ekspresiju i produkciju sICAM-1) i pomeranje Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> balansa u pravcu dominacije Th<sub>1</sub> ili mešovitog odgovora (Grande et al., 2014; Kauer-Sant'Anna et al., 2009; Kapczinski et al., 2009; Liu et al., 2004).

Primećeno je i da je ovakav imunski odgovor karakterističan za dugotrajnu, epizodnu aktivaciju Th<sub>2</sub> koja vodi hroničnoj, sistemskoj inflamaciji i metaboličkim i kardiovaskularnim poremećajima kao posledicama Th<sub>1</sub> imunskog odgovora. Takođe, dodatni akutni stresori mogu dovesti do kratkorajne prevage Th<sub>2</sub> imunskog odgovora menjajući tok bolesti i vodeći njenoj daljoj progresiji. Zbog toga serotonin/noradrenalin/dopamin neuromodulatorni balans ima posebno važnu ulogu na primenu lekova koji utiču na Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> ravnotežu. Zato je u bipolarnoj depresiji neophodna primena antidepresiva koji pored serotonergičkog imaju i noradrenergičko ili dopaminergičko dejstvo što im omogućava inhibiciju Th<sub>1</sub> imunskog odgovora (Martino et al., 2012), a u ostalim stanjima pažljivo prilagođena akutna terapija i terapije održavanja. Međutim, imajući u vidu multireceptrosku prirodu mnogih psihofarmaka, kao i važnost ne samo dužine terapije već i primenjene adekvatne doze leka, pre je verovatno da oni ne moduliraju Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> odgovor na apsolutan, već relativan način, dovodeći do ravnoteže prethodnog disbalansa vraćanjem receptorske senzitivnosti na fiziološki nivo (desenzibilnost hipersenzibilnih receptora i obrnuto), za šta je zaslužna akutna, a još više, dugoročna terapija.

Imajući u vidu stalnu promenu imunske dinamike kod obolelih tokom razvoja bolesti, kada je u vidu trajna upotreba terapije, važno je naglasiti i da, iako je naša studija dala rezultate u prilog njene dugoročne primene u cilju smanjenja proinflamatornih procesa i neuroprotekcije, moguće je da bi putem adaptivnih, kontraregulatornih mehanizama, njena kontinuirana upotreba dovela do

neurodegeneracije, a ne neuroprotekcije. Zbog toga je neophodno imati u vidu da je primena psihofarmaka svakako dozno zavisna, ali kontinuirana samo u smislu potrebe za rezolucijom određene simptomatologije, ali ne nužno i u periodu eutimije kada su u pitanju antipsihotici i antidepresivi.

Ograničenja u istraživanju. Ovo istraživanje neophodno je sagledati kroz prednosti, ali i potencijalna ograničenja koja mogu uticati na rezultate i njihovu dalju interpretaciju. Smatramo da je najvažnija limitacija ovog istraživanja činjenica da period praćenja nije bio dug, što je onemogućilo u punoj meri longitudinalno sagledavanje bolesti. Ipak, imajući u vidu da je navedeno istraživanje prevazišlo limitacije prethodnih studija koje su uključile manji broj ispitanika ili ispitanike u samo jednoj fazi bolesti, bez kontrole kovarijata (Turan et al., 2014; Thomas et al., 2004; Schwarz et al., 2000), smatramo da navedena studija pruža dodatne, nove informacije vezane za ulogu adhezivnih molekula u etiopatogenezi i toku BAP i SCH.

Važno je naglasiti da je jedna od najvećih prednosti aktuelnog istraživanja naturalistički, klinički uzorak, čime je postignuta značajna validnost rezultata ne samo u strogo istraživačkom već i u aplikativnom, kliničkom smislu. Kao posebna prednost istraživanja ističe se i analiza uticaja psihofarmaka na nivoe ispitivanih imunskih medijatora. Sama analiza sprovedena je ne samo kao kod većine ovih istraživanja u odnosu na akutnu primenu psihofarmaka, već je dodatno analizirana kumulativna, dugoročna ekspozicija različitim vrstama ovih lekova psihofarmaka.

Drugo, detaljnijoj analizi kontinualne/kategorijske prirode psihotičnih i afektivnih poremećaja dodatno bi doprinelo i uključivanje drugih dijagnostičkih grupa pacijenata koje dele etiopatogenetske sličnosti sa shizofrenijom i bipolarnim afektivnim poremećajem. Ipak, imajući u vidu da nema studija koje su prethodno analizirale nivoe adhezivnih molekula poredeći ove dijagnostičke kategorije, kao i da su analizirani klinički činioci vezani ne samo za akutnu epizodu, već i tok bolesti, a posebno kumulativan uticaj psihofarmaka, mišljenja smo da iako bi dodavanje ovih grupa

ispitanika obogatilo istraživanje, ono ne bi konceptualno doprinelo samim rezultatima ili njihovoj diskusiji.

Ipak, mišljenja smo i da bi uključivanje drugih biohemijskih parametara koji mogu biti regulatorni ili kontraregulatorni za ispitivane adhezione molekule svakako dodatno pomoglo rasvetljavanju kaskade biohemijskih promena koje se nalaze u osnovi psihotičnih i afektivnih poremećaja.

Predlog mera. Savremena nozologija psihotičnih i afektivnih poremećaja daje samo kategorijski okvir ovim oboljenjima i zanemaruje njihovu vremenski zavisnu, longitudinalnu patoplastičnost.

Neuroimunski procesi ukazuju da su mehanizmi koji dovode do neuroinflamacije, apoptoze i disrupcije tkiva verovatno zajednički za oba poremećaja, dok su procesi koji dovode do neuroprotekcije i restitucije neuralne homeostaze bolje očuvani kod BAP i da je na njih moguće delovati u većoj meri. Vrlo je verovatno i da se oba procesa nalaze pod kontrolom hereditarnih i sredinskih faktora od kojih posebno značajnu ulogu ima kumulativna, longitudinalna ekspozicija pojedinim činiocima (izloženost simptomima, dugoročna komplijansa). Ovo, u nozološkom smislu, ukazuje na delimično zajedničku biološku osnovu između psihotičnih i afektivnih poremećaja, ali i longitudinalne izmene u inflamatornom statusu obolelih. Zbog toga smatramo da je sagledavanje BAP i SCH neophodno, kako kroz neurobiološke determinante, tako i psihopatologiju, ali uz distinkciju između ova dva poremećaja kada su u pitanju faktori vezani za progresiju bolesti, terapiju i terapijski odgovor.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Koncentracija sICAM-1 u serumu obolelih od BAP i SCH je bila statistički značajno viša u odnosu na zdrave ispitanike u akutnoj fazi bolesti. U fazi remisije statistički značajno povećanje je i dalje bilo prisutno u obolelih od SCH dok je u obolelih od BAP došlo do normalizacije koncentracije ovog ćelijskog adhezionog molekula u odnosu na zdrave ispitanike.
2. Koncentracija sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP i SCH je bila statistički značajno niža u odnosu na zdrave ispitanike i u akutnoj fazi i u fazi remisije bolesti.
3. Koncentracije sICAM-1 u serumu se ne razlikuju izmedju obolelih od BAP i SCH ni u akutnoj fazi ni u fazi remisije bolesti.
4. Koncentracije sVCAM-1 u serumu su statistički značajno više u obolelih od BAP u odnosu na obolele od SCH, i u akutnoj fazi i u fazi remisije bolesti.
5. Serumska koncentracija sICAM-1 nije pokazala značajnu povezanost sa parametrima aktuelne epizode ni parametrima toka bolesti kod obolelih od BAP, dok su kod obolelih od SCH zapažene više serumske koncentracije sICAM-1 kod pacijenata sa trajanjem bolesti preko 10 godina u odnosu na grupe pacijenta sa kraćim trajanjem bolesti.
6. Koncentracija sVCAM-1 u serumu je pokazala značajnu korelaciju sa parametrima aktuelne epizode kod obolelih od BAP. Zapažena je značajna negativna korelacija sa intenzitetom simptoma manije i značajna pozitivna korelacija sa intenzitetom simptoma depresije u akutnoj fazi bolesti. Takođe koncentracija sVCAM-1 bila je značajno niža kod obolelih od BAP u akutnoj epizodi manije u odnosu na obolele u akutnoj epizodi depresije.
7. Koncentracija sVCAM-1 u serumu obolelih od BAP u akutnoj fazi bolesti je bila povezana sa parametrima toka bolesti i značajno je inverzno korelirala sa dužinom trajanja maničnih simptoma tokom života, kao i težinom bolesti. Takođe je koncentracija sVCAM-1 bila značajno niža kod obolelih od BAP sa

predominantnim maničnim polaritetom u odnosu na pacijente sa jednakim ili depresivnim polaritetom bolesti.

8. Primena viših doza antipsihotika, kao i primena antidepresiva iz grupe SNRI i TCA u cilju terapije aktuelne epizode bila je povezana sa nižim koncentracijama sICAM-1 u serumu u fazi remisije BAP.
9. Primene kombinovane terapije stabilizatorima raspoloženja u cilju terapije aktuelne epizode bila je povezana je sa višim serumskim koncentracijama sVCAM-1 u remisiji obolelih od BAP.
10. Longitudinalna, kumulativna primena psihofarmaka je bila povezana samo sa koncentracijom sICAM-1 u serumu obolelih od BAP. Niže koncentracije sICAM-1 su primećene u akutnoj fazi u slučaju duže terapije atipičnim antipsihoticima i antidepresivima primenjenim u višoj dozi. U fazi remisije BAP primećeno je da su niži nivoi sICAM-1 bili povezani samo sa dužinom tretmana, a ne i sa dozom lekova.
11. Pri sagledavanju ukupnog uzorka obolelih (BAP i SCH) zapaženo je da je sniženje sVCAM-1 u akutnoj fazi bolesti povezano sa psihotičnom, pozitivnom simptomatologijom, praćenom kognitivnim oštećenjem u kontinualno sagledanim simptomima, kao i jačom tendencijom ka pripadnosti spektru shizofrenih nasuprot afektivnih poremećaja.
12. Prisustvo psihotične simptomatologije je medijator u prediktorskom dejstvu koncentracije sVCAM-1 u serumu na tendenciju ka pripadnosti određenoj dijagnostičkoj kategoriji, a njegova uloga može biti potencirana moderatorskom ulogom herediteta na afektivne poremećaje.

## 7. LITERATURA

1. Aboul-Fotouh S, Elgayar N. Atypical antipsychotics such as risperidone, but not paliperidone, worsen vascular endothelial function via upregulation of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91(12):1119-26.
2. Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord* 2005;85(1-2):231-9.
3. Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res* 1999;37:97–106.
4. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Nasehi AA, Ghoreishi A, Salehi B, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety* 2009;26(7):607-11.
5. Akabaliev VH, Sivkov ST, Mantarkov MY. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord* 2014;16(6):633-41.
6. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. New York, London. Garland Science; 2002.
7. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
8. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
9. Amsterdam JD, Maislin G, Hooper MB. Suppression of herpes simplexvirus infection with oral lithium carbonate – a possible antiviral activity. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1070–1075.
10. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 2010;67(3):255-62.

11. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 2007;190:189-91.
12. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord* 2005; 84:149-157.
13. Aplin A, Howe A, Julian RL. Cell adhesion molecules, signal transduction and cell growth. *Curr Opin Cell Biol* 1999 ;11(6):737-44.
14. Arango-Lievano M, Lambert WM, Bath KG, Garabedian MJ, Chao MV, Jeanneteau F. Neurotrophic-priming of glucocorticoid receptor signaling is essential for neuronal plasticity to stress and antidepressant treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(51):15737-42.
15. Avramopoulos D, Pearce BD, McGrath J, Wolyniec P, Wang R, Eckart N, et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder: a genome wide study for interactions with genetic variation. *PLoS One* 2015;10(3):e0116696.
16. Bhugra D. The Global Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine* 2005;2(5):e151.
17. Ballesta ME, Benveniste ENJ. Elevation of cyclic AMP levels in astrocytes antagonizes cytokine-induced adhesion molecule expression. *Neurochem* 1997;69:1438-48.
18. Barbosa IG, Rocha NP, Bauer ME, de Miranda AS, Huguet RB, Reis HJ, et al. Chemokines in bipolar disorder: trait or state? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263(2):159-65.
19. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261(2):139-43.
20. Bauer MS, Simon GE, Ludman E, Unützer J. 'Bipolarity' in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry* 2005;187:87-8.
21. Bellivier F, Geoffroy PA, Scott J, Schurhoff F, Leboyer M, Etain B. Biomarkers of bipolar disorder: specific or shared with schizophrenia? *Front Biosci (Elite Ed)* 2013;5:845-63.

22. Beneke M, Rasmus W. Clinical Global Impressions: some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25:171–76.
23. Benes FM, Matzilevich D, Burke RE, Walsh J. The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2006;11(3):241-51.
24. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ : British Medical Journal* 2000;321(7258):424.
25. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(3):804-17.
26. Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). *Trends in immunology* 2010;31(1):24.
27. Beurel E, Jope RS. The Paradoxical Pro- and Anti-apoptotic Actions of GSK3 in the Intrinsic and Extrinsic Apoptosis Signaling Pathways. *Prog. Neurobiology* 2006;79:173–89.
28. Beurel E. Regulation by glycogen synthase kinase-3 of inflammation and Tcells in CNS diseases. *Front Mol Neurosci* 2011;4:1-10.
29. Blüml S, Binder NB, Niederreiter B, Polzer K, Hayer S, Tauber S et al. Antiinflammatory effects of tumor necrosis factor on hematopoietic cells in a murine model of erosive arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1608–19.
30. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, Djukic Dejanovic S, Bankovic D, Arsenijevic N, et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *J Psychiatr Res* 2012;46(11):1421-6.
31. Boyko M, Nassar A, Kaplanski J, Zlotnik A, Sharon-Granit Y, Azab AN. Effects of Acute Lithium Treatment on Brain Levels of Inflammatory Mediators in Poststroke Rats. *Biomed Res Int* 2015:916234.
32. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318(1):121-34.



33. Brambilla P, Bellani M, Isola M, Bergami A, Marinelli V, Dusi N, et al. Increased M1/decreased M2 signature and signs of Th1/Th2 shift in chronic patients with bipolar disorder, but not in those with schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2014;4(7):e406.
34. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol* 2005;76:99–125.
35. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;116(3):214-7.
36. Brosnahan AJ, Vulchanova L, Witta SR, Dai Y, Jones BJ, Brown DR. Norepinephrine potentiates proinflammatory responses of human vaginal epithelial cells. *J Neuroimmunol* 2013;259(1-2):8-16.
37. Buckley PF, Gowans A, Sebastian CS, Pathiraja A, Brimeyer A, Stirewalt E. The boundaries of schizophrenia: Overlap with bipolar disorders. *Curr Psychos Ther Rep* 2004; 2(2): 49-56
38. Bulbul F, Virrit O, Alpak G, Unal A, Bulut M, Kaya MC, et al. Are oxidative stress markers useful to distinguish schizoaffective disorder from schizophrenia and bipolar disorder? *Acta Neuropsychiatr* 2014;26(2):120-4.
39. Bullard DC, Hu X, Schoeb TR, Collins RG, Beaudet AL, Barnum SR. Intercellular adhesion molecule-1 expression is required on multiple cell types for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2007; 178:851-7.
40. Burmeister M, McInnis, MG, Zollner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet* 2008;9(7):527–40.
41. Cassano GB, Mantua V, Fagiolini A. Bipolar spectrum: just broadening or an integration between categories and dimensions? *World Psychiatry* 2011;10(3):192-3.
42. Carvalho AF, McIntyre RS, Dimelis D, Gonda X, Berk M, Nunes-Neto PR, Cha DS, et al. Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2014;163:56-64.
43. Carter RA, Wicks IP. Vascular cell adhesion molecule 1 (CD106): a multifaceted regulator of joint inflammation. *Arthritis Rheum* 2001;44(5):985-94.

44. Chen SL, Lee SY, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Wang TY, et al. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 3:51:99-104.
45. Chertoff M, Di Paolo N, Schoeneberg A, Depino A, Ferrari C, Wurst W, et al. Neuroprotective and neurodegenerative effects of the chronic expression of tumor necrosis factor  $\alpha$  in the nigrostriatal dopaminergic circuit of adult mice. *Exp Neurol* 2011;227(2):237-51.
46. Chiu CT, Liu G, Leeds P, Chuang DM. Combined treatment with the mood stabilizers lithium and valproate produces multiple beneficial effects in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Neuropsychopharmacol* 2011;36(12):2406-21.
47. Choy KH, Dean O, Berk M, Bush AI, van den BM. Effects of N-acetyl-cysteine treatment on glutathione depletion and a short-term spatial memory deficit in 2-cyclohexene-1-one-treated rats. *Eur J Pharmacol* 2010;649:224-8.
48. Chuang DM. The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1053:195-204.
49. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995;9:899-909.
50. Colpo GD, Leffa DD, Köhler CA, Kapczinski F, Quevedo J, Carvalho AF. Is bipolar disorder associated with accelerating aging? A meta-analysis of telomere length studies. *J Affect Disord* 2015;186:241-8.
51. Corvin AP. Neuronal cell adhesion genes: Key players in risk for schizophrenia, bipolar disorder and other neurodevelopmental brain disorders? *Cell Adh Migr* 2010;4(4):511-4.
52. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013;381:1654-62.
53. Dacquino C, De Rossi P, Spalletta G. Schizophrenia and bipolar disorder: The road from similarities and clinical heterogeneity to neurobiological types. *Clin Chim Acta* 2015;449:49-59.
54. Dalva MB, McClelland AC, Kayser MS. Cell adhesion molecules: signalling functions at the synapse. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(3):206-20.

55. Damjanović A. O dusi i telu : o odnosima duhovnog i telesnog. Beograd. Službeni glasnik; 2012.
56. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust NZJ Psychiatry* 2014;48:512-29.
57. Dawood T, Barton DA, Lambert EA, Eikelis N, Lambert GW. Examining Endothelial Function and Platelet Reactivity in Patients with Depression before and after SSRI Therapy. *Front Psychiatry* 2016;7:18.
58. Dean K, Murray RM. Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7(1):69-80.
59. Dean OM, van den Buuse M, Bush AI, Copolov DL, Ng F, Dodd S, et al. A role for glutathione in the pathophysiology of bipolar disorder and schizophrenia? Animal models and relevance to clinical practice. *Curr Med Chem* 2009;16(23):2965-76.
60. Demjaha A, MacCabe JH, Murray RM. How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2012;38(2): 209-14.
61. De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des* 2012;18(4):486-94.
62. Dimopoulos N, Piperi C, Salonicioti A, Mitsonis C, Liappas I, Lea RW, et al. Elevation of plasma concentration of adhesion molecules in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:965-71.
63. Dinčić E, Jovičić A, Magdić B, Popović P, Dordević D, Raičević R. The blood-brain barrier. *Vojnosanit Pregl* 2002;59(6):633-41.
64. Di Rosso ME, Palumbo ML, Genaro AM. Immunomodulatory effects of fluoxetine: A new potential pharmacological action for a classic antidepressant drug? *Pharmacol Res.* 2015 Nov 28. pii: S1043-6618(15)00279-0.
65. Dityatev AI, Dityateva G, Sytnyk V, Delling M, Toni N, Nikonenko I, et al. Polysialylated neural cell adhesion molecule promotes remodeling and formation of hippocampal synapses. *J Neurosci* 2004;24(42):9372-82.

66. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127(2):136-44.
67. Droogan AG, McMillan SA, Douglas JP, Hawkins SA. Serum and cerebrospinal fluid levels of soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: predominant intrathecal release of vascular cell adhesion molecule-1. *J Neuroimmunol* 1996;64(2):185-91.
68. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen Lv, Beumer W, Versnel MA, et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10(1):59-76.
69. Drzyzga L, Obuchowicz E, Marcinowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun* 2006;20(6):532-45.
70. Duffy A, Lewitzka U, Doucette S, Andreazza A, Grof P. Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Early Interv Psychiatry* 2012; 6:128-37.
71. Dunjić-Kostić B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, Radonjic NV, Pantovic M, Damjanovic A, et al. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2013;25(1):55-61.
72. Durany N, Michel T, Zöchling R, Boissl KW, Cruz-Sánchez FF, Riederer P, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res* 2001;52(1-2):79-86.
73. Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int* 2008;52(1-2):40-51.
74. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(9):359-68.
75. Elvsåshagen T, Vera E, Bøen E, Bratlie J, Andreassen OA, Josefsen D, et al. The load of short telomeres is increased and associated with lifetime number of depressive episodes in bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2011;135(1-3):43-50.

76. Engelhardt B, Vestweber D, Hallmann R, Schulz M. E- and P-selectin are not involved in the recruitment of inflammatory cells across the bloodbrain barrier in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood* 1997;90:4459–72.
77. Etzioni A. Adhesion Molecules-Their Role in Health and Disease. *Pediatric Res* 1996;39:191–8.
78. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1993; 87:225–30.
79. Figiel I. Pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  as a neuroprotective agent in the brain. *Acta Neurobiol Exp* 2008;68: 526-534.
80. Forgione N, Tropepe V. Toll-like signaling and the cytokine IL-6 regulate histone deacetylase dependent neuronal survival. *PLoS One* 2012;7(7):e41033.
81. Franco R, Pacheco R, Lluís C, Ahern GP, O'Connell PJ. The emergence of neurotransmitters as immune modulators. *Trends Immunol* 2007;28(9):400-7.
82. Frey BN, Valvassori SS, Reus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:326-332.
83. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fräulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:228–33.
84. Furst SM, Uetrecht JP. The effect of carbamazepine and its reactive metabolite, 9-acridine carboxaldehyde, on immune cell function in vitro. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:445–52.
85. Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007;420(1):45-8.
86. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011a;14(1):123-30.

87. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Yatham LN, Young LT. Prefrontal cortex glutathione S-transferase levels in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011b;14(8):1069-74.
88. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993;14:506–12.
89. Gilhus NE. The in vitro effect of phenytoin and carbamazepine on subpopulations of human blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 1983;5:283–8.
90. Giagtzoglou N, Ly CV, Bellen HJ. Cell adhesion, the backbone of the synapse: "vertebrate" and "invertebrate" perspectives. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009;1(4):a003079.
91. Gimenez MA, Sim JE, Russell JH. TNFR1-dependent VCAM-1 expression by astrocytes exposes the CNS to destructive inflammation. *J Neuroimmunol* 2004;151(1-2):116-25.
92. Giovannoni G, Miller DH, Losseff NA, Sailer M, Lewellyn-Smith N, Thompson AJ, et al. Serum inflammatory markers and clinical/MRI markers of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248:487-95.
93. Godoy AL, Rocha A, Souza CD, Lanchote VL. Pharmacokinetics of venlafaxine enantiomers and their metabolites in psoriasis patients. *J Clin Pharmacol*. 2015 Sep 1. doi: 10.1002/jcph.630. [Epub ahead of print]
94. 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 Feb 23. doi: 10.1038/mp.2016.3. [Epub ahead of print]
95. González-Pinto A, Mosquera F, Palomino A, Alberich S, Gutiérrez A, Haidar K, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25(4):241-5.
96. Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, Ciebiada M, Loba J. Serum Soluble Adhesion Molecules and Markers of Systemic Inflammation in Elderly

Diabetic Patients with Mild Cognitive Impairment and Depressive Symptoms. *Biomed Res Int* 2015;2015:826180.

97. Graham KA, Cho H, Brownley KA, Harp JB. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res* 2008; 101:287-94.

98. Grande I, Magalhães PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129(6):437-44.

99. Guloksuz S, Altinbas K, Aktas Cetin E, Kenis G, Bilgic Gazioglu S, Deniz G, et al. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *J Affect Disord* 2012;143(1-3):148-52.

100. Gu Z, Imai F, Kim IJ, Fujita H, Katayama Ki, et al. Expression of the immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules in the developing spinal cord and dorsal root ganglion. *PLoS One* 2015;10(3):e0121550.

101. Gupta A, Schulze TG, Nagarajan V, Akula N, Corona W, Jiang XY, et al. Interaction networks of lithium and valproate molecular targets reveal a striking enrichment of apoptosis functional clusters and neurotrophinsignaling. *Pharmacogenomics J* 2012;12:328-41.

102. Haarman BCM, Riemersma-Van der Lek RF, Burger H, Netkova M, Drexhage RC, Bootsman F, et al. Relationship between clinical features and inflammation-related monocyte gene expression in bipolar disorder – towards a better understanding of psychoimmunological interactions. *Bipolar Disord* 2014;16:137–50.

103. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc T* 2007;35:1147–50.

104. Hanson DR, Gottesman II. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatoryvascular synthesis. *BMC Med Genet* 2005;(6):7.

105. Halaris A. Inflammation, heart disease, and depression. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15(10):400.

106. Hall RCW. Global Assessment of Functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 1995; 36:267-75.

107. Harvey PD. Cognitive Outcomes in the CATIE Schizophrenia Trial: Why do they seem different from previous results? *Psychiatry (Edmont)* 2007;4(9):20-3.

108. Hasselbach HC. Idiopathic myelofibrosis – an update with particular reference to clinical aspects and prognosis. *Int J Clin Lab Res* 1993; 23:124–38.
109. Haukoos JS, Lewis RJ. Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with "difficult" distributions. *Acad Emerg Med* 2005;12(4):360-5.
110. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2015;180:179-84.
111. Hayes AF. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*. Guilford Publications:US, 2013).
112. Hynes RO. Cell adhesion: old and new questions. *Trends Cell Biol* 1999;9(12):M33-7.
113. Hernández ME, Mendieta D, Martínez-Fong D, Loría F, Moreno J, Estrada I, et al. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(12):917-24.
114. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. 2012. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 42:2015-26.
115. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro. *Psychiatr Res* 2013;47:1751-9.
116. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kühn M, Uhr M, Haack M, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2000;23(1):13-9.
117. Homrich M, Gotthard I, Wobst H, Diestel S. Cell Adhesion Molecules and Ubiquitination-Functions and Significance. *Biology (Basel)* 2015;5(1).pii: E1.
118. Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I et al. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2011;45 (12):1608–16.



119. Hope S, Hoseth E, Dieset I, Mørch RH, Aas M, Aukrust P, et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophr Res* 2015;165(2-3):188-94.
120. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T. Cytokines differentially regulate ICAM-1 and VCAM-1 expression on human gingival fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 2006;144:494-502.
121. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J, Haapea M, Murray GK, Barnett J, et al. Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia - An observational 9-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014;158(1-3):134-41.
122. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. *Brain Res* 2000; 857: 246-51.
123. Igue R, Potvin S, Bah R, Stip E, Bouchard RH, Lipp O, et al. Soluble interleukin-2 receptor levels correlated with positive symptoms during quetiapine treatment in schizophrenia-spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1695-8.
124. International Schizophrenia Consortium (ISC); Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
125. Isacke CM, Horton MA. The Adhesion Molecule. *Facts Book*. London: Academic Press; 2000.
126. Jacamo R, Chen Y, Wang Z, Ma W, Zhang M, Spaeth EL, et al. Reciprocal leukemia-stroma VCAM-1/VLA-4-dependent activation of NF-κB mediates chemoresistance. *Blood* 2014;123(17):2691-702.
127. Jahnke A, Johnson JP. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) is synergistically activated by TNF-alpha and IFN-gamma responsive sites. *Immunobiology* 1995;193:305-14.
128. Jander S, Heidenreich F, Stoll G. Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases. *Neurology* 1993;43:1809-13.

129. Janssen DG, Caniato RN, Verster JC, Baune BT. A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Hum Psychopharmacol* 2010;25(3):201-15.
130. Jašović Gašić M, Lečić Toševski D (ur). *Psihijatrija-udžbenik za studente medicine*. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 2007.
131. Jope RS, Roh MS. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in Psychiatric Diseases and Therapeutic Interventions. *Curr Drug Targets* 2006;7(11):1421-34.
132. Joshi YB, Praticò D. Lipid Peroxidation in Psychiatric Illness: Overview of Clinical Evidence. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:828702.
133. Juliano RL. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: functions of integrins, cadherins, selectins, and immunoglobulin-superfamily members. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:283-323.
134. Jurisic V, Bumbasirevic V, Konjevic G, Djuricic B, Spuzic I. TNF- $\alpha$  induces changes in LDH isotype profile following triggering of apoptosis in PBL of non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Hematol* 2003;83:84-91.
135. Jurisic V, Srdic-Rajic T, Konjevic G, Bogdanovic G, Colic M. TNF- $\alpha$  induced apoptosis is accompanied with rapid CD30 and slower CD45 shedding from K-562 cells. *J Membr Biol* 2011;239:115-22.
136. Kameny Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, et al. Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2013;4(1):19
137. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(8):1366-71.
138. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12(4):447-58.
139. Kavzoglu SO, Hariri AG. Intracellular adhesion molecule (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and E-selectin levels in first episode schizophrenic patients. *Bulletin Clin Psychopharmacol* 2013;23:205-14.

140. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
141. Kemp DE, Gao K, Chan PK, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord* 2010;12(4):404-13.
142. Kerrigan JJ, McGill JT, Davies JA, Andrews L, Sandy JR. The role of cell adhesion molecules in craniofacial development. *J R Coll Surg Edinb* 1998;43(4):223-9.
143. Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearlson G, Thaker G, Seidman LJ, et al. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res* 2011;133(1-3):250-4.
144. Kim YK, Myint AM, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. Cytokine changes and tryptophan metabolites in medication-naïve and medication-free schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 2009;59:123–29.
145. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;104(1-3):91-5.
146. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee SW, Leonard BE, et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiatry Res* 2004a;129(3):267-72.
147. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004b;28(7):1129-34.
148. Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002;7(10):1107-14.
149. Kluge M, Schuld A, Schacht A, Himmerich H, Dalal MA, Wehmeier PM, et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(1):118-28.
150. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D. On the role of tumor necrosis factor and receptors in models of multiorgan failure, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Immunol Rev* 1999;169:175–94.

151. Kostrzewa RM, Segura-Aguilar J. Novel mechanisms and approaches in the study of neurodegeneration and neuroprotection. a review. *Neurotox Res* 2003;5(6):375-83.
152. Krönig H, Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Moller HJ, Ackenheil M, et al. ICAM G241A polymorphism and soluble ICAM-1 serum levels: evidence for an active immune process in schizophrenia. *Neuroimmunomodulation* 2005;12(1):54-9.
153. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Kajta M, Basta-Kaim A, Scharpe S et al. Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int Immunopharmacol* 2004; 4:185-92.
154. Kubera M, Maes M, Kenis G, Kim YK, Lasoń W. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Psychiatry Res* 2005;134(3):251-8.
155. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33(3):268–74.
156. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ;32(7):1677-81.
157. Ilani T, Strous RD, Fuchs S. Dopaminergic regulation of immune cells via D3 dopamine receptor: a pathway mediated by activated T cells. *FASEB J* 2004;18(13):1600-2.
158. Larochelle C, Alvarez JI, Prat A. How do immune cells overcome the bloodbrain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett* 2011; 585:3770-80.
159. Leal MC, Casabona JC, Puntel M, Pitossi FJ. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ : reliable targets for protective therapies in Parkinson's disease? *Front Cell Neurosci* 2013;29:53.
160. Lee SJ, Benveniste EN. Adhesion molecule expression and regulation on cells of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 1999;98(2):77–88.

161. Lee KM, Kim YK. The role of IL-12 and TGF-beta1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int Immunopharmacol* 2006;6(8):1298-304.
162. Leite RT, Nogueira Sde O, do Nascimento JP, de Lima LS, da Nóbrega TB, Virgínio Mda S, et al. The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts. *Neural Plast* 2015;2015:434127.
163. Leonard BE. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:261-7.
164. Leshchyns'ka I, Sytnyk V. Reciprocal Interactions between Cell Adhesion Molecules of the Immunoglobulin Superfamily and the Cytoskeleton in Neurons. *Front Cell Dev Biol* 2016;4:9.
165. Levite M. Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8(4):460-71.
166. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005;79: 231-8.
167. Lewczuk P, Reiber H, Tumani H. Intercellular adhesion molecule-1 in cerebrospinal fluid--the evaluation of blood-derived and brain-derived fractions in neurological diseases. *J Neuroimmunol* 1998; 87:156-61.
168. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373(9659):234-9.
169. Lin CC, Chang CM, Chang PY, Huang TL. Increased interleukin-6 level in Taiwanese schizophrenic patients. *Chang Gung Med J* 2011;34:375-81.
170. Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH, Penninx BW, Révész D, Verhoeven JE, et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:333-64.
171. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol* 2004;150(1-2):116-22.
172. Li X, Jope RS. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2143-54.

173. Lou J, Dayer JM, Grau GE, Burger D. Direct cell/cell contact with stimulated T lymphocytes induces the expression of cell adhesion molecules and cytokines by human brain microvascular endothelial cells. *Eur J Immunol* 1996; 26(12): 3107–13.
174. Lynch DF, Hassen W, Clements MA, Schellhammer PF, Wright GL. Serum levels of endothelial and neural cell adhesion molecules in prostate cancer. *Prostate* 1997;32:214–20.
175. Lü LX, Guo SQ, Chen W, Li Q, Cheng J, Guo JH. Effect of clozapine and risperidone on serum cytokine levels in patients with first-episode paranoid schizophrenia. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004;24:1251–4.
176. Mader JT, Shirtliff M, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25:1303–9.
177. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura G, Pioli R, Boin F, et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:119–24.
178. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995;29(2):141-52.
179. Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;26:221–25.
180. Maes M, Meltzer HY, Bosman E. Immune-inflammatory makers in schizophrenia: Comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:349-51.
181. Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, et al. A nested populationbased case-control study on peripheral inflammation markers and brain-derived neurotrophic factor in early-stage mood disorders. Istanbul: Presented at the 5th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders; 2012.
182. Maier W, Höfgen B, Zobel A, Rietschel M. Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder: overlapping inheritance or discrete genotypes? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(3):159-66.

183. Maier W, Zobel A, Wagner M. Schizophrenia and Bipolar Disorder: Differences and Overlaps. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19(2):165-70.
184. Maness PF, Schachner M. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily: signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nat Neurosci* 2007;10(1):19-26.
185. Marneros A, Akiskal H (ur.). *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge: University Press; 2007.
186. Mansour H, Chowdari K, Fathi W, Elassy M, Ibrahim I, Wood J, et al. Does telomere length mediate associations between inbreeding and increased risk for bipolar I disorder and schizophrenia? *Psychiatry Res* 2011;188(1):129-32.
187. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-83.
188. Martinez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Alberich S, Diaz FJ, Garcia-Bueno B, Rodriguez-Jimenez R, et al. BDNF and NGF Signalling in Early Phases of Psychosis: Relationship With Inflammation and Response to Antipsychotics After 1 Year. *Schizophr Bull* 2016;42(1):142-51.
189. Martino M, Rocchi G, Escelsior A, Fornaro M. Immunomodulation Mechanism of Antidepressants: Interactions between Serotonin/Norepinephrine Balance and Th1/Th2 Balance. *Curr Neuropharmacol* 2012;10(2):97-123.
190. Martinotti G, Di Iorio G, Marini S, Ricci V, De Berardis D, Di Giannantonio M. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26(3):347-56.
191. Maser JD, Akiskal HS. Spectrum concepts in major mental disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25(4):11-3.
192. McGorry PD, Jackson HJ. *The recognition and management of early psychosis: a preventive approach*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
193. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The 'close-in' or ultra highrisk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull* 2003; 29:771-90.

194. McGorry PD. Early intervention in psychotic disorders: beyond debate to solving problems. *Br J Psychiatry* 2005; 48:s108–s110.
195. Medved V, Jovanović N, Knapić VP. The comorbidity of diabetes mellitus and psychiatric disorders. *Psychiatr Danub* 2009;21(4):585-8.
196. Meeker RB, Williams K, Killebrew DA, Hudson LC. Cell trafficking through the choroid plexus. *Cell Adh Migr* 2012;6(5):390-6.
197. Mégarbane B, Marchal P, Marfaing-Koka A, Belliard O, Jacobs F, Chary I, et al. Increased diffusion of soluble adhesion molecules in meningitis, severe sepsis and systemic inflammatory response without neurological infection is associated with intrathecal shedding in cases of meningitis. *Intensive Care Med* 2004;30(5):867-74.
198. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241.
199. Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Biol Psychiatry* 2009;66(11):1013-22.
200. Miguel-Hidalgo JJ, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Dieter L, Konick L, et al. Vascular and extravascular immunoreactivity for intercellular adhesion molecule 1 in the orbitofrontal cortex of subjects with major depression: age-dependent changes. *J Affect Disord* 2011;132: 422-31.
201. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry* 2011;70(7):663-71.
202. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-41.
203. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 2013;74:15-25.
204. Mohamed-Ali V, Armstrong L, Clarke D, Bolton CH, Pinkney JH. Evidence for the regulation of levels of plasma adhesion molecules by proinflammatory cytokines and their soluble receptors in type 1 diabetes. *J Intern Med* 2001;250(5):415-21.



205. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
206. Müller N, Riedel M, Hadjamu M, Schwarz MJ, Ackenheil M, Gruber R. Increase in expression of adhesion molecule receptors on T helper cells during antipsychotic treatment and relationship to blood-brain barrier permeability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(4):634-6.
207. Müller N, Schwarz MJ. Role of the cytokine network in major Psychoses. *Advances in Molecular and Cell Biology* 2004; 31:999–1031.
208. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006;11(7):680-4.
209. Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *European Respiratory Journal* 1998;12:716–38.
210. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013;144:16-27.
211. Munzer A, Sack U, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, Bartsch S, et al. Impact of Antidepressants on Cytokine Production of Depressed Patients in Vitro. *Toxins* 2013;5:2227-40.
212. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;48:277-86.
213. Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, Tanaka Y, Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol* 2009;21(6):645-54.
214. Nassar A, Azab AN. Effects of lithium on inflammation. *ACS Chem Neurosci* 2014;5(6):451-8.
215. Neelamekam S, Nurjono M, Lee J. Regulation of Interleukin-6 and Leptin in Schizophrenia Patients: A Preliminary Analysis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2014;12(3):209-14.

216. Neijts M, van Dongen J, Kluft C, Boomsma DI, Willemsen G, de Geus EJ. Genetic architecture of the pro-inflammatory state in an extended twin-family design. *Twin Res Hum Genet* 2103;16(5):931–40.
217. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006;90(2-3):263-7.
218. O'Dushlaine C, Kenny E, Heron E, Donohoe G, Gill M, Morris D; International Schizophrenia Consortium, Corvin A. Molecular pathways involved in neuronal cell adhesion and membrane scaffolding contribute to schizophrenia and bipolar disorder susceptibility. *Mol Psychiatry* 2011;16:286-92.
219. O'Sullivan JB, Ryan KM, Harkin A, Connor TJ. Noradrenaline reuptake inhibitors inhibit expression of chemokines IP-10 and RANTES and cell adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 in the CNS following a systemic inflammatory challenge. *J Neuroimmunol* 2010; 220(1-2):34-42.
220. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962;10:799–812.
221. Pae CU, Yoon CH, Kim TS, Kim JJ, Park SH, Lee CU, et al. Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines. *Int Immunopharmacol* 2006;6:666–71.
222. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain- derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacol* 1998;37:1553–61.
223. Pantović Stefanović MP, Petronijević N, Dunjić-Kostić B, Velimirović M, Nikolić T, Jurišić V, et al. Role of sICAM-1 and sVCAM-1 as biomarkers in early and late stages of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016;73:45-52.
224. Park SH, Park-Min KH, Chen J, Hu X, Ivashkiv LB. Tumor necrosis factor induces GSK3 kinase-mediated cross-tolerance to endotoxin in macrophages. *Nat Immunol* 2011;12:607-15.
225. Pawelczyk T, Szymanska B, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Pawelczyk A. Telomere length in blood cells is related to the chronicity, severity, and recurrence rate of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1493-503.
226. Pearlson GD. Etiologic, phenomenologic, and endophenotypic overlap of schizophrenia and bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:251-81.

227. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanicity during upbringing and bipolar affective disorders in Denmark. *Bipolar Disord* 2006;8:242–7.
228. Pedrini M, Massuda R, Fries GR, de Bittencourt Pasquali MA, Schnorr CE, Moreira, JC, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *J Psychiatr Res* 2012;46:819-24.
229. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(1):19-28.
230. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Ransohoff RM, Trapp BD. VCAM-1-Positive Microglia Target Oligodendrocytes at the Border of Multiple Sclerosis Lesions. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2002;61(6):539-546.
231. Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006;1(3):223-36.
232. Pillai A. Decreased expression of Sprouty2 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder: a correlation with BDNF expression. *PLoS ONE* 2008;3:e1784.
233. Piletz JE, Halaris A, Iqbal O, Hoppensteadt D, Fareed J, Zhu H, et al. Pro-inflammatory biomarkers in depression: treatment with venlafaxine. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4):313-23.
234. Polho GB, De-Paula VJ, Cardillo G, dos Santos B, Kerr DS. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;165(2-3):195-200.
235. Pollmächer T, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Schuld A, Mullington J. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154(12):1763-5.
236. Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effect of clozapine on plasma cytokine and soluble cyto-kine receptor Levels. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16:403-9.

237. Postadzhiyan AS, Tzontcheva AV, Kehayov I, Finkov B. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponinT and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2008;41:126-33.
238. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol. Psychiatry* 2008;63(8):801–8.
239. Queiroz ML, Mullen PW. Effects of sodium valproate on the immune response. *Int J Immunopharmacol* 1992;14:1133–37.
240. Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002;4(2):105–16.
241. Ramirez SH, Fan S, Zhang M, Papugani A, Reichenbach N, Dykstra H, Mercer AJ, Tuma RF, Persidsky Y. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) Decreases Inflammatory Responses in Brain Endothelial Cells. *Am J Pathology* 2010;176(2): 881-92.
242. Ramirez SH, Fan S, Dykstra H, Rom S, Mercer A, Reichenbach NL, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  promotes tight junction stability in brain endothelial cells by half-life extension of occludin and claudin-5. *PLoS One* 2013;8(2):e55972.
243. Rappaport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 217-24.
244. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of Mental Illness in Offspring of Parents With Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Family High-Risk Studies. *Schizophr Bull* 2014;40(1):28-38.
245. Reed DM. On the pathologic changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hospital Reports* 1902; 10:133–96.
246. Rentzos M1, Michalopoulou M, Nikolaou C, Cambouri C, Rombos A, Dimitrakopoulos A, et al. The role of soluble intercellular adhesion molecules in neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci* 2005; 228:129-35.

247. Rieckmann P, Nunke K, Burchhardt M, Albrecht M, Ulrich M, Felgenhauer K. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in cerebrospinal fluid: an indicator for the inflammatory impairment of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Neuroimmunol* 1993;47:133–40.
248. Roebuck KA, Finnegan A. Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J Leukoc Biol* 1999;66:876-88.
249. Rom S, Fan S, Reichenbach N, Dykstra H, Ramirez SH, Persidsky Y. Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Inhibition Prevents Monocyte Migration across Brain Endothelial Cells via Rac1-GTPase Suppression and Down-Regulation of Active Integrin Conformation. *Am J Pathol* 2012;181(4):1414–25.
250. Rose DM, Cardarelli PM, Cobb RR, Ginsberg MH. Soluble VCAM-1 binding to  $\alpha$ 4 integrins is cell-type specific and activation dependent and is disrupted during apoptosis in T cells. *Blood* 2000;95:602-9.
251. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am* 2016;39(1):125-37.
252. Rossi B, Angiari S, Zenaro E, Budui SL, Constantin G. Vascular inflammation in central nervous system diseases: adhesion receptors controlling leukocyte-endothelial interactions. *J Leukoc Biol* 2011;89(4):539-56.
253. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:159–64.
254. Sachs GS. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: Integration of measurement and management. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004;110:7-17.
255. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins; 2014
256. Saengjaroentham C, Supornsilpchai W, Ji-Au W, Srikiatkachorn A, Maneesri-le Grand S. Serotonin depletion can enhance the cerebrovascular responses induced by cortical spreading depression via the nitric oxide pathway. *Int J Neurosci* 2015;125(2):130-9.
257. Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS, Kasproicz DJ, Fuchs BA, Street NE. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol* 1997;158(9):4200-10.

258. Schmid RS, Maness PF. L1 and NCAM adhesion molecules as signaling coreceptors in neuronal migration and process outgrowth. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:245–50.
259. Schwarz MJ, Riedel M, Ackenheil M, Müller N. Decreased levels of soluble intercellular adhesion Molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 2000; 47(1):29-33.
260. Schwartz MA, Schaller MD, Ginsberg MH. Integrins: emerging paradigms of signal transduction. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:549-99.
261. Schwarz MJ, Riedel M, Ackenheil M, Müller N. Levels of soluble adhesion molecules in schizophrenia: relation to psychopathology. In: Müller, N. (Ed.), *Psychiatry, Psychoimmunology, and Viruses Key Topics in Brain Research*. Springer, Vienna: 1999, pp. 121-30.
262. Schulze TG, Akula N, Breuer R, Steele J, Nalls MA, Singleton AB, et al. Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2014;15(3):200-8
263. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. 2000;58(3):215-21.
264. Seller Z. Cellular adhesion and adhesion molecules. *Turk J Biol*. 2001;25:1-15.
265. Semaan HB, Gurbel PA, Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD, et al. The effect of chronic azithromycin therapy on soluble endothelium-derived adhesion molecules in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:533-7.
266. Semeniken KR, Dudás B. Chapter 8. Bipolar Disorder: Diagnosis, Neuroanatomical and Biochemical Background. In: M Juruena (ur.). *Clinical, Research and Treatment Approaches to Affective Disorders*. DOI: 10.5772/33467. Dostupno: <http://www.intechopen.com/books/clinical-research-and-treatment-approaches-to-affective-disorders/bipolar-disorder-diagnosis-neuroanatomical-and-biochemical-background>

267. Severino Gama C, Kunz M, Magalhaes PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35:70-4.
268. Shapovalov Y, Zettel M, Spielman SC, Amico-Ruvio SA, Kelly EA, Sipe GO, et al. Fluoxetine modulates breast cancer metastasis to the brain in a murine model. *BMC Cancer* 2014;14:598.
269. Siris SG, Bench C. Depression and schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (ur.). *Schizophrenia*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd; 2003.
270. Soczynska JK, Kennedy SH, Goldstein BI, Lachowski A, Woldeyohannes HO, McIntyre RS. The effect of tumor necrosis factor antagonists on mood and mental health-associated quality of life: novel hypothesis-driven treatments for bipolar depression? *Neurotoxicology* 2009;30:497–521.
271. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 $\beta$  in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36(2):114–8.
272. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006;6(4):318-28.
273. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159 (11):1841–7.
274. Su KP, Leu SJ, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SY. Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission. *J Affect Disord* 2002;71:205–9.
275. Suvisaari J, Mantere O. Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review. *Infect Disord Drug Targets* 2013;13(1):59-70.
276. Svetska zdravstvena organizacija (SZO). *Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1992.
277. Swift-Scanlan T, Coughlin JM, Lan TH, Potash JB, Ingersoll RG, Depaulo R Jr, et al. Characterization of CTG/CAG repeats on chromosome 18: a study of bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2005;15:91-99.

278. Tamminga CA, Pearlson G, Keshavan M, Sweeney J, Clementz B, Thaker G. Bipolar and schizophrenia network for intermediate phenotypes: outcomes across the psychosis continuum. *Schizophr Bull* 2014;40 Suppl 2:S131-7.
279. Tang T, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD, Mayadas TN. Cytokine-induced meningitis is dramatically attenuated in mice deficient in endothelial selectins. *J Clin Invest* 1996;97:2485–90.
280. Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, Davis S, O'Brien JT. Cell adhesion molecule expression in the dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in major depression in the elderly. *Br J Psychiatry* 2002;181:129-34.
281. Thomas AJ, Davis S, Ferrier IN, Kalaria RN, O'Brien JT. Elevation of cell adhesion molecule immunoreactivity in the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55(6):652-5.
282. Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, Woodward SA, Ballard C, Oakley A, et al. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1682-4.
283. Thomas AJ, Perry R, Kalaria RN, Oakley A, McMeekin W, O'Brien JT. Neuropathological evidence for ischemia in the white matter of the dorsolateral prefrontal cortex in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(1):7-13.
284. Torrey EF. Epidemiological comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999;39(2):101-6; discussion 159-60.
285. Tourjman V, Koué MÈ, Kouassi E, Potvin S. Immunomodulatory effects of antipsychotics on inflammatory mediators: a review. *Adv Biosci Biotechnol* 2012;3:551–65.
286. Tousoulis D, Drolas A, Antoniadou C, Vasiliadou C, Marinou K, Latsios G, et al. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels. *Int J Cardiol* 2009;134(2):238-43.
287. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244–79.



288. Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012;136(1-2):110-6.
289. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord* 2001;64(2-3):185-93.
290. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2003;170:429-33.
291. Tunca Z, Kıvrıcık Akdede B, Özerdem A, Alkın T, Polat S, Ceylan D, et al. Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) support between mania and schizophrenia: a comparative study in four major psychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2015;30(2):198-204.
292. Turan C, Kesebir S, Süner O. Are ICAM, VCAM and E-selectin levels different in first manic episode and subsequent remission? *J Affect Disord* 2014;163:76-80.
293. Vawter MP. Dysregulation of the neural cell adhesion molecule and neuropsychiatric disorders. *Eur J Pharmacol* 2000;405(1-3):385-95.
294. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jääskeläinen E, Miettunen J, Kyllönen M, et al. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS One* 2014;9(7):e101689.
295. Vidović B, Milovanović S, Dorđević B, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, Ivanišević J, et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2014;26(3):205-13.
296. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011;19(2):279-85.
297. Vitale G, Mansueto S, Gambino G, Mocciaro C, La Russa C, Mansueto P, et al. Differential up-regulation of circulating soluble selectins and endothelial adhesion molecules in Sicilian patients with Boutonneuse fever. *Clin Exp Immunol* 1999;117(2):304-8.

298. Wai Wong C, Dye DE, Coombe DR. The role of immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules in cancer metastasis. *Int J Cell Biol* 2012;2012:340296.
299. Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009;11(5):523-9.
300. Wakabayashi Y, Uchida S, Funato H, Matsubara T, Watanuki T, Otsuki K, et al. State-dependent changes in the expression levels of NCAM-140 and L1 in the peripheral blood cells of bipolar disorders, but not in the major depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(5):1199-205.
301. Wilson R, Fraser WD, McKillop JH, Smith J, O'Reilly DS, Thomson JA. The in vitro effects of lithium on the immune system. *Autoimmunity* 1989;4:109–14.
302. Whalen MJ, Doughty LA, Carlos TM, Wisniewski SR, Kochanek PM, Carcillo JA. Intercellular adhesion molecule- 1 and vascular cell adhesion molecule- 1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ. *Crit Care Med* 2000;28:2600–7.
303. Whittle S, Allen NB, Lubman DI, Yücel M. The neurobiological basis of temperament: towards a better understanding of psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(4):511-25.
304. Witkowska AM, Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *Eur Cytokine Netw* 2004;15:91-8.
305. Witvrouw M, Schmit JC, Van Remoortel B, Daelemans D, Esté JA, Vandamme AM, et al. Cell type-dependent effect of sodium valproate on human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *AIDA Res Hum Retroviruses* 1997;13:187–92.
306. Wu Y, Cai D. Study of the effect of lithium on lymphokine- activated killer cell activity and its antitumor growth. *Proc Soc Exp Biol Medical* 1992; 201:284–8.
307. Wysokiński A. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in depressed patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 2015;7:1-5.
308. Xia Z, DePierre JW, Nässberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology* 1996;34(1):27-37.

309. Yu B, Becnel J, Zerfaoui M, Rohatgi R, Boulares AH, Nichols CD. Serotonin 5-hydroxytryptamine(2A) receptor activation suppresses tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced inflammation with extraordinary potency. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;327(2):316-23.
310. Yu F, Wang Z, Tanaka M, Chiu CT, Leeds P, Zhang Y, et al. Posttrauma cotreatment with lithium and valproate: reduction of lesion volume, attenuation of blood-brain barrier disruption, and improvement in motor coordination in mice with traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2013;119(3):766-73.
311. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity, and Sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
312. Zakharova M, Ziegler HK. Paradoxical anti-inflammatory actions of TNF- $\alpha$ : inhibition of IL-12 and IL-23 via TNF receptor 1 in macrophages and dendritic cells. *J Immunol* 2005;175:5024-33.

## BIOGRAFIJA AUTORA

Maja M. Pantović Stefanović rođena je 1983.god. u Kragujevcu. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu upisala je školske 2002/2003. god., a diplomirala 2008. god. sa prosečnom ocenom 9,88. Tokom osnovnih studija, kao stipendista TEMPUS programa završila je III, IV i V godinu studija na Fakultetu za medicinu i hirurgiju Univerziteta u Udinama (*Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Udine*). Bila je i stipendista *Goethe Institut*-a i *Freie Universität*-a u Berlinu. Specijalističke studije iz Psihijatrije upisala je 2011. god. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a doktorske studije iz Neuronauka 2013. god., na istom fakultetu.

Dobitnik je nagrade Evropske psihijatrijske asocijacije (*European Psychaitric Association – EPA*) namenjene mladim psihijatrima kao i stipendije Evropskog koledža za neuropsihofarmakologiju (*European College of Neuropsychopharmacology – ECNP*) namenjene naučnom usavršavanju iz oblasti bipolarnog afektivnog poremećaja u okviru koje je boravila u laboratoriji Prof. Dr Eduarda Viete, na Institutu za neuronauke, *Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic*, Univerziteta u Barseloni, Španija.

Dr Pantović Stefanović je član radnih grupa za istraživanja pri Evropskoj federaciji mladih psihijatara (*Research Group of the European Federation of Psychiatric Trainees – EFPT*) i pri Komitetu mladih psihijatara Evropske psihijatrijske asocijacije (*Task Force on Research of the European Psychiatric Association- Early Career Psychiatrists’ Committee – EPA ECPC*). Učestvovala je u nekoliko naučno-istraživačkih projekata, autor ili koautor je preko 80 naučno-istraživačkih bibliografskih jedinica, od kojih 9 pripadaju radovima indeksiranim u časopisima *Current Contents* baze podataka.

Klinički rad u psihijatriji započela je 2008. god. na Klinici za psihijatriju Kliničkog Centra Srbije, gde i danas radi. Govori engleski, italijanski i nemački jezik.

**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisani-a Maja Pantović Stefanović

broj upisa HH 05-13

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

Nivoi međućelijskog adhezionog molekula-1 i vaskularnog ćelijskog molekula-1 u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 12.04.2016

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maja Pantović', is written over a horizontal line. A long, sweeping flourish extends from the bottom of the signature.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Maja Pantović Stefanović

Broj upisa HH 05-13

Studijski program Neuronauke

Naslov rada Nivoi međjućelijskog adhezionog molekula-1 i vaskularnog ćelijskog molekula-1 u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije

Mentor Doc. dr Maja Ivković

Potpisani Maja Pantović Stefanović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 12.04.2016

Potpis doktoranda

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maja', is written over a horizontal line. A vertical line extends downwards from the left side of the signature.

**Prilog 3.**

**Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Nivoi međućelijskog adhezionog molekula-1 i vaskularnog ćelijskog molekula-1 u serumu obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i shizofrenije

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- ☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 12.04.2016

**Potpis doktoranda**

